

ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal

## Cutaneous manifestations of Inflammatory Bowel Disease / Manifestações Cutâneas De Doença Inflamatória Intestinal

José David Puerta Rojas<sup>1</sup>, Alejandra Álvarez Díazgranados<sup>2</sup>, Verónica Sarassa González<sup>3</sup>, Cristian Camilo Agudelo Quintero<sup>4</sup>

Fecha de recibido:  
18 de diciembre de 2020.

Fecha de aprobación:  
23 de marzo de 2021.

### RESUMEN

En los últimos años se ha evidenciado un aumento en la incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal, que comprende dos entidades: la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa. Ambas, y paradójicamente su tratamiento, pueden desencadenar manifestaciones cutáneas con una amplia variedad de manifestaciones clínicas en piel, que son un reto diagnóstico para el médico. Solo el conocimiento de estos fenotipos clínicos permitirá el diagnóstico temprano, con el objetivo de lograr el abordaje diagnóstico y el tratamiento oportunos y de evitar secuelas a largo plazo.

**Palabras clave:** enfermedades inflamatorias del intestino; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; manifestaciones cutáneas; efectos colaterales y relaciones adversas con medicamentos

### ABSTRACT

In recent years, there is evidence of an increase in the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease, in which two entities are involved: Chron disease and ulcerative colitis. Both of these diseases and, paradoxically, their treatment with anti-TNF may trigger skin manifestations, whose variety of clinical presentations on the skin can represent a diagnostic challenge for the clinician. Only the knowledge of these clinical phenotypes will allow an early diagnosis to be carried out, in order to achieve a timely diagnostic approach and treatment, and to avoid long-term sequelae.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases; Crohn disease; colitis ulcerative; skin manifestations; drug-related side effects and adverse reactions

### RESUMO

Nos últimos anos, tem havido um aumento na incidência e prevalência da doença inflamatória intestinal, que compreende duas entidades: doença de Crohn e colite ulcerosa. Ambos, e paradoxalmente o seu tratamento, podem desencadear manifestações cutâneas com uma grande variedade de manifestações clínicas na pele, o que constitui um desafio diagnóstico para o médico. Somente o conhecimento desses fenótipos clínicos permitirá o diagnóstico precoce, com o objetivo de alcançar uma abordagem diagnóstica e terapêutica oportuna e evitar sequelas a longo prazo.

**Palavras-chave:** doenças inflamatórias intestinais; Doença de Crohn; colite ulcerativa; manifestações cutâneas; efeitos colaterais e relações adversas com medicamentos

**Forma de citar este artículo:** Puerta JD, Álvarez A, Sarassa V, Agudelo CC. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal. Med UPB. 2021;40(2):--. DOI:10.18566/medupb.v40n2.a09

- <sup>1</sup> Residencia de Medicina Interna, Unisánitas. Bogotá, Colombia
- <sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia
- <sup>3</sup> Residencia de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia
- <sup>4</sup> Facultad de Medicina, Universidad CES. Medellín, Colombia

**Dirección de correspondencia:** Alejandra Álvarez Díazgranados. Correo electrónico: alejis.alvarez.92@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) hacen parte del espectro de entidades que se conocen como enfermedades inflamatorias intestinales. Son crónicas, progresivas y mediadas inmunológicamente, en las que existe una compleja interacción de factores genéticos, ambientales y de la microbiota intestinal. Generalmente debutan en la edad adulta temprana, con múltiples manifestaciones intra y extraintestinales y se caracterizan por remisiones y recaídas.

Entre las manifestaciones extraintestinales se describen las formas cutáneas, que según su etiología son: específicas, reactivas, asociadas, e inducidas por medicamentos.

A continuación, se plantea una revisión con el objetivo de lograr un mayor reconocimiento de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

## TEMA CENTRAL

### Epidemiología

Se desconoce la prevalencia real de las manifestaciones extraintestinales de la EII, pero se calcula que entre el 6% y el 47% de los pacientes tiene una o más de estas<sup>1,2</sup>. El compromiso de la piel se ha reportado como una de las principales manifestaciones extraintestinales. No existen datos concluyentes en la literatura sobre la proporción en la que se presenta, sin embargo se estima que hasta el 15% de los pacientes cursa con afecciones cutáneas. Además, la prevalencia de estas varía según el subtipo de enfermedad inflamatoria intestinal<sup>1,3</sup>.

