

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Νοσήματα του δέρματος και ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος των εντέρων Μέρος II. Νοσολογικές αναλογίες, διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα και ανεπιθύμητες ενέργειες θεραπείας: Πεδία συνεργασίας γαστρεντερολόγων και δερματολόγων

Παρ' όλο που οι παθήσεις του δέρματος και του γαστρεντερικού σωλήνα από ανατομικής άποψης αφορούν σε δύο διακριτά οργανικά συστήματα, εν τούτοις ένα ευρύ φάσμα παθοφυσιολογικών αναλογιών μεταξύ τους έρχεται να υπογραμμίσει τις εκτεταμένες δομικές αναλογίες των δύο συστημάτων. Για παράδειγμα, αν και ο όρος «ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση του δέρματος» δεν είναι δόκιμος και δεν χρησιμοποιείται στη βιβλιογραφία, εν τούτοις μια ομάδα νοσημάτων του δέρματος χαρακτηρίζεται από νοσολογικές εκδηλώσεις του επικαλυπτικού συστήματος και γενικά νοσολογικά χαρακτηριστικά αντίστοιχα με εκείνα που προσδιορίζουν εννοιολογικά την ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) για το γαστρεντερικό σωλήνα. Η ανίχνευση των παραπάνω αναλογιών μπορεί να αποτελέσει έναν παραγωγικό τόπο ερευνητικής συνάντησης ανάμεσα σε γαστρεντερολόγους και δερματολόγους. Επί πλέον, σε μερικές περιπτώσεις νοσήματα του δέρματος είναι δυνατόν να μιμηθούν συμπτωματολογία ΙΦΠΕ, όπως για παράδειγμα έρπης ζωστήρας των κατώτερων θωρακικών και οσφυϊκών δερμοτομιών, που εμφανίζεται με κοιλιακό άλγος. Η γνώση των πιθανών διαφορικών διαγνώσεων νοσημάτων του δέρματος που μπορούν να μιμηθούν κλινικά επεισόδια ενεργότητας ΙΦΠΕ είναι σημαντική, ιδιαίτερα για το γαστρεντερολόγο που παρακολουθεί ασθενείς με γνωστή ΙΦΠΕ. Η γνώση, η πρόληψη και η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών της «γαστρεντερολογικής» θεραπείας στο δέρμα, αλλά και τοχόν ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς για νοσήματα του δέρματος και κοσμητικής φύσης παρεμβάσεων σε ασθενείς με ΙΦΠΕ, είναι ένα επί πλέον πεδίο συνεργασίας ανάμεσα σε γαστρεντερολόγους και δερματολόγους. Η παρούσα ανασκόπηση είναι μια περιληπτική παρουσίαση των παραπάνω πεδίων δημιουργικής συνεργασίας της Γαστρεντερολογίας με τη Δερματολογία και επιθυμεί να συμβάλλει σε ένα γόνιμο, αλλά και αναγκαίο διάλογο ανάμεσα στις δύο ιατρικές ειδικότητες που διαπραγματεύονται τα νοσήματα των μεγαλύτερων επιθηλιακών οργανικών συστημάτων του σώματος.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αν και ο όρος «ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση του δέρματος» δεν είναι δόκιμος και δεν χρησιμοποιείται στη βιβλιογραφία, εν τούτοις μια ομάδα νοσημάτων του δέρματος χαρακτηρίζεται από νοσολογικές εκδηλώσεις του επικαλυπτικού συστήματος και νοσολογικά χαρακτηριστικά αντίστοιχα με εκείνα που προσδιορίζουν εννοιολογικά την

«ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων (ΙΦΠΕ)» για το γαστρεντερικό σωλήνα. Πρόκειται για συχνά, «ιδιοσυγκρασιακά» νοσήματα με πολυγονιδιακή κληρονομικότητα, τα οποία κλινικά εκδηλώνονται με τη μορφή εστιών φλεγμονής του δέρματος «ιδιοπαθούς» αιτιολογίας. Τα κυριότερα νοσήματα αυτής της κατηγορίας είναι η ψωρίαση και το ατοπικό έκζεμα (δερματίτιδα). Μια σύντομη ανασκόπηση

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(5):527-538  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(5):527-538

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 II. Nosological  
parallels, diagnostic problems  
and adverse effects of treatment:  
Fields for collaboration between  
gastroenterologists and  
dermatologists

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρητηρίου

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

Υποβλήθηκε 20.12.2011  
Εγκρίθηκε 12.1.2012

των σχετικών κλινικών αναλογιών θεωρούμε ότι μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη συνεργασιών ανάμεσα σε γαστρεντερολόγους και δερματολόγους, με στόχο την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας τόσο της ΙΦΠΕ όσο και των παραπάνω δερματοπαθειών.

Σε μερικές περιπτώσεις, νοσήματα του δέρματος είναι δυνατόν να μιμηθούν συμπτωματολογία ΙΦΠΕ, όπως για παράδειγμα έρπηρ ζωστήρας των κατώτερων θωρακικών και οσφυϊκών δερμοτομιών, που εμφανίζεται με κοιλιακό άλγος. Η γνώση των πιθανών διαφορικών διαγνώσεων νοσημάτων του δέρματος που μπορούν να μιμηθούν κλινικά επεισόδια ενεργότητας ΙΦΠΕ είναι σημαντική, ιδιαίτερα για το γαστρεντερολόγο που παρακολουθεί ασθενείς με γνωστή ΙΦΠΕ.

Τέλος, το δέρμα αποτελεί το συχνότερο οργανικό πεδίο εκδήλωσης κλινικά εμφανών ανεπιθύμητων ενεργειών της φαρμακευτικής θεραπείας στον άνθρωπο και δεν είναι σπάνιες οι ανεπιθύμητες δερματικές εκδηλώσεις της μακροχρόνιας θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς με ΙΦΠΕ. Η γνώση, η πρόληψη και η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών της «γαστρεντερολογικής» θεραπείας στο δέρμα, καθώς και τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών θεραπείας για νοσήματα του δέρματος αλλά και κοσμητικής φύσης παρεμβάσεων σε ασθενείς με ΙΦΠΕ είναι ένα επί πλέον πεδίο συνεργασίας ανάμεσα σε γαστρεντερολόγους και δερματολόγους.<sup>1</sup>

Το παρόν άρθρο είναι μια περιληπτική ανασκόπηση των παραπάνω πεδίων δημιουργικής «διαπλοκής» της Γαστρεντερολογίας με τη Δερματολογία και φιλοδοξεί να συμβάλει σε ένα γόνιμο αλλά και αναγκαίο «διάλογο» ανάμεσα στις δύο ιατρικές ειδικότητες, που διαπραγματεύονται τα νοσήματα των μεγαλύτερων επιθηλιακών οργανικών συστημάτων του σώματος.

## 2. ΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΑΛΟΓΙΕΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΚΑΙ «ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ»

### 2.1. Νόσος Crohn και ψωρίαση

Από τις νοσολογικές σχέσεις ανάμεσα σε ΙΦΠΕ και συχνά φλεγμονώδη δερματικά νοσήματα, ίσως το μεγαλύτερο νοσολογικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η σχέση ανάμεσα στη νόσο του Crohn και την ψωρίαση.<sup>2-4</sup> Ο επιπολασμός της ψωρίασης ανάμεσα στους ασθενείς με νόσο Crohn είναι 9–10%, περίπου τετραπλάσιος απ' ό,τι αναμένεται στο γενικό πληθυσμό ( $p < 1 \times 10^{-9}$ ),<sup>5</sup> με την έναρξη της ψωρίασης να προηγείται στις περισσότερες περιπτώσεις της νόσου του Crohn κατά >10 έτη.<sup>6</sup>

Αν και μέχρι στιγμής δεν έχει εντοπιστεί κοινό γενετικό υπόβαθρο για την παρατηρούμενη φαινοτυπική συσχέτιση ανάμεσα στα δύο νοσήματα, οι παθοφυσιολογικές αναλογίες είναι πολυάριθμες. (α) Ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεση και των δύο νοσημάτων,<sup>7,8</sup> προάγοντας και στις δύο περιπτώσεις τη δημιουργία ενός ΤΗ1 και ΤΗ17-πολωμένου ιστικού περιβάλλοντος με την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IFN-γ, IL-12, IL-2, IL-8, IL-23, IL-17).<sup>9,10</sup> (β) Άμεση συνέπεια της τελευταίας αναλογίας είναι η θεραπευτική ανταπόκριση και των δύο νοσημάτων σε αναστολείς του TNF-α αλλά και της IL-12/-23. (γ) Η παρουσία πολυάριθμων ουδετερόφιλων πολυμορφοκυττάρων είναι ένα κεντρικό ιστομορφολογικό χαρακτηριστικό των ψωριασικών αλλοιώσεων στο δέρμα,<sup>11</sup> αλλά και των δερματικών εκδηλώσεων της νόσου του Crohn. Από την άλλη πλευρά, η διήθηση του εντερικού τοιχώματος από ουδετερόφιλα σηματοδοτεί ενεργότητα της νόσου του Crohn.<sup>12</sup> Επί πλέον, ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και μακροφάγα ανευρίσκονται σε πρώιμες αλλοιώσεις και των δύο νοσημάτων<sup>13,14</sup> και ειδικά για τη νόσο του Crohn πολλά περιστατικά έχουν συνδεθεί με μεταλλάξεις του γονιδίου NOD2, που εκφράζεται κυρίως στα μονοκύτταρα.<sup>15</sup> (δ) Μικροβιακά αντιγόνα έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση της φλεγμονής τόσο στην ψωρίαση όσο και στη νόσο του Crohn<sup>12,16,17</sup> και ειδικότερα ο στρεπτόκοκκος και το *M. tuberculosis* για την ψωρίαση και το *M. avium paratuberculosis* για τη νόσο του Crohn. Αν και η έναρξη των δύο νοσημάτων σε ασθενείς με συννοσηρότητα απέχει συχνά >10 έτη, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της ύπαρξης ξεχωριστών επεισοδίων αντιγονικού ερεθισμού, εν τούτοις η περιγραφή υποκλινικών σημείων ασυμπτωματικής φλεγμονής του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ψωρίαση<sup>18</sup> καθιστά εμφανή την ανάγκη για συστηματικές μελέτες της πιθανής αλληλεξάρτησης.

