

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Νοσήματα του δέρματος και ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) Μέρος Ι. Νοσολογία βλεννογονο-δερματικών εκδηλώσεων ΙΦΠΕ

Οι δερματικές εκδηλώσεις της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων (ΙΦΠΕ) είναι ιδιαίτερα συχνές. Περίπου 10% των ασθενών προσέρχονται με κάποια δερματική εκδήλωση σχετιζόμενη με τη νόσο κατά τη διάγνωση της ΙΦΠΕ, ενώ τουλάχιστον 20% των ασθενών εμφανίζουν κάποιο νόσημα του δέρματος, που απαιτεί δερματολογική διάγνωση και θεραπεία, κατά την πορεία της νόσου. Από πρακτικής σκοπιάς, οι παθολογικές εκδηλώσεις του επικαλυπτικού συστήματος που παρατηρούνται σε όλο το νοσολογικό φάσμα της ΙΦΠΕ μπορούν να καταταχθούν ποικιλοτρόπως: Ανάλογα με τις παραπάνω κατηγορίες, αν είναι «μη ειδικές» ή «ειδικές» δερματικές εκδηλώσεις της εντεροπάθειας, ανάλογα με την επί μέρους εντεροπάθεια (ελκώδης κολίτιδα ή νόσος του Crohn), ανάλογα με το εάν η προσέγγιση του ασθενούς είναι από την πλευρά του γαστρεντερολόγου ή του δερματολόγου, όπως στην περίπτωση όπου οι δερματικές εκδηλώσεις προηγούνται στον κλινικό ορίζοντα των εντερικών. Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός των «ειδικών» δερματικών εκδηλώσεων της ΙΦΠΕ δεν είναι γνωστός. Πιθανή θεωρείται μια διασταυρούμενη ανοσοαπάντηση έναντι επιτόπων, που μοιράζονται ο εντερικός βλεννογόνος και η επιδερμίδα ή ο εντερικός σωλήνας και το δέρμα γενικότερα. Οι «μη ειδικές» βλεννογονο-δερματικές εκδηλώσεις της ΙΦΠΕ αποτελούν μια σειρά από σχετικά σπάνιες, «μη ειδικές», υπερεργικής-ανοσολογικής αιτιολογίας παθήσεις του δέρματος και παρατηρούνται με αυξημένη συχνότητα σε όλο το φάσμα της ΙΦΠΕ, αν και με χαρακτηριστικά διαφορετική επίπτωση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και με νόσο του Crohn και είναι οι εξής: οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, σύνδρομο Sweet, υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα, παθήσεις δέρματος σε θέσεις κολοστομίας και ειλεοστομίας και ουδετεροφιλικές δερματοπάθειες. Εκτός των ανωτέρω νοσημάτων, συχνά σε ασθενείς με ΙΦΠΕ παρατηρούνται επίσης οι διάφορες μορφές λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας, περιλαμβανομένης της δερματικής αγγειίτιδας μικρών αγγείων, του επηρμένου επίμονου ερυθήματος, αλλά και της δερματικής οζώδους πολυαρτηρίτιδας. Οι παθολογικές βλεννογονο-δερματικές εκδηλώσεις της ελκώδους κολίτιδας είναι η φλυκταινώδης δερματοπάθεια και η βλαστική πυοστοματίτιδα. Οι παθολογικές βλεννογονο-δερματικές εκδηλώσεις της νόσου του Crohn περιλαμβάνουν τις ραγάδες, τα αποστήματα και τα συρίγγια της περιπρωκτικής περιοχής, καθώς και τη «μεταστατική» νόσο του Crohn στις περιπτώσεις όπου η δερματική εντόπιση της νόσου διαχωρίζεται σαφώς με την παρεμβολή υγιών ιστών από τυχόν εντερική προσβολή, τη στοματοπροσωπική νόσο Crohn και την κοκκιωματώδη χειλίτιδα. Υπάρχουν επίσης νοσολογικές αναλογίες της ΙΦΠΕ και των «ιδιοπαθών φλεγμονωδών παθήσεων του δέρματος», όπως η νόσος Crohn και η ψωρίαση, η πυώδης ιδρωταδενίτιδα και το έκζεμα. Περιγράφονται, τέλος, οι δερματικές εκδηλώσεις διαταραχών θρέψης, δυσασπορρόφησης και μεταβολισμού, καθώς και η νοσολογία τριχών και ονύχων σε ασθενείς με ΙΦΠΕ.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(4):424-442  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(4):424-442

Ι.Δ. Μπασούκας,<sup>1</sup>  
Κ.Χ. Κατσάνος,<sup>2,3</sup>  
Γ. Γαϊτάνης,<sup>1</sup>  
Ν. Καραβασίλη,<sup>3</sup>  
Δ. Χριστοδούλου,<sup>2,3</sup>  
Ε.Β. Τσιάνος<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων  
Νόσων

<sup>2</sup>Α΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική  
και Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα

<sup>3</sup>Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα  
«Νοσηλευτική-Παθολογία», Ιατρική  
Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,  
Ιωάννινα

Skin diseases and inflammatory  
bowel disease. Part I. The nosology  
of muco-cutaneous manifestations  
in inflammatory bowel disease

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Δέρμα  
Δερματολογικές εκδηλώσεις  
Ελκώδης κολίτιδα  
Ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση  
των εντέρων  
Νόσος του Crohn

Υποβλήθηκε 20.12.2011  
Εγκρίθηκε 12.1.2012

## 1. ΓΕΝΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟ-ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

Το επικαλυπτικό (integumental) και το πεπτικό (alimentary) συνιστούν τα δύο μεγάλα επιθηλιακά οργανικά συστήματα του οργανισμού. Ως συνέπεια πολλαπλών μορφολογικών αναλογιών, οι νοσολογικές αλληλεπιδράσεις των δύο οργανικών συστημάτων είναι πολυεπίπεδες, με περισσότερο εμφανή τη σχέση ανάμεσα στον εντερικό σωλήνα αφ' ενός και το κυρίως δέρμα αφ' ετέρου.

### 1.1. Νοσολογική αλληλεπίδραση πεπτικού-επικαλυπτικού οργανικού συστήματος

Οι νοσολογικές αλληλεπιδράσεις του δέρματος και του γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ) ταξινομούνται κλασικά στις ακόλουθες κατηγορίες:<sup>1</sup>

«Μη ειδική αλληλεπίδραση», κατά την οποία (α) «μη ειδικές» παθολογικές αλλοιώσεις εμφανίζονται στο δέρμα στην πορεία και σε συσχέτιση με μια πάθηση του ΓΕΣ ή, αντίθετα, (β) «μη χαρακτηριστικές» παθολογικές αλλοιώσεις του εντερικού σωλήνα εμφανίζονται στο πλαίσιο μιας νόσου που πρωταρχικά προσβάλλει το δέρμα. Αξίζει να σημειωθεί ότι παρ' όλο που χαρακτηρίζονται «μη ειδικές», δηλαδή συνέπεια παθοφυσιολογικών μηχανισμών, που ενεργοποιούνται στο πλαίσιο διαφόρων νοσημάτων, εν τούτοις κάθε κλινική εικόνα είναι συνέπεια ενός ή περισσότερων συγκεκριμένων, αν και στις λεπτομέρειές τους συνήθως άγνωστων, παθογενετικών μηχανισμών. Στην κατηγορία αυτή κατατάσσεται η πλειονότητα των «δερματικών εκδηλώσεων» των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (ΙΦΠΕ). Σε αυτές περιλαμβάνονται:<sup>2</sup> (α) Δερματοπάθειες συχνά σχετιζόμενες με ενεργότητα της εντεροπάθειας, όπως το οζώδες ερύθημα, το γαγγραινώδες πυόδερμα και το σύνδρομο Sweet, (β) συχνά νοσήματα του δέρματος, που απαντώνται με αυξημένη συχνότητα ανάμεσα σε ασθενείς με ΙΦΠΕ (ψωρίαση, λεύκη, ομαλός λειχήνας, πολύμορφο ερύθημα, λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, πυώδης ιδρωταδενίτιδα)<sup>3-6</sup> και (γ) σχετικά σπάνιες δερματοπάθειες, που έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με ΙΦΠΕ και παθογενετικά είναι δυνατόν να συνδέονται με κοινό μηχανισμό έκλυσης, όπως ερπητοειδής δερματίτιδα, επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση και δερματική οζώδης πολυαρτηρίτιδα.<sup>7-10</sup>

«Ειδική συσχέτιση»: Μια νοσολογική οντότητα του δέρματος σχετίζεται με συγκεκριμένα ευρήματα από το ΓΕΣ, και το αντίθετο. Εδώ πρόκειται για νοσολογικές εκδηλώσεις μιας κατά βάση συστηματικής οντότητας που προσβάλλει και τα δύο οργανικά συστήματα, αλλά με διαφορετική συχνότητα και ένταση, ώστε να μπορεί να χαρακτηριστεί πρωταρχικά

ως νόσημα του ενός ή του άλλου οργανικού συστήματος. Η κατηγορία των συγκεκριμένων αλληλεπιδράσεων, στην οποία εμπίπτουν και δερματικές εκδηλώσεις των ΙΦΠΕ, είναι σημαντική, γιατί η κατανόηση του μηχανισμού τους μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού της υποκείμενης νόσου. «Μεταστατική» νόσος Crohn και βλαστική πυοστοματίτιδα, που παρατηρείται χαρακτηριστικά σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, είναι οι πλέον χαρακτηριστικές εκδηλώσεις αυτής της κατηγορίας.

Παθολογικές εκδηλώσεις και από το δέρμα και από το ΓΕΣ στο πλαίσιο μιας γενικευμένης πολυσυστηματικής νόσου, όπως για παράδειγμα η συστηματική σκληροδερμία και η οζώδης πολυαρτηρίτιδα. Στην περίπτωση αυτή δεν πρόκειται για επακόλουθο των παθολογικών αλλοιώσεων του ενός οργάνου στο άλλο αλλά για εκδηλώσεις μιας παθολογικής διεργασίας, που εστιάζεται σε μια κοινή και για τα δύο οργανικά συστήματα ανατομική οντότητα, όπως π.χ. τα αγγεία. Η αναφορά σε εκδηλώσεις αυτής της κατηγορίας είναι έξω από το αντικείμενο της παρούσας ανασκόπησης.

Επί πλέον, σε ασθενείς με ΙΦΠΕ, παθολογικές εκδηλώσεις από το δέρμα είναι δυνατόν να εκδηλωθούν στο πλαίσιο ανεπιθύμητων φαρμακευτικών αντιδράσεων, πιθανόν σε συνδυασμό με το γενετικό υπόστρωμα των συγκεκριμένων ασθενών.

### 1.2. Συχνότητα, κλινική ταξινόμηση και γενική νοσολογία δερματικών εκδηλώσεων ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων

Οι δερματικές εκδηλώσεις των ΙΦΠΕ είναι ιδιαίτερα συχνές. Περίπου 10% των ασθενών προσέρχονται με κάποια δερματική εκδήλωση σχετιζόμενη με τη νόσο κατά τη διάγνωση της ΙΦΠΕ, ενώ τουλάχιστον 20% των ασθενών εμφανίζουν κάποιο νόσημα του δέρματος, που απαιτεί δερματολογική διάγνωση και θεραπεία, κατά την πορεία της νόσου.<sup>11</sup> Στον ελληνικό χώρο, μια μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη των εξωεντερικών εκδηλώσεων ΙΦΠΕ έχει καταγράψει ένα ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό δερματικής συν-νοσηρότητας σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn (περίπου 14% και 24%, αντίστοιχα).<sup>12</sup> Παρόμοια ποσοστά περιγράφει και μια αναδρομική ανασκόπηση ασθενών από τη Β. Αμερική για την ίδια χρονική περίοδο.<sup>13</sup> Αντίθετα, μια πιο πρόσφατη, επίσης μονοκεντρική αλλά προοπτική μελέτη ασθενών διαγνωσθέντων μετά το 2000 από τη Γαλλία αναφέρει ένα σημαντικά μικρότερο αθροιστικό επιπολασμό δερματικών αλλοιώσεων σε ασθενείς με ΙΦΠΕ (5,8%).<sup>14</sup> Εν τούτοις, μια επίσης μονοκεντρική προοπτική μελέτη ασθενών διαγνωσθέντων από το 2002–2007 στην Τουρκία περιγράφει με ένα ποσοστό 9,3% μια ενδιάμεση συχνότητα σοβαρών δερματολογικών

ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με ΙΦΠΕ.<sup>15</sup> Επί πλέον, φαίνεται ότι οι δερματικές εκδηλώσεις χαρακτηρίζονται από νοσολογική ανεξαρτησία, καθώς η εμφάνισή τους δεν εξαρτάται απόλυτα από το βαθμό ενεργότητας της εντερικής προσβολής, αλλά μάλλον από κάποιον άγνωστο ακόμη υποφαινότυπο των ασθενών.<sup>11</sup> Προσεκτικά σχεδιασμένες μελλοντικές αναλύσεις πρέπει να απαντήσουν στο ερώτημα κατά πόσο διαχρονικά μεταβάλλεται η επίπτωση των δερματικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΙΦΠΕ και εάν παράγοντες, όπως η βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας της εντερικής νόσου, προλαμβάνουν την εκδήλωση των εξωεντερικών αλλοιώσεων.

Από πρακτικής σκοπιάς, οι παθολογικές εκδηλώσεις του επικαλυπτικού συστήματος που παρατηρούνται σε όλο το νοσολογικό φάσμα των ΙΦΠΕ μπορούν να καταταχθούν ποικιλοτρόπως: Ανάλογα με τις παραπάνω κατηγορίες, αν δηλαδή είναι οι «μη ειδικές» ή οι «ειδικές» δερματικές εκδηλώσεις της εντεροπάθειας, ανάλογα με την επί μέρους εντεροπάθεια (ελκώδης κολίτιδα ή νόσος του Crohn), ανάλογα με το εάν η προσέγγιση του ασθενούς γίνεται από την πλευρά του γαστρεντερολόγου ή του δερματολόγου, όπως στην περίπτωση που οι δερματικές εκδηλώσεις προηγούνται στον κλινικό ορίζοντα των εντερικών, ή ακόμη εάν οι δερματικές εκδηλώσεις συνδέονται με το νόσημα και τις μεταβολικές επιπτώσεις του ή είναι αποτέλεσμα της θεραπείας της εντεροπάθειας κ.λπ. ή να είναι συνέπεια συνδυασμού των παραπάνω παραγόντων. Ένα παράδειγμα σύνθετης συσχέτισης είναι πιθανόν και η πρόσφατη παρατήρηση ενός σημαντικά υψηλότερου επιπολασμού ονυχομυκητίασης ανάμεσα σε ασθενείς με ΙΦΠΕ σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.<sup>16</sup>

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός των «ειδικών» δερματικών εκδηλώσεων των ΙΦΠΕ δεν είναι γνωστός. Πιθανή θεωρείται μια διασταυρούμενη ανοσοαπάντηση έναντι επιτόπων, που μοιράζονται ο εντερικός βλεννογόνος και η επιδερμίδα ή ο εντερικός σωλήνας και το δέρμα γενικότερα, όπως π.χ. η hTM5 (human tropomyosin isoform 5),<sup>17</sup> σε συνδυασμό με συγκεκριμένους γενετικούς πολυμορφισμούς και τοπικούς παθολογικούς παράγοντες στις εξωεντερικές εστίες εκδήλωσης της νόσου.<sup>18</sup> Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, T-λεμφοκύτταρα με τροπισμό για το δέρμα ενεργοποιούνται στον εντερικό σωλήνα κατά αυτοαντισωμάτων με διασταυρούμενη αντιδραστικότητα έναντι δερματικών επιτόπων, έλκονται σε εστίες «έναρξης» φλεγμονής στο δέρμα (λοίμωξη, τραύμα), όπου πολλαπλασιάζονται και πυροδοτώντας τοπική φλεγμονώδη αντίδραση οδηγούν στην εκδήλωση της δερματικής προσβολής της ΙΦΠΕ, με την ιδιαίτερη νοσολογική εικόνα των δερματικών εκδηλώσεων να αντανakλά το γενετικό υπόβαθρο/φάσμα εμπλεκόμενων επιτόπων συγκεκριμένων υποπληθυσμών

ασθενών. Εναλλακτικά, έχει προταθεί για την εξήγηση της παθογένεσης των δερματικών εντοπίσεων των ΙΦΠΕ ότι λεμφοκύτταρα με ειδικότητα για τον εντερικό σωλήνα προσελκύονται σε εξωεντερικές εντοπίσεις, εξ αιτίας έκτοπης παθολογικής έκφρασης χημειοκινών και ιντεγκρινών εντερικού τύπου σε άλλους ιστούς.<sup>19</sup>

## 2. ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟ-ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

### 2.1. «Μη ειδικές» βλεννογονο-δερματικές εκδηλώσεις της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων

Μια σειρά από σχετικά σπάνιες, «μη ειδικές», υπερεργικής-ανοσολογικής αιτιολογίας παθήσεις του δέρματος παρατηρούνται με αυξημένη συχνότητα σε όλο το φάσμα των ΙΦΠΕ, αν και με χαρακτηριστικά διαφορετική επίπτωση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και με νόσο του Crohn.

