

Enfermedad de Crohn metastásica: un diagnóstico difícil desde diferentes perspectivas

Metastatic Crohn's disease: a difficult diagnosis from different perspectives

Viviana Parra-Izquierdo,¹ Juan Sebastián Frías-Ordóñez,² Natalia Lozano,³ Consuelo Romero-Sánchez,⁴ Julio Andrés Alvarado,⁵ Cristian Florez.¹

ACCESO ABIERTO

Citación:

Parra-Izquierdo V, Frías-Ordóñez JS, Lozano N, Romero-Sánchez C, Alvarado JA, Florez C. Enfermedad de Crohn metastásica: un diagnóstico difícil desde diferentes perspectivas. *Revista. colomb. Gastroenterol.* 2023;38(2):188-193. <https://doi.org/10.22516/25007440.910>

- ¹ Gastroadvanced IPS, Bogotá Colombia. Hospital Internacional de Colombia. Bucaramanga Colombia.
² Especialista en Medicina Interna. Universidad de La Sabana. Chia, Cundinamarca, Colombia.
³ Gastroadvanced IPS. Bogotá, Colombia.
⁴ Grupo de Inmunología Celular y Molecular-InmuBo, Universidad del Bosque. Bogotá, Colombia.
⁵ Universidad El Bosque, posgrado en Patología Oral y Medios Diagnósticos, Facultad de Odontología. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Juan Sebastián Frías Ordóñez. jfrias@unal.edu.co

Fecha recibido: 06/05/2022
Fecha aceptado: 16/06/2022



Resumen

La enfermedad de Crohn metastásica (ECM) es una entidad rara, es una manifestación cutánea en enfermedad Crohn (EC), y en su presentación clínica es inusual el compromiso vulvar y oral de modo concomitante. Se describe el caso de una mujer de edad media que tiene historia familiar de autoinmunidad, presenta inicialmente compromiso oral y vulvoperineal. En su abordaje inicial se descartó enfermedad de Behçet, pero los estudios histopatológicos a nivel vulvar tuvieron hallazgos compatibles para ECM. Hubo ausencia de síntomas gastrointestinales y sus niveles de calprotectina fecal eran normales. Los estudios endoscópicos altos y bajos, y la cápsula endoscópica del intestino delgado (ID) no tuvieron hallazgos relevantes. Se inició el tratamiento con antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) y presentó una psoriasis paradójica con adalimumab e infliximab. También se utilizó ciclosporina y presentó una taquicardia intolerable. 18 meses después de estos síntomas tuvo epiescleritis e inició con diarrea asociada a dolor abdominal tipo cólico, por lo que se repitieron los estudios endoscópicos altos y bajos, que resultaron normales, y cápsula endoscópica de ID mostró una enteritis por EC. Se consideró EC de ID con manifestaciones extraintestinales y con ECM vulvoperineal, compromiso oral y epiescleritis. Se requirió manejo con azatioprina y ustekinumab, con una mejoría clínica significativa. La ECM es un reto diagnóstico, pues es una manifestación inusual; en su debut puede haber ausencia de compromiso en el tracto gastrointestinal y también simular otras entidades. Debe buscarse lograr el diagnóstico oportuno y la estrategia terapéutica más segura.

Palabras clave (DeCS)

Enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias del intestino, vulva, manifestaciones bucales, manifestaciones cutáneas, granuloma.

Abstract

Metastatic Crohn's disease (MCD) is a rare cutaneous manifestation of Crohn's disease (CD). The simultaneous involvement of the vulva and oral region is uncommon in clinical presentations of MCD. We present the case of a middle-aged woman with a family history of autoimmunity who initially presented with oral and vulvoperineal involvement. Initially, Behçet's disease was ruled out, but histopathological studies of the vulva revealed findings compatible with MCD. The patient had no gastrointestinal symptoms, and fecal calprotectin levels were normal. Upper and lower endoscopic examinations and capsule endoscopy of the small intestine (SI) did not reveal any significant findings. Treatment with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) agents was initiated but resulted in paradoxical psoriasis with adalimumab and infliximab. Cyclosporine was also used, but the patient experienced intolerable tachycardia. After 18 months, the patient developed episcleritis and experienced diarrhea accompanied by cramp-like abdominal pain. Repeat upper and lower endoscopic examinations showed normal results, while capsule endoscopy of the SI revealed CD enteritis. The patient was diagnosed with CD of the small intestine, along with extraintestinal manifestations of vulvoperineal MCD, oral involvement, and episcleritis. Management with azathioprine and ustekinumab was initiated, resulting in significant clinical improvement. MCD poses a diagnostic challenge due to its unusual manifestations. It may present without gastrointestinal tract involvement, mimicking other conditions. Therefore, timely diagnosis and the selection of the most appropriate therapeutic strategy are crucial.