Υπάρχουν όμως και συγκεκριμένες διαφορές ανάμεσα στα δύο νοσήματα: (α) Αντιμικροβιακά πεπτιδία υπερεκφράζονται στις ψωριασικές βλάβες, με αποτέλεσμα να είναι σε μεγάλο βαθμό στείρες, σε αντίθεση με σχετική υποέκφραση αντιμικροβιακών πεπτιδίων στη νόσο του Crohn.<sup>19</sup> (β) Ενώ ο σχηματισμός κοκκιάματος είναι χαρακτηριστικό εύρημα της νόσου του Crohn, καθώς και η εγκατάλειψη ουλών μετά την αποδρομή μιας εντόπισης της νόσου, στην ψωρίαση δεν σχηματίζονται κοκκιάματα και μετά την ίαση το πάσχον δέρμα στις εστίες της νόσου αποκαθίσταται πλήρως χωρίς παθολογικά υπολείμματα. (γ) Και τα δύο νοσήματα χαρακτηρίζονται από πολυγονιδιακή κληρονομικότητα. Αν και πολυμορφισμοί υπεύθυνοι για τα δύο νοσήματα εντοπίζονται στους ίδιους γονιδιακούς τόπους, εν τούτοις τα υπεύθυνα γονίδια, ενδεχομένως με συγκεκριμένες εξαιρέσεις, όπως εκείνη των γονιδίων των

IL-12B και IL-23R, που συνδέονται και με τα δύο νοσήματα,<sup>20</sup> γενικά δεν συμπίπτουν.<sup>21</sup> Για παράδειγμα, πολυμορφισμοί του NOD2 που συνδέονται με την πιθανότητα νόσησης από τη νόσο του Crohn δεν σχετίζονται με την ψωρίαση.<sup>22</sup> Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι το NOD2 εκφράζεται φυσιολογικά στα κερατινοκύτταρα της ανθρώπινης επιδερμίδας<sup>23</sup> και ελλιπής σηματοδότηση διά μέσου του μονοπατιού του NOD2 σε ποντίκια με μεταλλάξεις της TAK1 κινάσης συνδέεται με φαινότυπο βαριάς φλεγμονώδους δερματοπάθειας.<sup>24</sup> (δ) Σε αντίθεση με θεραπευτικούς παράγοντες με ιδιότητες αντι-TNF-α αντισωμάτων, όπως η ινφλιξιμάμπη και η ανταλιμουμάμπη, που έχουν συγκρίσιμη θεραπευτική δραστηριότητα και στα δύο νοσήματα, η ετανερσέπτη, μια πρωτεΐνη σύντηξης με ιδιότητες διαλυτού υποδοχέα του TNF-α, ενώ είναι δραστική (επίσημη ένδειξη) στη θεραπεία της ψωρίασης (και της ψωριασικής αρθρίτιδας) δεν είναι δραστική στη νόσο του Crohn, όπου αντίστοιχες κλινικές μελέτες θεραπείας διακόπηκαν εξ αιτίας μη δραστηριότητας.<sup>25,26</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι ενώ στον ίδιο ασθενή η ετανερσέπτη δεν είναι δραστική για την εντερική νόσο, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην αντιμετώπιση εξω-εντερικών εκδηλώσεων της νόσου του Crohn.<sup>27</sup> Επί πλέον, έχουν περιγραφεί μια σειρά από περιστατικά με έναρξη της νόσου του Crohn σε ασθενείς κατά τη διάρκεια θεραπείας με ετανερσέπτη για άλλα νοσήματα,<sup>28-31</sup> περιλαμβανομένης της ψωρίασης.<sup>32</sup> Αν και ο μηχανισμός της αποκλίνουσας δραστηριότητας στο έντερο και στο δέρμα δεν είναι πλήρως κατανοητός (έχει ενοχοποιηθεί ανεπάρκεια της ετανερσέπτης να προκαλέσει απόπτωση στα λεμφοκύτταρα τοπικά στον εντερικό σωλήνα, σε αντίθεση με την ινφλιξιμάμπη,<sup>33</sup> ενώ έχουν βρεθεί και σημαντικές διαφορές στο φάσμα προφλεγμονωδών γονιδίων που ενεργοποιούν τα δύο μόρια σε ανθρώπινα λευκοκύτταρα),<sup>34</sup> το γεγονός της διαφορετικής παθοφυσιολογικής ανταπόκρισης του εντερικού λεμφικού συστήματος στους δύο παράγοντες σε έναν πληθυσμό υψηλού κινδύνου για νόσηση από τη νόσο του Crohn, όπως αυτός των ασθενών με ψωρίαση, προσφέρει γόνιμο έδαφος για συγκριτικές μελέτες στο νοσολογικό μεταίχμιο ανάμεσα στα δύο νοσήματα. Επί πλέον, η μελέτη της μορφής των δερματοπαθειών σε ασθενείς με νόσο του Crohn και γνωστούς πολυμορφισμούς σε παθογενετικά κομβικά γονίδια μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας των επί μέρους δερματικών νοσημάτων. Αυτό αφορά ιδιαίτερα στις κοκκιωματώδεις δερματοπάθειες, που αποτελούν και τη μεγαλύτερη ομάδα κοκκιωματωδών νοσημάτων του ανθρώπου. Έτσι, πρόσφατα περιγράφηκε μια σχετικά σπάνια μορφή κοκκιωματώδους ροδόχρου νόσου σε ασθενή με νόσο του Crohn, ομοζυγύτη στον πολυμορφισμό R702W του γονιδίου NOD2/CARD15, που συνδέεται με τη νόσο του Crohn.<sup>35</sup>

## 2.2. Νόσος Crohn και πυώδης ιδρωταδενίτιδα

Ένα άλλο νόσημα του δέρματος που έχει παρατηρηθεί με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με νόσο του Crohn είναι η πυώδης ιδρωταδενίτιδα (hidradenitis suppurativa). Πρόκειται για μια χρόνια-υποτροπιάζουσα, αποστηματική και ινωτική φλεγμονώδη διαδικασία του δέρματος και του υποδορίου με εντόπιση κυρίως στις μεγάλες πτυχές του σώματος (περίνεο, βουβωνική περιοχή και μασχάλες), περιοχές πλούσιες σε αποκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες<sup>36-38</sup> (εικ. 1). Εκτός από την επιδημιολογική συσχέτιση,<sup>39-41</sup> προφανής είναι και η νοσολογική αναλογία ανάμεσα στην πυώδη ιδρωταδενίτιδα και τη νόσο του Crohn με το σχηματισμό κοκκιωματωδών φλεγμονωδών εστιών και συριγγίων στο δέρμα και στον εντερικό σωλήνα, αντίστοιχα. Η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη. Το κάπνισμα είναι σημαντικός παράγοντας επιβάρυνσης της νόσου,<sup>42</sup> επίσης ένα κοινό χαρακτηριστικό με τη νόσο του Crohn<sup>43</sup> και σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα, όπου το κάπνισμα φαίνεται ότι αποτελεί προστατευτικό παράγοντα.<sup>44</sup> Η παθογενετική αλυσίδα που οδηγεί στις ιστικές αλλοιώσεις της νόσου αρχίζει με τη μορφή θυλακικής υπερκεράτωσης. Ακολουθεί –συνήθως σταφυλοκοκκική– επιμόλυνση, που οδηγεί στην καταστροφή του τριχοθυλάκου, με συνέπεια την απελευθέρωση παθολογικού υλικού (κερατινοκύτταρα, βακτήρια, σμήγμα, τρίχες) στο χόριο, καταλήγοντας σε μια έντονη φλεγμονώδη αντίδραση με το σχηματισμό φλεγμονωδών



**Εικόνα 1.** Εκτεταμένη εστία ακρωτηριαστικής πυώδους ιδρωταδενίτιδας στους γλουτούς και στην περινεογεννητική περιοχή, που είχε ήδη οδηγήσει σε μερικό ακρωτηριασμό των έξω γεννητικών οργάνων του ασθενούς.



όζων στο υποδόριο, επακόλουθη σύντηξη των χρόνιων φλεγμονωδών εστιών και σχηματισμό συριγγίων, που καλύπτονται από επιθήλιο, καθώς και εκτεταμένη ίνωση.<sup>45</sup> Η νόσος έχει συνδεθεί επιδημιολογικά, εκτός από τη νόσο του Crohn, με οροαρνητικές πολυαρθρίτιδες και πιο σπάνια με συστηματική αμυλοείδωση. Με επιπολασμό 0,1–1,0% είναι μια σχετικά συχνή πάθηση, ιδιαίτερα στις χώρες της κεντρικής και της βόρειας Ευρώπης, καθώς και σε άτομα αφρικανικής προέλευσης στη Β. Αμερική.

