



ORIGINAL BREVE

Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal

J. Martín de Carpi^{a,*}, K. Chávez Caraza^a, M.A. Vicente Villa^b, M.A. González Enseñat^b, P. Vilar Escrigas^a, V. Vila Miravet^c, P. Guallarte Alias^c y V. Varea Calderón^a

^aSección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^bUnidad de Dermatología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^cUnidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

Recibido el 24 de diciembre de 2008; aceptado el 17 de marzo de 2009

Disponible en Internet el 14 de mayo de 2009

PALABRAS CLAVE

Manifestaciones cutáneas;
Enfermedad inflamatoria intestinal;
Enfermedad de Crohn;
Colitis ulcerosa;
Eritema nudoso;
Pioderma gangrenoso;
Síndrome de Sweet;
Crohn metastásico

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn [EC], colitis ulcerosa, colitis indeterminada o enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada) se acompaña de manifestaciones cutáneas hasta entre el 10 y el 15% de los casos. Hay pocos datos de prevalencia de éstas en poblaciones pediátricas, si bien algunos estudios recientes calculan que pueden estar presentes hasta en el 8% de los casos en el diagnóstico.

El objetivo de este estudio es comunicar diferentes formas de manifestaciones cutáneas observadas en los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal. El caso 1 se trata de un eritema nudoso de aparición al comienzo de la EC. Tiene una presentación típica en forma de nódulos eritematosos dolorosos de localización pretibial; su respuesta es buena y desaparece tras el inicio del tratamiento con infliximab. El caso 2 se trata de un caso con coexistencia de pioderma gangrenoso y síndrome de Sweet de afectación mucocutánea en un paciente con EC. La evolución de las lesiones es rápidamente progresiva y se controla con esteroides sistémicos. Se observa la presencia de importantes lesiones cicatriciales residuales. Los casos 3 y 4 se tratan de EC metastásica en glúteo y vulva, respectivamente, con buena respuesta al tratamiento con infliximab.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Skin manifestations;
Inflammatory bowel disease;

Skin manifestations of pediatric inflammatory bowel disease

Abstract

Skin manifestations have been described in 10–15% of patients with inflammatory bowel disease (Crohn's disease, ulcerative colitis, indeterminate colitis/inflammatory bowel

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javiermartin@hsjdbcn.org (J. Martín de Carpi).

Crohn's disease;
Ulcerative colitis;
Erythema nodosum;
Pyoderma gangrenosum;
Sweet's syndrome;
Metastatic Crohn's disease

disease type unclassified). There are limited data on the prevalence of these manifestations in paediatric patients, but recent studies have reported its presence in 8% of them at diagnosis. Our aim is to report the different skin manifestations observed in our paediatric patients with inflammatory bowel disease. Case 1: Erythema nodosum at Crohn's disease diagnosis. Typical presentation with painful erythematous nodules in the pretibial region and with good response to infliximab. Case 2: Coexistence of pyoderma gangrenosum and mucocutaneous Sweet's syndrome in a Crohn's disease patient. A rapidly progressive disease that was controlled with systemic steroids but with significant residual lesions. Case 3 and 4: Metastatic Crohn's disease with good response to infliximab.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) puede acompañarse de manifestaciones extraintestinales (MEI) prácticamente en la totalidad de los órganos y sistemas. Se estima una prevalencia variable entre el 6 y el 47% en adultos con EII. De entre éstas, las más frecuentes son las musculoesqueléticas, seguidas de las dermatológicas. Pese a que en las poblaciones pediátricas los datos disponibles son limitados, algunos estudios indican que la prevalencia podría ser incluso mayor¹. A continuación se presentan varios casos de pacientes pediátricos afectados de EII que han presentado diferentes manifestaciones cutáneas asociadas.

Caso 1. Paciente mujer de 13 años con diarrea, abdominalgia y episodios febriles de 3 semanas de evolución. Analíticamente presenta marcadores inflamatorios elevados. La colonoscopia muestra hallazgos indicativos de enfermedad de Crohn (EC) ileocolónica y la anatomía patológica confirma el diagnóstico, por lo que se administra tratamiento con nutrición enteral exclusiva con fórmula polimérica y mesalazina oral. A los 3 días de iniciar el tratamiento aparecen lesiones eritematosas, induradas y dolorosas en la zona pretibial de ambas extremidades inferiores (fig. 1). Las biopsias de estas lesiones muestran paniculitis lobular, lo que confirma la sospecha clínica de eritema nodoso, y se inicia un tratamiento tópico con yoduro potásico. A las 2 semanas del inicio de la nutrición enteral, ante la ausencia de respuesta clínica (PCDAI [paediatric



Figura 1 Eritema nodoso en la zona pretibial de ambas extremidades inferiores y de aparición al comienzo de la enfermedad de Crohn.