Keywords (DeCS)

Crohn's disease, inflammatory bowel disease, vulva, oral manifestations, cutaneous manifestations, granuloma.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es un trastorno inflamatorio crónico que puede afectar toda la longitud del tracto gastrointestinal (GI) desde la cavidad oral hasta el ano, caracterizado por dolor abdominal, diarrea crónica y pérdida de peso⁽¹⁾. Puede cursar con manifestaciones extraintestinales (MEI) hasta en un 50% de los casos y 25% de las veces pueden presentarse antes del compromiso intestinal⁽²⁾. La enfermedad de Crohn metastásica (ECM) es una manifestación cutánea poco frecuente y el compromiso vulvar grave es aún más inusual. Puede debutar con lesiones en la cavidad oral como aftas, úlceras, edema labial, granulomatosis, boca seca, abscesos en los ductos salivales, eritema, gingivitis, glositis, entre otras; sin embargo, el compromiso simultáneo de varias lesiones orales tan graves y con pérdida de múltiples piezas dentales es muy raro^(3,4), por lo cual presentamos un caso de compromiso oral grave y metastásico vulvoperineal como debut de una EC.

PRESENTACIÓN DE CASO

Se trata de una paciente en la cuarta década de la vida con antecedentes familiares de autoinmunidad que debutó con manifestaciones orales graves (**Figura 1**) con requeri-



Figura 1. Lengua dorsal con depilación y fisuras profundas sin ulceración, hallazgos compatibles con glositis producto de una xerostomía bucal. Evidencia de áreas de cicatrización posextracción en la mucosa de rebordes alveolares inferiores previo al tratamiento con implantes. Manifestación oral inespecífica común asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Imagen propiedad de los autores.

miento de extracción de 14 piezas dentales, gingivitis grave (**Figura 2**), lengua lisa y glositis (**Figura 3**), estomatitis aftosa, úlceras, edema en labios y queilitis angular (**Figura 4**), sin una causa clara en el manejo por patología oral. Se asoció con esto un compromiso vulvoperineal (**Figuras 5 y 6**) con lesiones ulceradas, inflamatorias, eritematosas e infiltradas a quien se le sospechó inicialmente una enfermedad de Behçet, con examen de antígeno leucocitario humano B51 (HLA-B51) negativo, prueba de patergia negativa y sin otros hallazgos sistémicos que la sugirieran.

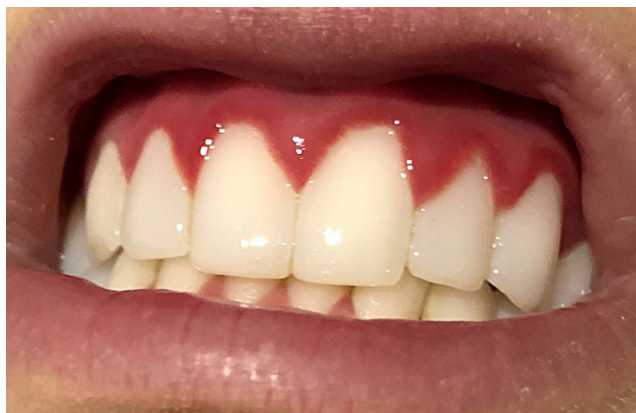


Figura 2. Encías eritematosas con agrandamiento de papilas dentales interproximales de presentación generalizada compatibles con el diagnóstico de gingivitis. Manifestación oral inespecífica común asociada a EII. Imagen propiedad de los autores.



Figura 3. Lengua lisa y glositis. Manifestación oral inespecífica común asociada a EII. Imagen propiedad de los autores.