Σε πρώιμο στάδιο, η νόσος χαρακτηρίζεται κλινικά από φαγέσωρες με πολλαπλούς πόρους («συριγγο-φαγέσωρες») και σχηματισμό φλεγμονωδών, επιπολής, τεταμένων και επώδυνων όζων, οι οποίοι στη συνέχεια συρρέουν, συντηκονται και απελευθερώνουν ορο-πυο-αιματηρό περιεχόμενο αυτόματα ή μετά από πίεση. Η νόσος αρχίζει συνήθως σε νεαρή ηλικία (έφηβοι-νεαροί ενήλικες). Η χρονιότητα των βλαβών σε συνδυασμό με την εντόπιση και συχνά τη δυσσομία του εκκρίματος έχει καταστροφικές συνέπειες στην ψυχοκοινωνική εξέλιξη των νεαρών ατόμων, που οδηγούνται συχνά σε απελπισία, έλλειψη αυτοεκτίμησης, εσωστρέφεια και κατάθλιψη. Σε ασθενείς με ΙΦΠΕ, η διαφορική διάγνωση στο στάδιο των συριγγίων γίνεται κυρίως από τη νόσο του Crohn. Οι επιπλοκές της νόσου είναι πολλές και σοβαρές: ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (έλκος Marjolin<sup>46,47</sup>), δερμογενείς αγκυλώσεις στο ισχίο και τους ώμους, χρόνιο λεμφοίδημα των γεννητικών οργάνων, περιπρωκτικά και περιουρηθρικά συρίγγια, αμυλοείδωση, υποπρωτεϊναιμία, νεφρωσικό σύνδρομο και αρθροπάθειες. Οι υποτροπές είναι συχνές, ακόμη και μετά από ριζική χειρουργική θεραπεία: 3% στη μασχαλαία, 35% στην περινεο-γεννητική και >50% στην υπομαζική περιοχή. Σε ιδιαίτερα βαριές περιπτώσεις, η νόσος μπορεί να οδηγήσει σε σήψη και μαρασμό.

Η θεραπεία προσαρμόζεται στο βαθμό βαρύτητας της νόσου. Αναγκαία προϋπόθεση για οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση είναι η διακοπή του καπνίσματος, ο έλεγχος της υπεριδρωσίας και η απώλεια βάρους. Σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη νόσο, η ενδοβλαβική έγχυση κρυσταλλικού διαλύματος τριαμσινολόνης (5–10 mg) είναι μια αρκετά αποτελεσματική στρατηγική. Επί πλέον, ενδείκνυται η διάνοιξη και η παροχέτευση των «ώριμων» αποστημάτων, καθώς και η αποφυγή χειρουργικών χειρισμών σε πρώιμα στάδια της αλλοίωσης. Αντιβίωση (τετρακυκλίνες, δοξυκυκλίνη) χορηγείται για 14–21 ημέρες και εναλλακτικά σιπροφλοξασίνη ή κεφαλοσπορίνες. Μετά την επίτευξη ύφεσης συνιστάται μακροχρόνια προφύλαξη με αντισηπτικά-αποσμητικά, όπως αλκοολικό διάλυμα χλωριούχου αλουμινίου και προτίμηση ευρύχωρων ενδυμάτων. Θεραπεία εκλογής σε επιλεγμένες περιπτώσεις είναι ο ριζικός χειρουργικός καθαρισμός, συνήθως μετά από προπαρασκευαστική τρίμηνη έως εξαμήνη χορήγηση ρετινοειδών (0,5–1 mg ισοτρετινοϊ-

νης/kg βάρους σώματος την ημέρα, χορηγούμενη από του στόματος), με στόχο τη βελτίωση των συνθηκών του χειρουργικού πεδίου.<sup>48–50</sup> Αν και η διαδικασία της επούλωσης διαρκεί επί σημαντικά μακρύτερο χρονικό διάστημα, όπου είναι δυνατόν είναι προτιμότερη η επούλωση κατά δεύτερο σκοπό, που έχει συνδεθεί με γενικά μικρότερο ποσοστό υποτροπών. Σημαντικός παράγοντας επιτυχίας της θεραπείας είναι οι επεμβάσεις να γίνονται σε κλινικές με εμπειρία και κατάλληλο εξοπλισμό για την αντιμετώπιση ανάλογων περιστατικών.

Εκτός από τη χειρουργική θεραπεία, σε επιλεγμένους ασθενείς έχουν επιτευχθεί ικανοποιητικά αποτελέσματα με τη χορήγηση ινφλιξιμάμπης (5 mg/kg βάρους σώματος στις εβδομάδες 0, 2 και 6 και στη συνέχεια μία φορά ετησίως ως δόση συντήρησης)<sup>51–55</sup> ή ετανερσέπτης.<sup>56</sup> Με την κατάλληλη θεραπεία, η πρόγνωση της νόσου είναι ικανοποιητική στο πρώιμο στάδιο. Η πρόγνωση σε παραμελημένα περιστατικά με νόσο προχωρημένου σταδίου είναι γενικά επιφυλακτική.

### 2.3. Έκζεμα/δερματίτιδα και ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων

Η εκτίμηση της συν-νοσηρότητας της νόσου του Crohn με τα νοσήματα της ομάδας έκζεμα/δερματίτιδα έχει υπάρξει αντικείμενο επιδημιολογικών μελετών, με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μια μελέτη από τη Γαλλία σε ασθενείς με έναρξη ΙΦΠΕ στην παιδική ηλικία περιγράφει θετική συσχέτιση ανάμεσα στο ιστορικό εκζέματος και στη νόσο του Crohn (odds ratio, OR=2,1, 95% CI=1,0–4,5).<sup>57</sup> Το εύρημα αυτό συμβαδίζει και με γενετικά δεδομένα, τα οποία συνδέουν το γονίδιο NOD2 με το ατοπικό έκζεμα.<sup>58</sup> Από την άλλη πλευρά, μια επιδημιολογική μελέτη από τη Δανία αναφέρει αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στην αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής και τη νόσο του Crohn (OR=0,42, 95% CI=0,23–0,76).<sup>59</sup> Μια πιθανή εξήγηση για την αντίστροφη συσχέτιση στην τελευταία εργασία είναι η ιδιοσυγκρασιακά αντίδρομη πόλωση του ανοσιακού συστήματος ανάμεσα στην κύρια TH2 κυτταρική αντίδραση της χρόνιας αλλεργικής δερματίτιδας εξ επαφής<sup>60</sup> και της TH1 αντίδρασης της νόσου του Crohn.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον, από νοσολογικής σκοπιάς, παρουσιάζει και η αυξημένη πιθανότητα συν-νοσηρότητας ανάμεσα στην ελκώδη κολίτιδα και την ατοπική δερματίτιδα (OR=6,1, 95% CI=5,1–7,3).<sup>61,62</sup> Ατοπική δερματίτιδα και ελκώδης κολίτιδα μοιράζονται κοινά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά, καθ' όσον (α) και τα δύο νοσήματα είναι φλεγμονές της επιφανειακής επιθηλιακής στιβάδας επικαλυπτικών οργάνων, του εντερικού σωλήνα και του δέρματος, αντίστοιχα, και (β) το περιβάλλον κυτταροκινών και στα δύο νοσήματα είναι παρόμοιο TH2 τύπου.<sup>63–65</sup>

Από την πλευρά της νοσολογίας του δέρματος, ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης το εύρημα ότι ασθενείς με ΙΦΠΕ έχουν συχνότερα θετικά αποτελέσματα στη δοκιμασία νυγμού (prick test) με τροφικά αντιγόνα απ' ό,τι μάρτυρες ( $p < 0,001$ ),<sup>66</sup> αν και το εν λόγω εύρημα δεν έχει επιβεβαιωθεί σε όλες τις αντίστοιχες σειρές ασθενών που έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα.<sup>67</sup> Ο αντίκτυπος μιας πιθανόν αυξημένης ευαισθητοποίησης των ασθενών με ΙΦΠΕ σε τροφικά αλλεργιογόνα στη νοσολογία του δέρματος (π.χ. κνίδωση) δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός.

#### 2.4. Παθήσεις δέρματος στη διαφορική διάγνωση νοσολογικών εκδηλώσεων ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων

Κοιλιακό άλγος, συχνά σχετικά εντοπισμένο, είναι ένα σύνθετος σύμπτωμα ΙΦΠΕ. Σε έναν ασθενή με ΙΦΠΕ, στην πορεία της νόσου είναι δυνατόν να εκδηλωθούν με επεισόδιο κοιλιακού άλγους και μια σειρά από άλλα νοσήματα που θέτουν συγκεκριμένα διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα. Στις παθήσεις που προσβάλλουν το δέρμα, οι πιο πιθανές διαγνώσεις «κοιλιακού άλγους» σε ασθενείς με ΙΦΠΕ –ανάλογα με τη μορφολογία των δερματικών εκδηλώσεων– περιλαμβάνουν τα εξής:

**2.4.1. Έρπης ζωστήρας.** Η προσβολή των αισθητικών ριζών T6–L1 μπορεί να συνδέεται με κοιλιακό άλγος, μερικές φορές και πριν από την εμφάνιση των τυπικών αλλοιώσεων στο τοίχωμα του δέρματος. Σε μερικές περιπτώσεις, έρπης ζωστήρας με κατανομή στα δερμοτόμια S2–S4 μπορεί να σχετίζεται με άλγος στην περιοχή του περινέου και διαταραχές της ούρησης και της αφόδευσης.

