

# REVISTA ARGENTINA de DERMATOLOGÍA

Rev Argent Dermatol

Volumen 89 N° 1 - Enero - Marzo 2008



**ASOCIACIÓN  
ARGENTINA de  
DERMATOLOGÍA**

Editada en Buenos Aires  
Argentina - Publicación Trimestral  
ISSN 0325-2787  
ISSN ON-LINE 1851-300X

# ENFERMEDAD DE CROHN CON COMPROMISO CUTÁNEO MUCOSO

## *CROHN DISEASE WITH CUTANEOUS MUCOSAL INVOLVEMENT*

R E ACHENBACH\*, E H PITTARO\*\*, G F SÁNCHEZ\*\*\* y R G SCHROH\*\*\*\*

**SUMMARY** Two cases of Crohn disease are reported, both with cutaneous-mucosal involvement. The first patient showed lesions of the so called "Metastatic Crohn disease" in the legs, whereas the second one presented severe compromise in the perineal-genital, osteomal and oral mucosae. After the remission of the above mentioned, the patient suffered from leucocytoclastic vasculitis in the lower limbs.

In both cases, the typical granulomatous lesions of the Crohn disease were found both in the skin and intestinal wall.

**KEY WORDS:** Crohn disease, cutaneous mucosal involvement.

**Rev Argent Dermatol 2008; 89: 14-20.**

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn es una inflamación ulcerativa crónica granulomatosa del intestino descrita en 1932 como "ileitis regional"<sup>1</sup>. Hoy se la reconoce como de compromiso sistémico, la cual incluye el cutáneo-mucoso. Comunicamos dos casos enfatizando estas dos últimas localizaciones.

### CASOS CLÍNICOS

**Caso 1:** BB, mujer de 56 años con antecedentes personales de nefritis y eclampsia.

Comienza sus síntomas y signos en 1991 con artralgias y diarrea en episodios; en 1995 luego de una proctorragia con fístula anal es sometida a una videocolonoscopia cuyo diagnóstico fue de "colitis inespecífica distal". En 1996 sufre una fístula recto-vaginal por lo que es intervenida quirúrgicamente (colostomía) seguida de tratamiento inmunosupresor el cual debe suspender debido a una tromboflebitis profunda. Es operada efectuándosele una colectomía total e ileostomía definitiva, arribando al diagnóstico de enfermedad de Crohn (EC).

En 1997 inicia un tratamiento con 5asa (pentasa) hasta 2002, momento en el cual abandona el mismo, al mes aparecen nódulos y ulceraciones en miembros inferiores por lo que consulta a nuestro Servicio, con los diagnósticos presuntivos de Crohn cutáneo "metastásico" o pioderma gangrenoso se efectúan biopsias amplias que confirman el primer diagnóstico ( Figs 1, 2 y 3).

**Caso 2:** OH, mujer de 63 años, sin antecedentes familiares de importancia. A los 45

\* Jefe de Unidad Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. I. Pirovano

\*\* Médico Dermatólogo de Planta, Unidad Dermatología Hospital General de Agudos Dr. I. Pirovano

\*\*\* Médica Anatómo Patóloga del Hospital General de Agudos Dr. I. Pirovano

\*\*\*\* Médico encargado del Sector Dermopatología, Hospital General de Agudos Dr. J.M. Ramos mejía

años de edad comienza con pérdida de peso y diarrea, luego de 5 meses se le diagnostica EC por biopsia de intestino delgado y luego de tres operaciones concluye en una ileostomía definitiva. En 2006 se reinterna en el Hospital Pirovano por diarrea y lesiones en mucosa bucal, labios, área genito perineal, todas compatibles con lesiones cutáneo mucosas de EC. Luego del alta sufrió dos episodios de vasculitis leucocitoclásica en los miembros inferiores (Figs 4, 5, 6, 7 y 8).

Actualmente se trata con dosis bajas de prednisona y se evalúa la posibilidad de que reciba infliximab.

