

## Revisión

# Aspectos dermatológicos asociados a la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

J. MARTÍN DE CARPI<sup>1</sup>, E. BASELGA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad para el Cuidado Integral de la EII Pediátrica. Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. <sup>2</sup>Sección de Dermatología Pediátrica. Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Barcelona.

### RESUMEN

La afectación cutánea, en sus diferentes formas y como consecuencia de distintos mecanismos implicados, constituye una patología prevalente en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tanto adultos como pediátricos.

En este artículo se lleva a cabo una revisión de las diferentes patologías cutáneas asociadas a la EII, incluyendo las manifestaciones extraintestinales de la EII, efectos adversos de los tratamientos para el control de la EII, prevención de riesgos y otras situaciones.

**Palabras clave:** Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica; Enfermedad de Crohn; Colitis ulcerosa; Afectación cutánea.

### ABSTRACT

Skin manifestations are a prevalent pathology observed in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease (IBD). In the following paper cutaneous diseases associated to IBD are reviewed, including extraintestinal IBD manifestations, adverse effects associated to IBD treatment, risk prevention and other situations.

**Key words:** Pediatric inflammatory bowel disease; Crohn's disease; Ulcerative colitis; Skin manifestations.

### INTRODUCCIÓN

La afectación cutánea, en sus diferentes formas y como consecuencia de distintos mecanismos implicados, constituye una patología prevalente en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, tanto adultos como pediátricos. Así, en una reciente revisión de nuestro grupo presentada en el 12 Congreso Mundial de Dermatología Pediátrica celebrado en Madrid en septiembre de 2013<sup>(1)</sup>, observábamos en una serie de 195 pacientes pediátricos afectados de EII, que hasta un 67% de los mismos había presentado al menos una manifestación mucocutánea de diferente tipo (*skin tags*, manifestaciones extraintestinales, efectos adversos de las medicaciones...).

En este artículo se lleva a cabo una revisión de las diferentes patologías cutáneas asociadas a la EII, distribuidas para una mejor comprensión en cuatro grandes grupos:

1. Manifestaciones extraintestinales de la EII.
2. Efectos adversos de los tratamientos.
3. Prevención de riesgos derivados de la enfermedad o de los tratamientos.
4. Otras situaciones especiales (infecciones, EII o *EII-like* como efecto adverso de otros tratamientos).

### MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES DE LA EII

Se estima que hasta un 47% de los pacientes adultos con EII presentarán alguna manifestación extraintestinal

*Correspondencia:* Dr. Javier Martín de Carpi. Unidad para el Cuidado Integral de la EII Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Passeig de Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona)  
*Correo electrónico:* javiermartin@hsjdbcn.org

© 2014 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

(MEI), siendo las ósteo-articulares las más frecuentes (20%), seguidas por las dermatológicas (10-15%). Respecto a los pacientes pediátricos, se considera que un 25-30% desarrollarán al menos una MEI a lo largo de su evolución, y que las MEI cutáneas se presentan hasta en un 8% de los casos al diagnóstico de la EII. Estas MEI son más frecuentes a mayor duración de la enfermedad y en la enfermedad de Crohn (EC) en comparación con la colitis ulcerosa (CU).

Dentro de las MEI cutáneas se pueden distinguir diferentes grupos:

1. MEI específicas, que son aquellas que comparten hallazgos anatómo-patológicos con la enfermedad de base (fundamentalmente EC).
2. MEI reactivas.
3. Enfermedades cutáneas asociadas a la EII.
4. MEI secundarias a déficits nutricionales.

### 1. MEI específicas

A su vez se clasifican en:

#### 1.1. MEI específicas de continuidad/contigüidad

a) Perianales. Las más características son las denominadas *skin tags* (o mamelones cutáneos), que se clasifican a su vez (según la *American Gastroenterology Association*) en las de tipo I (en relación a fisura anal curada, úlcera o hemorroide; puede aparecer en EC y en CU y puede semejar hemorroides externas indoloras o hemorroides internas prolapsadas) y en las de tipo II u "orejas de elefante", indoloras, regulares y que son las más habituales (Fig. 1). En la tabla I se comparan ambos tipos. Los *skin tags* tipo I constituyen la manifestación cutánea específica más frecuente en la EC (37% del global y 68% de aquellos con afectación perianal), aparece más frecuentemente en los casos de afectación colónica frente a aquellos con afectación ileal y se estima que en el 30% de los casos se pueden demostrar granulomas en la anatomía patológica<sup>(2)</sup>. Aparte de los *skin tags*, en este grupo se incluirían