**2.4.2. Αγγειοοίδημα.** Οξεία επεισόδια κνίδωσης και αγγειοοιδήματος είναι δυνατόν να εκδηλωθούν με τη μορφή οξέος κοιλιακού άλγους, ως συνέπεια αντίστοιχου οιδήματος στον εντερικό σωλήνα. Πιο συχνά παρατηρούνται παρόμοια επεισόδια κοιλιακού άλγους σε περιπτώσεις οικογενούς κληρονομικού αγγειοοιδήματος, που μπορεί να πρωτοεκδηλωθεί κλινικά σε οποιαδήποτε ηλικία. Η διάγνωση είναι σημαντική τόσο εξ αιτίας του κινδύνου θανατηφόρου οιδήματος του λάρυγγα, όσο και για να αποφευχθούν αναίτιες λαπαροσκοπήσεις και χειρουργικές επεμβάσεις. Το οικογενειακό ιστορικό, η χαρακτηριστική υποδόρια εντόπιση του οιδήματος με οίδημα των βλεννογόνων συχνά χωρίς συνοδό κνίδωση (=οίδημα χορίου), καθώς και η ανίχνευση χαμηλών επιπέδων του αναστολέα της C1 εστεράσης στο αίμα, θέτουν τη διάγνωση. Η αντιμετώπιση αφορά σε θεραπεία υποκατάστασης.

**2.4.3. Αγγειίτιδα.** Όλες οι διάφορες κλινικές μορφές που προσβάλλουν παράλληλα το δέρμα και τον εντερικό σω-

λήνα, περιλαμβανομένων των συστηματικών νοσημάτων του κολλαγόνου, μπορεί να εκδηλωθούν με τη μορφή κοιλιακού άλγους με ή χωρίς αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα και αντίστοιχες δερματικές εκδηλώσεις και να επιπλέξουν την κλινική πορεία σε ασθενείς με ΙΦΠΕ ή να αποβούν ακόμη και θανατηφόρες. Η αναφυλακτοειδής πορφύρα (νόσος Henoch-Schönlein), εξάνθημα ψηλαφητής πορφύρας με χαρακτηριστική εντόπιση κυρίως στα κάτω άκρα και τους γλουτούς, που συνοδεύεται συχνά από αρθρίτιδα, αιματουρία και κοιλιακούς κωλικούς με αιματηρές κενώσεις και, ιδιαίτερα σε παιδιά, κίνδυνο ειλεού, μπορεί να υποδυθεί κλινικά επεισόδιο έναρξης της ΙΦΠΕ. Μια μορφή αγγειίτιδας, με ιδιαίτερα βαριά πρόγνωση, που προσβάλλει το δέρμα, τον εντερικό σωλήνα και το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) είναι η κακοήθης ατροφική βλατίδωση (νόσος του Degos), οι δερματικές εκδηλώσεις της οποίας είναι δυνατόν να υποδυθούν δερματική προσβολή ΙΦΠΕ.<sup>68</sup> Εκθύσεις στον κορμό και στα άκρα περιορισμένου αριθμού ερυθρηματώδων-αιμορραγικών βλατίδων, διαμέτρου 2–5 mm, οι οποίες στην αποδρομή τους εγκαταλείπουν ατροφικές «ομφαλοειδείς» ουλές στο δέρμα είναι το πρώτο και συχνά, για πολλά χρόνια, η αποκλειστική εκδήλωση της νόσου. Η αιτιολογία της νόσου δεν είναι γνωστή, αν και ο ιστοπαθολογικός συνδυασμός ενδαρτηρίτιδας και θρόμβωσης στις βιοψίες δέρματος («αγγειοπάθεια», vasculopathy) σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα θεωρείται παθογνωμονικός.<sup>69</sup> Αποτελεσματική θεραπεία δεν έχει περιγραφεί και οι ασθενείς συνήθως καταλήγουν είτε από αγγειακή νόσο του ΚΝΣ είτε από διάτρηση εντέρου.

### 3. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑ

#### 3.1. Δερματολογικά προβλήματα της φαρμακοθεραπείας σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων

**3.1.1. Ανεπιθύμητες δερματικές εκδηλώσεις της φαρμακοθεραπείας των ΙΦΠΕ.** Το δέρμα είναι το πιο συχνά αναγνωρίσιμο όργανο-στόχος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων της φαρμακοθεραπείας. Αν και συμπτωματολογικά είναι γενικά ήπιες, συνήθως όχι απειλητικές για τη ζωή και όχι σπάνια κλινικά αυτοπεριοριζόμενες, οι ανεπιθύμητες δερματικές εκδηλώσεις της φαρμακοθεραπείας ανάγονται συχνά σε «κεντρικά» νοσολογικά προβλήματα για τους ασθενείς, εξ αιτίας της επίδρασης που έχουν στην ήδη περιορισμένη ποιότητα ζωής τους.

Τα κυριότερα κλινικά προβλήματα αναφορικά με τις ανεπιθύμητες δερματικές εκδηλώσεις της φαρμακοθερα-

πείας μπορεί να καταταχθούν αδρά στα ακόλουθα:

- Πρόληψη των φαρμακοδυναμικά προβλέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας
- Έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση δυνητικά απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών
- Αντιμετώπιση των δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, προσαρμοσμένη στις ειδικότερες ανάγκες θεραπειάς του κάθε ασθενούς.

Η καλή γνώση πολλών από τα παραπάνω συνήθως υπερβαίνει τα στενά όρια της Γαστρεντερολογίας και δεδομένου ότι οι ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις παρέχουν συχνά τη δυνατότητα της παθοφυσιολογικής προσέγγισης των παθογενετικών μηχανισμών για τα φαινοτυπικά νοσολογικά ισοδύναμά τους είναι, αναγκαία η ακριβής καταγραφή των συμβάντων σε στενή συνεργασία με δερματολόγους.

*3.1.2. Πρόληψη δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμακοθεραπείας σε ασθενείς με ΙΦΠΕ.* Η αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων του δέρματος και των βλεννογόνων (ιογενών, βακτηριακών, μυκητιασικών), ακμειόμορφα εξανθήματα, αλλά και η ατροφία του δέρματος παραμένουν ένας σημαντικός παράγοντας νοσηρότητας σε ασθενείς υπό χρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή. Ιδιαίτερα ελκωτικές-διαβρωτικές και πυώδεις βλάβες θέτουν συχνά διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα σε σχέση με πρωτογενείς εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΠΕ από το δέρμα.

Σχετικά συχνή δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια των 5-αμινοσαλικυλικών παραγώγων είναι η πρόκληση φωτοευαισθησίας, με όλα τα γνωστά ανεπιθύμητα επακόλουθα, όπως ο κίνδυνος ηλιακού εγκαύματος. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η χορήγησή τους έχει συνδεθεί με την πρόκληση ερυθηματώδους λύκου, αυτοάνοσων πομφολυγδών δερματοπαθειών, ιδιαίτερα από την ομάδα της πέμφιγας, αλλά και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.<sup>70</sup> Και εδώ, η συχνή προσβολή του στοματικού βλεννογόνου με τη μορφή ελκωτικών-διαβρωτικών αλλοιώσεων μπορεί να παρουσιαστεί ως διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα οριοθέτησης από συμμετοχή του στοματικού βλεννογόνου στο πλαίσιο της υποκείμενης ΙΦΠΕ. Ένα παρόμοιο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα ανάμεσα σε φαρμακευτική ανεπιθύμητη αντίδραση και δερματικές εκδηλώσεις της υποκείμενης ΙΦΠΕ παρουσιάζουν πυώδη εξανθήματα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα υπό θεραπεία με σουλφασαλαζινικά παράγωγα.<sup>71,72</sup>

Η αύξηση του κινδύνου νεοπλασίας του δέρματος (επιθηλιακής προέλευσης καρκινώματα, μελανοκυτταρικά νεοπλάσματα, αλλά και λεμφώματα) είναι πιθανόν η πιο σημαντική προβλέψιμη δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια της ανοσοκατασταλτικής αγωγής που χρησιμο-

ποιείται και για τη θεραπεία των ΙΦΠΕ (κυκλοσπορίνη Α, μυκοφαινόλη, αζαθειοπρίνη κ.ά.),<sup>73,74</sup> αν και πρόσφατες αναλύσεις δεν τεκμηριώνουν αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης κακοήθειας σε ασθενείς με ΙΦΠΕ οι οποίοι λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή.<sup>75,76</sup> Εξ αιτίας του κεντρικού ρόλου της υπεριώδους ακτινοβολίας για την πρόκληση νεοπλασιών στο δέρμα επιβάλλεται τόσο η λεπτομερής ενημέρωση των ασθενών για το συγκεκριμένο κίνδυνο όσο και η συστηματική εφαρμογή των ανάλογων μέτρων ηλιοπροστασίας σε χρόνια βάση. Συγκεκριμένα, σ' ό,τι αφορά στην αζαθειοπρίνη, που συνταγογραφείται ευρέως στη θεραπεία των ΙΦΠΕ, αν και η χρήση της έχει συνδεθεί με σημαντική αύξηση του κινδύνου δερματικής κακοήθειας σε μεταμοσχευμένους ασθενείς,<sup>77</sup> τα αντίστοιχα δεδομένα σχετικά με τη δερματική καρκινογένεση σε ασθενείς με ΙΦΠΕ είναι λιγότερο αποδεικτικά.<sup>78-80</sup> Η θεραπεία με αζαθειοπρίνη αυξάνει τη φωτοευαισθησία του δέρματος στο υπεριώδες Α (UVA)<sup>81</sup> και συγκεκριμένα του κυτταρικού DNA ως συνέπεια της υποκατάστασης βάσεων γουανίνης από 6-θειο-γουανίνη. Η συσσώρευση 6-θειο-γουανίνης στο κυτταρικό DNA έχει ως συνέπεια σημαντική απορρόφηση ακτινικής ενέργειας στην περιοχή του DNA, με επακόλουθες μεταλλάξεις και καρκινογένεση.<sup>82-84</sup> Επομένως, όπως και με την κυκλοσπορίνη Α85, παραμένει ανοικτό το ενδεχόμενο η αζαθειοπρίνη να ενοχοποιείται άμεσα στην πρόκληση επιθηλιακών νεοπλασμάτων του δέρματος και σε ασθενείς με ΙΦΠΕ. Για το λόγο αυτόν, εκτός από τα απαραίτητα μέτρα προστασίας, είναι ίσως αναγκαίο να μελετηθεί η αντικατάσταση της αζαθειοπρίνης από αντίστοιχα ανοσοκατασταλτικά με μικρότερο (μυκοφαινόλη) ή ακόμη και «αρνητικό» κίνδυνο πρόκλησης καρκινωμάτων δέρματος (σιρόλιμους, εβερόλιμους), και ειδικά με το σιρόλιμους (ραπαμυκίνη), που έχει αποδεδειγμένα αντινεοπλασματικές ιδιότητες τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*.<sup>86</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι εκτός από την καρκινογένεση, σε σπάνιες περιπτώσεις η αζαθειοπρίνη έχει ενοχοποιηθεί και για την πρόκληση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, που μπορεί ακόμη και να μιμούνται γνωστές δερματικές συν-νοσηρότητες των ΙΦΠΕ, όπως οζώδες ερύθημα<sup>87</sup> ή σύνδρομο Sweet.<sup>88</sup> Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες συνήθως απαιτούν τη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου, ενώ, εναλλακτικά, σε επιλεγμένους ασθενείς έχουν εφαρμοστεί με επιτυχία στρατηγικές απευαισθητοποίησης.<sup>89</sup> Στον προβληματισμό σχετικά με τις συνέπειες πιθανής υποβιταμίνωσης D σε ασθενείς με ΙΦΠΕ υπό φωτοπροστασία θα γίνει αναφορά στη συνέχεια.