## COMENTARIOS

Si bien hay diferencias entre la Colitis Ulcerosa (CU) y la EC, en un 10% de casos con enfermedad limitada al colon no se puede distinguir una de otra, al menos en sus comienzos. La incidencia de la EC ha aumentado en los últimos 12 años en un 23%. En la etiología-patofisiología de la EC (aún desconocida) se ha postulado que constituiría una respuesta aberrante del sistema inmune de la mucosa intestinal; se consideran varios factores:

**Genéticos:** hay mayor incidencia de EC en hijos de padres afectados y en gemelos, sin embargo se la considera poligénica, pues existen alteraciones en el cromosoma 16, locus TBD1 que se traduce en una proteína citoplasmática alterada, NOD2, la cual se expresa en macrófagos y serviría para regular lipopolisacáridos bacterianos<sup>2</sup>.

**Cofactores y precipitadores:** dado que solo el 45% de gemelos idénticos padecen la EC, se han buscado otros factores ambientales, como ingesta de antiinflamatorios no esteroideos, apendicectomía a temprana edad (disminuiría el riesgo de EC), consumo de tabaco, exceso de higiene (este hecho no está suficientemente comprobado) y flora bacteriana luminal alterada, entre otros.

**Respuesta inmune y vías de la inflamación:** los efectos sumados de la genética,

medio ambiente y otros aún no conocidos son los que sustentan la activación inmune de la mucosa intestinal. No se sabe si el sistema inmune es activado como resultado de un defecto intrínseco de la pared intestinal o por una estimulación continua que resulta de un cambio en la barrera epitelial mucosa.

En la EC predomina el linfocito CD4+ con un tipo de respuesta inmune Th1 caracterizada por la producción de interferón gama (IF $\gamma$ ) e interleuquina 2 (IL2) con activación de macrófagos y producción de citoquinas pro-inflamatorias incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ), IL1 e IL6. Además, lo anterior se acompaña de una amplia variedad de mediadores no específicos de la inflamación como factores de crecimiento, metabolitos del ácido araquidónico (leucotrienes) y reactivos de oxígeno como el óxido nítrico.<sup>2</sup>

Hay que recordar que la EC puede afectar cualquier sector del tubo digestivo, generalmente en forma segmentaria, con granulomas transmurales que conducen a abscesos, fistulas o ulceraciones. En una 50% de los casos hay anticuerpos anti-ASCA (*Sacarosae sacarosae*).

**Compromiso cutáneo-mucoso:** sólo superado por el articular, es en general posterior al del intestino aunque puede precederlo y se estima en un 22 a 40% según los distintos centros de estudio. Las localizaciones más comunes son: perianal (36%), perifistular y periostomal, especialmente si están afectados tanto el colon como el delgado. Las fisuras perianales son múltiples, indolentes y muy edematosas.<sup>3-4-5-6</sup>

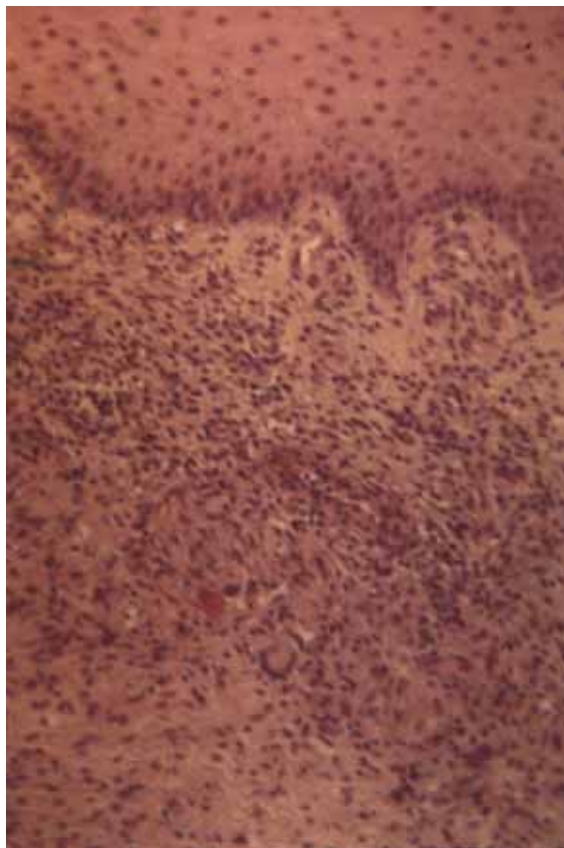
El denominado "Crohn metastático" (una denominación arraigada pero errónea dado que no se trata de una neoplasia maligna) representa la aparición de la enfermedad sin tener contigüidad con el tracto gastrointestinal, las lesiones son úlceras o nódulos que tienden a ulcerarse (Caso 1) con una topografía variable: en menores de 18 años predomina en áreas genitales, mientras que en adultos localiza en las piernas y plantas (38%), abdomen-tronco (24%) extremidades