Crohn's disease activity index 'índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica']: 27,5), la persistencia de fiebre y signos analíticos de inflamación así como la coexistencia de eritema nodoso, se reevalúa la situación y se decide iniciar tratamiento con infliximab (5 mg/kg) en dosis en pauta de ataque (0, 2 y 6 semanas) y azatioprina. La paciente presenta respuesta tras la primera dosis, con resolución total de la lesión cutánea y normalización clínica y ganancia ponderal tras la segunda dosis (PCDAI: 12,5), y entra en remisión tras la tercera dosis (PCDAI: 0). La paciente sigue tratamiento con azatioprina (2,5 mg/kg/día), se mantiene en remisión clínica y sin reaparición de las lesiones cutáneas. A los 3 años y medio de la última dosis de infliximab presenta reaparición de su sintomatología digestiva. Se reinicia infliximab en nueva tanda de ataque y posterior mantenimiento cada 8 semanas lográndose la remisión completa. Un año más tarde, en tratamiento combinado (infliximab y azatioprina) y en remisión completa, es dada de alta de la Sección por mayoría de edad y es transferida a una Unidad de EII del adulto.

Caso 2. Paciente mujer de 15 años con diarreas, ocasionalmente sanguinolentas, y dolor abdominal de 2 meses de evolución, pérdida de peso y episodios febriles. Refiere amenorrea secundaria desde hace 2 meses y aparición de aftas orales en los últimos días. Presenta anemia ferropénica y marcadores inflamatorios elevados. La colonoscopia muestra lesiones indicativas de Crohn colónico, con íleon terminal preservado. Se administra tratamiento con nutrición enteral y azatioprina. A las 24h de iniciar el tratamiento aparece una lesión única eritematosa y dolorosa, de 1 cm de diámetro en la región pretibial izquierda. Ante la sospecha inicial de eritema nodoso incipiente, se decide mantener una conducta expectante. Se produce rápida evolución de la lesión, que en 48 h aumenta de tamaño, toma aspecto pustuloso, con supuración serohemática en la zona central ulcerada y zona periférica tumefacta de aspecto violáceo (figs. 2 y 3). La biopsia cutánea muestra dermatosis neutrofílica compatible con pioderma gangrenoso, por lo que se añade tratamiento tópico con esteroides. En los días posteriores aparecen 2 nuevas lesiones satélites eritematosas próximas (fig. 4) que progresivamente evolucionan a formas ulceradas. Se observa fenómeno de patergia en la zona de punción y biopsia previa. Paralelamente, se evidencia empeoramiento progresivo de su sintomatología digestiva así como aparición de nuevas lesiones en la mucosa oral. Ante el fracaso del tratamiento administrado y la presencia de las lesiones



Figuras 2 y 3 Lesión inicial de pioderma gangrenoso rápidamente evolutiva.



Figura 4 Aparición de lesiones satélites próximas a la lesión inicial en la paciente número 2.

cutáneas, se decide iniciar tratamiento con infliximab, sin que se observe respuesta significativa. Persiste el mal estado general, con fiebre alta y leucocitosis importante ($20,8 \times 10^9/l$, el 89% de neutrófilos). Aparecen nuevas lesiones múltiples diseminadas, de predominio en el tórax y el cuello, de aspecto papular, con halo eritematoso, de alrededor de 1 cm de diámetro (fig. 5), por lo que a la semana se inicia tratamiento con prednisona por vía intravenosa (1 mg/kg/día). Se descartan procesos infecciosos intercurrentes, tanto sistémicos como cutáneos (frotis y



Figura 5 Lesiones múltiples de predominio en el tórax indicativas de síndrome de Sweet.