**2.1.1. Οζώδες ερύθημα.** Οζώδες ερύθημα, η πιο συχνή από τις δερματοπάθειες αυτής της κατηγορίας, παρατηρείται σε ένα ποσοστό 3–10% των ασθενών με ΙΦΠΕ, σχεδόν αποκλειστικά σε φάσεις έξαρσης της εντερικής προσβολής,<sup>14,20</sup> ενώ σπάνια μπορεί και να προηγηθεί της εκδήλωσης της εντερικής προσβολής.<sup>21</sup> Σε μερικές σειρές με συγκριτικά δεδομένα φαίνεται ότι είναι συχνότερο σε ασθενείς με τη νόσο του Crohn.<sup>14</sup> Πρόκειται για μια οξεία έναρξης δερματοπάθεια αλλεργικής-υπερεργικής αιτιολογίας, που χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό επώδυνων φλεγμονωδών όζων, κυρίως στην εκτατική περιοχή των κνημών. Παθογενετικά, θεωρείται μια κυτταρική αντίδραση υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου σε διάφορα αντιγόνα, λοιμώδους κυρίως προέλευσης ή φάρμακα. Με ετήσια επίπτωση 0,1–0,2% στο γενικό πληθυσμό είναι η πιο συχνή μορφή διαφραγματικής υποδερματίτιδας.<sup>22,23</sup> Το οζώδες ερύθημα δεν είναι χαρακτηριστική εκδήλωση των ΙΦΠΕ. Στις περισσότερες περιπτώσεις (τουλάχιστον 50%) το νόσημα είναι «ιδιοπαθές». Στις υπόλοιπες περιπτώσεις συνυπάρχει με κάποια λοίμωξη (στρεπτοκοκκική, από μυκόπλασμα, φυματίωση, λέπρα, γερσινώσεις, τοξοπλάσμωση, συστηματικές μυκητιάσεις), άλλα συστηματικά νοσήματα (σαρκοείδωση), νοσήματα του δέρματος ή άλλων οργανικών συστημάτων (ΙΦΠΕ, λεμφώματα), φαρμακευτική αγωγή (σουλφοναμίδες, αντισυλληπτικά), αλλά και με την κύηση. Σε συνάρτηση με την παρατήρηση ότι η βαρύτητα ενός περιστατικού οζώδους ερυθήματος δεν συμβαδίζει απόλυτα με την ενεργότητα της ΙΦΠΕ,<sup>24</sup> τα αίτια του οζώδους ερυθήματος μπορεί να ποικίλλουν και ανάμεσα στους ασθενείς με ΙΦΠΕ: Μπορεί να σχετίζεται άμεσα με τη νόσο, να συνδέεται με μια λοίμωξη ή ακόμη



και με τη φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς. Κλινικά, η νόσος αρχίζει απότομα με πυρετό, ρευματοειδές άλγος, κακουχία. Ακολουθεί έκθυση ιδιαίτερα επώδυνων, ερυθροϊωδών δερματικών όζων, με εντόπιση συνήθως στις εκτατικές επιφάνειες των κνημών, αλλά και πιο σπάνια στα άνω άκρα, στον κορμό και στο πρόσωπο, κατά κανόνα χωρίς τάση διαπύησης ή εξέλκωσης. Στην πορεία, οι βλάβες απορροφώνται αργά και η νόσος αυτοϊάται συνήθως σε διάστημα 6–10 εβδομάδων. Αν και η κλινική εικόνα είναι συνήθως διαγνωστική, εν τούτοις είναι απαραίτητη η ιστοπαθολογική επιβεβαίωση της νόσου με μια «βαθιά» βιοψία δέρματος, που θα περιλαμβάνει το υποδόριο σε όλο του το πάχος. Η χαρακτηριστική μικροσκοπική εικόνα μιας «διαφραγματικής υποδερματίτιδας» με διήθηση των διαφραγματίων του υποδόριου λίπους από ουδετερόφιλα και λεμφοκύτταρα στην οξεία φάση του οζώδους ερυθήματος επιτρέπει τη διαφορική διάγνωση από άλλες μορφές υποδερματίτιδας, όπως χείμετλα ή παγκρεατική υποδερματίτιδα, από λοιμώξεις όπως συφιλιδικές γέμες ή φυματίωση (*erythema induratum Bazin*), από αγγειίτιδες μικρών-μεσαίων αγγείων, από οζώδη φαρμακευτικά εξανθήματα, καθώς και από υποδόρια λεμφώματα.

Αν και η νοσολογική συσχέτιση με τις ΙΦΠΕ είναι καλά τεκμηριωμένη, εν τούτοις το ευρύ φάσμα των πιθανών αιτιών του οζώδους ερυθήματος επιβάλλει τη λεπτομερή κλινική διερεύνηση κάθε ασθενούς με ένα επεισόδιο της νόσου στην πορεία της εντεροπάθειας. Η βασική προσέγγιση περιλαμβάνει λεπτομερή κλινική εξέταση και ιστορικό, βιοψία βλάβης δέρματος και πέρα από το βασικό εργαστήριο, μικροβιολογικές καλλιέργειες επιχρισμάτων φάρυγγα, κοπράνων και αίματος επί πυρετού, τίτλο αντιστρεπτολυσίνης, ακτινογραφία θώρακα και δερμοαντίδραση φυματίνης.<sup>25</sup>

Επειδή η νόσος κατά κανόνα αυτοϊάται, η θεραπεία στις περισσότερες περιπτώσεις μπορεί να περιοριστεί σε τοπικά μέτρα, όπως υγρά επιθέματα στην οξεία φάση, επίδεση και ανάκλιση των άκρων και ανάπαυση. Ειδική θεραπεία δεν υπάρχει, εκτός και εάν εντοπιστεί συγκεκριμένο «εκλυτικό» αίτιο. Σε επιμένουσες περιπτώσεις χορηγείται μη ειδική αντιφλεγμονώδη αγωγή, όπως μη στεροειδικά αντιφλεγμονώδη (ασπιρίνη 2–3 g/ημέρα από του στόματος, με προσοχή σε ασθενείς με ΙΦΠΕ) ή και κορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη 60–80 mg ημερησίως από του στόματος). Η πρόγνωση του οζώδους ερυθήματος σε ασθενείς με ΙΦΠΕ είναι συνήθως καλή. Η θεραπεία της υποκείμενης ΙΦΠΕ συνήθως επαρκεί και για τη θεραπεία οζώδους ερυθήματος<sup>26</sup> και η νόσος υποχωρεί σε διάστημα περίπου 5 εβδομάδων χωρίς κατά κανόνα να υποτροπιάσει.<sup>27</sup> Ειδικά σε ασθενείς με υποκείμενη νόσο του Crohn, έχουν περιγραφεί καλά αποτελέσματα με τη χορήγηση κορεσμένου διαλύματος ιωδιούχου καλίου (300–1.500 mg/ημέρα από του στόματος)

για 1–8 εβδομάδες ανάλογα με την πορεία της νόσου.<sup>28,29</sup> Η ημερήσια θεραπευτική ποσότητα του διαλύματος ιωδιούχου καλίου (1.000 mg/mL) χορηγείται σε τρεις δόσεις (ανά 8ωρο) αραιωμένο σε νερό ή χυμό (πικρή γεύση), αρχικά ξεκινώντας συνήθως με τη μισή δόση και εάν η ανοχή είναι ικανοποιητική η δόση αυξάνεται σταδιακά σε μία εβδομάδα στην τελική θεραπευτική δοσολογία. Βελτίωση του οζώδους ερυθήματος παρατηρείται συνήθως σε δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Σ' ό,τι αφορά στο μηχανισμό δράσης του ιωδιούχου καλίου, θεωρείται ότι αναστέλλει την κυτταρική ανοσία γενικά, καθώς και τη χημειοταξία και την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων ειδικότερα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας περιλαμβάνουν ναυτία, σιελόρροια, κνίδωση, αγγειοοίδημα και λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα. Μετά από μακροχρόνια χρήση είναι δυνατόν να παρατηρηθούν υπερπλασία σιελολόγων και δακρυϊκών αδένων, ακμειόμορφο εξάνθημα, ιωδόδερμα, υποθυρεοειδισμός, υπερκαλιαιμία και σπανιότερα υπερθυρεοειδισμός.

**2.1.2. Γαγγραινώδες πυόδερμα (πυοδερμία).** Από νοσολογικής σκοπιάς και εξ αιτίας των προφανών μορφολογικών αναλογιών, μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι «πυώδεις» αλλοιώσεις του δέρματος που εμφανίζονται στην πορεία μιας ΙΦΠΕ. Γαγγραινώδες πυόδερμα (*pyoderma gangrenosum*), επώδυνα, φλεγμονώδη έλκη δέρματος με χαρακτηριστικά υποσκαμμένα, νεκρωτικά πολυκυκλικά χείλη και ρυπαρό πυθμένα, παρατηρείται σε ποσοστό 1–10% των ασθενών με ενεργό ΙΦΠΕ.<sup>30,31</sup> Το γαγγραινώδες πυόδερμα<sup>32</sup> αρχίζει συνήθως ως μια «απλή» φλύκταινα, ένα φλυκταινώδες οζίδιο ή πιο σπάνια ως ένας ερυθρηματώδης όζος, που εξελκώνεται ταχέως και επεκτείνεται ακανόνιστα και με διαφορετικό ρυθμό από ασθενή σε ασθενή. Χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα και σημείο ενεργότητας της νόσου είναι μια ιδιαίτερα επώδυνη και ευαίσθητη ερυθροϊώδης-σταχτόχροη περιμετρική παρυφή του έλκους (εικ. 1). Πέρα από την παραπάνω «κλασική» μορφή, άλλες κλινικές παραλλαγές του γαγγραινώδους πυοδέρματος περιλαμβάνουν το φλυκταινώδες γαγγραινώδες πυόδερμα με φλυκταινώδεις εστίες που δεν εξελίσσονται σε έλκη και εμφανίζει συχνή σύνδεση με ΙΦΠΕ,<sup>33</sup> το πομφολυγώδες γαγγραινώδες πυόδερμα στο οποίο εμφανίζονται αρχικά αντί για φλύκταινες πομφόλυγες που στην πορεία εξελκώνονται και το βλαστικό γαγγραινώδες πυόδερμα, το οποίο χαρακτηρίζεται από βλαστική-υπερτροφική ιστική αντίδραση στην περιοχή αρχικά σχετικά επιφανειακών ελκώσεων, που στην πορεία εξελίσσονται σε εξωφυτικές βλάβες με διαβρωμένη επιφάνεια. Τουλάχιστον στα 2/3 των περιστατικών οι αλλοιώσεις είναι πολλαπλές και >50% των ασθενών εμφανίζουν το φαινόμενο της παθεργίας κατά τη διάρκεια της ενεργού φάσης της νόσου. Οι βλάβες του γαγγραινώδους πυοδέρματος,



**Εικόνα 1.** Εκτεταμένο γαγγραινώδες πυόδερμα σε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα σε φάση οξείας έξαρσης της εντερικής προσβολής.

αν και απαντώνται πιο συχνά στα κάτω άκρα, εν τούτοις μπορεί να εντοπίζονται σε κάθε περιοχή του δέρματος. Σε ασθενείς με υποκείμενη ΙΦΠΕ, το γαγγραινώδες πυόδερμα εμφανίζεται συνήθως στην πορεία της εντεροπάθειας, αν και μπορεί σπάνια να προηγηθεί της διάγνωσης της.<sup>34,35</sup> Σε μεμονωμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί σε περιόδους πλήρους ύφεσης της ΙΦΠΕ, συνήθως όμως επιπλέκει περιόδους ενεργότητας της εντερικής προσβολής και έχει συσχετιστεί με εξάρσεις της εντεροπάθειας.<sup>36</sup> Είναι νόσημα που απαντάται πιο συχνά σε γυναίκες και στην ηλικιακή ομάδα των 20–50 ετών. Περίπου 50% των περιστατικών συνοδεύεται από παθολογικά ευρήματα και από άλλα οργανικά συστήματα, με πιο συχνές συνοδές διαγνώσεις τις ΙΦΠΕ, την αρθρίτιδα και τις αιματολογικές νεοπλασίες. Από τις κλινικές μορφές του γαγγραινώδους πυοδέρματος πιο συχνά συσχετίζονται με ΙΦΠΕ η «κλασική» και η φυλκταινώδης μορφή, ενώ η πομφολυγώδης μορφή σχετίζεται περισσότερο με αιματολογικές νεοπλασίες.<sup>37</sup> Περίπου 5% των περιστατικών αφορούν σε άτομα βρεφικής και παιδικής ηλικίας, με χαρακτηριστικά πιο συχνές εντοπίσεις των βλαβών στην κεφαλή και στην περινεο-γεννητική περιοχή.<sup>38</sup> Επί πλέον, ένας συστηματικός έλεγχος των ασθενών αποκαλύπτει συνήθως «κλινικά σιωπηλές» εστίες πυώδους φλεγμονής σε εξωδερματικές εντοπίσεις, όπως στα οστά, στους πνεύμονες, στο ήπαρ, στο πάγκρεας, στο σπλήνα, στους νεφρούς και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).<sup>39,40</sup> Η παθοφυσιολογία του γαγγραινώδους πυοδέρματος δεν είναι επαρκώς κατανοητή. Ιστοπαθολογικά, μια βλάβη γαγγραινώδους πυοδέρματος χαρακτηρίζεται από μια μη ειδική οξεία ουδετεροφιλική φλεγμονώδη διήθηση του

χορίου, χωρίς σημεία νεκρωτικής αγγειίτιδας. Εν τούτοις, πρώιμες βλάβες εμφανίζονται ως μια πυκνή λεμφοκυτταρική διήθηση των κατώτερων στιβάδων του χορίου με συνοδό λεμφοκυτταρική διήθηση και νέκρωση των δερματικών αγγείων, ιστοπαθολογική εικόνα χαρακτηριστική μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας κυτταρικού τύπου, που σε δεύτερο χρόνο επιπλέκεται από μια ουδετεροφιλική αντίδραση ως συνέπεια της δερματικής νέκρωσης.<sup>41</sup> Στη βιβλιογραφία έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για να εξηγήσουν την υπερευαισθησία, όπως διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας και της λειτουργίας των ουδετεροφίλων,<sup>42</sup> διασταυρούμενη αντίδραση αντισωμάτων έναντι αντιγόνων εντερικής προέλευσης με τις κυτταροκερατίνες της επιδερμίδας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΙΦΠΕ,<sup>43</sup> ή ενεργοποίηση ινοβλαστών, που παράγουν μεγάλες ποσότητες ιντερλευκίνης-8 (IL-8) τοπικά στις δερματικές βλάβες.<sup>44</sup> Το γαγγραινώδες πυόδερμα, αν και απαντάται συχνά σε ασθενείς με ΙΦΠΕ (σε ποσοστό 20–30% των περιστατικών γαγγραινώδους πυοδέρματος συνυπάρχει μια ΙΦΠΕ), εν τούτοις δεν είναι αποκλειστικό εύρημα των ΙΦΠΕ. Εκτός από τις «ιδιοπαθείς» περιπτώσεις (περίπου 50% των περιστατικών), γαγγραινώδες πυόδερμα έχει παρατηρηθεί σε περιπτώσεις χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας και οροθετικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας χωρίς σημεία αγγειίτιδας (περίπου 20% των περιπτώσεων).<sup>45</sup> Επί πλέον, έχει περιγραφεί να προηγείται της διάγνωσης ή να εκδηλώνεται στην πορεία οξείας και χρόνιας μυελοκυτταρικής λευχαιμίας, πολυκυτταραιμίας, πολλαπλού μυελώματος ή μονοκλωνικής γαμμαπάθειας (15–25% των περιστατικών).<sup>46</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι μια μονοκλωνική γαμμαπάθεια, συνήθως IgA τύπου, απαντάται στο 15% των περιστατικών γαγγραινώδους πυοδέρματος, ανεξάρτητα των λοιπών νοσολογικών συσχετίσεων.

