

Manifestaciones cutáneas en enfermedad inflamatoria intestinal

Sonia Chavez-Álvarez¹, Minerva Gómez-Flores^{1*} y Jorge Ocampo-Candiani²

¹Servicio de Dermatología; ²Cirugía Dermatológica. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, N.L., México

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), destacando la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) y la enfermedad de Crohn, han aumentado su incidencia en las últimas décadas. Tiene múltiples manifestaciones extra-intestinales, entre ellas las asociadas a la piel que aparecen la mayor parte de las ocasiones posterior al cuadro clínico intestinal. Estas se clasifican en: lesiones granulomatosas, dermatosis reactivas, las asociadas al tratamiento farmacológico de la EII y otras dermatosis. En el presente artículo presentaremos el abordaje clínico y de laboratorio, la fisiopatogenia, el tratamiento y la evolución esperada de estas manifestaciones.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerativa crónica inespecífica. Enfermedad de Crohn. Úlceras orales. Eritema nodoso. Pioderma gangrenoso. Síndrome de Sweet. Desnutrición. Malnutrición. Fisuras. Fístulas.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), mainly chronic unspecific ulcerative colitis and Crohn's disease have increased in incidence in the last decades. These have multiple extraintestinal manifestations, with those of the skin appearing after the intestinal clinical presentation. These are classified as: granulomatous dermatosis, reactive dermatosis, and those secondary to treatment of IBD, and other dermatosis. This article presents the pathogenesis, clinical approach, treatment and expected evolution of these manifestations. (Gac Med Mex. 2016;152:622-30)

Corresponding author: Minerva Gómez-Flores, minervagomez@meduanl.com

KEY WORDS: Inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis. Crohn's disease. Oral ulcers. Erythema nodosum. Pyoderma gangrenosum. Sweet's syndrome. Malnutrition. Fissures. Fistules.

Correspondencia:

*Minerva Gómez-Flores

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

Servicio de Dermatología

Avda. Francisco I. Madero y Avda. Gonzalitos s/n

Col. Mitras Centro

C.P. 64460, Monterrey, N.L., México

E-mail: minervagomez@meduanl.com

Fecha de recepción: 24-07-2015

Fecha de aceptación: 27-07-2015

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal tiene múltiples manifestaciones extra-intestinales, entre ellas las cutáneas que aparecen la mayor parte de las ocasiones posterior al cuadro clínico intestinal, por lo que es esencial identificarlas para tener un adecuado abordaje diagnóstico y terapéutico, es posible incluso que mediante el reconocimiento de las entidades dermatológicas se oriente al diagnóstico de EII aún no efectuado.

Patogénesis de las dermatosis asociadas a colitis ulcerativa crónica inespecífica y Crohn

La incidencia de ambas enfermedades ha aumentado en las últimas décadas, especialmente la enfermedad de Crohn, la cual tiene un componente hereditario importante¹. La prevalencia real de las manifestaciones cutáneas es difícil de calcular debido a la dificultad diagnóstica de las mismas, se estima una prevalencia de hasta 40% en pacientes de 20 a 40 años²⁻⁶.

Se ha postulado que la presencia de la isoforma 5 de la tropomiosina humana y una proteína colónica epitelial en piel, ojos, tracto biliar y articulaciones sean los blancos de los ataques autoinmunes en órganos extraintestinales de estas enfermedades⁷.

Clasificación

Las manifestaciones cutáneas se catalogan en: lesiones granulomatosas, dermatosis reactivas, las asociadas al tratamiento farmacológico de la EII y otras dermatosis⁸.

En esta clasificación, se engloban las dermatosis más comunes (Tabla 1).

Dermatosis reactivas

Eritema nodoso

Es la manifestación cutánea más común de la EII y predomina en Crohn (incidencia de 4-15% vs. 3-10% en CUCI)^{9,10}. Principalmente en mujeres de 10 a 30 años de edad con enfermedad de Crohn, lo que sugiere un componente estrogénico en esta respuesta inflamatoria^{11,12}. Suele presentarse los primeros dos años del inicio de la enfermedad¹³.

Presentación

Tiene un inicio abrupto caracterizado por nódulos eritematosos, dolorosos, bilaterales y simétricos de aproximadamente 2 cm de diámetro. Aparecen en cara anterior de las piernas pero pueden estar en cara posterior, tronco y cara externa de brazos. Suele ser autolimitado, de 2-3 semanas^{5,14} (Figs. 1 A y B).

