

NOTA CLÍNICA

El espectro de las dermatitis neutrofílicas en la enfermedad de Crohn

J. L. Mendoza, J. García-Paredes, A. S. Peña¹, D. M. Cruz-Santamaría, C. Iglesias²
y M. Díaz-Rubio

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

¹Laboratorio de Inmunogenética y Departamento de Gastroenterología. Centro Médico Vrije Universiteit. Ámsterdam

²Servicio de Dermatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal se acompaña de manifestaciones cutáneas aproximadamente en el 10% de las ocasiones. Las dermatitis neutrofílicas se caracterizan histológicamente por la existencia de un infiltrado predominantemente de neutrófilos localizado en dermis y/o epidermis. El prototipo de las dermatitis neutrofílicas es el síndrome de Sweet, que excepcionalmente se asocia con la enfermedad de Crohn.

Caso clínico: Mujer de 63 años que ingresó por fiebre, dolor abdominal, epiescleritis y lesiones cutáneas. Presentaba en tronco, piernas y brazos lesiones eritematosas, con tendencia a formar placas y nódulos y lesiones vesiculopustulosas. Tanto la colonoscopia como las biopsias colónicas fueron diagnósticas con enfermedad de Crohn colónica. Las biopsias cutáneas mostraban un infiltrado fundamentalmente de neutrófilos que junto con los datos clínicos permitió el diagnóstico de síndrome de Sweet. El tratamiento con metilprednisolona mejoró rápidamente las lesiones cutáneas y manifestaciones clínicas.

Las dermatitis neutrofílicas, en sus diferentes formas clínicas, son una manifestación extraintestinal de la enfermedad de Crohn y que en ocasiones se asocian en un mismo paciente a la vez, lo que indicaría una patogenia común con diferentes formas de presentación clínica (espectro de las dermatitis neutrofílicas).

Palabras clave: Enfermedad de Crohn. Síndrome de Sweet. Dermatitis neutrofílicas.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es un proceso de etiología desconocida que puede afectar al tracto digestivo desde la boca hasta el ano. Se caracteriza por presentar un curso clínico en forma de brotes agudos intercalado con periodos de remisión. La EC se ha asociado a numerosas manifestaciones extraintestinales. Algunas de ellas muestran una clara relación con la actividad de la enfermedad intestinal, mientras que otras siguen un curso independiente y no se modifican por el tratamiento de la enfermedad de base. Entre las manifestaciones extraintestinales destacan las lesiones dermatológicas. Dentro ellas se incluyen el eritema nodoso, el pioderma gangrenoso, la dermatosis pustular subcorneal y erupciones vesiculopustulosas; que se han propuesto como diferentes manifestaciones de un espectro continuo dentro de las dermatitis neutrofílicas (1). El síndrome de Sweet es otra entidad clínica de etiología desconocida que habitualmente se asocia con enfermedades infecciosas, inflamatorias y neoplásicas pero raramente lo hace con la enfermedad de Crohn (2) y la colitis ulcerosa (3).

CASO CLÍNICO

Mujer de 63 años con antecedentes de hiperuricemia, artritis gotosa e hipercolesterolemia. Hacía dos meses había comenzado con poliartralgias asimétricas y con carácter migratorio en pequeñas articulaciones (muñecas, rodillas y codos). Un mes después presentó de forma brusca fiebre continua de hasta de 39 °C, una erupción cutánea consistente en pápulas eritematovioláceas (Fig. 1) que se transformaron en placas irregulares y posteriormente vesículas que evolucionaron hacia lesiones vesiculopustulosas (Fig. 2) localizadas en cuello, brazos y piernas, hiperemia temporal en el ojo derecho (Fig. 3) y aftas orales. En el hemograma destacaba leucocitosis con neu-

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: 229-232

Recibido: 13-05-02.

Aceptado: 04-09-02.

Correspondencia: Juan Luis Mendoza Hernández. C/ Gaztambide nº 33, bajo E. 28015 Madrid. Tel.: 91 543 83 60. e-mail: jmendozah@meditex.es



Fig. 1.- Pápulas eritematovioláceas que se convierten en placas de pequeño diámetro de bordes irregulares y superficie pseudovesiculopustulosa.

