

TRABAJOS ORIGINALES

Enfermedad de Crohn metastásica

Metastatic Crohn's disease

Florencia Dauria¹, Eugenia Miraglia¹, Camila Anabel Ramallo², Victoria Micaela Pieretti³, Paula Bonaura³ y María Roxana Maradeo⁴

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) presenta manifestaciones extraintestinales en aproximadamente un 25% de los casos. El compromiso cutáneo es el segundo en frecuencia luego del articular.

La enfermedad de Crohn metastásica (ECM) es la manifestación específica menos frecuente y de causa desconocida. Presenta un leve predominio en las edades tempranas y en el sexo femenino. Clínicamente

se caracteriza por un gran polimorfismo lesional, por lo que evoca múltiples diagnósticos diferenciales. Se describen dos casos atendidos en nuestro Servicio.

Palabras clave: enfermedad de Crohn metastásica, manifestaciones cutáneas de enfermedad de Crohn.

Dermatol Argent. 2023;29(3): 120-124

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) has extraintestinal manifestations in approximately 25% of cases. Skin involvement is the second most frequent after the joints.

metastatic Crohn's disease (MCD) is the least frequent specific manifestation and its cause is unknown. It presents a slight predominance in early ages and in the female gender. Clinically, it is characterized

by presenting a large clinical polymorphism, which evokes multiple differential diagnoses. Two of the cases treated in our Service are described.

Key words: metastatic Crohn's disease, cutaneous manifestations of Crohn's disease.

Dermatol Argent. 2023;29(3): 120-124

¹ Médica de Planta

² Médica Jefa de Residentes

³ Médica Residente de 4° año

⁴ Médica Jefa del Servicio

Servicio de Dermatología, HIGA San Martín, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Florencia Dauria

E-mail: florencia_dauria@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 6/7/2023

Fecha de trabajo aceptado: 22/11/2023

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad que engloba principalmente a la enfermedad de Crohn (EC) y a la colitis ulcerosa (CU)^{1,2}.

Aproximadamente un 36% de los pacientes con EII presentan manifestaciones extraintestinales, que hasta en un 25% de los casos pueden preceder al diagnóstico en 3 a 8 años^{3,4}. El compromiso cutáneo es el segundo en fre-

cuencia y representa un 20% en los pacientes con CU y desde un 22 a un 75% en EC^{3,5,6}. Estas afecciones pueden clasificarse de acuerdo a su fisiopatogenia en específicas, reactivas, asociadas e inducidas por el tratamiento⁷. La EC metastásica (ECM) se incluye en el primer grupo, y se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes en áreas de piel no contiguas al tracto gastrointestinal^{8,9}.

SERIE DE CASOS

Caso clínico 1

Una mujer de 41 años, con antecedentes personales de enfermedad de Crohn, presentaba compromiso colónico y perianal estenosante con actividad severa, por lo que requirió múltiples intervenciones quirúrgicas y actual tratamiento con infliximab con poca adherencia al mismo. Fue derivada del Servicio de Gastroenterología por presentar lesiones cutáneas de un año de evolución.

Al examen físico se evidenciaban lesiones ulceradas de fondo granulante y dolorosas, en región inguinal bilateral (Foto 1) y periumbilical (Foto 2). La de mayor tamaño medía 6 x 2 cm aproximadamente y se localizaba en la región inguinal izquierda. A su vez, presentaba lesiones de similares características en contigüidad

con el tracto digestivo, en la zona perianal y la zona periostomal. Concomitantemente se evidenciaba, en la región perianal, una lesión tumoral de espectro vegetante, con morfología “en orejas de elefante” (Foto 3). Al interrogatorio, la paciente refirió no haber recibido infliximab durante los 3 meses previos.

La histopatología informó, en epidermis, presencia de acantosis regular con elongación de redes de crestas e hiperqueratosis con paraqueratosis focal, y vacuolización de la capa basal con abundantes neutrófilos. En dermis, se observó edema papilar con polimorfonucleares y formación de granulomas no caseificantes. Estos hallazgos fueron compatibles con ECM (Foto 4).