cultivos estériles). La histología de las nuevas lesiones muestra denso infiltrado neutrofílico perivascular, sin signos de vasculitis, hallazgos compatibles con síndrome de Sweet. Se produce progresiva mejoría parcial y estabilización de las lesiones. En este contexto presenta clínica brusca de disnea, taquipnea, estridor inspiratorio y tiraje supraclavicular, pero mantiene buena oxigenación. Se realiza fibrobroncoscopia en la que se observan múltiples lesiones pustulosas sobre la mucosa friable en tráquea y bronquios principales. Dadas las características de la mucosa, se decide no realizar biopsias. El lavado broncoalveolar muestra inflamación aguda con predominio de leucocitos polimorfonucleares. Ante la sospecha de afectación neutrofílica del árbol respiratorio en el contexto de síndrome de Sweet se cambia el tratamiento a bolos de metilprednisolona (1 g). Se realiza tomografía computarizada torácica, en la que descarta lesiones pulmonares compatibles con alveolitis neutrofílica, y espirometría, que es normal. La paciente experimenta clara mejoría tras la administración del primer bolo y la dificultad respiratoria desaparece. Se administran otros 2 bolos y se pasa posteriormente a metilprednisolona (20 mg/12 h). Presenta buena evolución posterior, con ausencia de sintomatología digestiva, y estabilización y reepitelización lenta de las lesiones cutáneas, que habían cubierto progresivamente gran parte de la superficie corporal. Es dada de alta con pauta de descenso de esteroides, y con azatioprina y calcio oral. En una nueva broncoscopia al mes del alta se observa franca mejoría de las lesiones. La paciente presenta buena evolución, por lo que se suspende la corticoterapia 2 meses tras el alta. Actualmente se encuentra en remisión y en tratamiento con azatioprina. Las lesiones cutáneas han dejado múltiples y evidentes cicatrices queloides diseminadas (fig. 6).

Caso 3. Paciente varón de 10 años con diarrea, abdominalgia y pérdida de peso de 2 meses de evolución. La colonoscopia muestra EC ileocólica, y se inicia tratamiento con nutrición enteral exclusiva y mesalazina. Presenta buena respuesta y se logra la remisión. Al año del diagnóstico reaparece la sintomatología, por lo que se inicia tratamiento con budesonida, con buena respuesta. Se mantiene la remisión posterior con mesalazina. Tras un año y medio en esta situación, consulta por la aparición de 2 lesiones eritematosas en el glúteo izquierdo (fig. 7), que



Figura 6 Lesiones residuales diseminadas persistentes en la paciente número 2.



Figura 7 Enfermedad de Crohn metastásica en el glúteo izquierdo en el paciente número 3.

coincide con un nuevo episodio de diarreas. Se realiza resonancia magnética que descarta lesiones abscesificadas o trayecto fistuloso subyacente. Las biopsias cutáneas revelan la presencia de granulomas, y se establece el diagnóstico de Crohn metastásico. Se inicia tratamiento con esteroides tópicos y mediante infiltración, sin que se logre la resolución completa de la lesión cutánea, que presenta fases supurativas. Se inicia la administración de corticoides sistémicos y azatioprina, se logra la mejoría y se puede llegar posteriormente a la suspensión total de esteroides. Durante los 3 años siguientes al inicio de la administración de azatioprina, dada la evolución tórpida de su cuadro digestivo, el paciente requiere varias tandas de budesonida. Ante esta situación se decide tratamiento con infliximab; el paciente presenta clara mejoría y se obtiene la remisión mantenida en régimen de tratamiento combinado con azatioprina e infliximab cada 8 semanas durante un año, sin que reaparezcan de las lesiones glúteas.



Figura 8 Enfermedad de Crohn metastásica vulvar en forma de edema y eritema de los genitales externos en la paciente número 4.