Se realizó una biopsia vulvar con un marcado edema de la dermis, ganglios linfáticos dilatados con infiltrado linfoplasmocitario perivascular e intersticial y granulomas no caseificantes, negativa para microorganismos. Los resultados son compatibles con ECM a este nivel, sin presencia de síntomas gastrointestinales y niveles de calprotectina en la materia fecal en rangos normales. Se le realizaron estudios endoscópicos altos y bajos y cápsula endoscópica del intestino

delgado (ID) sin alteraciones, fue manejada por dermatología con esteroides tópicos y, por parte de odontología, con implantes dentales. Se consideró una paciente con EII tipo EC con MEI graves que, aunque no presentaba compromiso intestinal, se decidió el inicio de tratamiento con antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) inicialmente con adalimumab y desarrolló psoriasis paradójica; posteriormente, se inició el manejo con infliximab de nuevo con la presentación de psoriasis paradójica grave, por lo cual se suspendió (**Figura 7**). También se utilizó ciclosporina como inmunomodulador y presentó taquicardia intolerable.

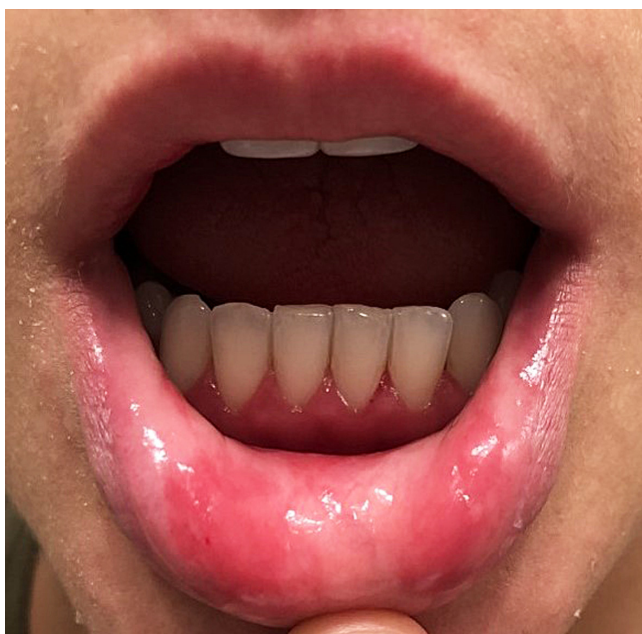


Figura 4. Lesiones ulceradas menores múltiples compatibles con estomatitis aftosa. Imagen propiedad de los autores.

18 meses después de estos síntomas presentó epiescleritis del ojo izquierdo (**Figura 8**) e inició con dolor abdominal tipo cólico y 5 deposiciones diarreicas en promedio al día; se realizaron estudios endoscópicos altos y bajos sin alteraciones y una nueva cápsula endoscópica del intestino delgado y se documentó enteritis por EC que compromete el duodeno, yeyuno e íleon (**Figura 9**), por lo que se considera una paciente que cursa con una EII tipo EC de intestino delgado con MEI con ECM vulvoperineal, compromiso oral grave y epiescleritis. Actualmente se encuentra en manejo con azatioprina y ustekinumab, con una mejoría clínica significativa.

DISCUSIÓN

Las MEI más frecuentes en EC son de tipo articular y más asociadas a compromiso colónico, mientras que la ECM

vulvoperineal y oral grave son muy raras, y su combinación es extremadamente rara sin presentarse compromiso intestinal previo⁽²⁾. Se ha descrito que en alrededor del 25% de los casos de EC metastásica vulvar su diagnóstico puede preceder a la EC digestiva⁽⁵⁾, lo cual complica la situación y puede generar una demora en el diagnóstico con morbilidad física, mental y social significativa, y se requiere de un abordaje multidisciplinario. En la descripción en la literatura no existe una correlación clara entre la actividad de EC metastásica, el cuadro clínico intestinal y otras MEI⁽⁶⁾. El espectro clínico es amplio y va desde una lesión leve y autolimitada hasta representar el principal motivo de consulta, de modo que condicione el tratamiento⁽⁴⁾. En el caso presentado, al momento de aparición la paciente se encontraba sin actividad intestinal, y era el compromiso cutáneo y mucoso el dato clínico más relevante; de igual forma, había ausencia de manifestaciones articulares y oculares. Se debe tener un alto nivel de sospecha de esta entidad gastrointestinal así no haya manifestaciones intestinales, pues la refractariedad y gravedad de esta condición requieren un manejo agresivo y multidisciplinario integral, dado que las MEI pueden llegar a ser más graves y discapacitantes que el mismo compromiso intestinal.