**Fig 1:** lesiones ulceradas y nódulos; "Crohn metastático".



**Fig 2:** vasculitis leucocitoclásica con necrosis posterior a la remisión del Crohn "metastático".



**Fig 3:** patrón nodular granulomatoso, sarcoidal con células multinucleadas, H&E 100x.

superiores (15%), cara y labios (11%) pliegues (8%) y extendido en un 4%; en ocasiones pueden ser placas, vesículas o pústulas (inicialmente).<sup>3-5-6-7</sup>

El compromiso de mucosa bucal toma la forma de bridas y ulceraciones que si son lineales y se entrecruzan, dan un aspecto en "adoquinado". Pueden ser herpetiformes o semejar aftas menores. En las encías y mucosa alveolar suelen observarse pequeños puntos rojizos, la lengua se afecta con menor frecuencia.

Se pueden dañar los labios con edema duro y ulceraciones en las comisuras (queilitis glandular) y ser una de las causas del síndrome de Melkerson-Rosenthal; es raro el compromiso de laringe y epiglotis.

Entre un 4 a 20% de los pacientes se encuentran aftas recidivantes. Si la histopatología revela un patrón granulomatoso, el diagnóstico de Crohn debe ser considerado.<sup>3-4-5-7-11</sup>

Otros patrones de respuesta que pueden ser indicadores de EC son:

Pioderma gangrenoso

Eritema nudoso

Dedos en palillo de tambor y eritema plantar

Vasculitis necrotizante, granulomatosa o leucocitoclásica con o sin necrosis (Caso 2)

Patergia similar a la enfermedad de Behçet o al pioderma gangrenoso

Deficiencias nutricionales secundarias al compromiso intestinal (anemia, acrodermatitis por déficit de zinc, osteopenia entre otros).<sup>3-4-7</sup>

Se ha publicado un caso de pápulas pretibiales violáceas que se ulceraron durante tres meses, en una mujer de 33 años con antecedentes de CU en la madre.<sup>8</sup>

En un caso hubo un importante edema del prepucio y escroto como forma de inicio de la enfermedad<sup>9</sup>. En otros casos han coexistido un eritema nudoso, pioderma gangrenoso e hidradenitis supurativa asociados a la EC.<sup>10</sup>

La evolución del compromiso cutáneo-mucoso es crónico con recaídas, en general

asociadas a brotes de la EC en el intestino. La cirugía no garantiza la mejoría de la piel, tal como se observó en nuestros dos casos.<sup>3-6-11</sup>

**Histopatología:** en los nódulos de una lesión plenamente desarrollada se observan granulomas de tipo sarcoidal entre los lóbulos del tejido subcutáneo y la dermis reticular. Los vasos de mediano calibre ubicados entre la dermis reticular y la grasa presentan linfocitos e histiocitos que incluso penetran sus paredes; además estos se hallan alrededor de los vasos y anexos. Es frecuente la ulceración y una verdadera vasculitis leucocitoclásica en vasos pequeños. En las lesiones muy iniciales, vesiculosas o pustulosas, predominan los neutrófilos en gran número en los infundíbulos, en forma similar a un pioderma gangrenoso o un Sweet.<sup>3-12</sup>

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Pioderma gangrenoso, especialmente si este posee granulomas

Eritema nudoso

Sarcoidosis (en general no ulcerado, sin vasculitis)