El diagnóstico es clínico¹⁰. Pueden cambiar su tonalidad a amarillenta y tener resolución espontánea en 6 semanas. Esta dermatosis se puede acompañar de fiebre, sinovitis y artritis¹⁵. En la biopsia de estas lesiones se observa una panartritis septal, si es temprana va a consistir de un infiltrado neutrofílico y si es tardía va a ser un infiltrado de histiocitos; ocasionalmente puede haber necrosis grasa¹⁶. Se debe sospechar EII en pacientes con eritema nodoso; en aquellos sin enfermedad subyacente aparente, es útil solicitar tele de tórax, cultivo faríngeo, títulos de ASLO y/o PPD¹⁷.

Tratamiento

Son lesiones autoresolutivas de 6 semanas de duración¹⁸. Su manejo es a base de esteroides sistémicos, o inmunomoduladores como la azatioprina¹⁹. Como

Tabla 1. Clasificación de manifestaciones cutáneas de EII

Dermatosis Re却tivas	Dermatosis Granulomatosas	Dermatosis secundarias al tratamiento
Eritema nodoso	Fisuras y fistulas	Dermatosis Secundarias
Estomatitis aftosa	Enfermedad de Crohn oral	Desnutrición/Malnutrición
Dermatosis neutrofílicas	Crohn metastásico	
- Pioderma gangrenoso		
- Piodermatitis y pioestomatitis vegetante		
- Síndrome de Sweet		

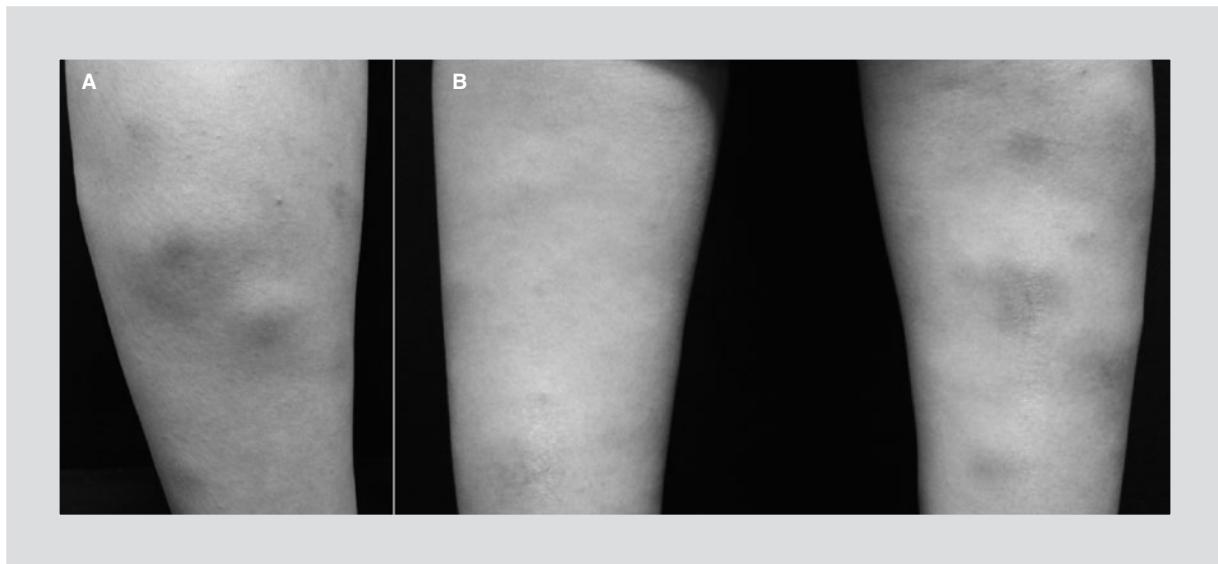


Figura 1. A y B: Eritema nodoso en extremidades inferiores.

tratamiento adyuvante se recomienda medias compresivas, elevación de miembros inferiores y reposo¹⁸. El yoduro de potasio se puede emplear como terapia de segunda línea a dosis de 900 mg/día con respuesta favorable a la semana²⁰.

Si se realiza proctocolectomía como tratamiento de la EII, el eritema nodoso mejora²¹. La mejoría es rápida y se ve paralela a la efectividad del tratamiento, recidiva en exacerbaciones de la EII^{5,14,22}. En los casos refractarios al tratamiento, se puede utilizar infliximab²³.

Estomatitis aftosa

Afecta a 4.3% de los pacientes con CUCI y su etiología es multifactorial, algunas se atribuyen a deficiencias nutricionales secundarias a actividad de la enfermedad intestinal^{5,18}. Son úlceras ovales o redondas, dolorosas, con pseudomembrana amarillenta y borde eritematoso en la mucosa bucal, labial, piso de la boca o en la lengua^{18,24}. La aparición de las lesiones es abrupta y coincide con una recurrencia o exacerbación de la enfermedad intestinal^{18,25}. Usualmente duran 10-14 días y sanan sin dejar cicatriz²⁴. Las aftas menores (10 mm) re-epitelizan sin secuelas, las aftas mayores son más profundas y sanan con cicatrización¹⁸.