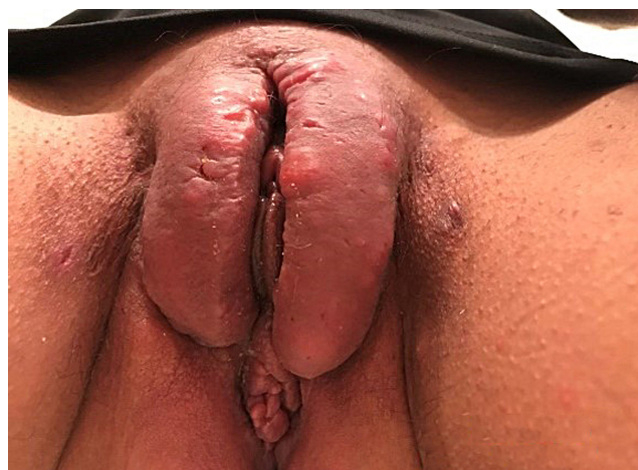


Figura 5. Compromiso de ECM vulvoperineal. Imagen propiedad de los autores.

La ECM es la manifestación cutánea menos frecuente de la EC, afecta usualmente a adultos jóvenes, puede presentarse como lesiones múltiples o aisladas, y compromete el área genital y las extremidades, pero también podrían aparecer en cualquier otra parte del cuerpo⁽⁷⁾. Las lesiones pueden variar en su morfología y presentarse como úlceras, placas con o sin ulceración, pápulas o nódulos. De acuerdo con Barret y colaboradores⁽⁸⁾, pueden observarse cuatro tipos principales de lesiones vulvares, incluido edema vulvar, ulceración, lesiones hipertróficas que se presen-

tan como pseudocondilomas acuminados y supuración crónica. La presentación clínica más frecuente es edema vulvar unilateral asociado con ulceración crónica vulvar. Típicamente es asintomática, y el diagnóstico se plantea ante úlceras vulvares o lesiones hipertróficas descubiertas por examen físico. Sin embargo, se han descrito síntomas como dolor vulvar, prurito, descarga vulvar o dispareunia, así como síntomas urinarios irritativos como disuria, entre otros⁽⁸⁾. En el caso presentado la paciente debutó con lesiones ulceradas, inflamatorias, eritematosas e infiltradas por hallazgos al examen físico, y ante la sospecha de EC por clínica e histopatología, se procedió a la búsqueda de manifestaciones digestivas de EC.

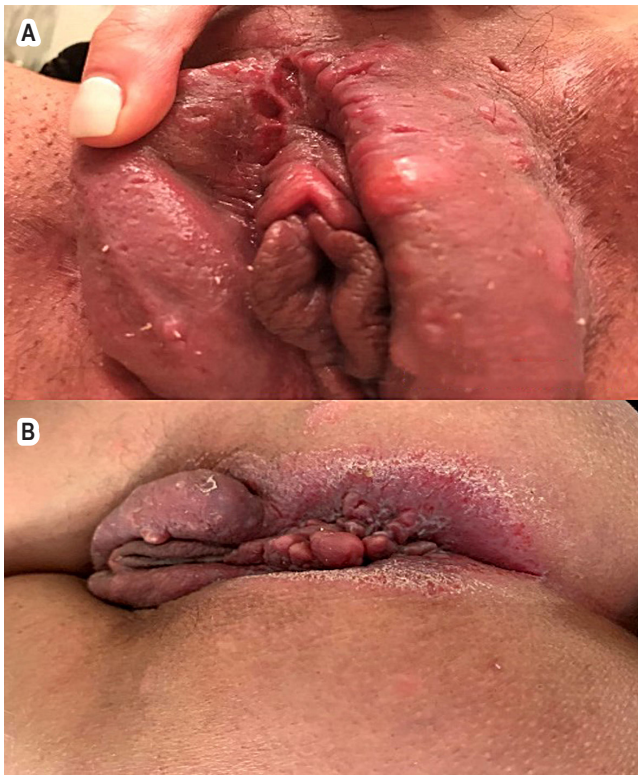


Figura 6. A. Compromiso de Crohn metastásico vulvoperineal. **B.** Compromiso de ECM vulvoperineal. Imágenes propiedad de los autores.