Se decidió reiniciar tratamiento con infliximab 5 mg/kg mensual, asociado con corticoides tópicos, con buena respuesta clínica luego de 2 meses de instaurada la terapéutica (Foto 5).



FOTO 1: Úlcera en pliegue inguinal izquierdo.



FOTO 2: Lesión ulcerada en región umbilical.



FOTO 3: Repliegue cutáneo (*skin tags*) en región perianal.

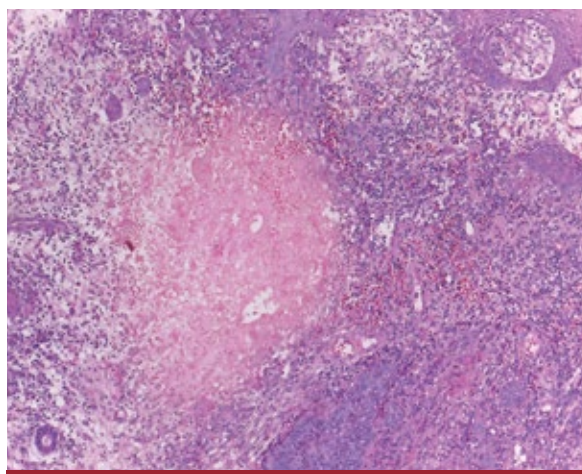


FOTO 4: En dermis se observaron granulomas no caseificantes (HyE, 100X).



FOTO 5: Respuesta favorable a los 2 meses de tratamiento.



FOTO 6: Úlcera en pliegue inguinal izquierdo.

Caso clínico 2

Varón de 23 años, con antecedentes personales de enfermedad de Crohn con compromiso ileocolónico y actividad severa, por lo que requirió proctocolectomía con ileostomía. Se encontraba en tratamiento con infliximab y metotrexato vía oral. Fue derivado del Servicio de Gastroenterología por presentar lesiones cutáneas de un año de evolución.

Al examen físico se evidenciaban dos úlceras de fondo granulante, dolorosas, en región inguinal bilateral, la de mayor tamaño medía 3 x 1 cm (Foto 6). A

su vez, se evidenciaban lesiones de similares características en la zona perianal, asociadas a repliegue cutáneo.

La histopatología evidenció hiperqueratosis con paraqueratosis focal, y en dermis se observó edema papilar con polimorfonucleares y formación de granulomas no caseificantes. Estos hallazgos fueron compatibles con ECM.

Se disminuyó el intervalo de dosis de infliximab y se indicó metotrexato 25 mg por semana de forma subcutánea, asociado con corticoides tópicos. El paciente no acudió a los controles posteriores.

Específicas • Contiguas • A distancia del TGI	Fisuras, abscesos, fistulas, úlceras anales, <i>skin tags</i> Enfermedad de Crohn metastásica
Reactivas	Pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, pioestomatitis vegetante, síndrome de dermatosis-artritis asociado al intestino, úlceras orales, síndrome de absceso aséptico
Asociadas	Eritema nodoso, aftas orales, psoriasis, vitiligo, vasculitis y epidermólisis ampollar adquirida
Inducidas por el tratamiento (anti-TNF)	Reacciones en el sitio de inyección, reacción paradójica psoriasiforme, lesiones lupus-like, vasculitis e infecciones cutáneas, entre otras

Tabla: Clasificación de manifestaciones cutáneas en EI.

COMENTARIOS

Las manifestaciones cutáneas de la EC pueden clasificarse según su fisiopatogenia en específicas, reactivas, asociadas e inducidas por el tratamiento (Tabla)^{7, 10}.

Las lesiones específicas son aquellas que poseen la misma histopatología que la EII subyacente y ocurren únicamente en la EC. Incluye lesiones debidas a la extensión directa de la enfermedad desde el intestino (pe-

rianal, periostomal y orofacial) y lesiones a distancia, es decir, sin contigüidad con el tracto gastrointestinal, denominadas ECM⁷. Algunos autores consideran que el término metastásico no es el adecuado, ya que las lesiones no se deben a la invasión desde el intestino y prefieren llamarla “enfermedad de Crohn no contigua”⁴.