El tratamiento de la enfermedad basal resulta en remisión de las úlceras, pero el tratamiento debe estar dirigido a controlar la sintomatología^{18,26}. Se pueden utilizar colutorios antisépticos con clorhexidina, tetra-

ciclina (250 mg en 5-10 ml de agua), lo que reduce el dolor debido a una menor colonización bacteriana de las úlceras, además de pastas o geles que provean una barrera protectora²⁴. Como tratamiento sistémico prednisona o dapsona. Para los pacientes cuyas manifestaciones son refractarias a todo lo anterior se puede iniciar talidomida a dosis de 50-150 mg/día²⁷.

Pioderma gangrenoso (PG)

Presentación

Inicia con un nódulo o una pústula eritematosa que evoluciona a una úlcera dolorosa con bordes socavados irregulares y violáceos. A pesar de su apariencia aparatoso, estas úlceras son estériles y se desarrollan en la cara extensora de las extremidades¹⁵.

Existen 4 variedades de PG: ulcerativo, pustuloso, buloso y vegetante²⁸. El ulcerativo es una úlcera profunda dolorosa con centro necrótico y purulento de bordes socavados (Figs. 2 A y B). El pustuloso es una pústula estéril dolorosa que no se ulcera. El buloso inicia como bolas tensas que progresan rápidamente a una úlcera. El vegetante es una úlcera superficial que lentamente se transforma en una lesión exofítica¹⁸ (Figs. 3 A y B). De estos, la variedad ulcerativa y la pustulosa son las que más se asocian a EII²⁸. Las localizaciones más frecuentes son en la tibia y periestomal en pacientes con colostomía²⁹. Presenta fenómeno de patergia en 30% de los casos, lo cual representa una respuesta exagerada a una lesión

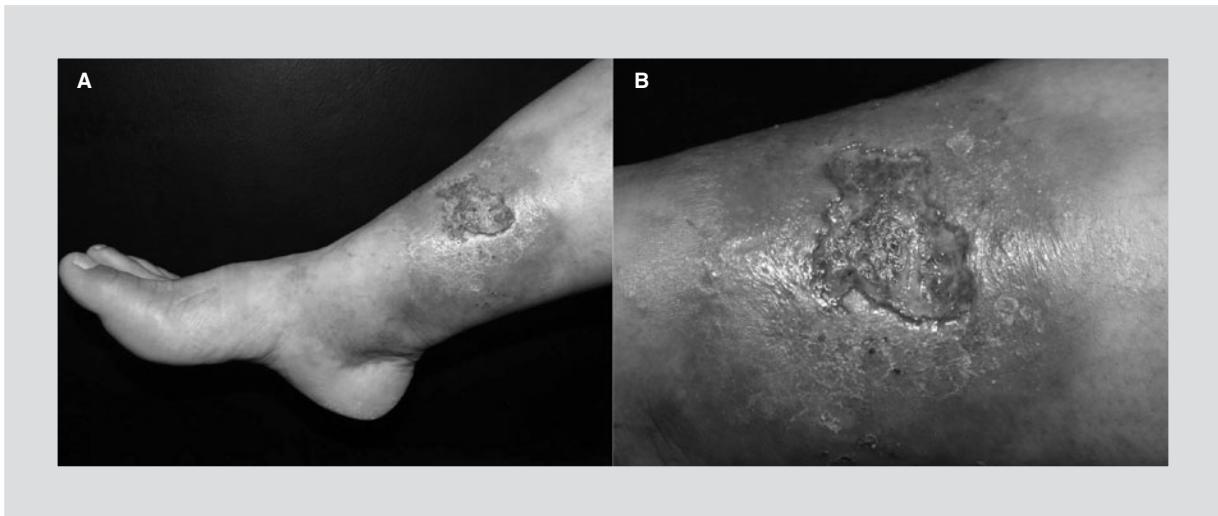


Figura 2. A y B: Pioderma gangrenoso ulcerativo.