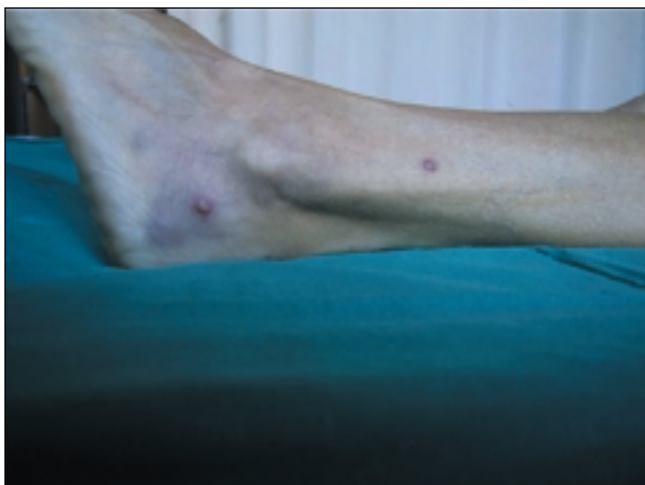


Fig. 2.- Lesiones vesiculosas en miembros inferiores.

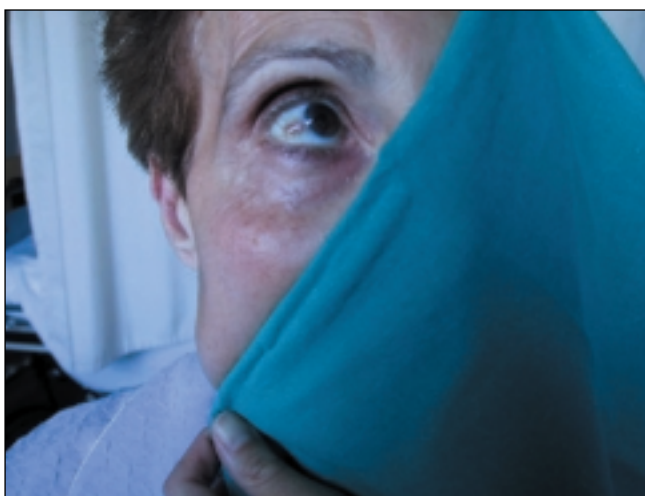


Fig. 3.- Epiescleritis en ojo derecho.

trofilia, anemia leve e importante elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y proteína C reactiva) con factor reumatoide negativo. Una semana antes del ingreso presentó dolor abdominal infraumbilical intermitente, acompañado de 4-5 deposiciones/día blandas con mucosidad sin sangre, ni pus y pérdida de 8-9 kg de peso durante el último mes. Por este motivo se realizó una colonoscopia que objetivó desde sigma y hasta 70 cm múltiples úlceras profundas y amplias separadas por mucosa de características normales. La anatomía patológica fue compatible con colitis crónica granulomatosa. Las biopsias de las lesiones cutáneas revelaron un infiltrado inflamatorio por neutrófilos con queratinocitos necróticos y con edema subepidérmico diagnóstico de dermatitis neutrofílica sin vasculitis (Fig. 4). Se instauró tratamiento con metilprednisolona vía sistémica desapareciendo los síntomas y las lesiones cutáneas a la semana.

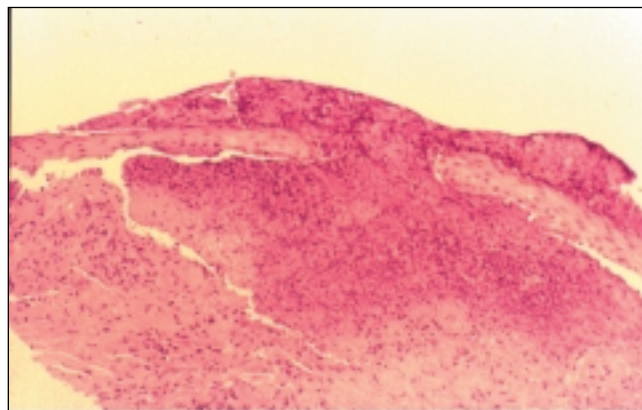


Fig. 4.- Biopsia cutánea que muestra edema papilar e intenso infiltrado de polimorfonucleares mezclados con queratinocitos necróticos.

DIAGNÓSTICO

EC en brote (CDAI 355) con afectación de colon e íleon terminal asociado a dermatitis neutrofílica (síndrome de Sweet y erupción vesiculopustulosa), epiescleritis, estomatitis y artritis periférica seronegativa colitis dependiente. El diagnóstico de síndrome de Sweet se realiza cuando se cumplen los dos criterios mayores y además al menos dos criterios menores (4) (Tabla I). En el caso clínico se cumplieron los criterios diagnósticos aceptados.