Figura 1.

otra serie de lesiones perianales no fistulizantes, como pueden ser fisuras, úlceras, estenosis anales e incluso cáncer del canal anal, habiendo sido todas ellas estudiadas fundamentalmente en población adulta<sup>(3)</sup>.

b) Periorales. Se han descrito infiltración/edema labial, fisuras/ulceraciones de forma clásicamente lineal, nodularidad o empedrado gingival (Fig. 2) y *tags* mucosos. Mención especial en este apartado merece la granulomatosis orofacial (GOF), enfermedad inflamatoria poco frecuente de etiología desconocida y cuya relación con la EC es controvertida<sup>(4)</sup>. Las manifestaciones clínicas incluyen el engrosamiento labial recidivante, la afectación de la mucosa oral, las encías y el suelo de la boca, y comparte con la EC los hallazgos histológicos en forma de granulomas epitelioides no caseificantes. Frente a la creencia clásica de que la GOF era un marcador de desarrollo de una EC, un estudio reciente demuestra que solo un 20% de los casos de GOF desarrolla una EC a lo largo de un seguimiento superior a los 25 años, si bien en aquellos

TABLA I. HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS DE LOS *SKIN TAGS* ANALES EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Tipo 1. En relación a fisuras curadas, úlceras o hemorroides	Tipo 2. «Orejas de elefante»
- Edematosos	- Planos o redondeados
- Habitualmente de consistencia dura	- Blandos/comprendibles
- Rojo, azulado o cianótico	- Color carne ± superficie cerúlea
- Único o múltiples	- Único o múltiples
- Habitualmente > tipo 2	- Tamaño variable
- Con frecuencia dolorosos	- Indoloros
- Probable superficie irregular	- Superficie regular
- Con frecuencia asociado a hemorroides	- No sugestivos de hemorroides



Figura 2.



Figura 3.

casos de presentación durante la infancia dicha proporción se eleva hasta un tercio del total.

- c) Periestomales. Se trata de una serie de complicaciones periestomales tras la creación de una ostomía consecuencia de una resección quirúrgica, y que en ocasiones hacen necesaria la revisión y hasta la reconstrucción de la misma: fístula enterocutánea, abscesos, retracción del estoma, estenosis, irritación/ alergia

### 1.2. MEI a distancia

La EC metastática se caracteriza por la aparición de lesiones cutáneas granulomatosas estériles a distancia del tracto gastrointestinal y separados por tejido sano. Su forma de presentación varía según la edad; mientras que en el adulto se presenta clásicamente en forma de nódulos o placas (únicos o múltiples) ulcerados o no, preferentemente en extremidades y su aparición es posterior al diagnóstico de EC en el 70% de los casos, en las formas pediátricas lo más típico es el edema de genitales, con mayor o menor induración y eritema locales (Fig. 3). Por otro lado, en el paciente pediátrico aparece de manera simultánea a la enfermedad intestinal hasta en el 50% y con frecuencia se asocia a enfermedad perianal.

La fisiopatología de la EC metastática es desconocida, habiéndose postulado diferentes mecanismos: depósito de inmunocomplejos, hipersensibilidad tipo IV mediada por linfocitos, defectos activación de  $\beta$ 2-integrinas, alteración de la reparación del ADN... El diagnóstico diferencial debe hacerse con celulitis, erisipela, erupciones liquenoides y enfermedades de transmisión sexual y la anatomía patológica muestra granulomas no caseificantes asociados a células gigantes multinucleadas tipo Langhans en dermis superficial (preferentemente) o profunda y en tejido adiposo,

en el contexto de un paciente con EC. Si bien se ha descrito en algunos casos la resolución espontánea, en otros se han utilizado diferentes tratamientos: metronidazol, esteroides tópicos y sistémicos, azatioprina, metotrexato, ciclosporina A, tacrolimus, sulfasalacina, tetraciclinas y anti TNF.

## 2. MEI reactivas

Comparten con la EII su mecanismo fisiopatológico y son quizás las más conocidas y aquellas comunicadas con mayor frecuencia en la literatura. De entre ellas, las más habituales son el eritema nudoso, el pioderma gangrenoso y el síndrome de Sweet.