Caso 4. Paciente mujer de 10 años que consulta a Dermatología por aparición de edema y eritema en labios mayores de 4 meses de evolución (fig. 8). Antecedente de fisura anal acompañada de hemorragia ocasional desde los 5 años de edad, sin alteración del ritmo intestinal. Las biopsias muestran dermatitis granulomatosa por lo que se la envía a Gastroenterología para la valoración de posible EC. La familia cuenta episodios febriles autolimitados durante el año previo y pérdida de peso no cuantificado en los últimos meses. A la exploración se observa lesión perianal supurativa indicativa de fístula enterocutánea. La analítica muestra marcadores inflamatorios elevados, discreta anemia y trombocitosis. La colonoscopia muestra lesiones aftosas y úlceras en el ciego, la válvula ileocecal y el íleon terminal indicativas de EC ileocecal. Se inicia tratamiento con mesalazina, metronidazol y corticoides tópicos en la vulva, con lo que se recupera el estado nutricional, se cierra prácticamente por completo la fístula y las lesiones vulvares mejoran parcialmente. Al mantenimiento posterior con mesalazina se añaden periódicamente tandas de corticoides tópicos por evolución tórpida de la lesión cutánea. A partir de los 2 años tras el diagnóstico, presenta diversos brotes con sintomatología digestiva, reactivación de su enfermedad perianal y empeoramiento de sus lesiones vulvares, por lo que precisa tratamiento con esteroides sistémicos. Por situación de dependencia a los corticoides, se administra tratamiento con azatioprina, y se consigue temporalmente la remisión libre de esteroides. Tras 3 años de remisión con azatioprina y mesalazina, presenta reactivación de su enfermedad digestiva, perianal y vulvar, por lo que se inicia tratamiento con infliximab, con buena respuesta inicial. Se establece pauta de mantenimiento posterior con dosis cada 8 semanas y azatioprina, con lo que la remisión se mantiene.

Discusión

La EII (EC, colitis ulcerosa [CU], colitis indeterminada) puede acompañarse de MEI en diferentes órganos y sistemas (tabla 1). Los datos comunicados varían según las series, si bien estudios recientes estiman una prevalencia de al menos una MEI en pacientes adultos entre el 6 y el 47%^{2,3}. Las más frecuentes son las musculoesqueléticas (20%), seguidas de las dermatológicas (del 10 al 15%).

Las MEI se clasifican en diferentes categorías. Por un lado, aquéllas relacionadas con la actividad inflamatoria intestinal, como es el caso de las cutáneas, oculares, articulares y orales. Su actividad discurre paralela a la del la enfermedad intestinal y normalmente responden al tratamiento dirigido contra ésta. Por otro lado, hay otro grupo de MEI en que el curso discurre independiente de la enfermedad de base. En este grupo se incluirían las manifestaciones hepáticas (fundamentalmente colangitis esclerosante primaria), vas-

culares, hematológicas, neurológicas, cardíacas, pulmonares y la amiloidosis. Otro grupo lo constituirían aquellas MEI secundarias a extensión local de la enfermedad primaria, que son más frecuentes en la EC que en la CU: nefrolitiasis, uropatía obstructiva, coledocolitiasis y pancreatitis. Y por último, hay un grupo de MEI de origen iatrogénico, como es el caso de la aplasia medular y la miopatía secundaria a los esteroides. Pese a que algunas revisiones engloban dentro de las MEI a la alteración de la densidad mineral ósea (osteopenia, osteoporosis) y al retraso de crecimiento en la EII pediátrica, ambas serían más bien complicaciones en las que influyen tanto factores propios de la enfermedad como otros factores medicamentosos.

Hay pocos datos de prevalencia de MEI en la EII pediátrica, pero algunos estudios indican que podrían ser incluso más frecuentes que en adultos. Grossman et al detectan la presencia de una MEI en una serie de 41 niños con EII hasta en el 68%⁴. Por otro lado, Stawarski et al

Tabla 1 Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal

MEI relacionadas con la inflamación	MEI secundarias a extensión directa o a complicación de la EII
Dermatológicas	
Eritema nudoso	Nefrolitiasis
Pioderma gangrenoso	Uropatía obstructiva
Pioestomatitis vegetans	Fístula
Psoriasis	Pancreatitis
Eritema multiforme	Otras:
Epidermolisis ampollosa adquirida	Hematológicas
Síndrome de Sweet	Anemia
Enfermedad de Crohn metastásica	Leucocitosis
Oftalmológicas	Trombocitosis
Uveitis e iritis	Trombocitopenia
Episcleritis	Trastornos de la coagulación
Escleritis	Hipercoagulabilidad
Conjuntivitis	Trombosis de vena porta
Glaucoma	Cardiológicas
Enfermedad vascular de la retina	Pleuropericarditis
Musculoesqueléticas	Miocardopatía
Artropatía periférica	Endocarditis
Pauciarticular	Miocarditis
Poliarticular	Pulmonares
Artropatía axial	Alveolitis fibrosante
Espondilitis anquilosante	Vasculitis pulmonar
Orales	Fibrosis apical
Estomatitis angular	Bronquiectasias
Estomatitis aftosa	Bronquitis
Piostomatitis vegetans	Bronquiolitis
Hepatobiliares	Estenosis traqueal
Cirrosis	Enfermedad pulmonar granulomatosa
Colangiocarcinoma	Anomalías en la función pulmonar
Esteatosis	Neurológicas
Hepatitis granulomatosa	Neuropatía
Colelitiasis	Miopatía
Hepatitis autoinmune	Meningitis
Absceso hepático	Convulsiones
Colangitis esclerosante primaria	Amiloidosis
Pericolangitis	Cáncer extraintestinal
	Leucemia mieloide aguda

MEI: manifestaciones extraintestinales.

comunican que el 50% de los pacientes pediátricos con CU y hasta el 80% de aquellos pacientes con EC tenían, al menos, una MEI asociada⁵.