La ECM es una enfermedad inusual, descrita por

primera vez por Parks en 1965. Es la manifestación cutánea menos frecuente, con una incidencia aproximada del 0,5 al 1%. Presenta un leve predominio en el sexo femenino, entre la segunda y cuarta década de la vida^{5,9,11}.

Se desconoce la patogenia de la ECM. Se postulan dos teorías. Una de ellas propone que las lesiones se deben a una respuesta granulomatosa a antígenos desconocidos del tracto gastrointestinal, transportados por el torrente sanguíneo y depositados en la piel¹⁰. La segunda sugiere un cuadro de vasculitis granulomatosa secundario a una reacción de hipersensibilidad de tipo IV mediada por linfocitos T entre antígenos desconocidos y antígenos cutáneos. El *Mycobacterium paratuberculosis* podría ser el responsable antigénico de esta entidad^{11,12}.

La ECM se caracteriza por un gran polimorfismo clínico, que consiste en la presencia de lesiones cutáneas inespecíficas como nódulos indurados, abscesos, placas eritematosas, pápulas liquenoides o úlceras, que generalmente son indoloras^{5,10}. Pueden ser únicas o múltiples, y localizarse en cualquier área cutánea sin contigüidad con el tracto gastrointestinal. Sin embargo, las ubicaciones más frecuentes son las extremidades inferiores, el tronco y los genitales. Esta última localización ocurre con mayor prevalencia en la edad pediátrica y puede manifestarse como úlceras, edema y fisuras. De manera menos habitual, se observan lesiones símil condilomas, pliegues cutáneos (*skin tags*) o linfedema aislado, con compromiso de los labios menores y mayores, el clítoris, el escroto o el pene⁹. Dada la frecuencia del compromiso genital, varios autores clasifican a la ECM como genital y extragenital¹¹.

A su vez, se describe una predilección por los pliegues cutáneos como submamario, abdominal, inguinal y retroauricular. En esta localización, la forma clínica más frecuente es la ulcerada, como los dos casos estudiados^{5,9,12}.

La relación entre la actividad de la EII y esta entidad es controvertida. Saéz Lázaro *et al.* consideran que no existe asociación^{5,12}. En nuestros casos coincidió con actividad intestinal severa.

Al no tener la ECM una forma clínica característica, se sugiere que en todo paciente con antecedentes de EC, particularmente con compromiso colónico y lesiones cutáneas persistentes, se realice un estudio histopatológico^{5,11}.

Los hallazgos anatomopatológicos son similares a lo encontrado en la EC intestinal. Se caracteriza por presentar un infiltrado inflamatorio crónico con formación de granulomas desnudos no caseificantes com-

puestos por histiocitos, células gigantes multinucleadas tipo Langhans o cuerpo extraño ubicado en dermis papilar y con compromiso ocasional del tejido celular subcutáneo. Estos granulomas generalmente se ubican de manera perivascular y pueden asociarse a vasculitis de pequeño y mediano vaso^{11,12,13}. Se cree que la disposición alrededor de los vasos puede estar dada porque la ECM es el resultado del depósito de inmunocomplejos o de antígenos circulantes en la piel¹⁰.

La ECM posee múltiples diagnósticos diferenciales que dependerán de la forma clínica y la localización. En primer lugar, se debe diferenciar de las manifestaciones cutáneas reactivas como pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, y las asociadas como el eritema nodoso. Otras patologías que deben tenerse en cuenta son: la hidradenitis supurativa, el intertrigo micótico, la erisipela y la granulomatosis de Wegener⁹. Desde el punto de vista histopatológico, se debe incluir a la sarcoidosis, las enfermedades producidas por micobacterias y las micosis profundas^{5,11}. Es por ello que un estudio completo debe contemplar la toma de muestras para cultivos¹¹.

La ECM no posee protocolos de tratamiento bien establecidos, ya que no se han realizado ensayos clínicos, sino solo pequeñas series e informe de casos^{5,12}.

Los glucocorticoides se consideran una terapéutica de primera línea. Se recomienda utilizar la dosis más baja que induzca la remisión, generalmente 0,5 mg/kg de prednisona, seguida de una disminución gradual para prevenir la recaída de la enfermedad^{11,12}.