El eritema nudoso (EN) es la manifestación cutánea más frecuente en la EII, más habitual en la EC que en la CU y aparece habitualmente en momentos de actividad de la enfermedad. Su prevalencia estimada en adultos con EII es del 2 al 8%, mientras que en los niños oscila entre el 12,5% en la CU y el 56% en la EC. 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). Su forma de presentación clásica lo hace fácilmente identificable: 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) (Fig. 4). En niños con EII, es frecuente su aparición al debut de la enfermedad de base. Los hallazgos



Figura 4.

histológicos se caracterizan por una reacción linfocitaria en hipodermis, de predominio septal (paniculitis lobulillar) sin vasculitis. Es más frecuente en mujeres, en casos de afectación colónica extensa y tiende a recurrir en aproximadamente la mitad de los casos. El diagnóstico suele ser clínico y la confirmación histológica es raramente necesaria. Mientras que el EN 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 puede ser más tórpido. Habitualmente responde al tratamiento de la enfermedad subyacente con esteroides, inmunosupresores y antiTNF, si bien en nuestra experiencia, algún caso leve también ha respondido tras la instauración de nutrición enteral exclusiva<sup>(5)</sup>.

El pioderma gangrenoso (PG) es una lesión cutánea crónica de tipo ulcerativo que puede aparecer de forma grave y, en ocasiones, ser más incapacitante que la propia 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, más frecuente en la CU (entidad a la que se asocia 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. Existen descritos algunos casos de presentación previa al diagnóstico de EII,



Figura 5.

de aparición en fases quiescentes o incluso tras colectomía. Se piensa que determinados auto-anticuerpos con reactividad cruzada frente a antígenos intestinales desempeñarían un papel importante en su aparición en la EII. Hay cuatro 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 (Fig. 5). Típicamente aparece en la superficie extensora de las extremidades inferiores, pero pueden aparecer también en la cabeza, el cuello, los genitales y la zona periestomal. Hasta en el 70% de los casos aparece en múltiples localizaciones. La mitad de los pacientes presentan formación de úlceras secundarias a traumatismos en la lesión (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. La forma vegetante comienza como 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, infiltración neutrofílica y abscesificación central. 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). Las técnicas de granulocitoaféresis también han demostrado su eficacia en las formas complicadas. El



Figura 6.



Figura 7.

tratamiento efectivo con infliximab, tanto en niños como en adultos, se ha comunicado también recientemente.

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 (Fig. 6), 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. 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 rareza), 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 dx. 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. 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 bronquial, donde se observa la presencia de múltiples lesiones pustulosas en la

mucosa, semejantes a las que aparecen en la piel. El lavado bronquioalveolar, 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.

### 3. Enfermedades asociadas a la EII

En relación a una base autoinmune común, como es el caso de psoriasis, alopecia areata, vitíligo, epidermólisis bullosa adquirida o vasculitis cutáneas.

Existen en la literatura casos descritos de vasculitis leucitoclástica asociada a EII en niños de corta edad<sup>(6)</sup> y cuya forma de presentación sugería un síndrome de Schönlein-Henoch (SH). La vasculitis leucocitoclástica se caracteriza por lesiones purpúricas en ocasiones acompañadas de pápulas eritematosas, vesículas, ampollas, pústulas o placas de morfología anular, de localización preferente en extremidades inferiores, nalgas o zonas declive (Fig. 7). Puede asociar artralgias, astenia, fiebre y anorexia. Los hallazgos histológicos muestran afectación de vénulas postcapilares dérmicas, con infiltración

de sus paredes por polimorfonucleares y eosinófilos (tanto intra como extravascularmente), e imágenes características de extravasación hemática, rotura de polimorfonucleares (leucocitoclastia) y necrosis fibrinoide de la pared. A diferencia del SH (que puede presentar afectación articular y digestiva; de ahí la confusión con los casos descritos de vasculitis leucocitoclástica asociada a CU), no se observan depósitos de IgA en las paredes vasculares. Si bien la causa de la mitad de los casos de vasculitis leucocitoclástica es idiopática, en otras ocasiones se asocia a infecciones bacterianas o víricas, a toxicidad farmacológica, a EII, a neoplasias o a otras enfermedades autoinmune. Las vasculitis cutáneas suelen responder a AINES, colchicina o dapsona, si bien existen casos que precisan glucocorticoides sistémicos, inmunosupresores (azatioprina, metotrexato), anti-TNF o rituximab.