Η διάγνωση τίθεται συνήθως στη βάση κλινικο-ανατομικής συσχέτισης και συστηματικού αποκλεισμού παρόμοιων δερματικών βλαβών άλλης αιτιολογίας. Ο κατάλογος των διαφορικών διαγνώσεων είναι ιδιαίτερα μακρύς και εξαρτάται από το στάδιο και τη μορφολογία του ευρήματος. Στην πρώιμη φλεγμονώδη, προεγκωτική φάση της νόσου, οι κύριες διαφορικές διαγνώσεις περιλαμβάνουν θυλακικές λοιμώξεις (δοθιήνας), ερυσίπελας και άλλες λοιμώξεις του χορίου, δερματικά λεμφώματα, υποδερματίτιδες, δερματική οζώδη πολυαρτηρίτιδα, νόσο του Behçet και σύνδρομο Sweet. Στην όψιμη φάση των ελκώσεων, το γαγγραινώδες πυόδερμα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από λοιμώξεις ποικίλης αιτιολογίας (βακτηριακές, ιογενείς, μυκητιασικές, παρασιτικές), αγγειοπάθειες και αγγειίτιδες, νεοπλασίες, βλαστική πέμφιγα κ.ά. Ο κίνδυνος διαγνωστικού λάθους στην αρχική διάγνωση μιας δερματικής έλκωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενο νόσημα γνωστής συσχέτισης με το γαγγραινώδες πυόδερμα, είναι σημαντικός. Σύμφωνα

με μια μελέτη, περίπου 10% των περιστατικών που είχαν διαγνωστεί αρχικά ως γαγγραινώδες πυόδερμα αφορούσαν σε δερματικές ελκώσεις άλλης αιτιολογίας και στο 36% αυτών των ασθενών η λανθασμένη διάγνωση και σε μερικές περιπτώσεις θεραπεία είχε ως επακόλουθο καθυστέρηση στη διάγνωση αλλά και επιδείνωση της υποκείμενης νόσου.<sup>47</sup> Δεδομένου του ευρέος φάσματος των πιθανών διαφορικών διαγνώσεων, η αρχική προσέγγιση ενός αδιάγνωστου περιστατικού γαγγραινώδους πυοδέρματος περιλαμβάνει:<sup>32,48</sup> (α) λεπτομερές ιστορικό και φυσική εξέταση, (β) βιοψία δέρματος για ιστοπαθολογία, μικροβιολογικές εξετάσεις, ανοσοφθορισμό ή PCR, (γ) γαστρεντερολογική διερεύνηση τόσο σε αδιάγνωστους ασθενείς με γαγγραινώδες πυόδερμα όσο και σε περιστατικά στην πορεία μιας ΙΦΠΕ για την τεκμηρίωση της ενεργότητας ή τη διάγνωση επιπλοκών της νόσου, (δ) αιματολογική διερεύνηση, (ε) ορολογικές εξετάσεις (ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών και ανοσοσφαιρινών, ANA, ANCA, αντιψωσφολιπιδικά αντισώματα, VDRL), (στ) ακτινογραφία θώρακα και γενική ούρων.

Η θεραπεία του γαγγραινώδους πυοδέρματος αποδεικνύεται συχνά δύσκολη. Η εξατομικευμένη επιλογή της θεραπευτικής στρατηγικής προσανατολίζεται στην έκταση της νόσου (αριθμό, μέγεθος και βάθος των βλαβών, ρυθμό εμφάνισης και επέκτασης των βλαβών), τα συνοδά νοσήματα, τη φαρμακοθεραπεία και τη γενική κατάσταση των ασθενών. Στόχος της θεραπείας είναι ο έλεγχος της φλεγμονής στην περιοχή του έλκους, που είναι προϋπόθεση της επούλωσης, καθώς και η αντιμετώπιση του άλγους. Επί πλέον, απαραίτητη είναι η επαρκής θεραπεία συνυπάρχουσας νόσου. Άμεση έναρξη «επιθετικής» (“top-down”) θεραπείας είναι αναγκαία για την αποφυγή χρονιότητας της νόσου. Η θεραπευτική στρατηγική περιλαμβάνει τοπικά και συστηματικά μέτρα.<sup>49</sup> Τοπικά συνιστάται καθημερινός, κατά το δυνατόν μη τραυματικός καθαρισμός των ελκώσεων (ενζυμικές αλοιφές και υδροκολλοειδή αλγινικά επιθέματα) σε εναλλαγή με τοπική εφαρμογή ισχυρών κορτικοστεροειδών ή τακρόλιμους.<sup>50</sup> Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή σε επαρκώς υψηλές δόσεις αποτελούν τη θεραπεία πρώτης γραμμής.<sup>51</sup> Η απαραίτητη δοσολογία, χορηγούμενη από του στόματος, είναι συνήθως 1–2 mg/kg βάρους σώματος (60–120 mg) πρεδνιζολόνης για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6–10 εβδομάδων – συχνά και πέραν των 3 μηνών συνεχούς χορήγησης – με παράλληλη στενή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες και συμπληρωματική προφυλακτική αγωγή οστεοπόρωσης (ασβέστιο 1.500 mg την ημέρα, βιταμίνη D 800 IU/ημέρα και διφωσφονικά), και με σταδιακή ελάττωση στη συνέχεια. Το πιο συχνό λάθος στην πράξη είναι η πρόωρη διακοπή της θεραπείας. Ενδοφλέβια χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών σε ώσεις για 3 συνεχόμενες ημέρες, με σταδιακή ελάττωση στη συνέχεια, συνιστάται

σε περιστατικά με ιδιαίτερα οξεία πορεία. Εάν η νόσος δεν ανταποκριθεί άμεσα – υποχώρηση της φλεγμονής σε διάστημα μίας εβδομάδας – είναι συνήθως απαραίτητη η έναρξη παράλληλης χορήγησης ανοσοκατασταλτικών. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους.<sup>52,53</sup> Σε ήπια περιστατικά, καλά αποτελέσματα έχουν επίσης περιγραφεί με το συνδυασμό κορτικοστεροειδών με δαψόνη.<sup>54</sup> Η ινφλιξιμάμπη έχει αποδειχθεί δραστική σε ασθενείς με γαγγραινώδες πυόδερμα και ΙΦΠΕ, απαιτείται όμως σχετικά μακρύ διάστημα θεραπείας, 5–6 μηνών, για την επίτευξη ύφεσης της νόσου.<sup>55–57</sup> Αντίθετα, σε ασθενείς με «ιδιοπαθές» γαγγραινώδες πυόδερμα η χορήγηση ινφλιξιμάμπης (5 mg/kg βάρους σώματος) οδηγεί σε ταχεία βελτίωση των βλαβών μέσα σε διάστημα 1–2 εβδομάδων.<sup>58</sup> Τέλος, καλά αποτελέσματα σε περιστατικά ανθεκτικά σε άλλες θεραπείες έχουν περιγραφεί με την ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών. Χειρουργικοί χειρισμοί εκτός από τη λήψη διαγνωστικού υλικού αντενδείκνυνται κατά την οξεία φάση ενεργότητας της νόσου. Αφαίρεση υπολειμματικών βλαβών και αποκατάσταση ενδείκνυται για την επιτάχυνση της επούλωσης μετά από φαρμακευτική πρόκληση σταθερής ύφεσης της νόσου. Τέλος, είναι σημαντικό να συμβουλευονται οι ασθενείς με ενεργό εντερική νόσο, που είναι σε κίνδυνο να εκδηλώσουν γαγγραινώδες πυόδερμα, να αποφεύγουν άσκοπους μηχανικούς τραυματισμούς, οι οποίοι διά μέσου της παθηγίας ενδέχεται να οδηγήσουν στην έκλυση βλαβών, όπως π.χ. βελονισμό.<sup>59,60</sup>

Μια ιδιαίτερη μορφή του γαγγραινώδους πυοδέρματος, χαρακτηριστική για ασθενείς με ΙΦΠΕ, είναι το περιτοματικό ή το παραστοματικό γαγγραινώδες πυόδερμα. Πρόκειται για μια σπάνια, αλλά και θεραπευτικά δύσκολα προσπελάσιμη διάγνωση δερματικής έλκωσης. Συνήθως, συνοδεύει εξάρσεις της εντερικής νόσου, δεν ανταποκρίνεται ικανοποιητικά σε τοπική επουλωτική θεραπεία και απαιτεί παρατεταμένη φαρμακευτική αγωγή με ανοσοκατασταλτικά για την επίτευξη ίασης. Το περιτοματικό γαγγραινώδες πυόδερμα έχει περιγραφεί αποκλειστικά σε ασθενείς με νόσο του Crohn, σε σημείο ώστε η διάγνωσή του σε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα να θεωρείται αφορμή για αναθεώρηση της διάγνωσης της ΙΦΠΕ.<sup>61</sup> Ο συνεχής ερεθισμός του δέρματος φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη συντήρηση της φλεγμονώδους διεργασίας και στην ανθεκτικότητα των βλαβών απέναντι σε θεραπευτικά σχήματα, αποτελεσματικά σε άλλες περιπτώσεις γαγγραινώδους πυοδέρματος, περιλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης και της ινφλιξιμάμπης. Η αφαίρεση του στόματος, εάν είναι δυνατόν, είναι η πλέον αποτελεσματική μέθοδος αντιμετώπισης.<sup>62</sup>

Τέλος, ένα κοινό νοσολογικό χαρακτηριστικό πολλών «ουδετεροφιλικών» δερματοπαθειών, περιλαμβανομένου του γαγγραινώδους πυοδέρματος, είναι το φαινόμενο



της παθεργίας. Πρόκειται για την πρόκληση δερματικών βλαβών στη θέση «μικροτραυματισμών» του δέρματος του ασθενούς, όπως για παράδειγμα στη θέση αιμοληψίας. Ειδικά για το γαγγραινώδες πυόδερμα, είναι χαρακτηριστικό ότι ο τραυματισμός μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα και την επιδείνωση μιας ήδη υπάρχουσας βλάβης, όπως αυτό παρατηρείται π.χ. μετά από διαγνωστικές βιοψίες. Μια ιδιαίτερα βαριά εκδήλωση παθεργίας οδηγεί σε εκτεταμένες βλάβες γαγγραινώδους πυοδέρματος στην περιοχή πρόσφατων χειρουργικών ουλών («προϊούσα μετεγχειρητική γάγγραινα»), μια σοβαρή επιπλοκή που έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς με ΙΦΠΕ.<sup>63–65</sup>

**2.1.3. Σύνδρομο Sweet.** Αν και η παθογενετική συσχέτιση σε επίπεδο παθοφυσιολογικών μηχανισμών δεν είναι ακόμη επαρκώς κατανοητή, εν τούτοις δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός της συσχέτισης ΙΦΠΕ με το σύνδρομο Sweet ή «οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερματοπάθεια». Η κλασική μορφή του συνδρόμου προσβάλλει πιο συχνά γυναίκες στην ηλικία των 30–50 ετών και χαρακτηρίζεται από ένα εξάνθημα με διάσπαρτες ερυθματο-οιδηματώδεις διηθημένες βλατίδες ή πλάκες στο πρόσωπο, στον κορμό και στα άκρα με συνοδό κνησμό ή καυστικό άλγος<sup>66</sup> (εικ. 2). Το οίδημα στο ανώτερο χόριο είναι συνήθως έντονο, σε σημείο που μακρομορφολογικά οι βλάβες συχνά δημιουργούν την ψευδαίσθηση σχηματισμού φυσαλίδων («θηλωματώδης» επιφάνεια). Αποκόλληση της επιδερμίδας παρατηρείται επίσης σε ένα μικρό ποσοστό περιστατικών (πομφολυγο-φλυκταινώδες Sweet). Το εξάνθημα συνοδεύεται συνήθως από πυρετό και πιο σπάνια από αρθραλγίες, κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης και κακουχία. Εκτός από το δέρμα, που είναι το κύριο όργανο-στόχος του συνδρόμου,



**Εικόνα 2.** Νόσος του Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερματοπάθεια): Διάσπαρτες ερυθματο-οιδηματώδεις διηθημένες βλατίδες και πλάκες σε ασθενή με γνωστή νόσο του Crohn (αριστερά) και με σχηματισμό της κλινικά χαρακτηριστικής «θηλωματώδους» επιφάνειας του δέρματος (δεξιά, σε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα).

κάθε όργανο μπορεί να συμμετέχει στην παθολογική διεργασία με πιο συχνές εξωδερματικές προσβολές εκείνες των αρθρώσεων (πολυαρθρίτιδα στο 50–60% των περιπτώσεων), των πνευμόνων με τη μορφή χρόνιου βήχα και πνευμονικών διηθήσεων<sup>67</sup> και των οφθαλμών με κερατοεπιπεφυκίτιδα και επισκληρίτιδα (30% των περιπτώσεων). Της εκδήλωσης του συνδρόμου Sweet προηγείται συχνά μια λοίμωξη είτε του ανώτερου αναπνευστικού είτε του ΓΕΣ. Το 15% των περιστατικών εμφανίζονται σε ασθενείς με μια ΙΦΠΕ, συνήθως στο πλαίσιο οξείας έξαρσης της εντερικής νόσου.<sup>68</sup> Πιο σπάνια, το σύνδρομο μπορεί να προηγηθεί της διάγνωσης της ΙΦΠΕ<sup>69</sup> ή να συνδέεται με άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις ΙΦΠΕ, όπως γαγγραινώδες πυόδερμα.<sup>70</sup> Εκτός από τις ΙΦΠΕ, το σύνδρομο εκδηλώνεται στο πλαίσιο νεοπλασιών, ιδιαίτερα αιματολογικών (περίπου 15–20% των περιστατικών), συστηματικών φλεγμονών, μετά από τη λήψη φαρμάκων (μινοκυκλίνη, κοτριμοξαζόλη, καρμπαμαζεπίνη, GM-SCF, νιτροφουραντοΐνη κ.ά., περίπου 5%) και κατά την κύηση. Αν και η ακριβής παθογένεση του συνδρόμου Sweet δεν είναι γνωστή, η σύνδεσή του με λοιμώξεις και συστηματικές παθήσεις το κατατάσσει στα νοσήματα ως αποτέλεσμα αντιδράσεων υπερευαισθησίας, στην προκειμένη περίπτωση με κεντρικό ενορρηστρωτή της φλεγμονώδους αντίδρασης το ενεργοποιημένο ουδετερόφιλο πολυμορφοπύρηνο.<sup>71</sup> Εργαστηριακά, το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από ευρήματα συστηματικής φλεγμονής (αυξημένη ΤΚΕ και CRP), ουδετεροφιλία με αριστερή στροφή και όχι σπάνια αυξημένους τίτλους τρανσαμινασών και αλκαλικής φωσφατάσης. Τα ουδετερόφιλα προεξάρχουν και στην ιστοπαθολογική εικόνα του δέρματος, που χαρακτηρίζεται από έντονο οίδημα του χορίου και πυκνή ουδετεροφιλική διήθηση με κυτταροκλασία αλλά χωρίς ευρήματα αγγειίτιδας (η λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα είναι η πλέον σημαντική διαφορική διάγνωση του συνδρόμου στο ιστομορφολογικό επίπεδο). Η διάγνωση του συνδρόμου βασίζεται στην κλινική εικόνα με την οξεία έναρξη και το εξάνθημα και στα εργαστηριακά ευρήματα, κυρίως της βιοψίας του δέρματος. Στο αρχικό στάδιο, λόγω της ομοιότητας των βλαβών, η διαφορική διάγνωση θα γίνει κυρίως από το πολύμορφο ερύθημα (απουσιάζουν συνήθως τόσο ο πυρετός όσο και η λευκοκυττάρωση), την οξεία κνιδωση (κνησμός, εφήμερες αλλοιώσεις), την πολύμορφη δερματοπάθεια εκ φωτός (κατανομή βλαβών σε ηλιοεκτεθειμένες περιοχές, κνησμός!), την κνιδωτική αγγειίτιδα, την ανεμοβλογιά (προσβολή τριχωτού και στοματικής κοιλότητας, απουσία ουδετεροφιλίας), καθώς και από κηλιδο-βλατιδώδη φαρμακευτικά εξανθήματα. Η διερεύνηση ενός ασθενούς με σύνδρομο Sweet χωρίς προφανή αιτία συν-νοσηρότητας περιλαμβάνει στις διαφορικές διαγνώσεις λοίμωξη, υποκείμενη κακοήθεια (οξεία μυελογενή λευχαιμία) και ΙΦΠΕ. Η πρόγνωση του