DISCUSIÓN

El síndrome de Sweet es un proceso raro, descrito en 1964 (5), se le conoce también con el nombre de dermatitis neutrofílica febril aguda. Bajo el concepto de dermatitis neutrofílicas se incluye un amplio espectro de lesiones dermatológicas, que se caracterizan por presentar en la dermis y epidermis un infiltrado inflamatorio compuesto

Tabla I. Criterios diagnósticos del síndrome de Sweet (4)**Criterios mayores**

Aparición brusca de lesiones cutáneas típicas (nódulos o placas eritematosas)

Hallazgos histopatológicos consistentes con infiltración predominantemente por neutrófilos en la dermis

Criterios menores

Fiebre o temperatura > 38 °C

Se asocie con enfermedad hematológica maligna, enfermedad inflamatoria, embarazo, o precedida de infección del tracto respiratorio superior o tracto digestivo

Buena respuesta a corticoides sistémicos y no respuesta a antibióticos

Alteración de los valores de laboratorio (3 de los 4): velocidad de sedimentación > 20 mm, proteína C reactiva elevada, leucocitosis y neutrofilia

Cumplir los dos criterios mayores y al menos dos criterios menores

mayoritariamente por neutrófilos sin evidencia de infección, ni vasculitis. Aunque recientemente se está insistiendo en que es frecuente encontrar vasculitis en biopsias de pacientes con síndrome de Sweet y estos hallazgos serían debidos a una acción citotóxica de las sustancias liberadas por los neutrófilos (6). Las dermatitis neutrofílicas que se han relacionado con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) son el pioderma gangrenoso, el síndrome de Sweet, la dermatosis pustular subcorneal (enfermedad de Sneddon Wilkinson), las lesiones del síndrome dermatitis-artritis asociado a enfermedad intestinal con o sin *by-pass* intestinal y las erupciones vesiculopustulosas asociadas más frecuentemente a la colitis ulcerosa y más raramente con la enfermedad de Crohn (1).

La patogenia es desconocida, las teorías propuestas incluyen desde una reacción de hipersensibilidad a una alteración en la función de los neutrófilos y/o a una inadecuada función de los linfocitos T. Lo que sí se ha comprobado, es que existe una alteración en la regulación de determinadas citocinas e interleucinas (IL) como son las IL-1, IL-3, IL-6 e IL-8. Recientemente se ha propuesto que el síndrome de Sweet se produciría por una alteración en el sistema inmune (especialmente en la respuesta de los neutrófilos) y específicamente en la granulopoyesis (7, 8). Existiría una alteración en la estimulación de la producción, activación, maduración y quimiotaxis de los neutrófilos producido por el factor endógeno estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) (9), la causa más frecuente de síndrome de Sweet inducido por fármacos es el producido por la administración de G-CSF recombinante (6). Además se piensa que los ANCA (anticuerpos antineutrofílicos citoplasmáticos) podrían tener un papel patogénico en la activación de los neutrófilos en los pacientes con EII (10-13). La asociación con antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad no está clara, pero son diferentes a las encontradas en la enfermedad de

Behcet, que en ocasiones se superpone con el síndrome de Sweet (14, 15).