#### 4. MEI secundarias a déficits nutricionales

Como es el caso de rágades o dermatitis enteropática.

### EFFECTOS ADVERSOS DE LOS TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN LA EII.

Se han descrito efectos adversos dermatológicos con prácticamente todos los diferentes tratamientos utilizados en la EII<sup>(7)</sup>. En el presente apartado se repasan los principales grupos terapéuticos

#### 1. Glucocorticoides sistémicos

Conocidos son los efectos adversos derivados del uso prolongado y a dosis altas de los esteroides clásicos utilizados en la EII (prednisona, metilprednisolona): facies cushingoide, estrías, hirsutismo, alopecia, acné, atrofia cutánea. Los nuevos esteroides de poca acción sistémica (budesonida, dipropionato de beclometasona), si bien tienen un mejor perfil de seguridad, no están exentos del todo de este tipo de reacciones. En el caso de la necesidad de usar estos fármacos se deberán poner en marcha los mecanismos que permitan minimizar estos efectos adversos, como es el caso de ajustar las dosis a 1 mg/kg/día (máximo 40 mg), administrarlos en una única dosis diaria, establecer tratamientos ahorradores de esteroides de manera precoz para facilitar el destete rápido de los mismos y, sobre todo, tratar de evitar la cronificación de las situaciones de córtico-dependencia.

#### 2. Inmunosupresores tiopurínicos

Si bien aparece poco referida en la literatura, la caída del cabello constituye un efecto adverso comunicado con frecuencia en nuestros pacientes pediátricos en tratamiento con



Figura 8.

tiopurínicos. Una completa revisión reciente de la alopecia en pacientes con EII<sup>(8)</sup>, considera dicha reacción como poco frecuente en el caso de dichos fármacos (1/1.000).

#### 3. Anticalcineurínicos

Algunos de los efectos adversos conocidos de la ciclosporina son la hipertrofia gingival, el acné y la hipertrichosis, pudiendo ser esta última en ocasiones muy incapacitante. El tacrolimus, presenta un mejor perfil de seguridad que la ciclosporina, pudiendo causar alopecia. Todos estos efectos adversos presentan buen control tras la retirada del fármaco.

#### 4. Anti-TNF alfa

Se han descrito efectos adversos dermatológicos con el uso de los fármacos anti-TNF hasta en el 25% de los casos<sup>(9)</sup>, lo que según algunos autores constituye una sobreestimación de los mismos ya que: 1) algunas de estas manifestaciones atribuidas a los mismos podrían responder a mecanismos autoinmunes asociados a la enfermedad de base, 2) los pacientes en tratamiento con estas drogas en ocasiones asocian más de un fármaco con posible toxicidad a ese nivel, y 3) algunas de estas descripciones provienen de casos clínicos o series pequeñas, lo que impide establecer una clara relación causa-efecto. Las lesiones descritas con mayor frecuencia son el eczema y la psoriasis, si bien se han comunicado muchos otros cuadros, como es el caso de infecciones cutáneas bacterianas o víricas, urticaria, alopecia areata, reacciones granulomatosas, dermatitis atópica, vitíligo, acné, vasculitis leucocitoclástica, púrpura, etc<sup>(10)</sup>. Una de las condiciones más profusamente descritas en los últimos años es la psoriasis asociada al uso de estos fármacos, habiéndose comunicado desde el año 2004 más de 200 casos y siendo la incidencia estimada de entre 0,6 y 5,3% de los pacientes tratados (Fig. 8). Se presenta más frecuentemente en la EC que en la CU y en las mujeres en comparación con los varones. Se trataría de una reacción paradójica (entendiendo