Las manifestaciones cutáneas de la EII pediátrica están presentes al diagnóstico en entre el 1 y el 8% de los pacientes, según datos reportados en Canadá y en Inglaterra⁶. Clásicamente se han clasificado en específicas, reactivas y secundarias a desórdenes acompañantes o a déficits nutricionales. Aquéllas directamente relacionadas con el proceso inflamatorio de la EC serían las lesiones cutáneas perianales y periostomales, la granulomatosis oral y la EC metastásica. Entre aquellas manifestaciones reactivas, las más frecuentes son el eritema nudoso y el pioderma gangrenoso, si bien pueden aparecer también pioderma vegetante, eritema multiforme, poliarteritis nudosa cutánea, urticaria vasculitis necrosante y síndrome de Sweet. Por último, hay un grupo de manifestaciones mucocutáneas, consecuencia de defectos nutricionales (acrodermatitis enteropática) o de fenómenos autoinmunitarios asociados (psoriasis, lupus eritematoso, esclerodermia, epidermolisis ampollosa, vitiligo, alopecia areata o amiloidosis). Dentro de estas clasificaciones de MEI cutáneas debería omitirse la enfermedad perianal por ser algo más que una MEI cutánea; actualmente está considerada, a partir de la clasificación de Montreal, una entidad diferenciada y con características específicas dentro de la EC⁷.

El eritema nudoso es la manifestación cutánea más frecuente en EII, es más habitual en la EC que en la CU y aparece habitualmente en momentos de actividad de la enfermedad. La prevalencia estimada en adultos con EII es del 2 al 8%^{2,8}, mientras que en los niños oscila entre el 12,5% en la CU y el 56% en la EC⁴. Es una paniculitis secundaria a una reacción inmunológica de hipersensibilidad retardada frente a diferentes estímulos antigénicos. El agente causante se llega a identificar en el 40% de los casos (infecciones estreptocócicas, tuberculosis, micosis, fármacos, EII, procesos autoinmunes, neoplasias, etc.), pero habitualmente se presenta de forma idiopática. Su etiología es desconocida, si bien parece asociarse a cierta predisposición genética (región HLA-B15 del cromosoma 6).

El caso 1 ilustra el eritema nudoso clásico asociado a EII; en cuanto a la forma de presentación (nódulos eritematosos, de 1 a 5 cm de diámetro, levemente prominentes, hiperémicos y dolorosos a la palpación, mal delimitados, sin tendencia a la ulceración y de localización preferente en superficies extensoras de extremidades inferiores), al momento de aparición (frecuente al comienzo) y a los hallazgos histológicos (reacción linfocitaria en hipodermis, de predominio septal —paniculitis lobulillar— sin vasculitis). Es más frecuente en mujeres, en afectación colónica extensa y tiende a recurrir en aproximadamente la mitad de los casos. El diagnóstico suele ser clínico y la confirmación anatomopatológica es raramente necesaria. Mientras que el eritema nudoso asociado a otras enfermedades tiende a desaparecer espontáneamente en 3 a 6 semanas con medidas de soporte (reposo, elevación de las extremidades, vendaje compresivo y antiinflamatorio no esteroideo), en los pacientes con EII su curso es más tórpido⁹. Habitualmente responde al tratamiento de la enfermedad subyacente con esteroides e inmunosupresores. Sobre la base de la experiencia de los autores del presente artículo, previamente comunicada, se decidió iniciar tratamiento con

infiximab, con lo que se logra la resolución total de las lesiones, sin que se hayan presentado recidivas posteriores¹⁰.