συνδρόμου καθ' εαυτού είναι καλή και οι δερματικές βλάβες επουλώνονται χωρίς ουλοποίηση. Εν τούτοις, η απρόβλεπτη διάρκεια της νόσου και οι συχνές υποτροπές (25–50%)<sup>71</sup> καθιστούν τη θεραπεία συνήθως αναγκαία. Στις «ιδιοπαθείς» (μεταλοιμώδεις) περιπτώσεις, βάση της θεραπείας αποτελεί η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε μια δόση 40–80 mg την ημέρα πρεδνιζολόνης, με άμεση ανταπόκριση. Εναλλακτικά, χωρίς όμως την ίδια προβλεψιμη ανταπόκριση όπως με τα κορτικοστεροειδή, μπορεί να χορηγηθεί αζαθειοπρίνη, κολχικίνη, δαψόνη κ.ά. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι το σύνδρομο Sweet έχει περιγραφεί ακόμη και σε ασθενείς με ΙΦΠΕ υπό κορτικοστεροειδή σε θεραπευτική για το σύνδρομο δοσολογία.<sup>72</sup>

**2.1.4. Υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα.** Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στις στοματικές βλάβες, που συχνά συνοδεύουν τις δερματικές βλάβες αλλά μπορεί και να συνιστούν την κύρια μορφή νοσηρότητας στο πλαίσιο εξωεντερικών εκδηλώσεων ΙΦΠΕ. Αφθώδεις ελκώσεις οι οποίες δεν διαφέρουν κλινικά από τις κοινές άφθες συνοδεύουν συχνά φάσεις ενεργότητας της εντερικής νόσου. Ιδιαίτερα συχνή είναι η προσβολή της στοματικής κοιλότητας με τη μορφή αφθώδους στοματίτιδας. Η πλέον συχνή αν και μη χαρακτηριστική συνδρομή είναι η υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα, που παρατηρείται στο 4–5% των ασθενών με ΙΦΠΕ, ιδιαίτερα ελκώδη κολίτιδα, σε φάσεις έξαρσης ή υποτροπής της νόσου.<sup>73–75</sup> Η έναρξη της νόσου είναι απότομη με εμφάνιση κυκλικών-ωοειδών επώδυνων ελκώσεων της στοματικής κοιλότητας, με κεντρικό ψευδομεμβρανώδη πυθμένα και ερυθματώδη όχθο. Μπορεί να εντοπίζονται οπουδήποτε στο βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας και στα χείλη. Ανάλογα με τα κλινικά τους χαρακτηριστικά, οι ελκώσεις διακρίνονται σε άφθες «ελάσσονος» και «μείζονος» (Sutton) τύπου, δηλαδή άφθες με διάμετρο μέχρι 1 cm ως αποτέλεσμα επιφανειακής διάβρωσης του βλεννογόνου, που επουλώνονται χωρίς ουλές από τη μια πλευρά, και μεγαλύτερες και βαθύτερες ελκώσεις, που εγκαταλείπουν ουλές κατά την αποδρομή τους από την άλλη. Μια τρίτη, πολύ πιο σπάνια μορφή υποτροπιάζουσας αφθώδους στοματίτιδας χαρακτηρίζεται από πολυάριθμα, μικροσκοπικά έλκη, που συρρέουν στο σχηματισμό ερπητόμορφων βλαβών.<sup>76</sup> Τα έλκη είναι δυνατόν να δυσχεράνουν σημαντικά τη μάζηση, την κατάποση και την ομιλία. Ο κατάλογος των διαφορικών διαγνώσεων είναι μακρύς και περιλαμβάνει έλκη από λοιμώξεις με τον ιό του απλού έρπητα, τον κυτταρομεγαλοϊό και τους ιούς Coxsackie. Σε ασθενή με χρόνια υποτροπιάζουσα άφθωση μείζονος τύπου, η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τη νόσο Behçet και ΙΦΠΕ (νόσος του Crohn). Η παθογένεση της αφθώδους στοματίτιδας σε ασθενείς με ΙΦΠΕ δεν είναι γνωστή. Στο παρελθόν, ενοχοποιήθηκε υποβιταμίνωση

του συμπλέγματος Β στο πλαίσιο διαταραχών της θρέψης, που συνοδεύει εξάρσεις της δερματοπάθειας. Εν τούτοις, η πορεία της άφθωσης δεν σχετίζεται με τα επίπεδα των βιταμινών στο αίμα ούτε επηρεάζεται από τη χορήγηση βιταμινών.<sup>75</sup> Εκτός από τη δυνατότητα η άφθωση να είναι άμεση εκδήλωση της υποκείμενης νόσου στο ανώτερο άκρο του πεπτικού σωλήνα, είναι πιο πιθανόν οι άφθες να αποτελούν εκδήλωση αγγειίτιδας των μικρών αγγείων του στοματικού βλεννογόνου από κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα.<sup>77</sup> Η διαφορική διάγνωση σε ασθενή με ΙΦΠΕ θα εστιάσει στον αποκλεισμό ιογενούς λοίμωξης, καθώς και αυτοάνοσης πομφολυγώδους δερματοπάθειας. Κατά κανόνα, η επαρκής θεραπεία τυχόν υποκείμενου αιτίου οδηγεί σε ύφεση και στις στοματικές ελκώσεις. Συμπληρωματικά χορηγούνται τοπικά διαλύματα κορτικοστεροειδών με αναισθητικά για την ανακούφιση των ασθενών.

**2.1.5. Παθήσεις δέρματος σε θέσεις κολοστομίας και ειλεοστομίας.** Δερματικά νοσήματα είναι δυνατόν να παρατηρηθούν στο δέρμα του κοιλιακού τοιχώματος, στη θέση στόματος συνήθως ως συνέπεια ελλιπούς τεχνικής ή περιποίησης. Στόματα ειλεοστομίας προδιαθέτουν περισσότερο απ' ό,τι κολοστομίας σε δερματική νοσηρότητα εξ αιτίας της παρουσίας των ενζύμων του πεπτικού σωλήνα, που διαβρώνουν το δέρμα. Σημαντικός προληπτικός παράγοντας είναι η καλή και στεγανή εφαρμογή. Προστατευτικές αλοιφές σιλικόνης ή αλουμινίου βελτιώνουν την προστασία του δέρματος. Επιμολύνσεις και λοιμώξεις, ιδιαίτερα με *C. albicans* ή βακτήρια εντερικής προέλευσης, είναι συχνό πρόβλημα σε περιπτώσεις μη στεγανής εφαρμογής του στόματος, που αντιμετωπίζονται καλύτερα με συστηματική παρά με τοπική θεραπεία. Η παρουσία του στόματος είναι δυνατόν να ενεργοποιήσει στην περιφέρειά του εστίες δερματικής νόσου, όπως ψωρίαση ή περιστοματικό ή παραστοματικό γαγγραινώδες πυόδερμα (φαινόμενο Köbner).<sup>78</sup> Τέλος, συχνή είναι η εκδήλωση εκζέματος εξ επαφής στην περιφέρεια του στόματος. Το έκζεμα μπορεί να είναι είτε τοξικής-ερεθιστικής είτε αλλεργικής αιτιολογίας από συστατικά των υλικών περιποίησης του στόματος, καθαριστικών του δέρματος, τοπικών φαρμάκων κ.λπ.

**2.1.6. Ουδετεροφιλικές δερματοπάθειες: Κοινός νοσολογικός «παρονομαστής» των δερματικών εκδηλώσεων των ΙΦΠΕ.** Χωρίς να είναι χαρακτηριστικές εκδηλώσεις της εντερικής νόσου, εκτός από τα παραπάνω νοσήματα, συχνά σε ασθενείς με ΙΦΠΕ παρατηρούνται επίσης οι διάφορες μορφές λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας, περιλαμβανομένης της δερματικής αγγειίτιδας μικρών αγγείων (cutaneous small vessel vasculitis, cutaneous leukocytoclastic vasculitis),<sup>79</sup> του επηρμένου επίμονου ερυθήματος (erythema elevatum et diutinum),<sup>80–82</sup> αλλά και της (δερματικής) οζώδους πολυαρτηρίτιδας (–cutaneous– polyarteriitis nodosa).



Σε ασθενείς με ΙΦΠΕ, με ή χωρίς προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις στον εντερικό σωλήνα, έχει επίσης παρατηρηθεί ένα άλλο σύνδρομο «ουδετεροφιλικής δερματίτιδας», το σύνδρομο της εντεροπαθητικής δερματοπάθειας-αρθρίτιδας (bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome). Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι ο συνδυασμός από διάρροια, αρθρίτιδα και δερματικές αλλοιώσεις σε ασθενείς με τυφλές εντερικές έλικες ως συνέπεια χειρουργικών επεμβάσεων, χοληδοχο-παγκρεατική παλινδρόμηση ή γαστρεντερικά νοσήματα, κυρίως ΙΦΠΕ.<sup>83,84</sup> Αν και η ακριβής παθογένεση του συνδρόμου δεν είναι γνωστή, θεωρείται γενικά επακόλουθο της εναπόθεσης στο δέρμα και στις αρθρικές επιφάνειες ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν αντιγόνα μικροβίων του εντερικού σωλήνα και ενεργοποίησης «ουδετεροφιλικής» φλεγμονής.<sup>85-87</sup> Η ικανοποιητική ανταπόκριση των βλαβών σε αντιβιοτική αγωγή συνηγορεί επίσης υπέρ του συγκεκριμένου μηχανισμού. Οι χαρακτηριστικές βλάβες του δέρματος αρχίζουν ως ερυθματώδεις κηλίδες, που εξελίσσονται ταχέως σε βλατίδες και αιμορραγικές φλυκταινοφυσαλίδες, οι οποίες διαρκούν 2-4 εβδομάδες. Οι βλάβες εντοπίζονται συνήθως στον κορμό και στις εγγύς περιοχές των άκρων. Το εξάνθημα συνοδεύεται κατά κανόνα από γενικά συμπτώματα, όπως πυρετό, ρίγος, κακουχία, αρθραλγίες και μυαλγίες. Υποτροπές σε διαστήματα 4-6 εβδομάδων είναι συχνές. Σε μερικούς ασθενείς παρατηρούνται επώδυνοι, ερυθματώδεις, υποδόριοι όζοι, που ομοιάζουν με οζώδες ερύθημα (οζώδης, μη αποστηματική υποδερματίτιδα), αλλά και «κλασικό» οζώδες ερύθημα.<sup>88</sup> Η ιστομορφολογική εικόνα των δερματικών αλλοιώσεων με τη μορφή περιαγγειακής οζώδους ουδετεροφιλικής διήθησης με καρυορρηξία και οίδημα του χορίου προσομοιάζει με την εικόνα που παρατηρείται στο σύνδρομο Sweet, τη νόσο Behçet και τις πρώιμες βλάβες του γαγγραινώδους πυοδέρματος.<sup>89</sup> Η διαφορική διάγνωση θα γίνει κυρίως από κνιδωτική αγγειίτιδα, θυλακίτιδες, κνήφη, πολύμορφο ερύθημα, σηπτική αγγειίτιδα (γονόκοκκος!), συστηματικές μυκητιάσεις και νόσο Behçet. Συστηματικά κορτικοστεροειδή και αντιβίωση (δοξυκυκλίνη, κλινδαμυκίνη κ.ά.) οδηγούν μόνο σε προσωρινή ύφεση της νόσου. Προϋπόθεση για αποθεραπεία είναι η αντιμετώπιση του εκλυτικού αιτίου.

Το φάσμα των «ουδετεροφιλικών» δερματοπαθειών που συνοδεύουν την κλινική πορεία των ΙΦΠΕ συμπληρώνει ακόμη η υποκεράτια φλυκταινώδης δερματοπάθεια, η διάμεση ουδετεροφιλική κοκκιωματώδης δερματίτιδα,<sup>90</sup> η ουδετεροφιλική δερματοπάθεια της ράχης των χεριών (neutrophilic dermatosis of the dorsal hands) και το σύνδρομο SAPHO (synovitis, acne, skin pustulosis, hyperostosis, osteitis),<sup>91,92</sup> τρεις σπάνιες μορφές «υπερεργικής-αντιδραστικής» ουδετεροφιλικής δερματοπάθειας, που παρατηρούνται

συνήθως σε αυτοάνοσα νοσήματα του συνδετικού ιστού, έχουν όμως περιγραφεί και σε ασθενείς με ΙΦΠΕ.<sup>93-97</sup>

Συμπερασματικά, κοινό παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό όλων αυτών των νοσολογικών εκδηλώσεων του δέρματος, που συνοδεύουν τις ΙΦΠΕ, αλλά και της δερματικής συνοσηρότητας των ΙΦΠΕ γενικότερα (π.χ. ψωρίαση), είναι η παρουσία ενεργοποιημένων ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων στους ιστούς με ή χωρίς σχηματισμό κοκκιωμάτων.

Η «ουδετεροφιλική» φλεγμονή του δέρματος, ανάλογα με το επί μέρους επίπεδο του οργάνου που κυρίως προσβάλλεται στο πλαίσιο μιας συγκεκριμένης παθολογικής διεργασίας, μπορεί να εκδηλωθεί κλινικά μέσα από ένα «συνεχές» νοσολογικό φάσμα πολυάριθμων, κλινικά επικαλυπτόμενων, επί μέρους κλινικών οντοτήτων και συνδρόμων με παρόμοια ιστοπαθολογική εικόνα, παρπλήσιους παθογενετικούς μηχανισμούς και ίδιες αρχές θεραπευτικής αντιμετώπισης («ουδετεροφιλικές δερματοπάθειες», neutrophilic dermatoses).<sup>98,99</sup> Χαρακτηριστικά, ενώ οι κλινικές δερματικές αλλοιώσεις που εμφανίζονται στα διάφορα νοσήματα ποικίλλουν σημαντικά, ακόμη και στον ίδιο τον ασθενή (φυσαλίδες, φλύκταινες, βλατίδες, πλάκες, όζοι και οζίδια, ελκώσεις), η ιστοπαθολογική εικόνα είναι σχετικά μονότονη με περιαγγειακή και διάχυτη διάμεση πυκνή ουδετεροφιλική διήθηση (με επικέντρωση σε διάφορα ανατομικά επίπεδα του δέρματος, ανάλογα με τις διάφορες κλινικές εικόνες), αλλά χωρίς παράλληλη ανίχνευση λοιμογόνων παραγόντων στους ιστούς. Με άλλα λόγια, οι παραπάνω δερματοπάθειες σε ασθενείς με ΙΦΠΕ μπορεί να κατανοηθούν ως το «τίμημα» της έκτοπης, άκαιρης και παθολογικής ενεργοποίησης μηχανισμών συγγενούς ανοσίας/ουδετεροφιλικής φλεγμονής στο δέρμα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι νοσήματα του δέρματος που συνδέονται με άλλες οδούς ενεργοποίησης της φλεγμονώδους διεργασίας στους ιστούς δεν φαίνεται να συνδέονται με τις ΙΦΠΕ, όπως για παράδειγμα ηωσινοφιλικές δερματοπάθειες ή αγγειίτιδες (σύνδρομο Wells, Churgh-Strauss κ.λπ.) και GVHR-τύπου δερματοπάθειες, όπως ο ομαλός λειχήνας.