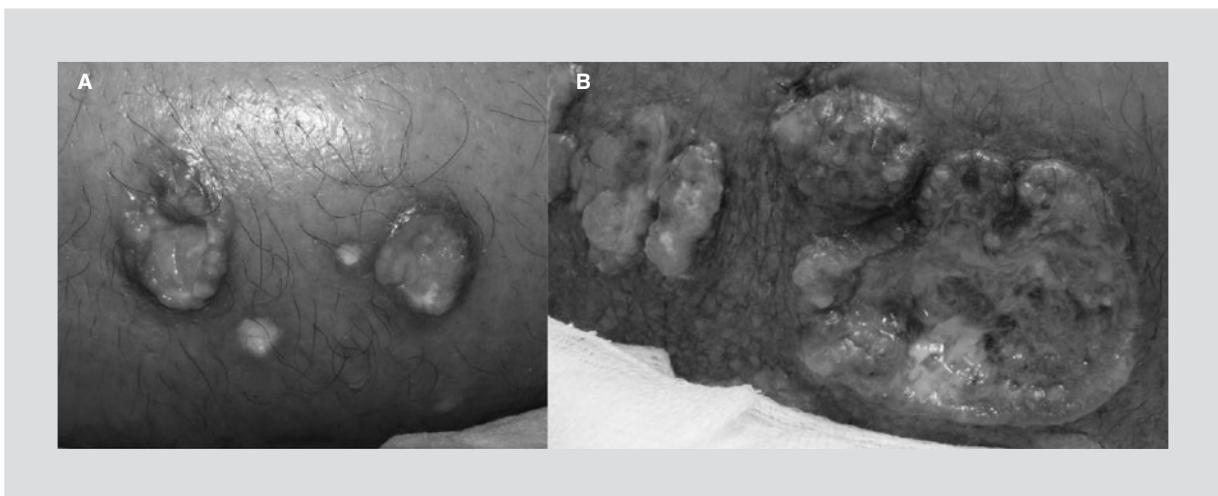


Figura 3. A y B: Pioderma gangrenoso vegetante.

cutánea (traumatismo)¹⁹. Se ha reportado PG a partir de lesiones de eritema nodoso¹⁵.

Prevalencia

Ocurre principalmente en las formas severas de CUCI y puede tener un curso clínico independiente del estado de la EII³⁰. Su prevalencia en estos pacientes es de 1-2% y se presenta en promedio 6.5 años después del inicio de la EII^{10,13,18}.

Estos pacientes además pueden presentar PG peristomal tras 2 meses hasta 25 años poscirugía. Esta variedad también tiene un curso independiente de la enfermedad⁵.

Es un diagnóstico de exclusión para el cual se desarrollaron criterios diagnósticos que se muestran en la Tabla 2.

Tratamiento

No siempre presenta mejoría con el tratamiento de la EII y la respuesta a la resección quirúrgica intestinal es impredecible³². Si se encuentra localizado se puede iniciar terapia tópica con esteroides, tacrolimus, esteroides intralesionales (acetónido de triamcinolona 10-40 mg/dl)^{14,33,34}. El esteroide sistémico se da de 0.5 a 2 mg/kg/día o la ciclosporina a dosis de 2-5 mg/kg/día³⁴. Dentro de las primeras 24-72 horas de tratamiento hay

Tabla 2. Criterios diagnósticos de pioderma gangrenoso

Criterios mayores	Criterios menores
<ol style="list-style-type: none"> Úlcera dolorosa, necrolítica con borde violáceo irregular y socavado. <ul style="list-style-type: none"> – Expansión 1-2 cm al día o aumento de tamaño del 50% en 1 mes. – Dolor intenso en comparación con el tamaño de la úlcera. – Precedida de una pápula, pústula o bula. Otras causas han sido descartadas. <ul style="list-style-type: none"> – Requiere biopsia de piel para eliminar otros diagnósticos diferenciales. 	<ol style="list-style-type: none"> Hallazgos histopatológicos (neutrofilia estéril en dermis, ± infiltrado inflamatorio mixto ± vasculitis linfocítica). Enfermedad sistémica asociada a PG (EII, gammaglobulina por IgA, neoplasia o artritis). Historia sugestiva de patergia o cicatrización cribiforme. Respuesta rápida a esteroides sistémicos (1-2 mg/kg/día con disminución de 50% en tamaño al mes).

Se deben reunir 2 mayores y 2 menores³¹.