Infecciones, erisipela, celulitis bacterianas, tuberculosis e infecciones por micobacterias atípicas, micosis profundas, granulomas por cuerpo extraño, dermatosis autoproducidas, amebiasis intestinal, actinomicosis, linfogranuloma venéreo, granuloma inguinal, hidradenitis supurativa

Vasculitis necrotizantes

Sweet profundo, entre otros posibles.<sup>3-4-6-13</sup>

## TRATAMIENTO

Primero es fundamental el diagnóstico preciso que incluirá: historia familiar y personal, examen físico (diarrea persistente con o sin rectorragia + dolor abdominal + rectorragia con o sin diarrea + pérdida de peso con o sin fiebre) y hallazgos endoscó-



**Fig 4:** placas y pequeñas ulceraciones en vulva, ingle y periosteomal (Caso 2).



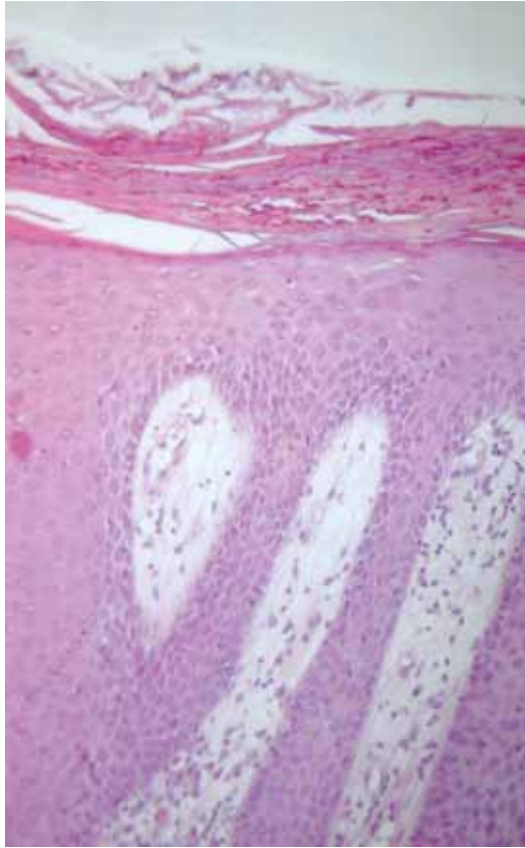
**Fig 5:** Crohn perianal que paradójicamente no refería dolor intenso (Caso 2).



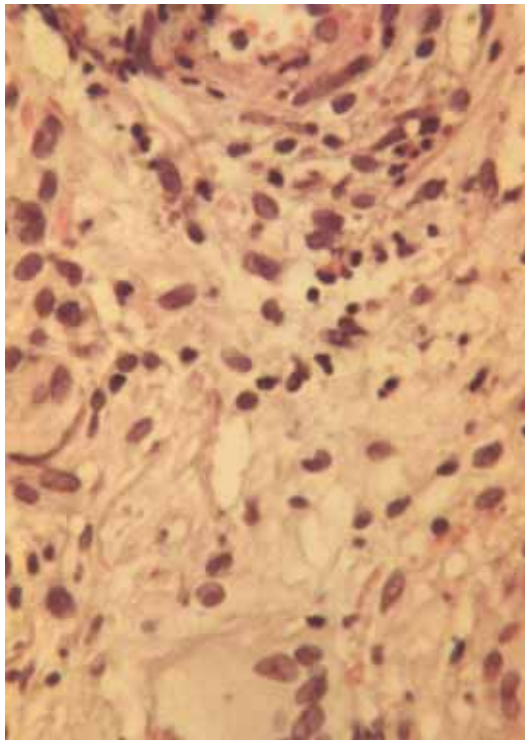
**Fig 6:** compromiso bucal (Caso 2).

picos, radiológicos e histopatológicos que definirán el patrón inflamatorio, estenosante, perforante o mixto de la EC. Se corregirán los déficit nutricionales secundarios a

diarrea, a mala absorción intestinal, junto a los tratamientos sintomáticos correspondientes. En ocasiones la cirugía será indispensable.