## 2.2. Παθογνωμονικές βλεννογόνο-δερματικές εκδηλώσεις ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων

### 2.2.1. Παθογνωμονικές εκδηλώσεις ελκώδους κολίτιδας

#### 2.2.1.1. Φλυκταινώδης δερματοπάθεια της ελκώδους κολίτιδας

Εκτός από το κλασικό γαγγραινώδες πυόδερμα, σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα έχει περιγραφεί ένα φάσμα από φλεγμονώδεις-φλυκταινώδεις δερματικές εκδηλώσεις, οι οποίες παρ' όλο που ιστοπαθολογικά ομοιάζουν

με το γαγγραινώδες πυόδερμα συνήθως δεν οδηγούν σε εκτεταμένες νεκρώσεις του δέρματος (φλυκταινώδης δερματοπάθεια της ελκώδους κολίτιδας): Ερυθρηματώδεις και βλατιδοφλυκταινώδεις όζοι ή ακόμη πομφόλυγες σε ερυθρηματώδη βάση, που υποστρέφουν χωρίς να προκαλέσουν ελκώσεις,<sup>100</sup> επώδυνες φλύκταινες διάσπαρτες ή συρρέουσες σε φλεγμονώδεις πλάκες, που προσβάλλουν το δέρμα και το στοματικό βλεννογόνο και εμφανίζονται σε περιόδους ενεργότητας<sup>101</sup> ή ακόμη και ηρεμίας της εντερικής νόσου<sup>30</sup> και που σε μεμονωμένες περιπτώσεις είναι δυνατόν να εξελιχθούν σε τυπικές βλάβες γαγγραινώδους πυοδέρματος.<sup>30,102,103</sup> Στην πλέον εκτεταμένη μορφή της φλυκταινώδους δερματοπάθειας της ελκώδους κολίτιδας, φλύκταινες και πιο σπάνια φυσαλίδες ή πομφόλυγες συρρέουν στο σχηματισμό πλακών με βλαστική-φλυκταινώδη, αργά αυξανόμενη επιφάνεια και ακανόνιστα όρια, στην περιφέρεια της οποίας εμφανίζονται νέες φλύκταινες, προάγγελοι της επεκτατικής πορείας της νόσου.<sup>104</sup> Προσβάλλονται συνήθως οι μεγάλες πτυχές της επιφάνειας του σώματος, ο κορμός και οι εγγύς περιοχές των άκρων, καθώς επίσης οι βλεφαρικοί επιπεφυκότες (πυοεπιπεφυκίτιδα) και η στοματική κοιλότητα και τα χείλη (πυοστοματίτιδα). Εκτεταμένες βλάβες μπορεί να προκληθούν ως επακόλουθο χειρουργικών τραυματισμών του δέρματος (παθεργία!).

### 2.2.1.2. Βλαστική πυοστοματίτιδα

Χαρακτηριστική είναι η εικόνα της στοματικής προσβολής, με μια επιφάνεια από συρρέουσες θηλωματώδεις προεκβολές με αιμορραγικές-ελκώδεις ή φλυκταινώδεις κορυφές (βλαστική πυοστοματίτιδα, pyostomatitis vegetans), μια κλινική εικόνα η οποία σχεδόν στο 100% των περιπτώσεων είναι εκδήλωση ελκώδους κολίτιδας είτε στο πλαίσιο πολυεστιακής προσβολής του επικαλυπτικού συστήματος (παράλληλα με αντίστοιχες εστίες πυοδερματίτιδας και πυοεπιπεφυκίτιδας) είτε ως μεμονωμένο εξωεντερικό εύρημα σε ασθενείς με έξαρση ή υποτροπή της εντερικής νόσου,<sup>105-112</sup> σε σπάνιες περιπτώσεις ακόμη και σε ασθενείς με «ασυμπτωματική ΙΦΠΕ».<sup>113,114</sup> Η κλινική εικόνα της βλαστικής πυοστοματίτιδας χαρακτηρίζεται από την έκχυση πολυάριθμων εύθραυστων φλυκταινιδίων στο στοματικό βλεννογόνο και στα χείλη, στο έδαφος έντονης φλεγμονής, τα οποία στη συνέχεια διαρρηγνύονται, συρρέουν και εγκαταλείπουν ελκώσεις και αιμορραγικές διαβρώσεις (εικ. 3). Η ράχη της γλώσσας παραμένει συνήθως ελεύθερη βλαβών. Άλγος ποικίλου βαθμού συνοδεύει τις βλάβες. Στο υπέδαφος των διαβρώσεων βλαστική υπερτροφία του βλεννογόνου, που διακόπτεται από ένα πλέγμα διασταυρούμενων ραγάδων, οδηγεί στο σχηματισμό της χαρακτηριστικής μακρομορφολογικής εικόνας του «πλακόστρωτου». Η στοματική προσβολή, εάν



**Εικόνα 3.** Αρχόμενη βλαστική πυοστοματίτιδα σε ασθενή με έξαρση ελκώδους κολίτιδας.

δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, μπορεί να επιδεινώσει σοβαρά τη γενική κατάσταση του ασθενούς, καθώς επιβαρύνει τις διαταραχές της θρέψης. Η ακριβής παθογένεση είναι ακόμη άγνωστη. Ιστοπαθολογικά, οι βλάβες χαρακτηρίζονται από την παρουσία ενδοεπιθηλιακών ηωσινοφιλικών αποστηματίων, καθώς και από μια πυκνή ουδετεροφιλική και ηωσινοφιλική διήθηση του χορίου του βλεννογόνου. Σε μερικά περιστατικά συνυπάρχει περιφερική ηωσινοφιλία.<sup>115</sup> Η βλαστική πυοστοματίτιδα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα του επικαλυπτικού συστήματος, όπως κοινή πέμφιγα και πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, αλλά και από λοιμώξεις. Η δοκιμασία άμεσου ανοσοφθορισμού σε δείγμα ιστού του στοματικού βλεννογόνου συνήθως βοηθά στη διαφορική διάγνωση από τις πομφολυγώδεις δερματοπάθειες. Επιπρόσθετες μικροβιολογικές εξετάσεις είναι απαραίτητες για τον αποκλεισμό ιογενούς, βακτηριακής ή μυκητιασικής αιτιολογίας των βλαβών. Η βλαστική πυοστοματίτιδα είναι συνήθως αρκετά ανθεκτική στη θεραπεία. Τοπικές θεραπείες είναι συνήθως αναποτελεσματικές, έχουν όμως μια θέση για την ανακούφιση των ασθενών. Αρκετά αποτελεσματική είναι η χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών,<sup>116</sup> αν και οι υποτροπές είναι σχεδόν ο κανόνας με την ελάττωση της δόσης. Ύφεση προκαλείται συνήθως παράλληλα με τον έλεγχο της ενεργότητας της ΙΦΠΕ στον υπόλοιπο ΓΕΣ. Στο πλαίσιο αυτό, καλά αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί με τη χρήση αντι-TNF-α παραγόντων.<sup>117</sup>

### 2.2.2. Παθογνωμονικές εκδηλώσεις της νόσου του Crohn

#### 2.2.2.1. Ραγάδες, αποστήματα και συρίγγια της περιπρωκτικής περιοχής

Χαρακτηριστικές δερματικές βλάβες, αλλά και δερματικές αλλοιώσεις ως συνέπεια επιπλοκών της νόσου,

όπως συρίγγια και διαταραχές της θρέψης, είναι συχνές εκδηλώσεις της νόσου του Crohn.<sup>118,119</sup>

Ανώδυνες ραγάδες, περιπρωκτικά αποστήματα και συρίγγια, αλλά και ερυθματώδεις πλάκες στους γλουτούς και τη γενετική περιοχή απαντώνται συχνά σε ασθενείς με νόσο του Crohn (σε ποσοστό μέχρι και 60%), συχνά (20%) ως η πρώτη εκδήλωση της νόσου (3 μήνες έως και 8 χρόνια πριν από τη διάγνωση της εντερικής προσβολής) ή ακόμη και ως εκδήλωση της νόσου σε περιόδους με ήπια προσβολή του εντερικού σωλήνα.<sup>118,120,121</sup> Οι περιπρωκτικές εντοπίσεις της νόσου του Crohn αρχίζουν συχνά ως ερυθροϊώδεις οιδηματώδεις δερματικές βλάβες, οι οποίες στην πορεία μπορεί να εξελκωθούν και να σχηματίσουν επίμονα έλκη με σαφή, μη υποσκαμμένα χείλη, «καθαρό», μη ρυπαρό πυθμένα και ιστοπαθολογική εικόνα σαρκοειδούς κοκκιωματώδους φλεγμονής χαρακτηριστικής της νόσου του Crohn. Τα χαρακτηριστικά αυτά διαχωρίζουν τις παραπάνω βλάβες από εντοπίσεις γαγγραινώδους πυοδέρματος. Σ'ότι αφορά στην επιλογή της κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής, είναι σημαντικό το εύρημα ότι οι βλάβες αποικίζονται συνήθως από τη Gram-θετική μικροβιακή χλωρίδα του δέρματος και όχι από τη Gram-αρνητική του εντέρου.<sup>122</sup>

#### 2.2.2.2. «Μεταστατική» νόσος του Crohn

Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η δερματική εντόπιση της νόσου διαχωρίζεται σαφώς με την παρεμβολή υγιών ιστών από το ΓΕΣ, οι δερματικές βλάβες χαρακτηρίζονται ως «μεταστατική νόσος του Crohn»,<sup>123-127</sup> ένα ιδιαίτερα συχνό εύρημα σε ασθενείς με τη νόσο του Crohn. Σύμφωνα με μια πρόσφατη ανασκόπηση, 70% των ενηλίκων θα εμφανίσει δερματική προσβολή μετά από τη διάγνωση της νόσου, ενώ στα παιδιά σχεδόν στις μισές περιπτώσεις δερματικές βλάβες συνυπάρχουν με την εντερική προσβολή κατά την πρωτοδιάγνωση της νόσου.<sup>128</sup> Επί πλέον, σύμφωνα με μια άλλη σειρά ασθενών, στο 25% των περιπτώσεων η δερματική προσβολή, ιδιαίτερα της περινεο-γεννητικής χώρας, προηγείται της εντερικής εκδήλωσης της νόσου μέχρι και 8 χρόνια.<sup>129</sup> Οι δερματικές βλάβες χαρακτηρίζονται από σημαντική νοσολογική αυτονομία, καθ'όσον παράλληλη εντερική συμπτωματολογία περιγράφεται μόνο στο 1/3 των ασθενών με «μεταστατική» δερματική προσβολή.<sup>128</sup> Μακρομορφολογικά, οι μεμονωμένες βλάβες είναι δυνατόν να είναι ιδιαίτερα πολύμορφες: Έλκη, οζίδια και ερυθματώδεις πλάκες μπορεί να εντοπίζονται σε πτυχές του δέρματος. Συνήθως οι βλάβες είναι μονήρεις, ενώ πολλαπλές αλλοιώσεις έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία.<sup>130</sup> Οιδηματώδεις βλάβες είναι η προεξάρχουσα μορφή προσβολής στα παιδιά, ενώ ελκωτικές βλάβες απαντώνται πιο συχνά σε ενήλικες.<sup>128</sup>

Κλινικά, οι εντοπίσεις της δερματικής νόσου Crohn διακρίνονται σε αλλοιώσεις της γεννητικής περιοχής και σε εξωγεννητικές βλάβες (εικ. 4). Βλάβες της γεννητικής περιοχής παρατηρούνται στα 2/3 των παιδιών και στο 1/2 των ενηλίκων με τη νόσο του Crohn.<sup>131</sup> Ειδικά σε γυναίκες, είναι συχνή η προσβολή του αιδοίου με οίδημα, ερύθημα και ελκώσεις εν είδει ρωγμών σε γραμμοειδή διάταξη.<sup>132,133</sup> Οι εξωγεννητικές αλλοιώσεις χαρακτηρίζονται από την παρουσία ερυθματωδών πλακών, που συχνά εξελκωνονται και παροχετεύουν οροαιματηρό περιεχόμενο διά μέσου πόρων και συριγγίων. Εντοπίζονται οπουδήποτε στο δέρμα, όπως στην υπομαζική περιοχή και στους βουβώνες, στην οπισθοωτιαία περιοχή, αλλά και οπουδήποτε αλλού στο πρόσωπο, στα άκρα και στον κορμό, με τη μεγαλύτερη αναλογικά συχνότητα στο δέρμα των κάτω άκρων.<sup>134-137</sup> Ιστοπαθολογικά, οι βλάβες είναι περισσότερο μονότονες, καθώς χαρακτηρίζονται από σαρκοειδόμορφη ιστική αντίδραση, παρόμοια με εκείνη των εντερικών εντοπίσεων της νόσου.<sup>138</sup> Η ανίχνευση φυσαλίδων αέρα στον απεικονιστικό έλεγχο, που είναι συνήθως σημείο διάτρησης του εντέρου, βοηθά στη διαφορική διάγνωση «μεταστατικής» νόσου Crohn από αποστηματικές βλάβες του δέρματος κατά συνέχεια ιστού από τον εντερικό σωλήνα.<sup>139</sup>

Η παθογένεση της εξωεντερικής προσβολής της νόσου Crohn δεν είναι επαρκώς κατανοητή. Αγγειίτιδα από ανοσοσυμπλέγματα, καθώς και διασταυρούμενη τύπου IV αντίδραση υπερευαισθησίας από T-λεμφοκύτταρα με ακόμη άγνωστες αντιγονικές δομές του δέρματος, έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση των δερματικών βλαβών. Η διαφορική διάγνωση της δερματικής Crohn είναι εξαιρετικά πολύπλοκη και σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση προσανατολίζεται στη μορφή και στην εντόπιση των αλλοιώσεων. Σε περιστατικά με οιδηματώδη προσβολή της περιοχής του στόματος ή των γεννητικών οργάνων η νόσος πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από λοιμώξεις, τραυματικές αλλοιώσεις, λεμφοίδημα διάφορου αιτιολογίας, λεμφαγγίωμα, αγγειοοίδημα, κοκκιωματώδη χειλίτιδα ή αλλεργικές αντιδράσεις.



**Εικόνα 4.** «Δερματική» νόσος Crohn: Εκτεταμένη περιγεννητική προσβολή σε ενήλικα (Α) και ελκωτική εξωγεννητική προσβολή (δεξιά κνήμη, Β).



Σαρκοειδωση, νόσος Wegener, νόσος Behçet, λοιμώξεις (μυκοβακτηριακές, εν τω βάθει μυκητιάσεις, παρασιτώσεις, αφροδίσια νοσήματα, ερπητικές λοιμώξεις), πυώδης ιδρωταδενίτιδα και προκλητές βλάβες είναι μερικές από τις πιθανές διαφορικές διαγνώσεις στις υπόλοιπες μορφές της εξωεντερικής νόσου. Σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα των δερματικών εκδηλώσεων της νόσου Crohn, εξ αιτίας και της ιστοπαθολογικής ομοιότητας, είναι η διάκριση από τη σαρκοειδωση. Λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία και πνευμονικές εστίες συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης «σαρκοειδωση», ενώ πυκνή λεμφοκυτταρική διήθηση στη βιοψία του δέρματος υπέρ της νόσου Crohn. Η πορεία της νόσου είναι απρόβλεπτη και η αυτόματη ύφεση ασυνήθης. Η πρώιμη διάγνωση είναι σημαντική για την αντιμετώπιση της νόσου Crohn συνολικά. Εν τούτοις, η νόσος δεν είναι ευρέως γνωστή ανάμεσα στους δερματολόγους και η ομοιότητα των εκδηλώσεών της με μια σειρά κοινών δερματικών παθήσεων συνήθως δυσχεραίνει και καθυστερεί τη διάγνωση. Ιδιαίτερα ένας ασθενής που προσέρχεται με μια από τις παρακάτω κλινικές εικόνες πρέπει να διερευνηθεί για πιθανή εξωεντερική νόσο Crohn: (α) Ασθενής παιδικής ηλικίας με «ιδιοπαθές» οίδημα των γεννητικών οργάνων. (β) Ενήλικας με ερυθματώδεις όζους ή πλάκες με ή χωρίς εξελκώσεις στα άκρα ή με έλκος των γεννητικών οργάνων.<sup>128</sup>

Η θεραπεία των εξωεντερικών εντοπίσεων της νόσου του Crohn δεν είναι ικανοποιητική. Στοιχεία από τυχαιοποιημένες μελέτες απουσιάζουν. Η μετρονιδαζόλη (200–250 mg, χορηγούμενη από του στόματος 3 φορές την ημέρα) είναι ίσως η πλέον αποτελεσματική θεραπεία για τις εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου του Crohn,<sup>140</sup> ενώ τα συστηματικά κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι έχουν σχετικά μέτρια δραστηριότητα.<sup>141</sup> Νεότερες εργασίες περιγράφουν ικανοποιητική ανταπόκριση περιπτώσεων βλεννογονο-δερματικής Crohn ανθεκτικής στη συμβατική θεραπεία σε τακρόλιμους ή σε ινφλιξιμάμπη τόσο σε ενήλικες<sup>128,142,143</sup> όσο και σε παιδιά.<sup>144</sup> Επίσης, συμπληρωματική τοπική θεραπεία με αλοιφή τακρόλιμους έχει δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα.<sup>145</sup> Ελεγχόμενες μελέτες σε ειδικά κέντρα με τη συνεργασία γαστρεντερολόγων και δερματολόγων είναι απαραίτητες για την τελική αξιολόγηση των τελευταίων αυτών στρατηγικών θεραπείας.