### Patogénesis

La patogenia de las manifestaciones extraintestinales de la EII no ha sido completamente dilucidada. Se han planteado diferentes hipótesis, entre las que se incluye la que implica la presencia de un antígeno común en el tracto gastrointestinal y en la piel, que desencadena una respuesta autoinmune determinada por factores genéti-

cos, lo que explicaría por qué algunas personas tienen solo manifestaciones intestinales y otros expresarían además las manifestaciones extraintestinales. También, se ha descrito la asociación entre dichas manifestaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal y el complejo mayor de histocompatibilidad<sup>4</sup>. Otra de las hipótesis consiste en que la alteración de la mucosa gastrointestinal desencadena una respuesta inmune extraintestinal, debido a los epítomos compartidos<sup>5</sup>.

### Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal

Se sabe que la EII no está limitada al tracto gastrointestinal. Otros órganos comúnmente afectados son: piel, sistema musculoesquelético, ojos, y tracto hepatobiliar. Las manifestaciones extraintestinales son entidades inflamatorias que afectan tanto el tracto gastrointestinal como lugares diferentes. Estas son frecuentes, llegan a afectar hasta casi la mitad de los pacientes<sup>1,6-12</sup>.

Una cohorte en Suiza, que incluyó 950 pacientes, reportó que el 38.1% presentaba una o varias manifestaciones extraintestinales<sup>6</sup> (43% de los pacientes con EC y 31% de los pacientes con CU).

Las manifestaciones extraintestinales aparecen incluso antes de haber un diagnóstico establecido de EII, por lo que la presencia de estas debería aumentar la sospecha diagnóstica. Un retraso en el diagnóstico parece estar asociado a un curso complicado de la enfermedad<sup>13,14</sup>.

### Enfermedades dermatológicas

Las manifestaciones cutáneas de la EII se clasifican según la asociación entre la patogenia y la EII de base en las siguientes cuatro categorías: específica, reactiva, asociada, e inducida por medicamentos (Tabla 1)<sup>15</sup>.

Las reacciones específicas poseen las mismas características histopatológicas que la EII subyacente, como es el caso de la inflamación granulomatosa en la enfermedad de Crohn perianal y metastásico, que conduce a abscesos y fístulas. Las manifestaciones específicas se presentan

**Tabla 1.** Clasificación de manifestaciones cutáneas de enfermedades inflamatorias intestinales.

<b>Específicas</b>	Enfermedad metastásica
<b>Reactivas</b>	Pioderma gangrenoso, síndrome Sweet
<b>Asociadas</b>	Eritema nodoso, Aftas orales
<b>Inducidas por medicamentos</b>	Asociadas a Anti-TNF*

Fuente: adaptado de Greuter<sup>16</sup>. \*Antagonistas del factor de necrosis tumoral

de forma similar a la EII, pero con afectación fuera de tracto gastrointestinal<sup>17</sup>.

Se cree que las manifestaciones reactivas comparten mecanismos patogénicos; sin embargo, exhiben diferentes características histopatológicas. La similitud en la patogenia parece deberse a una función anormal de los neutrófilos o a la inmunidad celular deteriorada, como se ha propuesto para la inflamación autoinmune mediada por neutrófilos en el caso del pioderma gangrenoso<sup>18</sup>.

Las reacciones cutáneas no comparten relación con la patogenia de la enfermedad, pero se observan con mayor frecuencia en la EII, como en el caso del eritema nodoso y las aftas orales<sup>15</sup>.

Las manifestaciones inducidas por medicamentos son un fenómeno inmunomediado, descrito recientemente. Pueden ocurrir con cualquier tipo de tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) y no están asociadas con la actividad subyacente de EII<sup>17</sup>.

Las manifestaciones en piel se clasifican también según su relación con la actividad de la EII y su momento de aparición (Tabla 2)<sup>19</sup>.

Tanto el eritema nodoso como las aftas orales están comúnmente relacionadas con la EII, sin embargo, en el caso de las lesiones cutáneas inducidas por anti-TNF es rara su asociación. Por otra parte, la relación entre el pioderma gangrenoso y la actividad de la enfermedad es controvertido, debido a que puede ser paralelo a la actividad de la EII o puede tener un curso independiente<sup>21,22</sup>.

La mayoría de las manifestaciones extraintestinales ha sido reportada en la EC, no obstante, el pioderma gangrenoso es más común en la CU<sup>23-27</sup>.

## Manifestaciones específicas

Comparten las características histológicas (granulomas no caseificantes) de la EII y pueden encontrarse en la

EC, mas no en la CU, ya que esta última no se extiende a las superficies externas de la mucosa<sup>15,27</sup>.