Τέλος, και οι αντι-TNF-α παράγοντες στη θεραπεία των ΙΦΠΕ (ινφλιξιμάμπη, ανταλιμουμάμπη) έχουν συνδεθεί με την πρόκληση δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.<sup>90</sup> Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η πρόκληση στο πλαίσιο θεραπείας με αντι-TNF-α παραγόντων ψωρίασης/ψωριασιόμορφου εξανθήματος, που παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς με



τη νόσο του Crohn,<sup>90,91</sup> καθώς και η εμφάνιση ροδόχρου νόσου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.<sup>92</sup>

### 3.2. Ανεπιθύμητες εκδηλώσεις δερματολογικής θεραπείας σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων

**3.2.1. Συστηματική θεραπεία για δερματικές παθήσεις και ΙΦΠΕ.** Πολλές συστηματικές θεραπείες για παθήσεις του δέρματος (κορτικοστεροειδή, αντιισταμινικά, ανοσοκατασταλτικά, ανθελονοσιακά, αντιβιοτικά, αντι-ιικά, αντι-μυκητιασικά, αντι-TNF-α αντισώματα, ανοσοσφαιρίνες) χορηγούνται επίσης και για την αντιμετώπιση ασθενών με ΙΦΠΕ, έτσι ώστε η χρήση τους δεν αντενδείκνυται γενικά. Τουναντίον, ειδικά τα αντιισταμινικά είναι μια κατηγορία φαρμάκων με πλειοτρόπες φαρμακολογικές ιδιότητες και τη δυνατότητα άμεσης τροποποίησης της πορείας TH1 φλεγμονωδών ιστικών διεργασιών, όπως αυτές που παρατηρούνται και στις ΙΦΠΕ.<sup>93,94</sup> Μια χαρακτηριστική εξαίρεση είναι η χρήση κλινδαμυκίνης που συνταγογραφείται στη Δερματολογία, τόσο για τη θεραπεία στρεπτοκοκκικών και σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων, ιδιαίτερα υποτροπιάζουσας σταφυλοκοκκικής λοίμωξης, όσο και για την ακμή. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με κλινδαμυκίνη είναι η πρόκληση διάρροιας, που προδιαθέτει σε κολίτιδα από *C. difficile*, ιδιαίτερα σε νοσοκομειακούς ασθενείς, και επομένως η χρήση της αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή ΙΦΠΕ.<sup>95</sup>

Η χρήση των από του στόματος χορηγούμενων ρετινοειδών, και ιδιαίτερα της ισοτρετινοΐνης, που συνταγογραφείται κυρίως για τη θεραπεία μέτριας έως βαριάς μορφής ακμής αλλά είναι και βασική θεραπευτική στρατηγική για τη θεραπεία της πυώδους ιδρωταδενίτιδας, έχει συσχετιστεί με την πρόκληση ΙΦΠΕ σε νεαρά άτομα.<sup>96-98</sup> Η έναρξη της ΙΦΠΕ στα συγκεκριμένα περιστατικά έχει ομοιόμορφα νοσολογικά χαρακτηριστικά, όπως για παράδειγμα το ότι εκδηλώθηκε σε ασθενείς με ακμή, συνήθως 5-6 μήνες μετά από την έναρξη χορήγησης των ρετινοειδών στη φάση διακοπής ή αμέσως μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, γεγονός που συνηγορεί υπέρ μιας αιτιακής σχέσης ανάμεσα στη θεραπεία και την πρόκληση της ΙΦΠΕ σε μια υποομάδα ασθενών. Εν τούτοις, η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι ιδιαίτερα σπάνια και με την κατάλληλη επαγρύπνηση (οικογενειακό ιστορικό ΙΦΠΕ, ατομικό ιστορικό εντεροπάθειας, γαστρεντερολογική διαλεύκανση πιθανών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά τη θεραπεία) η πιθανή πρόκληση ΙΦΠΕ δεν αποτελεί γενικά αντένδειξη για τη χορήγηση ρετινοειδών σε περιπτώσεις που έχουν ένδειξη.<sup>97,99</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι η θεραπεία με ρετινοειδή μπορεί να συμβάλει και στην

εκδήλωση δερματικών εκδηλώσεων των ΙΦΠΕ, καθώς περιστασιακά έχει συνδεθεί με πρόκληση αβιταμίνωσης ή γαγγραινώδους πυοδέρματος.<sup>100,101</sup>

Σε ό,τι αφορά στη συστηματική φωτοχημειοθεραπεία, π.χ. με παράγωγα ψωραλένιου και UVA (PUVA) σε ασθενείς με ΙΦΠΕ, αν και σε μεμονωμένα περιστατικά έχει συνδεθεί με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αιμαγγοεισάρκωμα ήπατος<sup>102</sup>), δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την τελική αξιολόγηση δυνητικών επιπτώσεων σε ασθενείς με ΙΦΠΕ και η εφαρμογή της, όπου έχει ένδειξη, πρέπει να γίνεται μόνο κάτω από στενή επιτήρηση.

**3.2.2. Τοπική θεραπεία για δερματικές παθήσεις και ΙΦΠΕ.** Η συστηματική απορρόφηση φαρμακευτικών ουσιών από τη χρήση τοπικά εφαρμοζόμενων φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία παθήσεων του δέρματος είναι ιδιαίτερα περιορισμένη, ακόμη και σε περιπτώσεις με εκτεταμένες δερματικές αλλοιώσεις,<sup>103</sup> ώστε συνήθως μια συστηματική νόσος δεν αποτελεί γενική αντένδειξη για τις περισσότερες τοπικές θεραπείες. Εν τούτοις, κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις, μερικές τοπικές θεραπείες έχουν σημαντικές συστηματικές επιδράσεις που πρέπει να ληφθούν υπ' όψη κατά την αξιολόγηση μιας εξατομικευμένης ένδειξης σε συγκεκριμένους ασθενείς, όπως ασθενείς με ΙΦΠΕ.

Μια αποτελεσματική χρόνια φωτοπροστασία με τη συστηματική χρήση αντιηλιακών, όπως αυτή που συνιστάται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με ΙΦΠΕ για την προστασία από την καρκινογένεση στο δέρμα, έχει ως αποτέλεσμα δραστική μείωση των επιπέδων της βιταμίνης D [25(OH)D3] στον ορό των ασθενών.<sup>104</sup> Στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών με ΙΦΠΕ και υψηλό επιπολασμό έλλειψης βιταμίνης D,<sup>105,106</sup> καθώς και αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του παχέος εντέρου<sup>107,108</sup> και οστεοπόρωσης στο πλαίσιο της παράλληλης κορτιζονοθεραπείας, συνιστάται να παρακολουθούνται τα επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό και να προσαρμόζεται ανάλογα η από στόματος λήψη βιταμίνης D για την υποκατάσταση του ελλείμματος από την ελαττωμένη φωτοσύνθεσή της στο δέρμα (π.χ. 1.250 μg ή 50.000 IU βιταμίνης D εβδομαδιαία, χορηγούμενη από του στόματος για 8 εβδομάδες και στη συνέχεια, ως θεραπεία συντήρησης, με την ίδια δόση μία φορά το μήνα).<sup>109,110</sup>

Σ' ό,τι αφορά στην εφαρμογή ιμικουϊμόδης, ενός αγωνιστή των toll-like υποδοχέων-7/8 (TLR-7/8) σε ασθενείς με ΙΦΠΕ, δεν υπάρχουν προς το παρόν ασφαλή στοιχεία για την αξιολόγηση πιθανών ανεπιθύμητων εκδηλώσεων, και επομένως η χρήση της στους συγκεκριμένους ασθενείς απαιτεί στενή επιτήρηση.