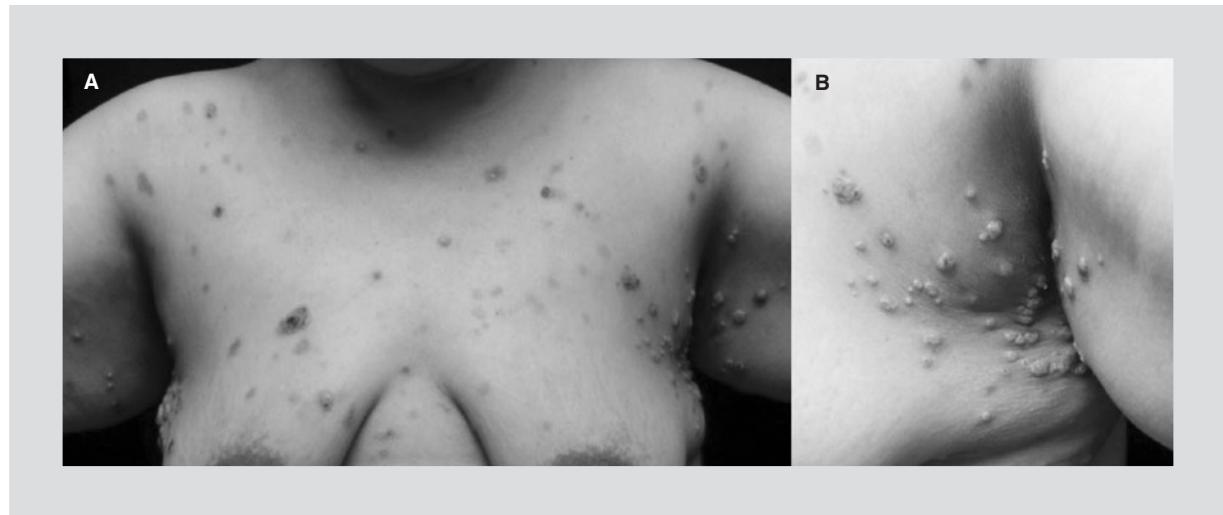


Figura 4. A y B: Piodermatitis vegetante.

disminución del dolor y eritema lo que indica una buena respuesta³¹. En pacientes con PG refractario al tratamiento, se ha utilizado infliximab con éxito desde la primera administración a 5 mg/kg/2 semanas^{23,35}. El infliximab tiene la respuesta más rápida y es el biológico más estudiado⁵.

Piodermatitis vegetante y pioestomatitis vegetante

La piodermatitis vegetante es una manifestación poco común de la EII, se presenta principalmente en pacientes con CUCI^{10,18}. Ocurre en pliegues axilares o inguinales pero puede estar presente en tronco y extremidades¹⁰. Son pústulas y placas vegetantes

exofíticas rodeadas de pústulas cuya ruptura ocasiona erosiones malolientes¹⁶ (Fig. 4).

La pioestomatitis vegetante es una manifestación poco común, que involucra la mucosa labial, gingival y bucal³⁶. Son múltiples pústulas friables que producen ulceraciones y erosiones hemorrágicas, las cuales pueden involucrar cualquier parte de la cavidad oral (mucosa labial, gingival y bucal)⁵. Se observa principalmente en hombres de 34 años de edad³⁷. En la enfermedad crónica hay fisuras de apariencia en «rastro de caracol», además de aspecto en empedrado¹⁴.

Se desconoce la patogénesis de ambas entidades pero se considera que se debe a respuestas inmuno-lógicas anormales¹⁰. Los pacientes en quienes se presenten estas manifestaciones, es necesario realizar

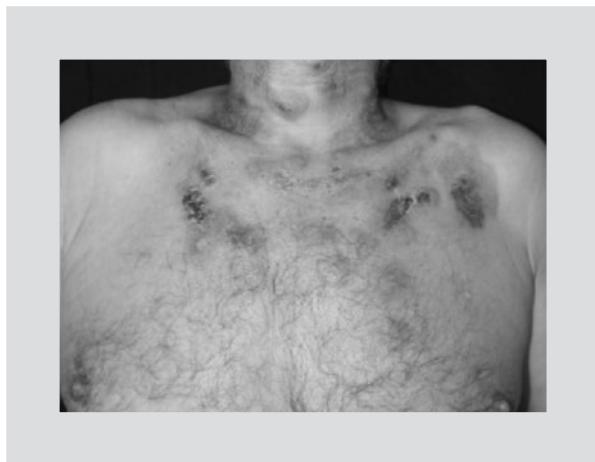


Figura 5. Síndrome de Sweet.

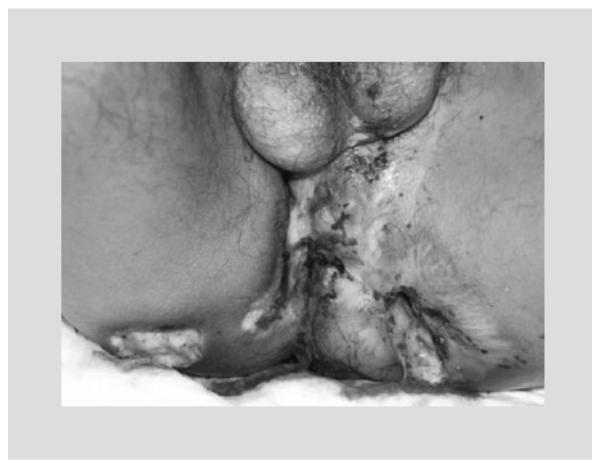


Figura 6. Fisuras, úlceras y fistulas.

estudios a fondo para descartar la existencia de EII³⁶. Ambas manifestaciones siguen el curso de la enfermedad intestinal, son marcadores específicos de EII y se presentan principalmente en CUCI^{11,28}.