### Manifestaciones mucocutáneas contiguas:

Este tipo de manifestaciones mucocutáneas se presenta en continuidad con el intestino, principalmente en las regiones periostomales, orofaciales y perianales<sup>15</sup>. En este grupo se incluyen abscesos, fístulas, fisuras y úlceras, que contribuyen considerablemente a la morbilidad de la EC<sup>28</sup>.

### Enfermedad de Crohn metastásica

Contrario a lo anterior, no ocurre en continuidad con el intestino, sino en sitios extraintestinales. Sin embargo, tiene presentación clínica similar con abscesos, fístulas, úlceras o nódulos con las mismas características histopatológicas que en la EC. La enfermedad metastásica no tiene actividad paralela con la enfermedad<sup>29</sup>.

Las lesiones metastásicas de la EC se dan en cualquier localización. Sin embargo, son más comunes en extremidades inferiores, área submamaria y área intertriginosa, rara vez se han reportado en cara y genitales<sup>30-33</sup>.

Las opciones de tratamiento son limitadas y se sustentan en reportes de casos, se han utilizado corticosteroides tópicos y sistémicos, antibióticos, inmunomoduladores y agentes anti-TNF<sup>34-36</sup>.

## Manifestaciones reactivas

### Pioderma gangrenoso

Se ha encontrado frecuentemente CU. Es la segunda manifestación dermatológica más común de la EII; sin embargo, la proporción de pacientes con EII que desarrollan pioderma gangrenoso parece ser pequeña<sup>24-27,37,38</sup>.

Los mecanismos patogénicos del pioderma gangrenoso siguen siendo desconocidos. Se piensa que hay función

**Tabla 2.** Relación entre la actividad de las manifestaciones cutáneas extraintestinales y la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Manifestaciones cutáneas extraintestinales	Eritema nodoso	Pioderma gangrenoso	Síndrome Sweet	Aftas orales	Manifestaciones cutáneas asociadas a anti-TNF*
Paralelo al curso de enfermedad inflamatoria intestinal	X		X	X	
Paralelo o independiente a la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal		X			
Independiente de la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal					X

Fuente: adaptado de Trikudanathan<sup>20</sup>, Vavrika<sup>7</sup>, Greuther<sup>16</sup>. \*Antagonistas del factor de necrosis tumoral

anormal de los neutrófilos y deterioro de la inmunidad celular que juegan un papel en su formación<sup>18</sup>. Suele ir precedido de un trauma, que puede ser menor como en el caso de una venopunción, fenómeno al que se le atribuye el nombre de patergia<sup>7</sup>. Inicialmente se presenta como pápulas o pústulas eritematosas dolorosas, únicas o múltiples que luego de la necrosis dérmica, conducen a ulceraciones con excavación profunda y material purulento estéril (Figura 1)<sup>17</sup>.

**Figura 1.** Pioderma gangrenoso pustuloso: múltiples pústulas menores de 0.5 cm de diámetro de base eritematosa en muslo, algunas con costra central.



Foto cortesía Dra. Susana Chiquito García, se obtuvo autorización del paciente para su uso y reproducción.

En pacientes con EII activa y pioderma gangrenoso, la terapia con glucocorticoides sistémicos por lo general lleva a la curación. El pioderma gangrenoso también responde a los anti-TNF<sup>39,40</sup>.

Debe considerarse el tratamiento con anti-TNF cuando el paciente es refractario a glucocorticoides, aunque se haya informado en ciertos pacientes efectos adversos a estos medicamentos. En niños la aproximación terapéutica es similar a la de los adultos<sup>17,41</sup>.

### Síndrome de Sweet

También conocido como dermatosis neutrofílica febril aguda. Es una manifestación cutánea rara en pacientes con EII, se caracteriza por un inicio súbito de fiebre, aumento de glóbulos blancos, y exantema papuloescamoso o nódulos en brazos, piernas, manos, tronco y cara. Estos pacientes pueden cursar con manifestaciones sistémicas como fiebre, artritis o conjuntivitis. La biopsia de la lesión revela un infiltrado neutrófilo intenso en dermis superior, sin evidencia de vasculitis<sup>7,42</sup>.

Es una entidad rara, su prevalencia es desconocida. Las mujeres parecen verse afectadas con mayor frecuencia, con el 87% de los casos reportados<sup>43</sup>.