Clínicamente se caracteriza por la aparición súbita en la piel de pápulas eritematovioláceas de bordes irregulares que van formando placas de pocos centímetros de diámetro con una superficie pseudovesicular (16). En ocasiones pueden formar auténticas pústulas. Las manifestaciones sistémicas más frecuentes son la fiebre hasta el 80% de las ocasiones, la afectación ocular (conjuntivitis, epiescleritis, iridociclitis) y hasta 1/3 de los pacientes presentan artralgias, mialgias y artritis inflamatoria no erosiva fundamentalmente localizada en muñecas y rodillas, aunque puede afectar también a los codos, tobillos y dedos (16). Kemmett y cols. (17) en 1988 fueron los primeros en describir la asociación del síndrome de Sweet con la enfermedad de Crohn y en 1985 en la colitis ulcerosa (18). La asociación del síndrome de Sweet con la EII es muy rara y cuando se produce, suele ser en mujeres (87%), con afectación de colon (100%) y se acompaña de otras manifestaciones extraintestinales (77%). La aparición de las lesiones cutáneas se asocia con la actividad de la EII (67-87%), pero puede preceder a los síntomas digestivos hasta en el 21% de las ocasiones (19), incluso varios años antes. Por este motivo se piensa que la aparición de las lesiones cutáneas no refleja la actividad de la enfermedad. Incluso se ha descrito un caso de síndrome de Sweet que apareció tres meses después de realizarse una proctocolectomía por colitis ulcerosa, lo que sugeriría que no es una enfermedad consecuencia de la inflamación colónica aunque sí asociada a la EII (19). Es interesante resaltar que todos los pacientes con enfermedad de Crohn y síndrome de Sweet descritos en la literatura presentan afectación del colon y/o enfermedad perianal. Ninguno de los pacientes presentan exclusivamente afectación de intestino delgado (2). Esto concuerda con los estudios epidemiológicos que indican que las manifestaciones extraintestinales en la enfermedad de Crohn son más frecuentes cuando está afectado el colon que cuando la enfermedad se limita al intestino delgado (20, 21).

Para algunos autores (22), las erupciones vesiculopustulosas asociadas a la EEI han sido interpretadas como una variante rara, e incluso una forma abortiva del pioderma gangrenoso.

En el caso descrito se presentan dos formas diferentes de dermatitis neutrofílicas, la aparición de lesiones vesiculopustulosas y un síndrome de Sweet típico asociadas a un brote de enfermedad de Crohn. La coexistencia de distintas variantes de dermatitis neutrofílica en un mismo paciente se ha descrito excepcionalmente (23, 24). Estos hechos apoyan el concepto de que la dermatitis neutrofílica es una única entidad con diferentes formas de expresión clínica.

El tratamiento más utilizado del síndrome de Sweet cuando se asocia a la EII son los corticoides sistémicos, si bien se han obtenido buenos resultados con metronidazol por vía oral y combinando ambos tratamientos (25). Tam-

bién se han empleado pero con peores resultados la colchicina, la dapsona, la ciclosporina, el yoduro potásico, la indometacina, la doxiciclina, la pentoxifilina y otros agentes inmunosupresores (3). Incluso se ha documentado la remisión espontánea de las lesiones (26). Más recientemente se ha conseguido la remisión de las lesiones cutáneas con el tacrolimus en una paciente con colitis ulcerosa refractaria al tratamiento con corticoides (27).

La asociación entre el síndrome de Sweet y la enfermedad de Crohn parece clara basada en tres hechos fundamentales. El primero es que el síndrome de Sweet es un marcador cutáneo de enfermedad sistémica, fundamentalmente leucemias y enfermedades del tejido conectivo en más del 50% de las ocasiones, y actualmente se piensa que la tercera asociación más frecuente es con la EII. El segundo factor es que el síndrome de Sweet es una forma clínica de dermatitis neutrofílicas al igual que el pioderma gangrenoso que se asocia con la EII. Y por último, los pacientes con EII y síndrome de Sweet presentan con frecuencia otras alteraciones cutáneas propias de la EII como el pioderma gangrenoso, eritema nodoso y erupciones vesiculopustulosas lo que indicaría una patogénesis común.

Por todos estos motivos se considera que el síndrome de Sweet es una manifestación extraintestinal rara de la EII, que habitualmente se produce en mujeres con afectación de colon y que frecuentemente se asocia con otras manifestaciones cutáneas. Además las dermatitis neutrofílicas en sus diferentes formas clínicas deben considerarse en el diagnóstico diferencial de otras manifestaciones dermatológicas que acompañan de forma más frecuente a la enfermedad de Crohn como son el eritema nodoso y las vasculitis leucocitoclásticas. Ante la aparición de patología dermatológica de estas características convendría plantearse la conveniencia de iniciar un estudio desde el punto de vista digestivo, fundamentalmente una colonoscopia, a pesar de no presentar síntomas digestivos desde el comienzo.