**TABLA II.** HALLAZGOS HABITUALES EN LA PSORIASIS INDUCIDA POR ANTI-TNF $\alpha$  EN EII.

- 
- Poco frecuente
  - Efecto de clase
  - Duración variable de la exposición: desde días hasta años tras el inicio del tratamiento
  - No diferencias en presentación según tipo de EII, localización, patrón o actividad, ni en función del anti-TNF $\alpha$  recibido
  - Posible cualquier fenotipo de la enfermedad, si bien la pustulosis palmo-plantar es más frecuente que en la población general con psoriasis
  - Frecuentemente se resuelve o estabiliza tras la suspensión del tratamiento
  - No resolución con anti-TNF $\alpha$  alternative: frecuente la recurrencia
  - Necesaria la suspensión del tratamiento en el 40% de los casos
  - Hasta el 60% de los casos podrán continuar el tratamiento, añadiendo terapia anti-psoriasis concomitante
- 

como tal la aparición de un cuadro clínico en relación a la administración de un fármaco que habitualmente es utilizado para tratar dicho cuadro) y se han postulado diferentes mecanismos subyacentes, como es el caso de un desequilibrio intrínseco del individuo en la relación TNF/interferón mediada por la vía de la IL-23, que se manifestaría al bloquearse específicamente el TNF<sup>(11)</sup>. Las características específicas de la psoriasis inducida por anti-TNF (o lesiones psoriasiformes según algunos autores, tratando de diferenciar esta situación de la psoriasis clásica) aparecen en la tabla II.

Otras reacciones paradójicas comunicadas en relación con el uso de anti-TNF son eritema nodoso<sup>(12)</sup> e incluso Crohn metastásico<sup>(13)</sup>.

#### PREVENCIÓN DE RIESGOS DERIVADOS DE LA ENFERMEDAD O DE LOS TRATAMIENTOS

En este sentido, merece especial mención el riesgo descrito de desarrollar cáncer de piel no melanocítico en relación a la exposición a los rayos ultravioleta en aquellos pacientes en tratamiento con tiopurínicos<sup>(14)</sup>. Es por ello que se recomienda extremar en estos pacientes la protección solar, así como realizar controles dermatológicos especializados en el caso de pacientes con antecedentes personales o familiares de riesgo para el desarrollo de cánceres cutáneos.

#### OTRAS SITUACIONES ESPECIALES (INFECCIONES, EII O EII-LIKE COMO EFECTO ADVERSO DE OTROS TRATAMIENTOS)

##### 1. Infección por el virus varicela zoster en pacientes en tratamiento con tiopurínicos

El consenso de la ECCO sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en la EII (y la adaptación al paciente pediátrico que hizo posteriormente

el grupo de Oporto de la ESPGHAN), recomienda, en caso de historia previa negativa de varicela, la inmunización frente a la misma al menos tres semanas antes del inicio de la terapia con inmunomoduladores<sup>(15,16)</sup>. Asimismo, en el caso de infección activa por dicho virus durante el tratamiento con dichos fármacos, se recomienda el inicio de tratamiento antiviral y únicamente la suspensión del inmunosupresor en aquellos casos graves.

##### 2. EII o cuadros EII-like inducidos o reactivados por fármacos no implicados directamente en el tratamiento de la EII

El desarrollo de EII (o en su caso de cuadros con clínica y hallazgos similares) se ha descrito en relación al uso de algunos fármacos utilizados en distintas patologías: antibióticos, AINES, anticonceptivos orales, inmunosupresores (micofenolato mofetil), anticuerpos monoclonales o derivados (ipilimumab, rituximab, etanercept) En este sentido, se ha publicado recientemente una completa revisión del tema<sup>(17)</sup>. Uno de los fármacos que clásicamente se ha relacionado tanto con la aparición de EII de *novo* y con la reactivación de la misma en pacientes ya diagnosticados, es la isotretinoína, medicación ampliamente utilizada en el tratamiento del acné, si bien existen recientes datos consistentes que no confirman dicha relación<sup>(18-20)</sup>. Esta situación puede tener implicaciones en un grupo amplio de los pacientes adolescentes con EII, entre los cuales el acné puede derivar en cuadros de evolución tórpida subsidiarios de tratamientos intensivos. En este sentido, hay que tener en cuenta que otro grupo de fármacos utilizados para el acné rebelde (tetraciclinas) también se ha relacionado con la aparición de EII<sup>(21)</sup>. Todas estas situaciones deben ser conocidas por los gastroenterólogos y los dermatólogos pediátricos que tratan pacientes adolescentes que presenten ambas patologías. En este sentido, algunos autores consideran la posible utilidad de fármacos anti-TNF en el acné más grave, en base a los buenos resultados obtenidos con dichos tratamientos en la