**3.2.3. Κοσμητική θεραπεία και ΙΦΠΕ.** Η χρήση βοτουλινικής τοξίνης τύπου A για κοσμητικούς σκοπούς, εάν γίνεται

στο προβλεπόμενο πλαίσιο, δεν αντενδείκνυται γενικά σε ασθενείς με ΙΦΠΕ. Έχει μάλιστα χρησιμοποιηθεί με σχετική επιτυχία για τη θεραπεία πυώδους ιδρωταδενίτιδας<sup>111</sup> και χρόνιων ραγάδων του πρωκτού,<sup>112</sup> παθήσεων που νοσολογικά συνδέονται στενά με τις ΙΦΠΕ.

Δερμοστιξία (tattooing, τατουάζ) για αισθητικούς λόγους,<sup>113</sup> εκτός από την πρόκληση παθολογικών εκδηλώσεων στο πλαίσιο αντίδρασης παθεργίας, είναι θεωρητικά δυνατόν να ενεργοποιήσει τη νόσο<sup>114</sup> και είναι καλό να αποφεύγεται από ασθενείς με ενεργό ΙΦΠΕ.

Η βαφή των μαλλιών και των ούχων από την άλλη πλευρά, για κοσμητικούς λόγους, δεν φαίνεται να επηρεάζει ούτε τον κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασίας του γαστρεντερικού σωλήνα<sup>115</sup> ούτε γενικά την κλινική πορεία μιας ΙΦΠΕ και δεν αντενδείκνυται στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Διαδεδομένη για κοσμητικούς σκοπούς είναι και η υποδόρια εμφύτευση προϊόντων υαλουρονικού οξέος. Σε σπάνιες περιπτώσεις, σχηματίζονται στην περιοχή της ένεσης κοκκιώματα, πιθανόν ως επακόλουθο αλλεργικών κυτταρικών αντιδράσεων τύπου IV, ακόμη και συστηματικές κοκκιωματώδεις αντιδράσεις, ιδιαίτερα με τη χρήση «μόνιμων», μη απορροφήσιμων προϊόντων.<sup>116,117</sup> Αν και ο κίνδυνος εμφάνισης της συγκεκριμένης ανεπιθύμητης ενέργειας είναι πολύ περιορισμένος (<1,0%, πιθανόν <0,1%<sup>118</sup>), δεδομένης της νοσολογικής συνάφειας των εν λόγω αντιδράσεων με τις ΙΦΠΕ και ιδιαίτερα με τη νόσο του Crohn και της έλλειψης στοιχείων σχετικά με τα χαρακτηριστικά των ατόμων σε κίνδυνο για την εμφάνιση των συγκεκριμένων ανεπιθύ-

μητων αντιδράσεων, η χρήση των αισθητικών ενέσιμων «fillers» θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ΙΦΠΕ υπό θεραπεία. Ειδικότερα στους συγκεκριμένους ασθενείς, οποιαδήποτε «επεμβατική» αισθητική παρέμβαση προϋποθέτει:<sup>119</sup> (α) Λεπτομερή ενημέρωση του ασθενούς για τους κινδύνους ανεπιθύμητων ενεργειών με πρωταρχικό στόχο την αποτροπή της επέμβασης. (β) Σε περίπτωση που ο ασθενής επιμένει στην απόφασή του για θεραπεία, η αισθητική παρέμβαση πρέπει να διενεργείται μόνο κατόπιν έγγραφης τεκμηρίωσης της ενημέρωσης και της συγκατάθεσης του ασθενούς. (γ) Οι συγκεκριμένοι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά με λεπτομερή τεκμηρίωση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών σε στενή συνεργασία με άλλες εμπλεκόμενες ιατρικές ειδικότητες για την καλύτερη νοσολογική κατάταξή τους, αλλά και τη θεραπευτική αντιμετώπισή τους. Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι οι παραπάνω αρχές ισχύουν και για χειρουργικές αισθητικές επεμβάσεις στην εν λόγω κατηγορία ασθενών (παθεργία!), περιλαμβανομένης της δερμοστιξίας (tattooing, τατουάζ) και των θεραπειών με laser.

Τέλος, τα κοσμητικά προϊόντα είναι μια σημαντική πηγή ανόργανων μικροσωματιδίων στο ανθρώπινο περιβάλλον.<sup>120</sup> Η έκθεση σε ανόργανα μικροσωματίδια, ιδιαίτερα οξειδίο του τιτανίου (TiO<sub>2</sub>) και ενώσεις πυριτίου, έχει συνδεθεί με κίνδυνο έξαρσης της νόσου του Crohn και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να είναι ενημερωμένοι για τον αντίστοιχο κίνδυνο κατά την επιλογή καλλυντικών, π.χ. αντιηλιακών σε μορφή spray ή συγκεκριμένες οδοντόκρεμες.

## ABSTRACT

### **Skin diseases and inflammatory bowel disease. Part II. Nosological parallels, diagnostic problems and adverse effects of treatment: Fields for collaboration between gastroenterologists and dermatologists**

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(5):527-538*

In nosological terms, there is a striking pathophysiological resemblance between certain subgroups of skin and gastrointestinal diseases, probably as a result of the overall structural similarity of the two systems. Despite the fact that the term "idiopathic inflammatory disease of the skin" is neither formal nor widely used in current medical literature, it could be applied as an umbrella designation for a group of dermatologic disorders with disease characteristics similar to those which define the idiopathic inflammatory bowel diseases (IBD). Interdisciplinary research on these similarities may prove a particularly fruitful field of cooperation for gastroenterologists and dermatologists. In addition, certain skin disorders can mimic symptoms of IBD, such as herpes zoster of the lower thoracic cavity and the abdominal area, which presents with abdominal pain. Awareness of skin conditions masquerading as an IBD relapse is mandatory to the gastroenterologist who monitors patients with established IBD. Appropriate recognition and prevention



of potential dermatic side effects of treatment for IBD, and early identification of gastroenterological side effects of treatment given for dermatological disorders in patients with IBD are of capital importance for their optimal care. The possible sequelae of cosmetic preparations in patients with IBD are an emerging medical field with many questions still to be addressed and clarified. All these issues may benefit from collaboration between dermatologists and gastroenterologists. In this review these relevant issues are summarized in the hope of contributing to the continuing promising scientific dialogue between gastroenterologists and dermatologists in the interrelated fields of the “idiopathic inflammatory bowel” and skin disorders.

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

## Βιβλιογραφία

- JESS T. Thiopurines for inflammatory bowel disease: Time to engage with dermatologists? *Gastroenterology* 2011, 141:1549–1551
- NAJARIAN DJ, GOTTLIEB AB. Connections between psoriasis and Crohn’s disease. *J Am Acad Dermatol* 2003, 48:805–821
- ROBINSON D Jr, HACKETT M, WONG J, KIMBALL AB, COHEN R, BALAM ET AL. Co-occurrence and comorbidities in patients with immune-mediated inflammatory disorders: An exploration using US healthcare claims data, 2001–2002. *Curr Med Res Opin* 2006, 22:989–1000
- CHRISTOPHERS E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007, 25:529–534
- LEE FI, BELLARY SV, FRANCIS C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn’s disease and their relatives. *Am J Gastroenterol* 1990, 85:962–963
- HOFFMANN R, SCHIEFERSTEIN G, SCHUNTER F, JENSS H. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn’s disease and their relatives. *Am J Gastroenterol* 1991, 86:787–788
- GOTTLIEB SL, GILLEAUDEAU P, JOHNSON R, ESTES L, WOODWORTH TG, GOTTLIEB AB ET AL. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995, 1:442–447
- NAKAJIMA A, KODAMA T, YAZAKI Y, TAKAZOE M, SAITO N, SUZUKI R ET AL. Specific clonal T cell accumulation in intestinal lesions of Crohn’s disease. *J Immunol* 1996, 157:5683–5688
- SARTOR RB. Mechanisms of disease: Pathogenesis of Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006, 3:390–407
- PÈNE J, CHEVALIER S, PREISSER L, VÉNÉREAU E, GUILLEUX MH, GHANNAM S ET AL. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol* 2008, 180:7423–7430
- HENDERSON WR Jr. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994, 121:684–697
- FIOCCHI C. Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998, 115:182–205
- BRAUN-FALCO O, SCHMOECKEL C. The dermal inflammatory reaction in initial psoriatic lesions. *Arch Dermatol Res* 1977, 258:9–16
- YAO K, IWASHITA A, YAO T, TAKEMURA S, FURUKAWA K, MATSUIT ET AL. Increased numbers of macrophages in noninflamed gastroduodenal mucosa of patients with Crohn’s disease. *Dig Dis Sci* 1996, 41:2260–2267
- HUGOT JP, CHAMAILLARD M, ZOUALI H, LESAGE S, CÉZARD JP, BELLAICHE J ET AL. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn’s disease. *Nature* 2001, 411:599–603
- McFADDEN J, VALDIMARSSON H, FRY L. Cross-reactivity between streptococcal M surface antigen and human skin. *Br J Dermatol* 1991, 125:443–447
- LIU Y, VAN KRUININGEN HJ, WEST AB, CARTUN RW, CORTOT A, COLOMBEL JF. Immunocytochemical evidence of *Listeria*, *Escherichia coli*, and *Streptococcus* antigens in Crohn’s disease. *Gastroenterology* 1995, 108:1396–1404
- SCARPA R, MANGUSO F, D’ARIENZO A, D’ARMIENTO FP, ASTARITA C, MAZZACCA G ET AL. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *J Rheumatol* 2000, 27:1241–1246
- WEHKAMP J, SCHAUBER J, STANGE EF. Defensins and cathelicidins in gastrointestinal infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2007, 23:32–38
- WOLF N, QUARANTA M, PRESCOTT N, ALLEN M, SMITH R, BURDEN AD ET AL. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet* 2008, 45:114–116
- LI Y, CHANG M, SCHRODI SJ, CALLIS-DUFFIN KP, MATSUNAMI N, CIVELLO D ET AL. The 5q31 variants associated with psoriasis and Crohn’s disease are distinct. *Hum Mol Genet* 2008, 17:2978–2985
- HENCKAERTS L, VERMEIRE S. NOD2/CARD15 disease associations other than Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007, 13:235–241
- KOBAYASHI M, YOSHIKI R, SAKABE J, KABASHIMA K, NAKAMURA M, TOKURA Y. Expression of toll-like receptor 2, NOD2 and dectin-1 and stimulatory effects of their ligands and histamine in normal human keratinocytes. *Br J Dermatol* 2009, 160:297–304
- KIM JY, OMORI E, MATSUMOTO K, NÚÑEZ G, NINOMIYA-TSUJI J. TAK1 is a central mediator of NOD2 signalling in epidermal cells. *J Biol Chem* 2008, 283:137–144
- SANDBORN WJ, HANAUER SB, KATZ S, SAFDI M, WOLF DG, BAERG RD ET AL. Etanercept for active Crohn’s disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001, 121:1088–1094
- D’HAENS G, SWIJSEN C, NOMAN M, LEMMENS L, CEUPPENS J, AGBA-