El metronidazol oral se indica generalmente cuando fallan los glucocorticoides.

Los inhibidores del TNF-alfa, como el adalimumab e infliximab, se han utilizado con éxito en casos de ECM refractaria a las terapias tradicionales¹¹. Tal es el caso de Saéz *et al.*, quienes presentaron una paciente con EC de larga evolución, en tratamiento con adalimumab, que desarrolló una ECM con compromiso de pliegues y que respondió tras intensificar el tratamiento con el mismo anti-TNF⁵, hecho similar a lo ocurrido con nuestro primer caso.

En casos refractarios se puede indicar la extirpación quirúrgica intestinal, aunque no necesariamente mejora la ECM, ya que las lesiones cutáneas y la enfermedad gastrointestinal tienen diferentes cursos clínicos¹¹.

La ECM es una rara manifestación de la EC cuyo diagnóstico debe sospecharse en cualquier paciente con antecedentes de EC que posea lesiones cutáneas persistentes no contiguas al tracto gastrointestinal. Siempre requiere confirmación histológica debido al gran polimorfismo lesional.

BIBLIOGRAFÍA

- Zaballos DP, Martín AM, Salsench-Serrano E, Lafuente-Urrez F, et al. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Medicina General*. 2002; 42:188-197.
- Mir Bonafé JM, Fernández-López E, Nieto-González G, Unamuno-Pérez P. Manifestaciones cutáneas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Piel*. 2011;26:451-464.
- Murillo-Medina R, Wong-Rodríguez U. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades inflamatorias intestinales. *Rev Hosp Jua Mex*. 2007;74:11-15.
- Palamaras I, Jabbour EJ, Pietropaolo N, Thomson P, et al. Metastatic Crohn's disease: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:1033-1043.
- Saéz-Lázaro M, Martínez-Hernández A, Bendezú-García RA, Rodríguez-Manrique MA, et al. Enfermedad de Crohn metastásica: respuesta a intensificación de tratamiento con adalimumab. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:321-325.
- Ickrath F, Stoevesandt J, Schulmeyer L, Glatzel C, et al. Metastatic Crohn's disease: an underestimated entity. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19:973-982.
- Puerta JD, Álvarez-Díazgranados A, Sarassa-González V, Agudelo-Quintero CC. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Med UPB*. 2021;40: 67-74.
- Sánchez-Ballester R, Sanchís-Sánchez C, Rodrigo-Nicolas B, Valcuende-Cavero F. Enfermedad de Crohn metastásica tratada con ustekinumab. *Actas Dermosifiliogr*. 2021; 112:182-183.
- Blasco-Alonso J, Girón Fernández-Crehuet F, Lendinez-Ramírez MA, Gallego-Gutiérrez S, et al. Metastatic Crohn's disease in pediatrics. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108:598-603.
- Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2017; 53:413-427.
- Ruiz-Villaverde R, Sánchez Cano D, Pérez-López I, Aneiros-Fernández J. Metastatic Crohn disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:171-172.
- Aberumand B, Howard J, Howard J. Metastatic Crohn's disease. An approach to an uncommon but important cutaneous disorder. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8192150.
- Schneider SL, Foster K, Patel D, Shwayder T. Cutaneous manifestations of metastatic Crohn's disease. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:566-574.

PERLAS

Carla Minaudo

Médica Asistente, Servicio de Dermatología, Hospital Británico, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



TRATAMIENTO COMBINADO CON METOTREXATO Y PREDNISONA EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA TOTAL Y UNIVERSAL

Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, realizado en Francia de 2014 a 2016, en pacientes de 18 a 70 años con alopecia areata total y universal crónica (con al menos 6 meses de evolución). Se incorporaron casos en los que fracasaron los tratamientos tópicos y sistémicos previos, a excepción del metotrexato (MTX). Se incluyeron 89 pacientes y se realizaron dos fases sucesivas de 6 meses cada una. En la primera, los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con MTX 20-25 mg semanales versus placebo de MTX. Los que tuvieron índices de recrecimiento capilar mayores del 25% se mantuvieron con el mismo tratamiento. Aquellos con una respuesta menor del 25% fueron reasignados a MTX + prednisona (20 mg/d durante 3 meses y luego 15 mg/d durante 3 meses) frente a MTX + placebo de prednisona. La duración total del protocolo fue de 12 meses.