BIBLIOGRAFÍA

- Actis GC, Lagget M, Ciancio A, Rocca G, Tomasini C, Puiatti P, et al. Recurrent Sweet's syndrome in reactivated Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: 317-9.
- Rappaport A, Shaked M, Landau M, Dolev E. Sweet's syndrome in association with Crohn's disease: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1526-9.
- Díaz-Peromingo JA, García-Suárez F, Sánchez-Leira J, Saborido-Frojan J. Sweet's syndrome in a patient with acute ulcerative colitis: presentation of a case and review of the literature. *Yale J Biol Med* 2001; 74: 165-8.
- Honingsmann H, Cohen PR, Wolff K. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds. *Dermatology in General Medicine*. New York, NY: McGraw-Hill; 1999: 1117-23.
- Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964; 76: 349-351.
- Malone JC, Slone SP, Wills-Frank LA, Fearneyhough PK, Lear SC, Goldsmith LJ, et al. Vascular Inflammation (vasculitis) in Sweet syndrome. A clinicopathologic study of 28 biopsy specimens from 21 patients. *Arch Dermatol* 2002; 345-9.
- Reuss-Borst MA, Pawelec G, Saal JG, Horny HP, Muller CA, Waller HD. Sweet's syndrome associated with myelodysplasia: possible role of cytokines in the pathogenesis of the disease. *Br J Haematol* 1993; 84: 356-8.
- Loraas A, Waage A, Lamvik J. Cytokine response pattern in Sweet's syndrome associated with myelodysplasia. *Br J Haematol* 1994; 87: 669.
- Paydas S, Sahin B, Zorludemir S. Sweet's syndrome accompanying leukaemia: seven cases and review of the literature. *Leuk Res* 2000; 24: 83-6.
- Taekema-Roelvink ME, van Kooten C, Janssens MC, Heemskerk E, Daha MR. Effect of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies on proteinase 3-induced apoptosis of human endothelial cells. *Scand J Immunol* 1998; 48: 37-43.
- Mallolas J, Esteve M, Rius E, Cabre E, Gassull MA. Antineutrophil antibodies associated with ulcerative colitis interact with the antigen(s) during the process of apoptosis. *Gut* 2000; 47: 74-8.
- Harper L, Ren Y, Savill J, Adu D, Savage CO. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce reactive oxygen-dependent dysregulation of primed neutrophil apoptosis and clearance by macrophages. *Am J Pathol* 2000; 157: 211-20.
- Harper L, Cockwell P, Adu D, Savage CO. Neutrophil priming and apoptosis in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 2001; 59: 1729-38.
- Mizoguchi M, Matsuki K, Mochizuki M, Watanabe R, Ogawa K, Harada S, et al. Human leukocyte antigen in Sweet's syndrome and its relationship to Behcet's disease. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1069-73.
- von den Driesch P, Simon M, Jr., Djawari D, Wassmuth R. Analysis of HLA antigens in Caucasian patients with acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 276-8.
- Zamora Martinez E, Martin Moreno L, de Castro Torres A, Barat Cascante A. Sweet's syndrome. A study of 10 cases and review of the literature. *Rev Clin Esp* 1990; 186: 264-9.
- Kemmett D, Gawkrödger DJ, Wilson G, Hunter JA. Sweet's syndrome in Crohn's disease. *BMJ* 1988; 297: 1513-4.
- Benton EC, Rutherford D, Hunter JA. Sweet's syndrome and pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 77-80.
- 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.
- Rankin GB, Watts HD, Melynk CS, Kelley ML, Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979; 77: 914-20.
- Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 711-6.
- Villanueva C, Mones J, Pujol R, Puig L, Such J, Sancho FJ. Vesiculopustular eruption and Sweet syndrome associated with 2 exacerbations of ulcerous colitis in a 76-year-old woman. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 298-300.
- Salmón P, Rademaker M, Edwards L. A continuum of neutrophilic disease occurring in a patient with ulcerative colitis. *Australas J Dermatol* 1998; 39: 116-8.
- Sarkany RP, Burrows NP, Grant JW, Pye RJ, Norris PG. The pustular eruption of ulcerative colitis: a variant of Sweet's syndrome? *Br J Dermatol* 1998; 138: 365-6.
- Banet DE, McClave SA, Callen JP. Oral metronidazole, an effective treatment for Sweet's syndrome in a patient with associated inflammatory bowel disease. *J Rheumatol* 1994; 21: 1766-8.
- Burrall B. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *Dermatol Online J* 1999; 5: 8.
- Fellermann K, Rudolph B, Witthoft T, Herrlinger KR, Tronnier M, Ludwig D, et al. Sweet syndrome and erythema nodosum in ulcerative colitis, refractory to steroids: successful treatment with tacrolimus. *Med Klin* 2001; 96: 105-8.