- HIWEH ET AL. Etanercept in the treatment of active refractory Crohn's disease: A single-center pilot trial. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:2564–2568
27. MARZO-ORTEGA H, MCGONAGLE D, O'CONNOR P, EMERY P. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis* 2003, 62:74–76
  28. SONG IH, APPEL H, HAIBEL H, LODDENKEMPER C, BRAUN J, SIEPER J ET AL. New onset of Crohn's disease during treatment of active ankylosing spondylitis with etanercept. *J Rheumatol* 2008, 35:532–536
  29. RUEMMELE FM, PRIEUR AM, TALBOTEC C, GOULET O, SCHMITZ J. Development of Crohn disease during anti-TNF-alpha therapy in a child with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004, 39:203–206
  30. PONTIKAKI I, GERLONI V, GATTINARA M, LURIATI A, SALMASO A, DE MARCO G ET AL. Side effects of anti-TNFalpha therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Reumatismo* 2006, 58:31–38
  31. OH J, ARKFELD DG, HORWITZ DA. Development of Crohn's disease in a patient taking etanercept. *J Rheumatol* 2005, 32:752–753
  32. AHMAD K, ROGERS S. Development of Crohn disease in a patient on etanercept for psoriasis. *Br J Dermatol* 2007, 157:396
  33. VAN DEN BRANDE JM, BRAAT H, VAN DEN BRINK GR, VERSTEEG HH, BAUER CA, HOEDEMAEKER I ET AL. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003, 124:1774–1785
  34. HAIDER AS, CARDINALE IR, WHYNOT JA, KRUEGER JG. Effects of etanercept are distinct from infliximab in modulating proinflammatory genes in activated human leukocytes. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2007, 12:9–15
  35. VAN STEENSEL MA, BADELOE S, WINNENPENNINGCKX V, VREEBURG M, STEIJLEN PM, VAN GEEL M. Granulomatous rosacea and Crohn's disease in a patient homozygous for the Crohn's-associated NOD2/CARD15 polymorphism R702W. *Exp Dermatol* 2008, 17:1057–1058
  36. JANSEN T, PLEWIG G. What's new in acne inversa (alias hidradenitis suppurativa)? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000, 14:342–343
  37. JEMEC GB. Hidradenitis suppurativa. *J Cutan Med Surg* 2003, 7:47–56
  38. SLADE DE, POWELL BW, MORTIMER PS. Hidradenitis suppurativa: Pathogenesis and management. *Br J Plast Surg* 2003, 56:451–461
  39. CHURCH JM, FAZIO VW, LAVERY IC, OAKLEY JR, MILSOM JW. The differential diagnosis and comorbidity of hidradenitis suppurativa and perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1993, 8:117–119
  40. ATTANOOS RL, APPLETON MA, HUGHES LE, ANSELL ID, DOUGLAS-JONES AG, WILLIAMS GT. Granulomatous hidradenitis suppurativa and cutaneous Crohn's disease. *Histopathology* 1993, 23:111–115
  41. ROY MK, APPLETON MA, DELICATA RJ, SHARMA AK, WILLIAMS GT, CAREY PD. Probable association between hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: Significance of epithelioid granuloma. *Br J Surg* 1997, 84:375–376
  42. BASSUKAS ID, HUNDEIKER M. Acne inversa (pyoderma fistulans sinifica) and smoking. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36:1029
  43. DANESE S, SANS M, FIOCCHI C. Inflammatory bowel disease: The role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004, 3:394–400
  44. SANDBORN WJ. Nicotine therapy for ulcerative colitis: A review of rationale, mechanisms, pharmacology, and clinical results. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:1161–1171
  45. KURZEN H, KUOKAWA I, JEMEC GB, EMTESTAM L, SELLHEYER K, GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ ET AL. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol* 2008, 17:455–456
  46. MALAGUARNERA M, PONTILLO T, PISTONE G, SUCCI L. Squamous-cell cancer in Verneuil's disease (hidradenitis suppurativa). *Lancet* 1996, 348:1449
  47. PÉREZ-DIAZ D, CALVO-SERRANO M, MÁRTINEZ-HIJOSA E, FUENMAYOR-VALERA L, MUÑOZ-JIMÉNEZ F, TURÉGANO-FUENTES F ET AL. Squamous cell carcinoma complicating perianal hidradenitis suppurativa. *Int J Colorectal* 1995, 10:225–228
  48. BOCCHINI SF, HABR-GAMA A, KISS DR, IMPERIALE AR, ARAUJO SE. Gluteal and perianal hidradenitis suppurativa: Surgical treatment by wide excision. *Dis Colon Rectum* 2003, 46:944–949
  49. FINLEY EM, RATZ JL. Treatment of hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser excision and second-intention healing. *J Am Acad Dermatol* 1996, 34:465–469
  50. LAPINS J, MARCUSSON JA, EMTESTAM L. Surgical treatment of chronic hidradenitis suppurativa: CO<sub>2</sub> laser stripping-secondary intention technique. *Br J Dermatol* 1994, 131:551–556
  51. GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ, PELEKANOU E, ANTONOPOULOU A, PETROPOULOU H, BAZIAKA F, KARAGIANNI V ET AL. An open-label phase II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2008, 158:567–572
  52. KOPYLOV U, MANTZARIS GJ, KATSANOS KH, REENAERS C, ELLUL P, RAHIER JF ET AL. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 33:349–357
  53. MEKES JR, BOS JD. Long-term efficacy of a single course of infliximab in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2008, 158:370–374
  54. MARTINEZ F, NOS P, BENLLOCH S, PONCE J. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: Response to treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2001, 7:323–326
  55. ROSI YL, LOWE L, KANG S. Treatment of hidradenitis suppurativa with infliximab in a patient with Crohn's disease. *J Dermatol Treat* 2005, 16:58–61
  56. CUSACK C, BUCKLEY C. Etanercept: Effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006, 154:726–729
  57. BARON S, TURCK D, LEPLAT C, MERLEV, GOWER-ROUSSEAU C, MARTI R ET AL. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: A population based case control study. *Gut* 2005, 54:357–363
  58. JONES G. Susceptibility to asthma and eczema from mucosal and epidermal expression of distinctive genes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007, 7:11–17
  59. ENKILDE K, MENNÉ T, JOHANSEN JD. Inflammatory bowel disease in relation to contact allergy: A patient-based study. *Scand J Gastroenterol* 2007, 42:572–576
  60. KITAGAKI H, ONO N, HAYAKAWA K, KITAZAWA T, WATANABE K, SHIOHARA T. Repeated elicitation of contact hypersensitivity in-