**Fig 7:** patrón verrugoso, acantosis irregular con costra sero-hemática en capa córnea, H&E 100x.



**Fig 8:** dermatitis nodular granulomatosa, infiltrado perivascular linfocitario y de neutrófilos; se observan algunas células multinucleadas, H&E 400x.

Las medicaciones más utilizadas son:

Derivados del ácido 5 aminosalicílico (mesalazina 4 gr./día, la dosis de mantenimiento es de 2 gr.), corticosteroides por vía bucal (prednisona 1 mg por kg de peso/día) y en forma de enema (budesonida), metronidazol por boca o local en las fístulas, inmunosupresores (azatioprina 2 a 2,5 mg/k/día, metotrexato, tacrolimus, micofenolato mofetil, ciclosporina, mercaptopurina, 1,5 mg/k/día) y en casos severos anti FNT $\alpha$  como el infliximab, 5 mg/k IV a las 0-2 y 6 semanas.

Antibióticos (ciprofloxacina) y probióticos (bacterias) pueden ser de valor adyuvante.<sup>2</sup>

Nuestros dos pacientes se encuentran bajo control y terapéutica, aunque con brotes intestinales y cutáneos. En el caso 1 el diagnóstico diferencial con un pioderma gangrenoso resultó difícil, pero el patrón sarcoidal granulomatoso nodular que se exacerbaba con cada empeoramiento nos hizo inclinarse hacia el diagnóstico de Crohn "metastásico".

## RESUMEN

Comunicamos dos casos de enfermedad de Crohn con compromiso cutáneo-mucoso; el primer paciente con lesiones del denominado "Crohn metastásico" en las piernas y el segundo con importante compromiso en áreas perineo-genital, osteomal y de mucosa bucal, que luego de la remisión de las mismas sufrió una vasculitis leucocitoclásica en miembros inferiores. Los granulomas característicos de la enfermedad de Crohn se hallaron en la pared intestinal y la piel de ambos pacientes.

## PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Crohn, compromiso cutáneo-mucoso.

## REFERENCIAS

- 1) Crohn BB, Ginzburg L y Oppeheimer GD. Regional enteritis. JAMA 1932; 99: 1323-1329.
- 2) Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. N Engl J Med 2002; 347 (6): 417-428.
- 3) Burgdorf W. Cutaneous manifestations of Crohn's disease. J Am Acad Dermatol 1981; 5: 689-695.
- 4) Corti RE, Outeda JL, Boerr LA y col. Manifestaciones cutáneo-mucosas de la enfermedad de Crohn. Rev Arg Dermatol 1981; 62: 349-353.
- 5) Mauntain JC. Cutaneous ulceration in Crohn's disease. Gut 1970; 11: 18-26.
- 6) Shum DT y Guenther L. Metastatic Crohn's disease. Case report and review of the literature. Arch Dermatol 1990; 126: 645-648.
- 7) Parks AG, Morson BC y Pegum JS. Crohn's disease with cutaneous involvement. Proc Soc Med 1965; 58: 241-242.
- 8) Gilson MR, Etston ND y Pritt A. Metastatic Crohn's disease. Remission induced by mesalamine and prednisone. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 476-479.
- 9) Macaya A, Marcoval J, Bordas X y col. Crohn's disease presenting as prepuce and scrotal edema. J Am Acad Dermatol 2003; 49: S189-193.
- 10) Sanz de Galdeano C, Gardeazabal J, Gil N y col. Eritema nodoso, pioderma gangrenoso e hidradenitis supurativa en una paciente con enfermedad de Crohn. Med Cut ILA 1995; 23: 33-36.
- 11) Soto R, Ahumada O, Salomone C y col. Enfermedad de Crohn cutánea. Rev Chilena Dermatol 2002; 18 (3): 245-247.
- 12) Ackerman AB, Sánchez J, Yin G y col. Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases. Segunda Edición. Nueva York. Estados Unidos de Norteamérica. Williams & Wilkins. 1997; 261.
- 13) Braverman IM. Skin Signs of Systemic Disease. Tercera Edición. WB Saunders Company. Philadelphia. Estados Unidos de Norteamérica. 1998; 423.