Se asocia con numerosas afecciones, como tumores malignos hematológicos y no hematológicos, medicamentos, infecciones, embarazo o enfermedades sistémicas distintas de la EII, como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide. Entre los diagnósticos diferenciales se incluyen el pioderma gangrenoso, el eritema multiforme, varias infecciones cutáneas y los tumores malignos de la piel<sup>44</sup>.

El síndrome de Sweet puede aparecer en paralelo a la actividad de la enfermedad intestinal y puede diagnosticarse antes (20%), simultáneamente (28%) o después (52%) de establecer un diagnóstico de EII<sup>45</sup>. Actualmente, la EII se considera el tercer trastorno más asociado con el síndrome de Sweet (después de tumores malignos e infecciones), con numerosos reportes de casos publicados<sup>46</sup>.

### Manifestaciones asociadas

#### Eritema nodoso

Esta es la manifestación cutánea más común de la EII, ocurre entre el 3% y el 10% en la colitis ulcerativa y del 8% al 15% en la enfermedad de Crohn. Se sugiere que hay una predisposición por el sexo femenino<sup>3,37,47,48</sup>.

El eritema nodoso se caracteriza por nódulos subcutáneos, eritematosos y dolorosos, que miden 1-5 centímetros de diámetro, localizados sobre todo en la superficie extensora anterior de miembros inferiores, rara vez afecta el tronco. Se da en paralelo con la actividad de la EII, sin embargo, la gravedad no necesariamente es paralela a los brotes de la EII (Figura 2)<sup>3,49</sup>.

**Figura 2.** Eritema nodoso: nódulos eritematosos y placas pardas y eritematosas, algunas excoriadas en área pretibial.



Foto cortesía Dra. Susana Chiquito García, se obtuvo autorización del paciente para su uso y reproducción.

En contraste con el pioderma gangrenoso (y a pesar de los reportes de caso de eritema nodoso con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) positivos), el eritema nodoso no se asocia a ANCA o a anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), tampoco con títulos altos o bajos de ANCA y ASCA, respectivamente, en pacientes con EC<sup>50</sup>.

Los casos leves del eritema nodoso responden al reposo, a los analgésicos, al yodo potásico, a los corticosteroides sistémicos y a medias de compresión<sup>44</sup>. En casos graves o refractarios debe indagarse por otras causas como infecciones por estreptococos, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica*, sífilis, sarcoidosis, enfermedad de Behcet y el uso de anticonceptivos orales u otros medicamentos. Después de la exclusión de otras causas, se requieren corticosteroides sistémicos, terapia inmunosupresora o manejo anti-TNF. La terapia con infliximab y adalimumab se ha documentado en varios reportes de caso<sup>51-54</sup>.

### Lesiones orales

La cavidad oral se afecta de manera importante en pacientes con EII, especialmente en EC. Se ha descrito la periodontitis y otras lesiones como estomatitis aftosa y, en casos más graves, la *pioestomatitis vegetans*, que se observa en hasta el 10% de los pacientes con EII<sup>6,11,55</sup>.

En la cohorte suiza de EII, previamente mencionada, se demostró una prevalencia del 10% en la EC, pero solo del 4% entre pacientes con CU<sup>12</sup>.

Ambas enfermedades siguen el curso de la EII subyacente. Las lesiones aftosas generalmente se localizan en la mucosa labial y bucal, pero también pueden afectar la lengua y la orofaringe. Puede presentarse también como *pioestomatitis vegetans* con múltiples erupciones pustulares, en ocasiones hemorrágicas, en cualquier parte de la mucosa oral, con un patrón de adoquín<sup>6,11,55</sup>.

El diagnóstico de las úlceras orales se establece en función de la presentación clínica. Sin embargo, las enfermedades infecciosas como el herpes simple (VHS) o el VIH deben ser excluidas. Para el diagnóstico de herpes simple es útil un cultivo de frotis o PCR<sup>44</sup>.

Como las lesiones orales están asociadas con la actividad de la EII, primero debe controlarse dicha actividad. La terapia incluye enjuagues bucales antisépticos y esteroides tópicos<sup>44,56</sup>.

### Manifestaciones inducidas por tratamiento

#### Lesiones por Anti-TNF

Hace una década, las lesiones cutáneas inducidas por anti-TNF se consideraban un evento raro, sin embargo, con el uso generalizado de anti-TNF y un mayor conocimiento sobre esta relación, tales cambios en la piel se han convertido en un fenómeno frecuente<sup>57,58</sup>.