Los pacientes fueron evaluados por cuatro expertos internacionales independientes. El objetivo primario fue la respuesta completa o casi completa (RC), entendida como una recuperación del cabello superior al 90% (puntaje SALT < 10) a los 6 meses.

Se observó que el MTX como monoterapia no tuvo una eficacia suficiente. La combinación con dosis bajas de prednisona fue más eficaz y alcanzó la RC hasta en el 31% de los pacientes.

Se documentó el seguimiento de 7 pacientes que habían obtenido RC durante 70,3 meses, 5 de ellos mantuvieron la respuesta con un puntaje SALT entre

40 y 0. Tres pacientes suspendieron el tratamiento y 4 continuaron con una dosis promedio de 8,7 mg de prednisona diarios y 11,6 mg de MTX semanal. El inicio de la respuesta se observó a los 3 meses en los pacientes con la terapia combinada, mientras que hubo un retraso mayor en los que usaron MTX solo. Los autores señalan que los niveles de respuesta fueron comparables con los obtenidos en el estudio de King et al. con el baricitinib.

Joly P, Lafon A, Houivet E, Donnadieu N, et al. Efficacy of methotrexate alone vs methotrexate plus low-dose prednisone in patients with alopecia areata totalis or universalis: a 2-step double-blind randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2023;159:403-410.

TRATAMIENTO DE UNA CICATRIZ HIPOPIGMENTADA CON SOLUCIÓN OFTÁLMICA DE BIMATOPROST AL 0,3% CON MICRONEEDLING Y TACROLIMUS AL 0,1%

Se comunica el caso de una paciente de 32 años, de piel negra, con una cicatriz hipopigmentada en el brazo, de 40 x 15 cm, posterior a una quemadura con agua hirviendo 5 meses antes del inicio del tratamiento.

En primer término, se indicó tacrolimus ungüento al 0,1% una vez por día durante un mes, con el resultado de una hiperpigmentación perifolicular. A partir de ese momento se realizaron 8 sesiones de microneedling y aplicación de solución oftálmica de bimatoprost al 0,3%.

El microneedling se aplicó con un dispositivo manual

motorizado, con una profundidad de 0,25 mm para obtener un petequiado puntiforme. Luego se aplicó la solución oftálmica hasta su absorción y se realizó un segundo ciclo de microneedling. Las primeras 6 sesiones fueron mensuales y las últimas 2, trimestrales.

Al mismo tiempo, la paciente mantuvo el tratamiento con tacrolimus hasta 4 meses después de finalizar el microneedling.

El resultado fue exitoso, con una repigmentación completa.

El bimatoprost, un análogo de las prostaglandinas, se utiliza como tratamiento oftalmológico para el glaucoma de ángulo abierto y en dermatología para la hipopigmentación. Es conocido su efecto adverso de hiperpigmentación de la piel circundante y del iris. Este se relaciona con el aumento de la melanogénesis y la proliferación de melanocitos y sus dendritas debido al efecto proinflamatorio con liberación de prostaglandinas, situación similar a la inflamación con hiperpigmentación resultante de la exposición a la radiación UV. Aprovechando esta reacción adversa, se lo ha empleado como tratamiento fuera de prospecto (off label) en pacientes con vitiligo.

Por su parte, se aplicó el microneedling con la finalidad de aumentar la permeabilidad cutánea al fármaco a través de las pequeñas incisiones generadas por esa técnica. Asimismo, los autores comentan que se mantuvo el tacrolimus por su efecto antiinflamatorio para permitir la recuperación y regeneración de los melanocitos.

Nguyen N, Helms J, Conza A, Petty A, et al. Microneedling with bimatoprost to treat hypopigmented skin caused by burn scars. *Cutis*. 2023;111:E31-E33.