### 2.2.2.3. Στοματο-προσωπική νόσος Crohn και κοκκιωματώδης χειλίτιδα

Από τις εξωγενετικές εντοπίσεις της νόσου του Crohn, χαρακτηριστικές, αν και μη ειδικές, είναι οι στοματο-περιστοματικές εκδηλώσεις. Κλινικά, διακρίνονται δύο μορφές, μια οξεία με σχηματισμό ελκώσεων (στοματο-προσωπική

νόσος Crohn) και μια υποξεία που χαρακτηρίζεται από συχνά ασυμπτωματικό μόνιμο ιστικό οίδημα (κοκκιωματώδης χειλίτιδα).<sup>146</sup>

Υποτροπιάζουσα αφθώδης προσβολή με οίδημα της στοματικής κοιλότητας και των χειλέων (στοματο-προσωπική νόσος Crohn) είναι μια συχνή (5–15% των ασθενών), οξεία και σε σπάνιες περιπτώσεις και η πρώτη εκδήλωση της νόσου του Crohn<sup>147</sup> (εικ. 5). Οι τυπικά γραμμοειδείς ραγάδες και ελκώσεις χαρακτηρίζονται από την ίδια κοκκιωματώδη ιστοπαθολογική εικόνα της νόσου του Crohn.<sup>148</sup> Εάν οι βλάβες επιμένουν, συχνά έχουν ως αποτέλεσμα μια αντιδραστική, υπερπλαστική οίδηματώδη-κοκκιωματώδη ιστική αντίδραση στην περιοχή των ελκώσεων, που προσδίδει στο βλεννογόνο τη χαρακτηριστική εικόνα «πλακόστρωτου» ή διηθημένων όγκων με πολυποειδή-θηλωματώδη επιφάνεια.<sup>149</sup> Συμπερασματικά, ευρήματα τα οποία θέτουν την υποψία νόσου του Crohn περιλαμβάνουν βαθιές άφθες που επιμένουν με επηρμένα χείλη, αλλοιώσεις με μορφή πλακόστρωτου και χρόνιες ραγάδες του κάτω χείλους, κοκκιωματώδη ή γωνιακή χειλίτιδα και, τέλος, μεταλλική δυσγευσία.<sup>150</sup> Οι στοματικές αλλοιώσεις συνήθως αντιδρούν ικανοποιητικά στη θεραπεία της εντερικής νόσου, αν και έχει περιγραφεί ότι η παρουσία ελκώδους προσβολής της στοματικής κοιλότητας μπορεί να σηματοδοτεί ανθεκτικότητα της εντερικής νόσου στη θεραπεία με ινφλιξιμάμπη.<sup>151</sup>

Χαρακτηριστική εκδήλωση υποξείας προσβολής της περιοχής του στόματος από τη νόσο του Crohn είναι η κοκκιωματώδης χειλίτιδα,<sup>152,153</sup> μια κατά κανόνα εστιακή κοκκιωματώδης φλεγμονή συνήθως του κάτω χείλους. Η κοκκιωματώδης χειλίτιδα, που απαντάται σπάνια και ως ένα μεμονωμένο εύρημα, είναι συνήθως μια τοπική εκδήλωση



**Εικόνα 5.** Στοματο-προσωπική εκδήλωση της νόσου του Crohn: Οίδηματώδης πλάκα του κάτω χείλους με αρχόμενη διάβρωση και σχηματισμό ραγάδων στη δεξιά γωνία του στόματος.

κοκκιωματοδών νοσημάτων, όπως σαρκοειδωσης, νόσου Crohn<sup>146</sup> ή συνδρόμου Melkersson-Rosenthal (στοματο-προσωπική κοκκιωμάτωση).<sup>154</sup> Η νόσος αρχίζει με τη μορφή υποτροπιάζοντος οιδήματος, που μεταπίπτει σταδιακά σε μόνιμη διήθηση με ζυμώδη σύσταση. Χαρακτηριστικά, η εντόπιση στο άνω χείλος οδηγεί στην παραμόρφωση εν είδει προβοσκίδας («στόμα τάπηρου») (εικ. 6). Στις περισσότερες περιπτώσεις η αλλοίωση είναι ασυμπτωματική. Ιστοπαθολογικά, ανευρίσκεται χρόνια φλεγμονώδης διήθηση με σχηματισμό κοκκιωμάτων με γιγαντοκύτταρα και επιθηλιοειδή κύτταρα. Η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία της νόσου αποτελεί προϋπόθεση για την πρόληψη της παραμόρφωσης. Η αιτιολογία της «ιδιοπαθούς» μορφής της νόσου δεν είναι γνωστή. Πρόσφατα, κατατάσσεται στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας κυτταρικού τύπου σε συστατικά ή πρόσθετα τροφίμων, καθώς και σε συστατικά προϊόντων υγιεινής της στοματικής κοιλότητας.<sup>155</sup> Η διαφορική διάγνωση στην πρώιμη φάση θα γίνει από αρχόμενο σύνδρομο Melkersson-Rosenthal, αγγειοοίδημα, υποτροπιάζοντα απλό έρπητα και υποτροπιάζον ερυσίπελας, ενώ στη χρόνια μόνιμη φάση κυρίως από το σύνδρομο Melkersson-Rosenthal, το οποίο στην κλασική, πλήρη του μορφή χαρακτηρίζεται από την τριάδα: κοκκιωματούδης χειλίτιδα, παράλυση προσωπικού περιφερικού τύπου και lingua plicata.<sup>154</sup> Θεραπευτικά, για την αντιμετώπιση της κοκκιωματούδους χειλίτιδας, εκτός από την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου, ικανοποιητικά αποτελέσματα έχουν περιγραφεί κυρίως με την ενδοβλαβική χορήγηση κορτικοστεροειδών (1 φορά μηνιαία) και με τη χορήγηση μετρονιδαζόλης από του στόματος.<sup>156,157</sup> Επανορθωτική χειρουργική είναι συχνά απαραίτητη για τη βελτίωση μόνιμων παραμορφώσεων.



**Εικόνα 6.** Κοκκιωματούδης χειλίτιδα στη μεσότητα του άνω χείλους (αρχόμενο σημείο «στόματος ταπήρου»).

### 2.3. Δερματικές εκδηλώσεις διαταραχών θρέψης, δυσαπορρόφησης και μεταβολισμού

**2.3.1. Διαταραχές της θρέψης/δυσαπορρόφησης.** Διαταραχές της θρέψης σε ασθενείς με ΙΦΠΕ είναι ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο, που παρατηρείται κυρίως σε περιστατικά με εκτεταμένη προσβολή του λεπτού εντέρου. Επί πλέον, η θεραπεία με σουλφασαλαζίνη/σουλφαπυριδίνη, αζαθειοπρίνη ή χολεστυραμίνη μπορεί να επιβαρύνει την έλλειψη φυλλικού οξέος, νιασίνης ή λιποδιαλυτών βιταμινών, αντίστοιχα.<sup>158,159</sup> Υπολευκωματιναιμία, καθώς και διαταραχές στο μεταβολισμό των υδατοδιαλυτών βιταμινών και του ψευδαργύρου έχουν επίσης περιγραφεί σε ασθενείς με ΙΦΠΕ.<sup>160-162</sup> Οι πιο συχνές δερματικές κλινικές εκδηλώσεις των παραπάνω διαταραχών περιλαμβάνουν την εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα, την πελλάγρα, καθώς και εκδηλώσεις στοματίτιδας, γλωσσίτιδας και χειλίτιδας.<sup>73,163</sup>

Η εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα είναι το πιο συχνό σύνδρομο εκδήλωσης έλλειψης ψευδαργύρου. Ο ψευδάργυρος είναι ίσως το πλέον σημαντικό ιχνοστοιχείο για τον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη δομή και στη λειτουργία >200 ενζύμων που συμμετέχουν στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και των πυρηνικών οξέων. Κατά συνέπεια, ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητος για τη διαδικασία της επούλωσης, για τις αναπαραγωγικές και τις διάφορες νευροψυχιατρικές λειτουργίες, καθώς και για την προστασία από καρδιαγγειακά νοσήματα.<sup>164</sup> Η λήψη ψευδαργύρου εξαρτάται από την περιεκτικότητα της τροφής σε πρωτεΐνες. Η ημερήσια ανάγκη ποικίλλει από 3–25 mg ανάλογα με την ηλικία του ατόμου. Η έλλειψη ψευδαργύρου μπορεί να είναι είτε συγγενής είτε επίκτητη. Στη χρόνια επίκτητη μορφή, όπως αυτή που συνήθως παρατηρείται σε ασθενείς με ΙΦΠΕ, εκτός από την «κλασική τριάδα» των συμπτωμάτων δερματίτιδα/στοματίτιδα, διάρροια και αλωπεκία συχνά παρατηρείται επί πλέον τραχύτητα του δέρματος και ξηροδερμία, εξάνθημα με τα χαρακτηριστικά σημηματορροϊκής δερματίτιδας, που εντοπίζεται κυρίως στο πρόσωπο (περιστοματικά) και στην περινεογεννητική περιοχή, επιβράδυνση της επούλωσης, τάση για λοιμώξεις κ.ά.<sup>165</sup> Στην πράξη, έλλειψη ψευδαργύρου πρέπει να αποκλειστεί σε κάθε ασθενή με ΙΦΠΕ και επιμένουσα, ανθεκτική στη θεραπεία «σημηματορροϊκή» ή «πρωκτογεννητική» δερματίτιδα. Η χαρακτηριστική κλινική εικόνα καθώς και το ιστομορφολογικό εύρημα επιδερμίδικης νέκρωσης θέτουν την υποψία της διάγνωσης, που επιβεβαιώνεται με τον προσδιορισμό των επιπέδων ψευδαργύρου στο πλάσμα και αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει διάφορα άλλα στερητικά σύνδρομα. Τα συμπτώματα βελτιώνονται ταχέως με τη χορήγηση ψευδαργύρου από του στόματος

(1–2 mg γλυκονικού ψευδαργύρου ή θειικού ψευδαργύρου/kg βάρους σώματος ημερησίως).

Από τις «μη ειδικές» δερματικές εκδηλώσεις της δυσασρορρόφησης και των διαταραχών της θρέψης πιο συχνά παρατηρούνται επίκτητη ιχθύαση (ξηροδερμία), υπερμελάγχρωση και γενικευμένος κνησμός με ή χωρίς εκζεματοειδείς ή ψωριασιόμορφες δερματικές αλλοιώσεις. Το δέρμα ατροφεί προοδευτικά και χάνει την ελαστικότητα του. Επίσης, παρατηρείται ελάττωση του ρυθμού αύξησης και της διαμέτρου των τριχών, διάχυτη αλωπεκία, καθώς και επιβράδυνση της αύξησης των ονύχων, που οδηγεί στην εμφάνιση χαρακτηριστικών οριζόντιων γραμμώσεων στην πλάκα των ονύχων (γραμμές του Beau). Κοιλονυχία και ιδιαίτερα γωνιακή χειλίτιδα παρατηρούνται σε ένα ποσοστό μέχρι και 8% των ασθενών με νόσο του Crohn, πιθανότατα ως επακόλουθο σιδηροπενίας.<sup>166</sup>

**2.3.2. Θρομβοεμβολικά επεισόδια.** Τέλος, από τις «μη ειδικές» δερματικές εκδηλώσεις της ελκώδους κολίτιδας, μια, αν και σπάνια, αξίζει ιδιαίτερης μνείας. Πρόκειται για τον κίνδυνο εκτεταμένων αρτηριακών θρομβώσεων και επακόλουθης γάγγραινας. Θρομβώσεις, ιδιαίτερα σπλαγχνικών αγγείων, αποτελούν συχνή εκδήλωση των ΙΦΠΕ και ιδιαίτερα της ελκώδους κολίτιδας,<sup>167</sup> ως συνέπεια της διαταραχής της πήκτικότητας του αίματος σε συνάρτηση με την ενεργότητα της νόσου.<sup>168</sup> Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί περιστατικά ασθενών με εκτεταμένα θρομβωτικά επεισόδια περιφερικών αρτηριών και επακόλουθη γάγγραινα στα άκρα ή στα γεννητικά όργανα<sup>169</sup> ή διάχυτη ενδαγγειακή

πήξη.<sup>170</sup> Πρώιμα δερματικά σημεία επαπειλούμενης αρτηριακής απόφραξης, εάν διαγνωστούν έγκαιρα, μπορεί να βοηθήσουν στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των σπάνιων αυτών περιπτώσεων.

#### 2.4. Νοσολογία τριχών και ονύχων σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων

Οξεία τελογενής τριχόπτωση, του τύπου που συνοδεύει διάφορα συστηματικά νοσήματα, είναι ένα σύνηθες μη ειδικό εύρημα και σε φάσεις έξαρσης της ΙΦΠΕ. Επί πλέον, σε ασθενείς με ΙΦΠΕ έχει παρατηρηθεί χρόνια διάχυτη αλωπεκία, ανεξάρτητη από διαταραχές της θρέψης,<sup>171,172</sup> η οποία σε μερικές περιπτώσεις μεταπίπτει σε γυροειδή αλωπεκία.<sup>173</sup> Σύμπτωση γυροειδούς αλωπεκίας και ελκώδους κολίτιδας έχει περιγραφεί σε μια μητέρα και τον υιό της, γεγονός που παραπέμπει σε κοινό γενετικό υπόβαθρο σε ορισμένα περιστατικά των δύο νοσημάτων.<sup>174</sup>

Ατροφία των ονύχων και κοιλονυχία είναι ένα συχνό αλλά μη χαρακτηριστικό παθολογικό εύρημα σε ασθενείς με ΙΦΠΕ. Η παρουσία “half-and-half nails” έχει περιγραφεί πρόσφατα σε ασθενείς με νόσο του Crohn, ένα εύρημα του οποίου η νοσολογική αξία, καθώς και η παθοφυσιολογία δεν είναι ακόμη γνωστές.<sup>175</sup> Μελλοντικές μελέτες θα δείξουν κατά πόσο το παραπάνω εύρημα συνδέεται με αγγειόσπασμο και διαταραχές της μικροκυκλοφορίας του υπονυχίου, που έχουν περιγράψει παλαιότερες μελέτες σε ασθενείς με νόσο Crohn.<sup>176</sup>

### ABSTRACT

#### Skin diseases and inflammatory bowel disease. Part I. The nosology of muco-cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease

I.D. BASSUKAS,<sup>1</sup> K.H. KATSANOS,<sup>2,3</sup> G. GAITANIS,<sup>1</sup> N. KARAVASILIS,<sup>3</sup> D.K. CHRISTODOULOU,<sup>2,3</sup> E.V. TSIANOS<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Skin and Venereal Diseases, <sup>2</sup>First Department of Internal Medicine and Hepato-Gastroenterology Unit, <sup>3</sup>Masters' Degree Programme, "Nursing-Internal Medicine", Medical School, University of Ioannina, Ioannina, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(4):424–442*

Skin manifestations are frequent in patients with inflammatory bowel disease (IBD); approximately 10% of patients are initially referred because of a skin condition related to IBD, while 20% of patients develop a dermatological problem requiring specific diagnosis and treatment during the course of the disease. From the practical point of view, dermatological manifestations may be diagnosed at any time during the IBD disease course and they can be classified in many ways: “disease-specific” or “non-specific”, in relation to the baseline IBD diagnosis, ulcerative colitis (UC) or Crohn’s disease (CD), or in relation to the initial consultant physician, who may be either a gastroenterologist or a dermatologist, especially in cases where the skin manifestations precede the symptoms of bowel disease. The detailed pathogenetic mechanisms of the disease-specific dermatological manifestations in IBD have not yet been elucidated. It is probable that a cross reaction in immunological-related epitopes of bowel epithelium and skin occurs in some of the patients. The non disease specific dermatological manifestations in IBD represent a relatively rare group



of non-specific, hyper-allergic immunologically derived conditions. Increased prevalence of skin problems has been noted with all disease manifestations across the whole spectrum of IBD, but with different frequencies for UC and CD. The skin manifestations commonly seen in IBD are: erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, Sweet's syndrome, relapsing aphthous stomatitis, colostomy/ileostomy dermatitis and neutrophilic dermatitis. In addition, several forms of skin vasculitis may occur, including small vessel vasculitis and dermatic polyarteritis nodosa. The pathognomonic muco-cutaneous manifestations of UC are dermatitis bullosa and pyostomatitis vegetans. The pathognomonic manifestations of CD are fistulas and perianal fissures, and the so-called "metastatic" Crohn's disease in cases where the skin disease is clearly separated from healthy normal tissue, oro-facial CD and Melkersson-Rosenthal granulomatous cheilitis. There are also some specific associations between IBD and idiopathic inflammatory skin diseases such as between CD and psoriasis and hidradenitis suppurativa and between UC and atopic eczema. Skin manifestations may be related to malnutrition and to enteral and parenteral nutrition. Nail and hair abnormalities are also a feature of IBD.