Tratamiento

El esteroide sistémico a dosis altas es efectivo y se considera el manejo de elección para la pioestomatitis vegetante^{14,18}. Como tratamiento tópico, se utilizan enjuagues bucales antisépticos y esteroide tópico⁵. Se presentan recurrencias frecuentes, sobre todo al disminuir el esteroide sistémico³⁷. Las opciones de segunda línea son sulfasalazina, dapsona, azatioprina y ciclosporina¹⁸. La colectomía en CUCI ha demostrado en varios casos la remisión de la pioestomatitis vegetante¹⁵.

Síndrome de Sweet (SS)

Se manifiesta como placas o nódulos eritematosos, en cara, cuello y extremidades que se acompañan de fiebre y leucocitosis¹³ (Fig. 5). Las lesiones son dolorosas y no pruriginosas³⁸. Esta dermatosis neutrofílica se acompaña de fiebre y neutrofilia periférica > 70%¹⁶.

Es más común en mujeres, quienes presentan actividad de la enfermedad³⁹. Se han reportado 40 casos en la literatura y se presenta sobre todo en pacientes con CUCI^{10,40}. Puede haber, además, afección pulmonar (tos crónica) y ocular (conjuntivitis, episcleritis, queratitis)¹⁸.

La biopsia de piel nos ayuda a diferenciarlo de eritema nodoso por los infiltrados neutrofílicos cuando afecta las extremidades inferiores⁴¹.

Tratamiento

Puede persistir por largos períodos de tiempo, si no se trata¹⁸. Las lesiones responden a un aumento en la intensidad de los inmunosupresores⁴⁰. Si la enfermedad es localizada, se inician esteroides tópicos, si la enfermedad es severa, se puede iniciar prednisona 40-80 mg/día¹⁹. De segunda línea son útiles la colchicina y el yoduro de potasio¹⁰. Cuando las lesiones sanan, no dejan cicatriz^{11,15}.

Dermatosis granulomatosas

Enfermedad perianal: Fisuras, fistulas y abscesos

En la enfermedad de Crohn, el espectro de la enfermedad abarca desde eritema perianal, úlceras aftosas, hasta fistulas perianales¹³. Estas se deben a que se involucran la piel y mucosas por medio de un mecanismo similar a lo que ocurre a nivel gastrointestinal¹⁷. La enfermedad perianal es usualmente la primera manifestación de la enfermedad de Crohn y se observan fisuras en 21-35% de los pacientes^{13,42}.

Las fisuras anales se asemejan a las fisuras idiopáticas excepto que no se encuentran en la línea media posterior del ano. Las fisuras múltiples que no responden a tratamiento o que se encuentran en sitios atípicos son en las que se debe sospechar: Crohn, neoplasia o infección⁴³ (Fig. 6).

Existen también fistulas entero-cutáneas, en cicatriz de laparotomía y la umbilical.

Las fistulas perirrectales y abscesos se pueden evaluar adecuadamente por medio de resonancia

Tabla 3. Deficiencias nutricionales

Deficiencia	Manifestaciones cutáneas	Tratamiento
Ácidos grasos esenciales	Eccema inespecífico y xerosis ¹⁴ .	Suplementación alimenticia.
Aminoácidos y proteínas	Alteraciones en plato ungueal y pelo ¹⁶ .	Suplementación alimenticia.
Vitamina B3 (Niacina)	Tétrada clásica: Dermatitis, diarrea, demencia y muerte. Mucosas: Queilitis, glositis, estomatitis angular ⁵ . Dermatosis fotosensible, bilateral, simétrica, polimorfa, caracterizada por eritema pruriginoso, ardoroso y edematoso bien definido con distribución en collar de Casal, guantes y calcetín. Posteriormente se vuelve fija, hiperpigmentada e hiperqueratósica afectando también prominencias óseas ⁵⁰ .	500 mg de nicotinamida o ácido nicotínico diario por varias semanas ⁵ .
Complejo B	Estomatitis, queilitis y glositis angular ¹⁶ .	10 mg riboflavina, 100 mg piridoxina, 5 mg ácido fólico por día. 1 mg de cianocobalamina por semana ⁵ .
Vitamina C (Escorbuto)	Alopecia, sangrado gingival, pápulas hiperqueratósicas, pelos en sacacorchos, hemorragia perifolicular en extremidades inferiores ⁵⁰ .	100-300 mg ácido ascórbico ⁵ .
Vitamina K	Púrpura ¹⁶ .	5-10 mg fitonadiona im. ⁵ .
Zinc (Acrodermatitis enteropatética)	Deficiencia más común en EI ¹⁰ . Erítema psoriasisiforme periorificial y acral. Se acompaña de paroniquia crónica, distrofia de platos ungueales, alopecia difusa (efluvio telógeno), mucositis y candidiasis ⁵⁰ .	Sulfato de zinc 220 mg por v.o. ¹⁰ .

magnética, ultrasonido endoscópico y exploración bajo anestesia^{44,45}.