- duces a shift in cutaneous cytokine milieu from a T helper cell type 1 to a T helper cell type 2 profile. *J Immunol* 1997, 159:2484–2491
61. NIWA Y, SUMI H, AKAMATSU H. An association between ulcerative colitis and atopic dermatitis, diseases of impaired superficial barriers. *J Invest Dermatol* 2004, 123:999–1000
  62. D'ARIENZO A, MANGUSO F, SCARPA R, ASTARITA C, D'ARMIENTO FP, BENNATO R ET AL. Ulcerative colitis, seronegative spondyloarthropathies and allergic diseases: The search for a link. *Scand J Gastroenterol* 2002, 37:1156–1163
  63. TAÏEB A. Hypothesis: From epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis* 1999, 41:177–180
  64. INOUE S, MATSUMOTO T, IIDA M, MIZUNO M, KUROKI F, HOSHIKA K ET AL. Characterization of cytokine expression in the rectal mucosa of ulcerative colitis: Correlation with disease activity. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:2441–2446
  65. SAWA Y, OSHITANI N, ADACHI K, HIGUCHI K, MATSUMOTO T, ARAKAWA T. Comprehensive analysis of intestinal cytokine messenger RNA profile by real-time quantitative polymerase chain reaction in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Mol Med* 2003, 11:175–179
  66. MEE AS, BROWN D, JEWELL DP. Atopy in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1979, 14:743–746
  67. TRONCONE R, MERRETT TG, FERGUSON A. Prevalence of atopy is unrelated to presence of inflammatory bowel disease. *Clin Allergy* 1988, 18:111–117
  68. ROBSON K, PIETTE W. The presentation and differential diagnosis of cutaneous vascular occlusion syndromes. *Adv Dermatol* 1999, 15:153–182
  69. HARVELL JD, WILLIFORD PL, WHITE WL. Benign cutaneous Degos' disease: A case report with emphasis on histopathology as papules chronologically evolve. *Am J Dermatopathol* 2001, 23:116–123
  70. IEMOLI E, PICONI S, ARDIZZONE S, BIANCHI PORRO G, RAIMOND F. Erythroderma and toxic epidermal necrolysis caused by 5-aminosalicylic acid. *Inflamm Bowel Dis* 2006, 12:1007–1008
  71. GIBBON KL, BEWLEY AP, THOMAS K. Mesalazine-induced pustular drug eruption. *J Am Acad Dermatol* 2001, 45(Suppl 6):S220–S221
  72. KAWAGUCHI M, MITSUHASHI Y, KONDO S. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by salazosulapyridine in a patient with ulcerative colitis. *J Dermatol* 1999, 26:359–362
  73. FUENTE MJ, SABAT M, ROCA J, LAUZURICA R, FERNÁNDEZ-FIGUERAS MT, FERRÁNDIZ C. A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients. *Br J Dermatol* 2003, 149:1221–1226
  74. BOVENSCHEN HJ, TJIOE M, VERMAAT H, DE HOOP D, WITTEMAN BM, JANSSENS RW ET AL. Induction of eruptive benign melanocytic naevi by immune suppressive agents, including biologicals. *Br J Dermatol* 2006, 154:880–884
  75. MASUNAGA Y, OHNO K, OGAWA R, HASHIGUCHI M, ECHIZEN H, OGATA H. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother* 2007, 41:21–28
  76. KWON JH, FARRELL RJ. The risk of lymphoma in the treatment of inflammatory bowel disease with immunosuppressive agents. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005, 56:169–178
  77. ULRICH C, STOCKFLETH E. Azathioprine, UV light, and skin cancer in organ transplant patients – do we have an answer? *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22:1027–1029
  78. FRASER AG, ORCHARD TR, ROBINSON EM, JEWELL DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2002, 16:1225–1232
  79. AUSTIN AS, SPILLER RC. Inflammatory bowel disease, azathioprine and skin cancer: Case report and literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001, 13:193–194
  80. BASSUKAS ID, GAITANIS G, TSIANOS E. Azathioprine: An explanation for the risk of skin SCC among patients with Crohn's disease? *Ann Rheum Dis* 2009, 68:eLetter
  81. PERRETT CM, WALKER SL, O'DONOVAN P, WARWICK J, HARWOOD CA, KARRAN P ET AL. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol* 2008, 159:198–204
  82. O'DONOVAN P, PERRETT CM, ZHANG X, MONTANER B, XU YZ, HARWOOD CA ET AL. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005, 309:1871–1874
  83. ZHANG X, JEFFS G, REN X, O'DONOVAN P, MONTANER B, PERRETT CM ET AL. Novel DNA lesions generated by the interaction between therapeutic thiopurines and UVA light. *DNA Repair (Amst)* 2007, 6:344–354
  84. HARWOOD CA, ATTARD NR, O'DONOVAN P, CHAMBERS P, PERRETT CM, PROBY CM ET AL. PTCH mutations in basal cell carcinomas from azathioprine-treated organ transplant recipients. *Br J Cancer* 2008, 99:1276–1284
  85. HOJO M, MORIMOTO T, MALUCCIO M, ASANO T, MORIMOTO K, LAGMAN M ET AL. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999, 397:530–534
  86. EUVRARD S, ULRICH C, LEFRANCOIS N. Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: Focus on rapamycin. *Dermatol Surg* 2004, 30:628–633
  87. DE FONCLARE AL, KHOSROTEHRANI K, ARACTINGI S, DURIEZ P, COSNES J, BEAUGERIE L. Erythema nodosum-like eruption as a manifestation of azathioprine hypersensitivity in patients with inflammatory bowel disease. *Arch Dermatol* 2007, 143:744–748
  88. 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
  89. LAVAUD F, ABDELLI N, THIEFIN G. Successful desensitization for azathioprine skin rash in a patient with severe Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1997, 42:823
  90. PASSARINI B, INFUSINO SD, BARBIERI E, VAROTTI E, GIONCHETTI P, RIZZELLO F ET AL. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel diseases: Eight cases of psoriasis induced by anti-tumor-necrosis-factor antibody therapy. *Dermatology* 2007, 215:295–300
  91. ANGELUCCI E, COCCO A, VISCIDO A, VERNIA P, CAPRILLI R. Another paradox in Crohn's disease: New onset of psoriasis in a patient receiving tumor necrosis factor-alpha antagonist. *Inflamm Bowel Dis* 2007, 13:1059–1061
  92. KOSMIDOU M, GAITANIS G, NOMIKOS K, ZIOGA A, KATSANOS K,

- BASSUKAS ID ET AL. Severe rosacea in a patient on infliximab for ulcerative colitis: Pathophysiological considerations. *Acta Derm Venereol* 2009, 89:522–523
93. NAMAZI MR. Cetirizine and allopurinol as novel weapons against cellular autoimmune disorders. *Int Immunopharmacol* 2004, 4:349–353
94. RAITHEL M, WINTERKAMP S, WEIDENHILLER M, MÜLLER S, HAHN EG. Combination therapy using fexofenadine, disodium cromoglycate, and a hypoallergenic amino acid-based formula induced remission in a patient with steroid-dependent, chronically active ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2007, 22:833–839
95. FALAGAS ME, GORBACH SL. Clindamycin and metronidazole. *Med Clin North Am* 1995, 79:845–867
96. PASSIER JL, SRIVASTAVA N, VAN PUIJENBROEK EP. Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease. *Neth J Med* 2006, 64:52–54
97. REDDY D, SIEGEL CA, SANDS BE, KANE S. Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:1569–1573
98. GODFREY KM, JAMES MP. Treatment of severe acne with isotretinoin in patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol* 1990, 123:653–655
99. ROSEN T, UNKEFER RP. Treatment of pyoderma faciale with isotretinoin in a patient with ulcerative colitis. *Cutis* 1999, 64:107–109
100. JASIM ZF, MCKENNA KE. Vitamin B12 and folate deficiency anaemia associated with isotretinoin treatment for acne. *Clin Exp Dermatol* 2006, 31:599
101. FREIMAN A, BRASSARD A. Pyoderma gangrenosum associated with isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2006, 55(Suppl 5):S107–S108
102. MCCARTHY CJ, NORTON M, O'MORAIN C. Hepatic haemangiosarcoma in a patient with psoriasis and Crohn's disease. *Ir J Med Sci* 1992, 161:679–680
103. BUCHAN P, ECKHOFF C, CARON D, NAU H, SHROOT B, SCHAEFER H. Repeated topical administration of all-trans-retinoic acid and plasma levels of retinoic acids in humans. *J Am Acad Dermatol* 1994, 30:428–434
104. QUERINGS K, GIRNDT M, GEISEL J, GEORGT, TILGEN W, REICHRATH J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:526–529
105. KUWABARA A, TANAKA K, TSUGAWA N, NAKASE H, TSUJI H, SHIDE K ET AL. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int* 2009, 20:935–942
106. LESLIE WD, MILLER N, ROGALA L, BERNSTEIN CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: The Manitoba IBD cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008, 103:1451–1459
107. LIPWORTH L, BENDER TJ, ROSSI M, BOSETTI C, NEGRI E, TALAMI-NI R ET AL. Dietary vitamin D intake and cancers of the colon and rectum: a case-control study in Italy. *Nutr Cancer* 2009, 61:70–75
108. HUNCHAREK M, MUSCAT J, KUPELNICK B. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: A meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. *Nutr Cancer* 2009, 61:47–69
109. VIETH R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999, 69:842–856
110. HOLICK MF. Sunlight "D"ilemma: Risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *Lancet* 2001, 357:4–6
111. O'REILLY DJ, PLEAT JM, RICHARDS AM. Treatment of hidradenitis suppurativa with botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg* 2005, 116:1575–1576
112. MADALIŃSKI MH. Botulinum toxin for the treatment of secondary chronic anal fissure. *Tech Coloproctol* 2003, 7:85–88
113. ΜΑΥΡΙΔΟΥ ΚΑ, ΜΠΑΣΟΥΚΑΣ ΙΔ. Τατουάζ – από το κοινωνικό περιθώριο στη γονιδιακή Ιατρική. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2011, 28:583–595
114. ROLLISON DE, HELZLSOUER KJ, PINNEY SM. Personal hair dye use and cancer: A systematic literature review and evaluation of exposure assessment in studies published since 1992. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2006, 9:413–439
115. KATSANOS KH, TSIANOS EV. Piercing and Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2011, 5:502–503
116. HÖNIG JF, BRINK U, KORABIOWSKA M. Severe granulomatous allergic tissue reactions after hyaluronic acid injections in the treatment of facial lines and its surgical corrections. *J Craniofac Surg* 2003, 14:197–200
117. CHRISTENSEN L. Normal and pathologic tissue reactions to soft tissue gel fillers. *Dermatol Surg* 2007, 33(Suppl 2):168–175
118. ALIJOTAS-REIG J, GARCIA-GIMENEZ V. Delayed immune-mediated adverse effects relates to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: Clinical findings, long-term follow-up and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008, 22:150–161
119. BECKER-WEGERICH P. New indications for hyaluronic acid of the NASHA-gel-generation – highlights from aesthetical dermatology in clinical daily routine. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008, 6(Suppl 3):S3–S20
120. LOMER MC, HUTCHINSON C, VOLKERT S, GREENFIELD SM, CATERALL A, THOMPSON RP ET AL. Dietary sources of inorganic microparticles and their intake in healthy subjects and patients with Crohn's disease. *Br J Nutr* 2004, 92:947–955

*Corresponding author:*

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