El pioderma gangrenoso es una lesión cutánea crónica de tipo ulcerativo que puede aparecer de forma grave y, en ocasiones, es más incapacitante que la enfermedad subyacente. Se ha descrito en el contexto de diversas enfermedades sistémicas (EII, hepatitis C, artritis reumatoide, mielodisplasia, leucemia). Su prevalencia oscila entre el 0,5 y el 5% de los pacientes con EII^{11,12}, es más frecuente en la CU (entidad en la que aparece con mayor frecuencia) que en la EC. No hay datos de prevalencia específicos en EII pediátrica. Habitualmente afecta a los pacientes con enfermedad activa (90%), con discreta preponderancia del sexo femenino, y en casos de afectación colónica extensa. Algunos casos de presentación previa al diagnóstico de EII, de aparición en fases quiescentes de éstas o incluso tras colectomía también se han comunicado. Se piensa que determinados autoanticuerpos con reactividad cruzada frente a antígenos intestinales desempeñarían un papel importante en su aparición en la EII. Hay 4 formas de presentación: clásica, pustular, ampollosa y vegetativa. La forma clásica aparece como pústula o nódulo que crece y se extiende rápidamente hacia la piel circundante, y se convierte en úlceras penetrantes de centro necrótico y purulento con bordes irregulares y violáceos. Típicamente aparece en la superficie extensora de las extremidades inferiores, como en este caso, pero pueden aparecer también en la cabeza, el cuello, los genitales y la zona periostomal. Hasta en el 70% de los casos aparece en múltiples localizaciones¹³. La mitad de los pacientes presentan formación de úlceras secundarias a traumatismos en la lesión, fenómeno conocido como patergia. El pioderma gangrenoso pustular se presenta como una pústula aséptica dolorosa que no progresa a úlcera. La forma ampollosa comienza como una ampolla a tensión que rápidamente progresa a úlcera. Por último, la forma vegetante comienza como una úlcera superficial que lentamente se convierte en una lesión exofítica o vegetante. Los subtipos que suelen aparecer en la EII son la forma clásica y la pustular, mientras que las formas ampollosa y vegetante se asocian preferentemente a los procesos mieloproliferativos. La histología muestra vasculitis linfocítica periférica en las zonas eritematosas, infiltración neutrofílica y abscesificación central.

En el caso 2 (pioderma gangrenoso clásico de localización típica y múltiple) hay varios aspectos reseñables: por un lado, como se ha comentado, pese a aparecer más frecuentemente en pacientes con CU, esta paciente presentaba datos endoscópicos e histológicos compatibles con EC, aunque de localización estrictamente colónica. Otro dato para destacar es la coexistencia de pioderma y síndrome de Sweet, combinación de la que hay pocos datos comunicados en la literatura médica¹⁴. Algunos autores consideran ambas entidades como diferentes presentaciones de dermatosis neutrofílica¹⁵.

Pese a que el pioderma gangrenoso habitualmente se resuelve con el tratamiento de la EII, hay casos de evolución tórpida y recidivante. Algunas formas leves responden a un tratamiento tópico, (esteroides intralesionales, cromoglicato sódico, ácido 5-aminosalicílico). Las formas más graves pueden requerir agentes sistémicos: sulfasalazina, dapsona, esteroides e inmunomoduladores (azatioprina,

ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetil y tacrolimus)¹⁶. Las técnicas de granulocitoaféresis también han demostrado su eficacia en las formas complicadas. El tratamiento efectivo con infliximab tanto en niños como en adultos se ha comunicado también recientemente^{17,18}, si bien no fue el caso de esta paciente.

El síndrome de Sweet, o dermatosis neutrofílica febril aguda, se caracteriza por la aparición brusca de una erupción cutánea compuesta por placas o pápulas eritematosas, más o menos dolorosas y bien delimitadas, su localización puede ser variable o generalizada, y se acompaña con frecuencia de fiebre, leucocitosis y artralgia. Las lesiones aparecen preferentemente en la cara, el cuello, el tronco y las extremidades, aunque también se han descrito en los dedos, el conducto auditivo externo y la cavidad oral. Para establecer el diagnóstico de seguridad se requieren una serie de criterios establecidos en 1986 y posteriormente modificados por Driesch en 1994¹⁹ (tabla 2). Se ha descrito asociado a diferentes procesos, incluidos infecciones, desórdenes hematopoyéticos o linfoides, tumores sólidos, enfermedades reumatológicas, embarazo, toxicidades medicamentosas y EII. Dentro de su excepcionalidad (su asociación a EII es una rareza²⁰), la CU y la EC son los procesos con los que más frecuentemente se relaciona. Generalmente se manifiesta durante exacerbaciones de la enfermedad de base pero puede anticiparse al diagnóstico de ésta. Pese a que se manifiesta básicamente en la piel, puede afectar a otros órganos, como el tracto respiratorio y, en menor medida, a los ojos, los huesos, el páncreas, el hígado, las articulaciones y los riñones. Hay varias series publicadas de pacientes con afectación pulmonar^{21,22}. Los casos descritos de alveolitis neutrofílica presentan sintomatología importante (tos persistente, disnea y derrame pleural) que puede llegar al fracaso respiratorio, con hallazgos radiológicos de condensación parenquimatosa y mala respuesta a antibióticos. La biopsia pulmonar abierta o transbronquial confirma el diagnóstico. Asimismo, hay casos