hidrosadenitis supurativa<sup>(22)</sup>. La hidrosadenitis supurativa es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida, caracterizada por fenómenos de hiperqueratinización, obstrucción y destrucción del folículo pilosebáceo, que resulta en la aparición de abscesos recurrentes, de predominio en áreas axilares e inguinales y que puede ser sumamente incapacitante. Precisamente el hecho de que comparta algunas características con la enfermedad de Crohn (predominio en zonas con alta densidad de bacterias, empeoramiento con el efecto del tabaco y respuesta adecuada a los mismos fármacos anti-TNF), y la comunicación en la literatura en los últimos años de la coexistencia de ambas entidades, ha hecho a algunos autores defender una posible relación entre las mismas<sup>(23,24)</sup>. Sin duda, son necesarios más estudios que traten de dilucidar las posibles bases etiopatogénicas de dicha relación entre inflamación intestinal y patología cutánea.

## BIBLIOGRAFÍA

- Martín de Carpi J, Chávez Caraza K, Vicente Villa MA, et al. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70: 570-7.
- Bonheur JL, Braunstein J, Korelitz BI, Panagopoulos G. Anal skin tags in inflammatory bowel disease: new observations and a clinical review. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14: 1236-9.
- Bouguen G, Siproudhis L, Bretagne JF, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Nonfistulizing perianal Crohn's disease: clinical features, epidemiology, and treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16: 1431-42.
- Campbell H, Escudier M, Patel P, et al. Distinguishing orofacial granulomatosis from Crohn's disease: two separate disease entities? *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17: 2109-15.
- Pujol Muncunill G, Martín de Carpi J, Varea Calderón V. Enfermedad de Crohn y eritema nudoso: es útil la nutrición enteral exclusiva? *An Pediatr (Barc)*. 2013 Dec 16. pii: S1695-4033(13)00471-2. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.11.004. [En prensa]
- Trudes de Oliveira G, Martins SS, Deboni M, et al. Cutaneous vasculitis in ulcerative colitis mimicking Henoch-Schönlein purpura. *J Crohns Colitis*. 2013; 7: e69-e73.
- Torres A, Buche S, Delaporte E, Colombel JF. Skin side effects of inflammatory bowel disease therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 1086-98.
- Patel KV, Farrant P, Sanderson JD, Irving PM. Hair loss in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 1753-63.
- Mocci G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013; 7: 769-79.
- Savasan S, El-Baba M. First episode of axillary acne inversa in a teenager on infliximab therapy for Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56: e2-3.
- Sherlock ME, Walters T, Tabbers MM, et al. Infliximab-induced psoriasis and psoriasiform skin lesions in pediatric Crohn disease and a potential association with IL-23 receptor polymorphisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56: 512-8.
- Biedermann L, Kerl K, Rogler G, Hofbauer GFL. Drug-induced erythema nodosum after the administration of certolizumab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 19: 1188-9.
- Patel AV, Jones DM, Hill JC, MacDermott, RP. Development of metastatic Crohn's disease of the skin while on anti-TNF biologics. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18: 1188-90.
- Setshedi M, Epstein D, Winter TA, Myer L, Watermeyer G, Hift R. Use of thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of non-melanoma skin cancer in an at-risk population: a cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27: 385-9.
- Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009; 3: 47-91.
- Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 830-7.
- Dubeau MF, Iacucci M, Beck PL, et al. Drug-induced inflammatory bowel disease and IBD-like conditions. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 445-56.
- Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol*. 2013; 133: 907-12.
- Bharmal R, Anderson SH. Exacerbation of inflammatory bowel disease with isotretinoin. *JRSM Short Rep*. 2010; 1: 58.
- Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 1986-93.
- Margolis DJ, Fanelli MF, Hoffstad O, Lewis JD. Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 2610-6.
- Kimball AB, Kerdel F, Adams D, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012; 157: 846-55.
- Van der Zee HH, van der Woude CJ, Florencia EF, Prens EP. Hidradenitis suppurativa and Inflammatory Bowel Disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol*. 2010; 162: 195-7.
- dos Santos CH, Netto PQ, Kawaguchi KY, Parreira Alves JA, de Alencar-Souza VP, Reverdito S. Association and management of Crohn's disease plus hidradenitis suppurativa. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18: e801-2.