Las lesiones asociadas con EII en la cavidad oral pueden preceder a las manifestaciones intestinales en EC y cobran importancia a la hora de diagnosticarla. Los diagnósticos diferenciales son múltiples e incluyen principalmente entidades como infección por micobacterias, hidradenitis supurativa, pioderma gangrenoso, eritema nodoso, sarcoidosis y enfermedad de Behçet⁽⁸⁾. En esta última, el diagnóstico diferencial con la EC metastásica es difícil, debido a la gran similitud clínica, y a que la histología en algunas ocasiones no permite diferenciarlas⁽⁷⁾, por lo que el diag-

nóstico debe basarse en la combinación del cuadro clínico con las biopsias compatibles. Suele utilizarse la presencia de granulomas en úlceras intestinales como diagnóstico de enfermedad de Crohn, y la presencia de prueba de patergia cutánea positiva como signos de enfermedad de Behçet⁽⁹⁾. El diagnóstico histopatológico se soportará en el hallazgo de infiltrado inflamatorio crónico o subagudo, ulceración epidérmica, con granulomas no caseificantes asépticos⁽¹⁰⁾. Este caso representó complejidad diagnóstica, debido a que la afectación de la piel precedió a la intestinal por un período de más de un año, en combinación con la ausencia de otros hallazgos sistémicos sugestivos, lo que obligó en primera instancia a descartar enfermedad de Behçet, y al encontrarse HLA-B51 negativo y una prueba de patergia negativa, se procedió a realizar estudios histopatológicos en las lesiones vulvares y se encontraron hallazgos característicos. Entonces, el diagnóstico se soportó por la cronicidad de las lesiones, los hallazgos histológicos y la exclusión de otras enfermedades granulomatosas e infecciosas.



Figura 7. Psoriasis paradójica secundaria al uso de anti-TNF. Imagen propiedad de los autores.

Las opciones terapéuticas son múltiples; sin embargo, no existe un régimen de tratamiento específico, ya que lo que se conoce del manejo es a partir de reportes de casos y series de escasos pacientes en los que la respuesta a diferentes tra-

tamientos ha sido variable, y en muchos casos refractaria. La mayoría de autores han reportado respuesta terapéutica con metronidazol en monoterapia o en combinación con esteroides. Otras opciones incluyen 5-aminosalicatos, otros antibióticos y otros agentes inmunosupresores como azatioprina o ciclosporina⁽⁸⁾. La introducción de los agentes anti-TNF en EC ha marcado un hito en el manejo; sin embargo, su utilidad se ha visto limitada en algunas ocasiones por falta de respuesta primaria y secundaria en una proporción significativa de pacientes⁽¹¹⁾. El ustekinumab y vedolizumab son anticuerpos monoclonales inmunoglobulina G-1 (IgG-1), que surgen como alternativa terapéutica a aquellos casos que son refractarios o intolerantes a los tratamientos convencionales o agentes anti-TNF, y parecen asociarse a una respuesta clínica rápida y sostenida, con perfil de seguridad, amortiguación de la cascada inflamatoria y escasa inmunogenicidad⁽¹¹⁾. En caso de falla al manejo farmacológico, puede considerarse la escisión quirúrgica en

aquellos pacientes con síntomas graves o deformaciones que interfieran con la vida social y privada del paciente⁽¹²⁾. En el caso clínico presentado se documentaron reacciones cutáneas con los anti-TNF adalimumab e infliximab, así como taquicardia intolerable por ciclosporina, por lo que se requirió el uso de ustekinumab, con una mejoría significativa y sostenida.

CONCLUSIONES

La ECM representa un reto diagnóstico, especialmente porque puede debutar sin manifestaciones gastrointestinales durante años, y sus hallazgos clínicos e histopatológicos pueden verse en otras condiciones. La posibilidad de EC debe tenerse en cuenta, y en la medida de lo posible, con un diagnóstico oportuno se debe buscar un beneficio temprano en el paciente.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron con la redacción del manuscrito.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Fuentes de financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.



Figura 8. Escleritis del ojo izquierdo. Imagen propiedad de los autores.