descritos de manifestaciones en el árbol bronquial²³, donde se observa la presencia de múltiples lesiones pustulosas en la mucosa, semejantes a las que aparecen en la piel, como fue el caso de esta paciente. La sintomatología respiratoria, asociada a las manifestaciones cutáneas y en el contexto de fiebre de inicio brusco, debe hacer sospechar esta afectación. El lavado bronquioalveolar, que es estéril, confirma el claro predominio de neutrófilos.

Su patogenia se desconoce, pero se postula una cierta predisposición genética asociada a una reacción de hipersensibilidad en la que los neutrófilos desempeñarían un papel importante. Las formas leves suelen curar sin dejar cicatriz tras un período variable de actividad. Se ha descrito recurrencia hasta en el 50% de los casos. Los casos graves suelen responder a esteroides sistémicos. En el caso de Sweet diseminado con afectación de otros órganos y sistemas, como es el caso de la implicación respiratoria, se recomienda el uso de bolos de esteroides. Otros tratamientos utilizados con variable eficacia han sido azatioprina, indometacina, colchicina, dapsona, yoduro potásico y talidomida.

Bajo el término de EC metastásica se denomina la presencia de granulomas no caseificantes en la piel de pacientes con EC, a distancia del tracto intestinal y separado de éste por tejido sano; se excluyen así las lesiones fistulizantes o las complicaciones periostomales. Es una complicación poco frecuente y, mientras en adultos aparece después del diagnóstico inicial en el 70% de los casos, en niños puede aparecer simultáneamente hasta en la mitad de los casos, como fue el caso de la paciente número 4. Se calcula que cuando se observa una EC metastásica aislada, el tiempo de demora hasta que se manifiesta la enfermedad intestinal oscila entre 2 meses y 4 años en adultos, y entre 9 meses y 14 años en niños²⁴. Las formas típicas de presentación también varían según la edad: en adultos suele aparecer en forma de nódulos o placas (únicos o múltiples), ulcerados o no, preferentemente en las extremidades, mientras que en niños la presentación más frecuente (85%) es el edema de genitales acompañado de mayor o menor induración y eritema locales. Otro aspecto característico de la forma pediátrica es que con frecuencia aparece simultáneamente con enfermedad perianal, como en la paciente número 4. Se desconoce su fisiopatología aunque se han postulado diversos mecanismos: depósito cutáneo de inmunocomplejos circulantes, reacción de hipersensibilidad de tipo IV mediada por linfocitos, defectos en la activación de beta-2-integrinas o alteración de los mecanismos de reparación del ácido desoxirribonucleico localizados en el gen *MLH-1*. Puede confundirse con otras muchas dermatosis, como celulitis, erisipela, erupciones liquenoides o enfermedades de transmisión sexual. El hallazgo histológico de granulomas no caseificantes asociados a células gigantes multinucleadas tipo Langhans en la dermis superficial (preferentemente) o profunda así como en el tejido adiposo en el contexto de una EC intestinal confirma el diagnóstico. Los granulomas se localizan preferentemente en las zonas perivasculares.

Pese a que se ha descrito en ocasiones la desaparición espontánea, muchas veces el tratamiento no es satisfactorio. Diferentes fármacos han demostrado su eficacia: metronidazol, esteroides tópicos y sistémicos, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, sulfasalacina, tetraciclinas y

Table 2 Criterios diagnósticos propuestos para el síndrome de Sweet

Criterios mayores

1. Aparición brusca de pápulas violáceas o nódulos eritematosos, dolorosos o a tensión
2. Infiltración de predominio neutrofílico en la dermis en ausencia de vasculitis leucocitoclásica

Criterios menores

1. Precedido de fiebre o proceso infeccioso
2. Fiebre, artralgia, conjuntivitis o proceso maligno subyacente
3. Leucocitosis
4. Buena respuesta a corticoides sistémicos y mala respuesta a antibióticos
5. Velocidad de sedimentación globular aumentada

Para un diagnóstico definitivo deben cumplirse los 2 criterios mayores y al menos 2 de los criterios menores.