**Key words:** Crohn's disease, Dermatological, Inflammatory bowel disease, Skin, Ulcerative colitis

## Βιβλιογραφία

1. FRY L. The gut and the skin. *Postgrad Med J* 1970, 46:664–670
2. GREGORY B, HO VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1992, 26:371–383
3. YATES VM, WATKINSON G, KELMAN A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1982, 106:323–330
4. CUSANO F, ERRICO G. Lichen planus and ulcerative colitis. *Arch Dermatol* 1984, 120:994–995
5. CHAPMAN RS, FORSYTH A, McQUEEN A. Erythema multiforme in association with active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dermatologica* 1977, 154:32–38
6. IANNONE F, SCIOSCIA C, MUSIO A, PISCITELLI D, LAPADULA G. Leucocytoclastic vasculitis as onset symptom of ulcerative colitis. *Ann Rheum Dis* 2003, 62:785–786
7. LAMBERT D, COLLET E, FOUCHER JL, ESCALLIER F, DALAC S. Dermatitis herpetiformis associated with ulcerative colitis. *Clin Exp Dermatol* 1991, 16:458–459
8. SMITH PK, DAVIDSON GP, MOORE L, CLAPTON W, JAUNZEMS A, LITTLE KE ET AL. Epidermolysis bullosa and severe ulcerative colitis in an infant. *J Pediatr* 1993, 122:600–603
9. LOTTI TM, COMACCHI C, GHERSETICH I. Cutaneous necrotizing vasculitis. Relation to systemic disease. *Adv Exp Med Biol* 1999, 455:115–125
10. HOFFMANN RM, KRUIS W. Rare extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004, 10:140–147
11. 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
12. CHRISTODOULOU DK, KATSANOS KH, KITSANOU M, STERGIOPOULOU C, HATZIS J, TSIANOS EV. Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. *Dig Liver Dis* 2002, 34:781–786
13. 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, 96:1116–1122
14. FARHI D, COSNES J, ZIZI N, CHOSIDOW O, SEKSIK P, BEAUGERIE L ET AL. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: A cohort study of 2,402 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008, 87:281–293
15. YÜKSEL I, BAŞAR Ö, ATASEVEN H, ERTUĞRUL I, ARHAN M, İBIŞ M ET AL. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009, 15:546–550
16. GABURRI D, CHEBLI JM, ZANINE A, GAMONAL AC, GABURRI PD. Onychomycosis in inflammatory bowel diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008, 22:807–812
17. GENG X, BIANCONI L, DAI HH, LIN JJ, YOSHIZAKI N, DASGUPTA A ET AL. Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: Production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1998, 114:912–922
18. DAS KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: New insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1999, 44:1–13
19. ADAMS DH, EKSTEEN B. Aberrant homing of mucosal T cells and extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2006, 6:244–251
20. MIR-MADJLESSI SH, TAYLOR JS, FARMER RG. Clinical course and evolution of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in chronic ulcerative colitis: A study of 42 patients. *Am J Gastroenterol* 1985, 80:615–620
21. WEINSTEIN M, TURNER D, AVITZUR Y. Erythema nodosum as a presentation of inflammatory bowel disease. *CMAJ* 2005, 173:145–146
22. REQUENA L, REQUENA C. Erythema nodosum. *Dermatol Online J* 2002, 8:4
23. REQUENA L, YUS ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001, 45:163–183
24. APGAR JT. Newer aspects of inflammatory bowel disease and its cutaneous manifestations: A selective review. *Semin Dermatol* 1991, 10:138–147
25. GONZÁLEZ-GAY MA, GARCÍA-PORRÚA C, PUJOL RM, SALVARANI C. Erythema nodosum: A clinical approach. *Clin Exp Rheumatol* 2001, 19:365–368
26. WINTER HS. Treatment of pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, and aphthous ulcerations. *Inflamm Bowel Dis* 1998, 4:71

27. TROMM A, MAY D, ALMUS E, VOIGT E, GREVING I, SCHWEGLER U ET AL. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol* 2001, 39:137–144
28. COHEN PR, HOLDER WR, RAPINI RP. Concurrent Sweet's syndrome and erythema nodosum: A report, world literature review and mechanism of pathogenesis. *J Rheumatol* 1992, 19:814–820
29. HORIO T, IMAMURA S, DANNO K, OFUJI S. Potassium iodide in the treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis. *Arch Dermatol* 1981, 117:29–31
30. JOHNSON ML, WILSON HT. Skin lesions in ulcerative colitis. *Gut* 1969, 10:255–263
31. MOSCHELLA SL. Pyoderma gangrenosum. A patient successfully treated with intralesional injections of steroid. *Arch Dermatol* 1967, 95:121–123
32. POWELL FC, SU WP, PERRY HO. Pyoderma gangrenosum: Classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996, 34:395–409
33. SHANKAR S, STERLING JC, RYTINA E. Pustular pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol* 2003, 28:600–603
34. LEVITT MD, RITCHIE JK, LENNARD-JONES JE, PHILLIPS RK. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Br J Surg* 1991, 78:676–678
35. GALBRAITH SS, DROLET BA, KUGATHASAN S, PALLER AS, ESTERLY NB. Asymptomatic inflammatory bowel disease presenting with mucocutaneous findings. *Pediatrics* 2005, 116:e439–e444
36. SCHWAEGERLE SM, BERGFELD WF, SENITZER D, TIDRICK RT. Pyoderma gangrenosum: A review. *J Am Acad Dermatol* 1988, 18:559–568
37. FOX LP, GEYER AS, HUSAIN S, GROSSMAN ME. Bullous pyoderma gangrenosum as the presenting sign of fatal acute myelogenous leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2006, 47:147–150
38. GRAHAM JA, HANSEN KK, RABINOWITZ LG, ESTERLY NB. Pyoderma gangrenosum in infants and children. *Pediatr Dermatol* 1994, 11:10–17
39. VIGNON-PENNAMEN MD, WALLACH D. Neutrophilic disease: A review of extracutaneous neutrophilic manifestations. *Eur J Dermatol* 1995, 5:449–455
40. KITAGAWA KH, GRASSI M. Primary pyoderma gangrenosum of the lungs. *J Am Acad Dermatol* 2008, 59(Suppl 5):S114–S116
41. DANTZIG PI. Letter: Pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 1975, 292:47–48
42. NERELLA P, DANIELA A, GUIDO M, FABBRI P. Leukocyte chemotaxis and pyoderma gangrenosum. *Int J Dermatol* 1985, 24:45–47
43. CROWSON AN, MIHM MC Jr, MAGRO C. Pyoderma gangrenosum: A review. *J Cutan Pathol* 2003, 30:97–107
44. OKA M. Pyoderma gangrenosum and interleukin 8. *Br J Dermatol* 2007, 157:1279–1281
45. HOLT PJ, DAVIES MG, SAUNDERS KC, NUKI G. Pyoderma gangrenosum: Clinical and laboratory findings in 15 patients with special reference to polyarthritis. *Medicine (Baltimore)* 1980, 59:114–133
46. CARSUZAA F, PIERRE C, DUBEGNY M. Pyoderma gangrenosum and IgA gammopathy. Association with atrophic gastritis. *Ann Dermatol Venereol* 1989, 116:707–713
47. WEENIG RH, DAVIS MD, DAHL PR, SU WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002, 347:1412–1418
48. BENNETT ML, JACKSON JM, JORIZZO JL, FLEISCHER AB Jr, WHITE WL, CALLEN JP. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)* 2000, 79:37–46
49. TSIANOS EV, DALEKOS GN, TZERMIAS C, MERKOUROPOULOS M, HATZIS J. Hidradenitis suppurativa in Crohn's disease. A further support to this association. *J Clin Gastroenterol* 1995, 20:151–153
50. CHIBA T, ISOMURA I, SUZUKI A, MORITA A. Topical tacrolimus therapy for pyoderma gangrenosum. *J Dermatol* 2005, 32:199–203
51. REICHRATH J, BENS G, BONOWITZ A, TILGEN W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: An evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005, 53:273–283
52. VAN BODENGRAVEN AA, PEÑA AS. Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003, 6:201–212
53. TROST LB, McDONNELL JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005, 81:580–585
54. GALUN E, FLUGELMAN M, RACHMILEWITZ D. Pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis: Successful treatment with methylprednisolone pulse therapy and dapsone. *Am J Gastroenterol* 1986, 81:988–989
55. TROMM A, MAY D, ALMUS E, VOIGT E, GREVING I, SCHWEGLER U ET AL. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol* 2001, 39:137–144
56. BARRIE A, REGUEIRO M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007, 13:1424–1429
57. JUILLERAT P, CHRISTEN-ZÄCH S, TROILLET FX, GALLOT-LAVALLÉE S, PANNIZZON RG, MICHETTI P. Infliximab for the treatment of disseminated pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. Case report and literature review. *Dermatology* 2007, 215:245–251
58. SWALE VJ, SAHA M, KAPUR N, HOFFBRAND AV, RUSTIN MH. Pyoderma gangrenosum outside the context of inflammatory bowel disease treated successfully with infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2005, 30:134–136
59. FINKEL SI, JANOWITZ HD. Trauma and the pyoderma gangrenosum of inflammatory bowel disease. *Gut* 1981, 22:410–412
60. CASTRO-DURÁN J, MARTÍN-ARMADA M, JIMÉNEZ-ALONSO J. Pyoderma gangrenosum induced by acupuncture in a patient with ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 2000, 160:2394
61. SHELDON DG, SAWCHUK LL, KOZAREK RA, THIRLBY RC. Twenty cases of peristomal pyoderma gangrenosum: Diagnostic implications and management. *Arch Surg* 2000, 135:564–568
62. PORITZ LS, LEBO MA, BOBB AD, ARDELL CM, KOLTUN WA. Management of peristomal pyoderma gangrenosum. *J Am Coll Surg* 2008, 206:311–315
63. KLEIN JD, BILLER JA, LEAPE LL, GRAND RJ. Pyoderma gangrenosum occurring at multiple surgical incision sites. *Gastroenterology* 1987, 92:810–813
64. DOUTRE MS, BEYLOT C, CARDINAUD F, BARBERIS C, BAUDET J, CHOUSSAT N ET AL. Postoperative pyoderma gangrenosum. Apropos of 2 cases. *J Chir (Paris)* 1987, 124:319–322
65. SCHWARTZBERG SD, BRADSHAW MW, WILLIAMS TW Jr. Pyoderma gangrenosum. A possible cause of wound necrosis. *Arch Surg* 1982, 117:363–367

66. BURRALL B. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *Dermatol Online J* 1999, 5:8
67. EL MAGHRAOUI A, ABOUZHAR A, TABACHE F, BEZZA A, RIMANI M, GHAFIR D ET AL. Systemic manifestations of Sweet's syndrome: A case report. *Ann Med Interne (Paris)* 2000, 151:413–416
68. TRAVIS S, INNES N, DAVIES MG, DANESHMEND T, HUGHES S. Sweet's syndrome: An unusual cutaneous feature of Crohn's disease or ulcerative colitis. The South West Gastroenterology Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997, 9:715–720
69. DARVAY A. Sweet's syndrome preceding inflammatory bowel disease. *Clin Exp Dermatol* 1996, 21:175
70. CASTRO-FERNÁNDEZ M, SÁNCHEZ-MUÑOZ D, RUÍZ-GRANADOS E, MERCHANTE N, CORZO J. Coexistence of pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome in a patient with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2007, 102:2865–2866
71. VON DEN DRIESCH P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994, 31:535–556
72. PAOLUZI OA, CRISPINO P, AMANTEA A, PICA R, IACOPINI F, CONSO LAZIO A ET AL. Diffuse febrile dermatosis in a patient with active ulcerative colitis under treatment with steroids and azathioprine: A case of Sweet's syndrome. Case report and review of literature. *Dig Liver Dis* 2004, 36:361–366
73. BOH EE, AL-SMADI RM. Cutaneous manifestations of gastrointestinal diseases. *Dermatol Clin* 2002, 20:533–546
74. BEITMAN RG, FROST SS, ROTH JL. Oral manifestations of gastrointestinal disease. *Dig Dis Sci* 1981, 26:741–747
75. BASU MK, ASQUITH P. Oral manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol* 1980, 9:307–321
76. FIELD EA, ALLAN RB. Review article: Oral ulceration – aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 18:949–962
77. SUN A, WU YC, LIANG LC, KWAN HW. Circulating immune complexes in recurrent oral ulcers. *J Dermatol* 1986, 13:170–174
78. CAIRNS BA, HERBST CA, SARTOR BR, BRIGGAMAN RA, KORUDA MJ. Peristomal pyoderma gangrenosum and inflammatory bowel disease. *Arch Surg* 1994, 129:769–772
79. LOTTIT, GHERSETICH I, COMACCHI C, JORIZZO JL. Cutaneous small-vessel vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39:667–687
80. WALKER KD, BADAME AJ. Erythema elevatum diutinum in a patient with Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22:948–952
81. ELSNER J, KIEHL P, KAPP A, WEISS J. Erythema elevatum and diutinum in Crohn disease. *Hautarzt* 1996, 47:701–704
82. HIGH WA, HOANG MP, STEVENS K, COCKERELL CJ. Late-stage nodular erythema elevatum diutinum. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49:764–767
83. DICKEN CH, SEEHAFFER JR. Bowel bypass syndrome. *Arch Dermatol* 1979, 115:837–839
84. JORIZZO JL, APISARNTHANARAX P, SUBRT P, HEBERT AA, HENRY JC, RAIMER SS ET AL. Bowel bypass syndrome without bowel bypass. Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome. *Arch Intern Med* 1983, 143:457–461
85. WANDS JR, LaMONT JT, MANN E, ISSELBACHER KJ. Arthritis associated with intestinal-bypass procedure for morbid obesity. Complement activation and characterization of circulating cryoproteins. *N Engl J Med* 1976, 294:121–124
86. ELY PH. The bowel bypass syndrome: A response to bacterial peptidoglycans. *J Am Acad Dermatol* 1980, 2:473–487
87. JORIZZO JL, SCHMALSTIEG FC, DINEHART SM, DANIELS JC, CAV ALLO T, APISARNTHANARAX P ET AL. Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome. Immune complex-mediated vessel damage and increased neutrophil migration. *Arch Intern Med* 1984, 144:738–740
88. WILLIAMS HJ, SAMUELSON CO, ZONE JJ. Nodular nonsuppurative panniculitis associated with jejunoileal bypass surgery. *Arch Dermatol* 1979, 115:1091–1093
89. KENNEDY C. The spectrum of inflammatory skin disease following jejuno-ileal bypass for morbid obesity. *Br J Dermatol* 1981, 105:425–435
90. CHU P, CONNOLLY MK, LeBOIT PE. The histopathologic spectrum of palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis in patients with collagen vascular disease. *Arch Dermatol* 1994, 130:1278–1283
91. KAHN MF, KHAN MA. The SAPHO syndrome. *Baillières Clin Rheumatol* 1994, 8:333–362
92. BERETTA-PICCOLI BC, SAUVAIN MJ, GAL I, SCHIBLER A, SAUREN MANN T, KRESSEBUCH H. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: A report of ten cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2000, 159:594–601
93. SHOJIT, ALI S, GATEVA E, LEYTIN A, PHELPS RG. A granulomatous dermatitis associated with idiopathic ulcerative colitis. *Int J Dermatol* 2000, 39:215–217
94. ASAHINA A, FUJITA H, FUKUNAGA Y, KENMOCHI Y, IKENAKA T, MITOMI H. Early lesion of palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis in ulcerative colitis. *Eur J Dermatol* 2007, 17:234–237
95. WALLING HW, SNIPES CJ, GERAMI P, PIETTE WW. The relationship between neutrophilic dermatosis of the dorsal hands and Sweet syndrome: Report of 9 cases and comparison to atypical pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 2006, 142:57–63
96. MIYAKAWA K, KAMEYAMA J, SASAKI I, IMAMURA M, INUI M, KONNO Y. Vesiculopustular dermatosis with ulcerative colitis: Concomitant occurrence of circulating IgA anti-intercellular and anti-basement membrane zone antibodies. *Eur J Dermatol* 1995, 5:122–124
97. DELAPORTE E, COLOMBEL JF, NGUYEN-MAILFER C, PIETTE F, CORTOT A, BERGOEND H. Subcorneal pustular dermatosis in a patient with Crohn's disease. *Acta Derm Venereol* 1992, 72:301–302
98. JORIZZO JL, SOLOMON AR, ZANOLLI MD, LESHIN B. Neutrophilic vascular reactions. *J Am Acad Dermatol* 1988, 19:983–1005
99. SALMON P, RADEMAKER M, EDWARDS L. A continuum of neutrophilic disease occurring in a patient with ulcerative colitis. *Australas J Dermatol* 1998, 39:116–118
100. HARA H, WAKUI F, FUJITSUKA A, OCHIAI T, MORISHIMA T. Subcutaneous abscesses in a patient with ulcerative colitis. *J Am Acad Dermatol* 2000, 42:363–365
101. O'LOUGHLIN S, PERRY HO. A diffuse pustular eruption associated with ulcerative colitis. *Arch Dermatol* 1978, 114:1061–1064
102. BASLER RS, DUBIN HV. Ulcerative colitis and the skin. *Arch Dermatol* 1976, 112:531–537
103. LAZAROV A, AMICHAÏ B, HALEVY S. Pustular vasculitis and superficial bullous pyoderma gangrenosum in a patient with ulcerative colitis. *Cutis* 1995, 56:297–300
104. QUIMBY SR, GIBSON LE, WINKELMANN RK. Superficial granulomatous pyoderma: Clinicopathologic spectrum. *Mayo Clin*