Las reacciones paradójicas en respuesta a manejo anti-TNF no se limitan a la piel, afectan también las articulaciones, el hígado o se expresan en cuadros sistémicos como el lupus o las vasculitis. Las lesiones cutáneas inducidas por anti-TNF no parecen estar relacionadas ni con la edad de los pacientes ni con la duración del tratamiento anti-TNF<sup>17,57,59</sup>.

Los criterios diagnósticos incluyen: la aparición de lesiones cutáneas luego del inicio del anti-TNF, la desaparición de las lesiones, tras la retirada de la medicación y una reexposición a anti-TNF positiva para las lesiones. Se observan dos tipos de lesiones cutáneas: erupciones cutáneas eczematosas y psoriasiformes. Las psoriasiformes casi siempre afectan el cuero cabelludo y las zonas flexoras en lugar de las extensoras, contrario a lo que se presenta en psoriasis, donde normalmente se dan en las superficies extensoras de las extremidades (Figura 3)<sup>17,58</sup>.

**Figura 3.** Reacción eczematosiforme AntiTNF 1: placas eritematosas infiltrada de bordes irregulares y maldefinidos en dorso de mano y dorso de dedos.



Foto cortesía Dra. María Cristina Trujillo Correa, se obtuvo autorización del paciente para su uso y reproducción.

Se han reportado reacciones cutáneas paradójicas con todos los anti-TNF (infliximab, adalimumab y certolizumab), las cuales ocurrieron después de una mediana de 17 meses, para la presentación psoriasiforme, y de 11 meses, para la eczematosiforme, en los pacientes tratados con infliximab<sup>60</sup>.

Aunque las lesiones cutáneas paradójicas son reversibles tras la retirada de la medicación, el tratamiento anti-TNF generalmente se puede mantener y las lesiones se controlan con tratamiento tópico. Las opciones

de tratamiento tópico incluyen corticosteroides locales, queratolíticos, emolientes, análogos de vitamina D y terapia ultravioleta<sup>17</sup>.

## CONCLUSIONES

Las manifestaciones cutáneas extraintestinales de la EII incluyen una gran variedad de presentaciones clínicas, que son específicas de la enfermedad, asociadas, reactivas o inducidas por medicamentos. La comprensión de su patogenia, la relación con la enfermedad y tratamiento

permitirán un mejor abordaje de estos pacientes y, de esta forma, disminuir la morbilidad asociada.

Aquí se realizó una revisión sobre las principales manifestaciones cutáneas de la EII, con la que se busca que el lector agudice la sospecha diagnóstica. Esta revisión de tema es relevante dada la escasez de literatura local.

## Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS

- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1116-22.
- Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: A case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:207-14.
- Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: A study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:401-12.
- Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002;123:714-8.
- Das KM, Vecchi M, Sakamaki S. A shared and unique epitope(s) on human colon, skin, and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology* 1990;98:464-9.
- Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011;106:110-9.
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1982-92.
- Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129:827-36.
- Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M. [Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: Differences between Crohn's disease and ulcerative colitis]. *Med Clin (Barc)* 2005;125:297-300.
- Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML. National Cooperative Crohn's Disease Study: Extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979;77:914-20.
- Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:307-27.
- Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*. 1996;23:29-34.
- Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, Pittet V, Michetti P, Felley C. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:496-505.
- Schoepfer AM, Dehlavi M-A, Fournier N, Safroneeva E, Straumann A, Pittet V. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1744-53.
- Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, Crosti C, Cugno M. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: Pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:213-27.
- Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53:413-27.
- Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:239-54.
- Huang W, McNeely MC. Neutrophilic tissue reactions. *Adv Dermatol*. 1997;13:33-64.
- Lakatos PL, Lakatos L, Kiss LS, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer A, Vavricka S. Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;86:28-35.
- Trikudanathan G, Venkatesh PGK, Navaneethan U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2012;72:2333-49.