Modificado de: Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994;31:535-60.

tacrolimus. Recientemente se ha descrito buena evolución tras tratamiento con infliximab, como es el caso de estos pacientes. Al contrario de otras MEI, la resección del intestino afectado no implica necesariamente su resolución.

Conclusiones

La EI pediátrica puede acompañarse de diferentes manifestaciones cutáneas. Pese a que en la mayoría de los casos su pronóstico es bueno y su resolución va paralela al control de la enfermedad de base, en ocasiones presentan un curso tórpido. Se ha observado buena respuesta a infliximab en estos pacientes con eritema nudoso y EC metastásica. La combinación de pioderma gangrenoso y síndrome de Sweet, excepcionalmente comunicada en la literatura médica, es un proceso de difícil tratamiento y con tendencia a dejar importantes lesiones residuales.

Bibliografía

1. Jose FA, Heyman MB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:124–33.
2. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1116–22.
3. Repiso A, Alcántara M, Muñoz-Rosas C, Rodríguez-Merlo R, Pérez-Gruoso MJ, Carroles JM, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: Prevalence and related factors. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98:510–7.
4. Grossman BJ, De Benedetti CD. Extraintestinal manifestations of chronic inflammatory bowel disease in children. *Pro Inst Med Chic.* 1970;28:119.
5. Stawarski A, Iwanczak B, Krzesiek E, Iwanczak F. Intestinal complications and extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease. *Pol Merkur Lekarski.* 2006;20:22–5.
6. Swaczenko A, Sandju BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in children. *Arch Dis Child.* 2003;88:995–1000.
7. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus and implications. *Gut.* 2007;55:749–53.
8. Tavares Veloso F, Carvalho S, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol.* 1996;23:29–34.
9. Timani S, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol.* 2008;26:265–73.
10. Martín de Carpi J, Bernal C, García Romero R, Pinillos S, Vilar P, Varea V. Good response to infliximab in erythema nodosum complicating paediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:s42.
11. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: A study of 700 patients. *Medicine (Baltimore).* 1976;55:401–12.
12. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnosis in ulcerative colitis: An epidemiological study. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:711–6.
13. Menachem Y, Gotsman I. Clinical manifestations of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J.* 2004;6:88–90.
14. Castro-Fernández M, Sánchez-Muñoz D, Ruíz-Granados E, Merchante N, Corzo J. Coexistence of pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome in a patient with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2865–6.
15. Mendoza JL, García-Paredes J, Peña AS, Cruz-Santamaría DM, Iglesias C, Díaz Rubio M. A continuous spectrum of neutrophilic dermatoses in Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2003;95:233–6.
16. Powell RJ, Holbrook MR, Stevens A. Pyoderma gangrenosum and its treatment. *Lancet.* 1997;350:1720–1.
17. Barrie A, Plevy S. Treatment of immune-mediated extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease with infliximab. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006;35:883–93.
18. Kugathasan S, Miranda A, Nocton J, Drolet BA, Raasch C, Binion DG, et al. Dermatologic manifestations of Crohn disease in children: Response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:150–4.
19. Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:535–60.
20. Travis S, Innes N, Davies MG, Daneshmend T, Hughes S. Sweet's syndrome: An unusual cutaneous feature of Crohn's disease or ulcerative colitis. The South West Gastroenterology Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9:715–20.
21. Burke SJ, Quinn AG, Farr PM, Ashcroft, Gibson GJ. Neutrophilic alveolitis in Sweet's syndrome. *Thorax.* 1992;47:572–3.
22. Fett DL, Gibson LE, Su WPD. Sweet's syndrome: Systemic signs and symptoms and associated disorders. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:234–40.
23. Thurnheer R, Stammberger U, Hailemariam S, Russi EW. Bronchial manifestation of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Eur Respir J.* 1998;11:978–80.
24. Palamaras I, El-Jabbour J, Pietropaolo N, Thomson P, Mann S, Robles W, et al. Metastatic Crohn's disease: A review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:1033–43.