Tratamiento

El manejo de las fisuras se puede llevar a cabo con blandadores de heces, baños de asiento y ungüento con nitroglicerina (0.2-0.4%) o bloqueadores de los canales de calcio⁴³.

El manejo óptimo de las fistulas secundarias a EI se realiza con abordaje quirúrgico (setones, fistulotomía)²⁵. La administración de infliximab a dosis de 5 mg/kg peso a las 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas se considera de primera línea para pacientes con fistulas y enfermedad de Crohn perianal^{46,47}.

Enfermedad de Crohn oral

Se presenta en el 8-9% de los casos y se considera una extensión de la enfermedad granulomatosa de los pacientes con Crohn. Hay edema doloroso de labios, mucosas o encías, así como úlceras y nódulos. El

aspecto en empedrado de mucosa y encías se asemeja a las lesiones intestinales²⁵.

Crohn metastásico

Se manifiesta como pápulas, nódulos y placas con granulomas no caseificantes en extremidades o en región anogenital^{25,48}. Estas lesiones son difíciles de identificar y cuando se presentan usualmente los pacientes con Crohn tienen afectación colónica distal⁴⁸. Suelen responder a tratamiento más lentamente que las lesiones intestinales⁴⁸. Se ha utilizado con éxito la combinación de metronidazol y esteroides sistémicos⁴⁹.

Dermatosis secundarias

Desnutrición

Los factores implicados son: pobre ingesta de alimentos, pobre digestión y absorción, sobrecrecimiento bacteriano, resección quirúrgica, pérdidas

Tabla 4. Manifestaciones cutáneas secundarias a medicamentos

Medicamento	Dermatosis secundarias
Anti-TNF	Granuloma anular, dermatitis reaccional medicamentosa, vasculitis leucocitoclástica, LES, psoriasis, lesiones eccematosas, carcinoma escamocelular o linfoma de células T o B ^{10,16,51} .
Azatioprina	Dermatitis reaccional medicamentosa, urticaria, angioedema, prurito o carcinoma escamocelular ^{16,52} .
Ciclosporina	Hiperplasia gingival, acné, verrugas virales, hiperplasias sebáceas, púrpura, vasculitis leucocitoclástica, carcinoma escamocelular o linfoma ^{16,25} .
Esteroides	Infección cutánea, reacción acneiforme, atrofia, telangiectasias, estrías, redistribución de la grasa o hipertricosis ^{10,16,25} .
6-mercaptopurina	Alopecia, hiperpigmentación de piel y uñas, úlceras de mucosa oral o carcinoma escamocelular ^{16,52} .
Metotrexato	Úlceras en mucosa oral y piel, NET, acné, onicolisis, fototoxicidad, pseudolinfoma o carcinoma escamocelular ¹⁶ .
Sulfasalazina/ Mesalazina/ Sulfapiridina	Liquen plano, urticaria, vasculitis ¹⁶ .

colónicas, por demanda metabólica o asociada a tratamiento. La deficiencia de ácidos grasos esenciales, zinc y hierro se observa principalmente en pacientes con CUCI¹⁰. Estas mejoran al suplementarlas¹⁸ (Tabla 3) (Fig. 6).

Efectos secundarios medicamentosos

A pesar de recibir tratamiento, los pacientes con EIi pueden presentar dermatosis sugestivas de actividad o como efecto secundario medicamentoso. Además, ciertos medicamentos se asocian a dermatosis por deficiencias nutricionales (sulfapiridina, ácido fólico; azatioprina, niacina; y colestiramina, vitaminas liposolubles). A continuación se identifican los medicamentos más utilizados y sus respectivos efectos adversos dermatológicos (Tabla 4)^{10,18}

Conclusiones

La EIi con sus dos componentes, CUCI y la enfermedad de Crohn, presenta múltiples manifestaciones extraintestinales, y las dermatológicas son frecuentes y pueden dar la pauta en casos aún no diagnosticados, por lo que es de alta relevancia.