21. Galbraith SS, Drolet BA, Kugathasan S, Paller AS, Esterly NB. Asymptomatic inflammatory bowel disease presenting with mucocutaneous findings. *Pediatrics*. 2005;116:e439-444.
22. Levitt MD, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Phillips RK. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Br J Surg* 1991;78:676-8.
23. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, Straumann A, Biedermann L, Zeitz J. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: Prevalence, presentation, and anti-TNF treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:200-6.
24. Polcz M, Gu J, Florin T. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease: The experience at Mater Health Services' Adult Hospital 1998-2009. *J Crohns Colitis* 2011;5:148-51.
25. Menachem Y, Gotsman I. Clinical manifestations of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J* 2004;6:88-90.
26. Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, Bromfield G, Bitton A, Stempak J. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanic Whites: Characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1012-23.
27. Freeman HJ. Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2005;19:603-6.
28. Lapidus A, Bernell O, Hellers G, Löfberg R. Clinical course of colorectal Crohn's disease: A 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology* 1998;114:1151-60.
29. Guest GD, Fink RL. Metastatic Crohn's disease: Case report of an unusual variant and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1764-6.
30. Lebowitz M, Fleischmajer R, Janowitz H, Present D, Prioleau PG. Metastatic Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:33-8.
31. Hawryluk EB, Izikson L, English JC. Non-infectious granulomatous diseases of the skin and their associated systemic diseases: an evidence-based update to important clinical questions. *Am J Clin Dermatol* 2010;11:171-81.
32. Burgdorf W. Cutaneous manifestations of Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:689-95.
33. Tweedie JH, McCann BG. Metastatic Crohn's disease of thigh and forearm. *Gut*. 1984;25:213-4.
34. Kafity AA, Pellegrini AE, Fromkes JJ. Metastatic Crohn's disease. A rare cutaneous manifestation. *J Clin Gastroenterol*. 1993;17:300-3.
35. Hoffmann RM, Kruis W. Rare extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:140-7.
36. Konrad A, Seibold F. Response of cutaneous Crohn's disease to infliximab and methotrexate. *Dig Liver Dis*. mayo de 2003;35:351-6.
37. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: A cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:281-93.
38. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: A review of 86 patients. *Q J Med*. 1985;55:173-86.
39. Agarwal A, Andrews JM. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:563-72.
40. Vavricka SR, Gubler M, Gantenbein C, Spoerri M, Froehlich F, Seibold F. Anti-TNF treatment for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in the Swiss IBD cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1174-81.
41. Schoch JJ, Tolkachjov SN, Cappel JA, Gibson LE, Davis DMR. Pediatric pyoderma gangrenosum: A retrospective review of clinical features, etiologic associations, and treatment. *Pediatr Dermatol* 2017;34:39-45.
42. Ytting H, Vind I, Bang D, Munkholm P. Sweet's syndrome--an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2005;72:195-200.
43. Ali M, Duerksen DR. Ulcerative colitis and Sweet's syndrome: A case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol* 2008;22:296-8.
44. Timani S, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol*. 2008;26:265-73.
45. Travis S, Innes N, Davies MG, Daneshmend T, Hughes S. Sweet's syndrome: An unusual cutaneous feature of Crohn's disease or ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:715-20.
46. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: A review of disease concepts. *Int J Dermatol* 2003;42:761-78.
47. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernarakis A, Zeglinas C, Karatzas P, Koukouratos T, et al. Prevalence and characteristics of extra-intestinal manifestations in a large cohort of greek patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:429-36.
48. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003;9:2300-7.
49. Appgar JT. Newer aspects of inflammatory bowel disease and its cutaneous manifestations: A selective review. *Semin Dermatol* 1991;10:138-47.
50. Weizman A, Huang B, Berel D, Targan SR, Dubinsky M, Fleshner P. Clinical, serologic, and genetic factors associated with pyoderma gangrenosum and erythema nodosum in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:525-33.

51. Kugathasan S, Miranda A, Nocton J, Drolet BA, Raasch C, Binion DG. Dermatologic manifestations of Crohn disease in children: Response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:150-4.
52. Ortego-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Sanchez-Cano D, Caballero-Morales T. Refractory chronic erythema nodosum successfully treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:408-10.
53. Quin A, Kane S, Ulitsky O. A case of fistulizing Crohn's disease and erythema nodosum managed with adalimumab. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:278-81.
54. Clayton TH, Walker BP, Stables GI. Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:823-4.
55. Vavricka SR, Manser CN, Hediger S, Vögelin M, Scharl M, Biedermann L. Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: A case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2768-77.
56. Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland CR, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: Part II. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:211.e1-33.
57. Fiorino G, Allez M, Malesci A, Danese S. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:921-7.
58. Fiorino G, Danese S, Pariente B, Allez M. Paradoxical immune-mediated inflammation in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF- $\alpha$  agents. *Autoimmun Rev* 2014;13:15-9.
59. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1318-27.
60. Rahier J-F, Buche S, Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Duclos B, Louis E. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:1048-55.