- Proc* 1989, 64:37–43
105. FORMAN L. The skin and the colon. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1966, 52:139–162
  106. STORWICK GS, PRIHODA MB, FULTON RJ, WOOD WS. Pyodermitis-pyostomatitis vegetans: A specific marker for inflammatory bowel disease. *J Am Acad Dermatol* 1994, 31:336–341
  107. HANSEN LS, SILVERMAN S Jr, DANIELS TE. The differential diagnosis of pyostomatitis vegetans and its relation to bowel disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983, 55:363–373
  108. BIANCHI L, CARROZZO AM, ORLANDI A, CAMPIONE E, HAGMAN JH, CHIMENTI S. Pyoderma vegetans and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 2001, 144:1224–1227
  109. MARKIEWICZ M, SURESH L, MARGARONE J 3rd, AGUIRRE A, BRASS C. Pyostomatitis vegetans: A clinical marker of silent ulcerative colitis. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, 65:346–348
  110. OETTINGER R, GERNER P, BÖRNER N, SCHOPF RE. Pyostomatitis vegetans and Crohn's disease. A specific association of 2 diseases. *Dtsch Med Wochenschr* 1998, 123:285–288
  111. SORIANO ML, MARTÍNEZ N, GRILLI R, FARIÑA MC, MARTÍN L, REQUENA L. Pyodermitis-pyostomatitis vegetans: Report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999, 87:322–326
  112. HEGARTY AM, BARRETT AW, SCULLY C. Pyostomatitis vegetans. *Clin Exp Dermatol* 2004, 29:1–7
  113. CHAUDHRY SI, PHILPOT NS, ODELL EW, CHALLACOMBE SJ, SHIRLAW PJ. Pyostomatitis vegetans associated with asymptomatic ulcerative colitis: A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999, 87:327–330
  114. LEBOVITCH I, OOI C, HUILGOL SC, REID C, JAMES CL, SELVA D. Pyodermitis-pyostomatitis vegetans of the eyelids – case report and review of the literature. *Ophthalmology* 2005, 112:1809–1813
  115. MARKOPOULOS AK, ANTONIADES DZ, GAGA E. Pyostomatitis vegetans as an oral manifestation of ulcerative colitis: Report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005, 100:195–196
  116. VAN HALE HM, ROGERS RS 3rd, ZONE JJ, GREIPP PR. Pyostomatitis vegetans. A reactive mucosal marker for inflammatory disease of the gut. *Arch Dermatol* 1985, 121:94–98
  117. BENS G, LAHARIE D, BEYLOT-BARRY M, VERGIER B, NOBLESSE I, BEYLOT C ET AL. Successful treatment with infliximab and methotrexate of pyostomatitis vegetans associated with Crohn's disease. *Br J Dermatol* 2003, 149:181–184
  118. MCCALLUM DI, KINMONT PD. Dermatological manifestations of Crohn's disease. *Br J Dermatol* 1968, 80:1–8
  119. RUOCCO E, CUOMO A, SALERNO R, RUOCCO V, ROMANO M, BARONI A. Crohn's disease and its mucocutaneous involvement. *Skinmed* 2007, 6:179–185
  120. NEUFELD D, KEIDAR A, GUTMAN M, ZISSIN R. Abdominal wall abscesses in patients with Crohn's disease: Clinical outcome. *J Gastrointest Surg* 2006, 10:445–449
  121. MAKOWIEC F, JEHL E, BECKER HD, STARLINGER M. Perianal abscess in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1997, 40:443–450
  122. WEST RL, VAN DER WOUDE CJ, ENDTZ HP, HANSEN BE, OUWEDIJK M, BOELEN HA ET AL. Perianal fistulas in Crohn's disease are predominantly colonized by skin flora: Implications for antibiotic treatment? *Dig Dis Sci* 2005, 50:1260–1263
  123. LEBWOHL M, FLEISCHMAJER R, JANOWITZ H, PRESENT D, PRIOLEAU PG. Metastatic Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1984, 10:33–38
  124. KAFITY AA, PELLEGRINI AE, FROMKES JJ. Metastatic Crohn's disease. A rare cutaneous manifestation. *J Clin Gastroenterol* 1993, 17:300–303
  125. GUEST GD, FINK RL. Metastatic Crohn's disease: Case report of an unusual variant and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2000, 43:1764–1766
  126. EMANUEL PO, PHELPS RG. Metastatic Crohn's disease: A histopathologic study of 12 cases. *J Cutan Pathol* 2008, 35:457–461
  127. GRAHAM DB, JAGER DL, BORUM ML. Metastatic Crohn's disease of the face. *Dig Dis Sci* 2006, 51:2062–2063
  128. PALAMARAS I, EL-JABBOUR J, PIETROPAOLO N, THOMPSON P, MANN S, ROBLES W ET AL. Metastatic Crohn's disease: A review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008, 22:1033–1043
  129. FENNICHÉ S, MOKNI M, HAOUET S, BEN OSMAN A. Vulvar Crohn disease: 3 cases. *Ann Dermatol Venereol* 1997, 124:629–632
  130. MOUNTAIN JC. Cutaneous ulceration in Crohn's disease. *Gut* 1970, 11:18–26
  131. GONZÁLEZ-GUERRA E, ANGULO J, VARGAS-MACHUCA I, FARIÑA MDEL C, MARTÍN L, REQUENA L. Cutaneous Crohn's disease causing deformity of the penis and scrotum. *Acta Dermatol Venereol* 2006, 86:179–180
  132. WELYKYJ S, GRADINI R, NAKAO J, MASSA M. Generalized metastatic Crohn's disease. *Clin Cases Dermatol* 1990, 23:375–379
  133. SCHULMAN D, BECK LS, ROBERTS IM, SCHWARTZ AM. Crohn's disease of the vulva. *Am J Gastroenterol* 1987, 82:1328–1330
  134. GASSER P, AFFOLTER H, SCHUPPISSER JP, HERZOG U. Akrale Vasospasmen bei M. Crohn. *Schweiz Med Wochenschr* 1992, 122:693–695
  135. BURGDORF W. Cutaneous manifestations of Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1981, 5:689–695
  136. PLOYSANGAM T, HEUBI JE, EISEN D, BALISTRERI WF, LUCKY AW. Cutaneous Crohn's disease in children. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36:697–704
  137. SHUM DT, GUENTHER L. Metastatic Crohn's disease. Case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 1990, 126:645–648
  138. HACKZELL-BRADLEY M, HEDBLAD MA, STEPHANSSON EA. Metastatic Crohn's disease. Report of 3 cases with special reference to histopathological findings. *Arch Dermatol* 1996, 132:928–932
  139. O'MALEY BP, MINUK T, CASTELLI M. Buttock abscess complicating Crohn's disease. *Can Assoc Radiol J* 1989, 40:51–52
  140. THUKRAL C, TRAVASSOS WJ, PEPPERCORN MA. The role of antibiotics in inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005, 8:223–228
  141. GELBMANN CM, ROGLER G, GROSS V, GIEREND M, BREGENZER N, ANDUS T ET AL. Prior bowel resections, perianal disease, and a high initial Crohn's disease activity index are associated with corticosteroid resistance in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002, 97:1438–1445
  142. KONRAD A, SEIBOLD F. Response of cutaneous Crohn's disease to infliximab and methotrexate. *Dig Liver Dis* 2003, 35:351–356
  143. RISPO A, SCARPA R, Di GIROLAMO E, COZZOLINO A, LEMBO G, ATTENO M ET AL. Infliximab in the treatment of extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Scand J Rheumatol* 2005, 34:387–391
  144. 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, 37:150–154
145. CASSON DH, ELTUMI M, TOMLIN S, WALKER-SMITH JA, MURCH SH. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease. *Gut* 2000, 47:436–440
146. VAN DE SCHEUR MR, VAN DER WAAL RI, VÖLKER-DIEBEN HJ, KLINKENBERG-KNOL EC, STARINK TM, VAN DER WAAL I. Orofacial granulomatosis in a patient with Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49:952–954
147. BOGENRIEDER T, ROGLER G, VOGT T, LANDTHALER M, STOLZ W. Orofacial granulomatosis as the initial presentation of Crohn's disease in an adolescent. *Dermatology* 2003, 206:273–278
148. KALMAR JR. Crohn's disease: Orofacial considerations and disease pathogenesis. *Periodontol 2000* 1994, 6:101–115
149. VERBOV JL. Crohn's disease with mouth and lip involvement. *Br J Dermatol* 1973, 88:517
150. FRANKEL DH, MOSTOFI RS, LORINCZ AL. Oral Crohn's disease. Report of two cases in brothers with metallic dysgeusia and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1985, 12:260–268
151. SÁNCHEZ AR, ROGERS RS 3rd, SHERIDAN PJ. Oral ulcerations are associated with the loss of response to infliximab in Crohn's disease. *J Oral Pathol Med* 2005, 34:53–55
152. ALLEN CM, CAMISA C, HAMZEH S, STEPHENS L. Cheilitis granulomatosa: Report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1990, 23:444–450
153. ALAWI F. Granulomatous diseases of the oral tissues: Differential diagnosis and update. *Dent Clin North Am* 2005, 49:203–221
154. ZIMMER WM, ROGERS RS 3rd, REEVE CM, SHERIDAN PJ. Orofacial manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome. A study of 42 patients and review of 220 cases from the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992, 74:610–619
155. LEÃO JC, HODGSON T, SCULLY C, PORTER S. Review article: Orofacial granulomatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 20:1019–1027
156. KANO Y, SHIOHARA T, YAGITA A, NAGASHIMA M. Treatment of recalcitrant cheilitis granulomatosa with metronidazole. *J Am Acad Dermatol* 1992, 27:629–630
157. SAKUNTABHAI A, McLEOD RI, LAWRENCE CM. Intralesional steroid injection after nerve block anaesthesia in the treatment of orofacial granulomatosis. *Arch Dermatol* 1993, 129:477–480
158. JARRETT P, DUFFILL M, OAKLEY A, SMITH A. Pellagra, azathioprine and inflammatory bowel disease. *Clin Exp Dermatol* 1997, 22:44–45
159. OLIVA MM, LAKE AM. Nutritional considerations and management of the child with inflammatory bowel disease. *Nutrition* 1996, 12:151–158
160. KRASOVEC M, FRENK E. Acrodermatitis enteropathica secondary to Crohn's disease. *Dermatology* 1996, 193:361–363
161. HEIMBURGER DC, TAMURA T, MARKS RD. Rapid improvement in dermatitis after zinc supplementation in a patient with Crohn's disease. *Am J Med* 1990, 88:71–73
162. ROSH MS. Hypoproteinemic oedema: A rare complication of chronic ulcerative colitis. *NY State J Med* 1964, 64:2339–2348
163. TUCKER SB, SCHROETER AL, BROWN PW Jr, McCALL JT. Acquired zinc deficiency. Cutaneous manifestations typical of acrodermatitis enteropathica. *JAMA* 1976, 235:2399–2402
164. SCHWARTZ JR, MARSH RG, DRAELOS ZD. Zinc and skin health: Overview of physiology and pharmacology. *Dermatol Surg* 2005, 31:837–847
165. NIEVES DS, GOLDSMITH LA. Cutaneous changes in nutritional disease. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S (eds) *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6th ed. McGraw-Hill, New York, 2003:1399–1411
166. ROTHFUSS KS, STANGE EF, HERRLINGER KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006, 12:4819–4831
167. SU CG, JUDGE TA, LICHTENSTEIN GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002, 31:307–327
168. PAPA A, DANESE S, GRILLO A, GASBARRINI G, GASBARRINI A. Review article: Inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:1247–1251
169. KEHOE EL, NEWCOMER KL. Thromboembolic phenomena in ulcerative colitis: Two case reports. *Arch Intern Med* 1964, 113:711–715
170. BALL GV, GOLDMAN LN. Chronic ulcerative colitis, skin necrosis, and cryofibrinogenemia. *Ann Intern Med* 1976, 85:464–466
171. MARLEY J. Inflammatory bowel disease and chronic diffuse hair loss. *J R Soc Med* 1989, 82:776
172. SCHATNER A, SHANON Y. Crohn's ileocolitis presenting as chronic diffuse hair loss. *J R Soc Med* 1989, 82:303–304
173. GODDARD CJ, AUGUST PJ, WHORWELL PJ. Alopecia totalis in a patient with Crohn's disease and its treatment with azathioprine. *Postgrad Med J* 1989, 65:188–189
174. TREEM WR, VELIGATI LN, ROTTER JI, TARGAN SR, HYAMS JS. Ulcerative colitis and total alopecia in a mother and her son. *Gastroenterology* 1993, 104:1187–1191
175. ZÁGONI T, SIPOS F, TARJÁN Z, PÉTER Z. The half-and-half nail: A new sign of Crohn's disease? Report of four cases. *Dis Colon Rectum* 2006, 49:1071–1073
176. GASSER P, AFFOLTER H, SCHUPPISSER JP. The role of nailbed vasospasm in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1991, 6:147–151

*Corresponding author:*

E.V. Tsianos, Medical School, University of Ioannina, Leoforos Panepistimiou Ave., GR-451 10 Ioannina, Greece  
e-mail: etsianos@uoi.gr