Bibliografía

- Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1991;324(2):84-8.
- 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(5):401-12.
- Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol.* 1996;23(1):29-34.
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007;448(7152):427-34.
- Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland CR, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(2):211- e1-33; quiz 244-6.
- Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(1):110-9.
- Geng X, Biancone L, Dai HH, et al. Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1998;114(5):912-22.
- Moravjei H, Razavi GM, Farshchian M, Malekzadeh R. Cutaneous Manifestations in 404 Iranian Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;74(6):607-10.
- Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(5):281-93.
- Huang BL, Chandra S, Shih DQ. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Front Physiol.* 2012;3:13.
- Ott C. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nature reviews Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:585-95.
- Freeman HJ. Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2005;19(10):603-6.
- Tavarela-Veloso F. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;4:50.
- Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J.* 2005;81(959):580-5.
- Jose FA, Heyman MB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(2):124-33.
- Georgiou S, Pasmatzi E, Monastirli A, Tsambasos D. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Hosp Chron.* 2006;1:158-68.
- Lebwohl M, Lebwohl O. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1998;4(2):142-8.
- Timani S, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol.* 2008;26(3):265-73.
- Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2008;40 Suppl 2:S253-9.
- Mert A, Ozaras R, Tabak F, Pekmezci S, Demirkesen C, Ozturk R. Erythema Nodosum: An Experience of 10 Years. *Scand J Infect Dis.* 2004; 36(6-7):424-7.

21. Goudet P, Dozois RR, Kelly KA, Ilstrup DM, Phillips SF. Characteristics and evolution of extraintestinal manifestations associated with ulcerative colitis after proctocolectomy. *Dig Surg.* 2001;18(1):51-5.
22. Lakatos PL, Lakatos L, Kiss LS, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer A, Vavricka S. Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2012;86 Suppl 1:28-35.
23. Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int.* 2005;25(6):406-10.
24. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration – aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:949-62.
25. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11:7227-36.
26. Patil SA, Cross RK. Update in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15(3):314.
27. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(3 Pt 1):500-8.
28. Al Roujayed A. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association.* 2007;13:159-62.
29. Neesse A, Michl P, Kunsch S, Ellenrieder V, Gress TM, Steinkamp M. Simultaneous onset of ulcerative colitis and disseminated pyoderma gangrenosum. *Case Rep Gastroenterol.* 2007;1(1):110-5.
30. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol.* 2011;17(22):2702-7.
31. Su W, Davis MD, Weenig RH, et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol.* 2004;43:790-800.
32. Zippi M, Pica R, De Nitto D, Paoluzi P. Biological therapy for dermatological manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Clin Cases.* 2013;1(2):74-8.
33. Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet.* 1998;351(9102):581-5.
34. Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S, Crosti C, Meroni PL, Cugno M. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(2):202-10.
35. Patel F, Fitzmaurice S, Duong C, et al. Effective strategies for the management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(5):525-31.
36. Hegarty AM, Barrett AW, Scully C. Pyostomatitis vegetans. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(1):1-7.
37. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Perillo L, Dell'Ermo A, Cirillo N. Pyostomatitis vegetans: a review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(3):E114-7.
38. Guhl G, García-Díez A. Subcutaneous sweet syndrome. *Dermatol Clin.* 2008;26(4):541-51, viii-ix.
39. Ytting H, Vind I, Bang D, Munkholm P. Sweet's syndrome—an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2005;72(2-3):195-200.
40. Ali M. Ulcerative colitis and Sweet's syndrome: a case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol.* 2008;22:296.
41. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol.* 2003;42(10):761-78.
42. 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(8):1431-42.
43. Ghazi LJ, Schwartz DA. Perianal Crohn's Disease—A Gastroenterologist's Perspective. *Semin Colon Rectal Surg.* 2012;23(3):117-124.
44. Gligorijevic V, Spasić N, Bojić D, et al. The role of pelvic MRI in assessment of combined surgical and infliximab treatment for perianal Crohn's disease. *Acta Chir Iugosl.* 2010;57(3):89-95.
45. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology.* 2001;121(5):1064-72.
46. Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9(2):98-103.
47. Sands BE, Bernstein CN, Chey WY, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350:876-85.
48. Vaid RM, Cohen BA. Cutaneous Crohn's disease in the pediatric population. *Pediatr Dermatol.* 2010;27(3):279-81.
49. Barret M, de Parades V, Battistella M, Sokol H, Lemarchand N, Marteau P. Crohn's disease of the vulva. *J Crohns Colitis.* 2014;8(7):563-70.
50. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas A. Skin signs of systemic diseases. *Clin Dermatol.* 2011;29(5):531-40.
51. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(12):1048-55.
52. Ramiscal J, Brewer J. Thiopurines and risk of nonmelanoma skin cancer in inflammatory bowel disease. *JAMA Dermatol.* 2013;149:92.