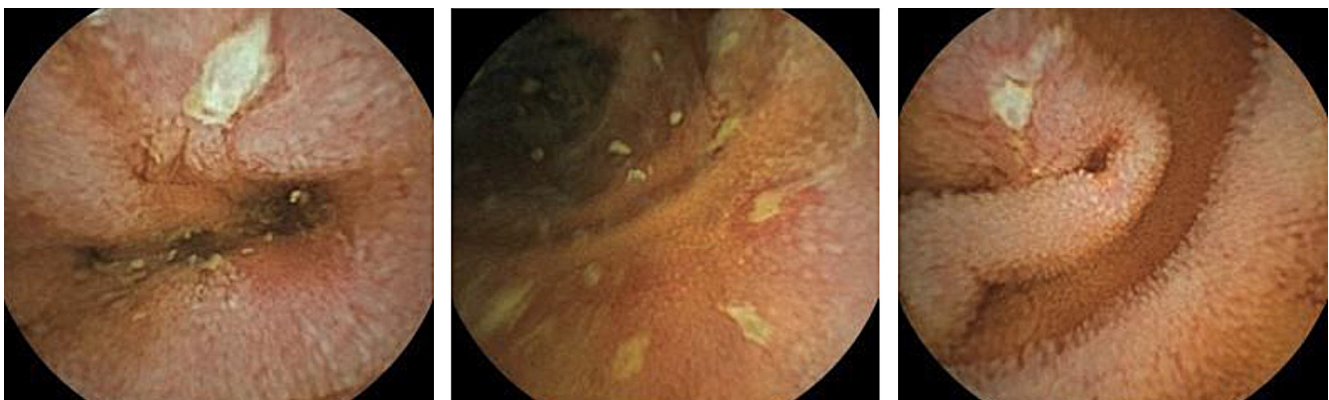


Figura 9. Enteritis por EC en una cápsula endoscópica del intestino delgado. Imágenes propiedad de los autores.

REFERENCIAS

1. Kalla R, Ventham NT, Satsangi J, Arnott IDR. Crohn's disease. *BMJ*. 2014;349:g6670.
<https://doi.org/10.1136/bmj.g6670>
2. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-92.
<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392>
3. Amankwah Y, Haefner H. Vulvar edema. *Dermatol Clin*. 2010;28(4):765-77.
<https://doi.org/10.1016/j.det.2010.08.001>
4. Das D, Gupta B, Saha M. Metastatic vulvar Crohn's disease- A rare case report and short review of literature. *Indian J Dermatol*. 2016;61(1):70-4.
<https://doi.org/10.4103/0019-5154.174028>
5. Andreani SM, Ratnasingham K, Dang HH, Gravante G, Giordano P. Crohn's disease of the vulva. *Int J Surg*. 2010;8(1):2-5.
<https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2009.09.012>
6. Romero Gutiérrez M, Alcántara Torres M, Muñoz Rosas C, Gómez Moreno AZ, Guardiola Arévalo A, Rodríguez Merlo R, et al. Enfermedad de Crohn metastásica. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(6):440-4.
<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2010.03.007>
7. Pousa-Martínez M, Alfageme F, González De Domingo MA, Suárez-Masa D, Calvo M, Roustán G. Vulvar metastatic crohn disease: Clinical, histopathological and ultrasonographic findings. *Dermatol Online J*. 2017;23(5):13030/qt3r4942kh.
<https://doi.org/10.5070/D32311037275>
8. Barret M, De Parades V, Battistella M, Sokol H, Lemarchand N, Marteau P. Crohn's disease of the vulva. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(7):563-70.
<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.10.009>
9. De Cassan C, De Vroey B, Dussault C, Hachulla E, Buche S, Colombel JF. Successful treatment with adalimumab in a familial case of gastrointestinal Behcet's disease. *J Crohn's Colitis*. 2011;5(4):364-8.
<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.03.006>
10. Emanuel PO, Phelps RG. Metastatic Crohn's disease: A histopathologic study of 12 cases. *J Cutan Pathol*. 2008;35(5):457-61.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2007.00849.x>
11. Kyriakou G, Gkermepesi M, Thomopoulos K, Marangos M, Georgiou S. Metastatic vulvar crohn's disease preceding intestinal manifestations: A case report and short review. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat*. 2019;28(2):131-3.
<https://doi.org/10.15570/actaapa.2019.32>
12. Ishida M, Iwai M, Yoshida K, Kagotani A, Okabe H. Metastatic Crohn's disease accompanying granulomatous vasculitis and lymphangitis in the vulva. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(10):2263-6.