



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

**PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA**

**ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS  
DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII) EN EL  
PRINCIPADO DE ASTURIAS**

YOLANDA HIDALGO GARCÍA



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

**PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA**

**ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS  
DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII) EN EL  
PRINCIPADO DE ASTURIAS**

YOLANDA HIDALGO GARCÍA



## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII) EN EL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Inglés: STUDY OF THE PREVALENCE OF CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD) IN ASTURIAS
2.- Autor	
Nombre: YOLANDA HIDALGO GARCÍA	-
Programa de Doctorado: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA	
Órgano responsable: DEPARTAMENTO DE MEDICINA	

### RESUMEN (en español)

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un término general que se aplica a un grupo de enfermedades crónicas de etiología desconocida que afectan al tubo digestivo, evolucionan de modo recurrente, con brotes y remisiones y pueden presentar diversas complicaciones y manifestaciones extradigestivas. La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son las dos formas principales de EII. Ambas presentan una distinta patogenia, sintomatología, perfil inflamatorio y localización intestinal, estando asociadas con un gran número de manifestaciones extraintestinales. Dentro de éstas, las manifestaciones dermatológicas se encuentran entre las más frecuentes, aunque con una incidencia muy variable entre las diferentes series. El propósito de este estudio consistió en determinar la prevalencia de las manifestaciones cutáneas (MC) en una elevada cohorte de EII en el Principado de Asturias, España.

Se determinaron las MC en una serie de 232 pacientes, con diagnóstico confirmado de EII por el Servicio de Digestivo del Área Sanitaria IV del Principado de Asturias.

Además, se investigó si existían diferencias entre los pacientes con CU y con EC; y si existía relación con diversos factores como la edad, el sexo, el consumo de tabaco, la ingesta de alcohol, la parte del intestino afecta, el tiempo de evolución de la EII o su actividad. Se comparó la prevalencia de los antecedentes familiares y personales de psoriasis, atopia y EII entre los pacientes con EC respecto a los pacientes con CU.

En el estudio se observó una frecuencia muy alta de MC en pacientes con EII del Área Sanitaria estudiada. Se determinaron 53 manifestaciones cutáneas diferentes, siendo las más frecuentes: los eczemas, las fisuras/fístulas perianales, el psoriasis, las alteraciones del pelo y uñas, el eritema nudoso, las erupciones acneiformes por fármacos y el prurito sine materia. Las dermatosis reactivas fueron: el eritema nudoso, las aftas orales, la erupción vesículo-pustulosa y el síndrome de dermatosis-artritis. También se observó: a) los antecedentes familiares de EII fueron más frecuentes entre los pacientes con EC que entre los pacientes con CU; b) el tipo de manifestaciones dermatológicas no presentó variaciones en función del tiempo de evolución de la EII; c) se observó relación entre la localización intestinal de la EII y el desarrollo de algunas patologías dermatológicas; d) se identificó una mayor frecuencia de eritema nudoso y alteración



del pelo y uñas en el sexo femenino y e) se determinó una relación entre el hábito tabáquico y el desarrollo de acropaquias.

La prevalencia de las MC en los pacientes con EII de nuestro estudio, representa una de las más altas descritas hasta el momento. La frecuencia de estas patologías cutáneas difiere entre los pacientes con EC y CU, un aspecto que es importante conocer para realizar un diagnóstico adecuado de la EII y de sus complicaciones. Hay que considerar que dicha frecuencia ha sido siempre más alta en los estudios que fueron realizados por dermatólogos, respecto a los estudios realizados por especialistas en enfermedades digestivas aunque su prevalencia ha sido alta en todos ellos.

La identificación de las MC de la EII es de suma importancia para sospechar el diagnóstico de la enfermedad de fondo, con la finalidad de establecer un diagnóstico y tratamiento oportuno. Enfermedades cutáneas como el psoriasis o el eritema nudoso no son infrecuentes y ponen a prueba la capacidad del clínico para reconocer patologías e instaurar tratamientos adecuados. En base a las observaciones de nuestro estudio se puede decir que sería importante y deseable, con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes, la colaboración interdisciplinaria, de modo rutinario, para el seguimiento de estos complejos pacientes.

### RESUMEN (en Inglés)

Inflammatory bowel disease (IBD) is a general term applied to a group of chronic diseases of unknown etiology affecting the gastrointestinal tract, with recurrence, outbrakes and remissions. It can have various complications and extraintestinal manifestations. Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are the two major forms of IBD. Both have a different pathogenesis, symptoms, and intestinal composition although both are associated with a large number of extraintestinal manifestations. Among them, skin manifestations are common, although incidence varies among different reseaches. The purpose of this study was to determine the prevalence of cutaneous manifestations (CM) in a large cohort of IBD in Asturias, Spain.

MC were determined in a serie of 232 patients with confirmed diagnosis of IBD at the Digestive Department of IV Area of Asturias.

Furthermore, we investigated whether there were differences between EC and UC patients, whether or not there are factors as: age, sex, snuff consumption, alcohol intake, the affected part of the bowel, the duration of IBD and the localization and activity of the disease. In addition, we compared the prevalence of family and personality history of psoriasis, atopy and IBD among patients with CD compared to UC patients.



The study found a high frequency of CM in IBD patients of the Health Area. Fifty three types of CM were identified, the most common were: eczema, fissures/perianal fistulae, psoriasis, hair and nail disorders, erythema nodosum, acneiform drug eruptions and pruritus sine materia. Reactive dermatoses were: erythema nodosum, oral aphthae, vesico-bullous rash and dermatosis-arthritis syndrome. It was also observed: a) family history of IBD were more common among patients with CD than among patients with UC, b) the type of dermatologic manifestations presented by patients with IBD was unchanged with time of evolution of the bowel disease, c) it was observed the relationship between intestinal location of IBD and the development of some dermatological diseases, d) it was observed a higher frequency of erythema nodosum and alteration of hair and nails in females e) it has been determined a relationship between smoking and the development of clubbing.

The prevalence of CM in patients with IBD is one of the highest described so far. The frequency of these diseases differs between patients with CD and UC, an aspect that is important to know to make a proper diagnosis of IBD and its complications. Consider that this frequency was always higher in studies that were conducted by dermatologist, compared to studies conducted by specialists in digestive diseases, although its prevalence has been high in all of them.

The identification of the CM of IBD is very important to suspect the diagnosis of the underlying condition, in order to establish a diagnosis and treatment. Skin diseases such as psoriasis and erythema nodosum are not uncommon and test the clinician's ability to recognize conditions and establish appropriate treatments. Based on the observations of this study, it can be said that it would be important and desirable in order to improve the quality of life of these patients, an interdisciplinary collaboration routinely to monitor these patients.

## AGRADECIMIENTOS

- En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis, el Prof. Dr. D. Narciso Pérez Oliva y al Prof. Dr. D. Francisco Vázquez López, por sus consejos, aportaciones, inacabable paciencia y apoyo inestimable y continuo a lo largo de toda la realización de este estudio y por haberme iniciado y enseñado los fundamentos de la Dermatología, que me permiten continuar en el inacabable camino del aprendizaje.
- Agradecer y recordar, al Dr. D. José Luis Sánchez Lombraña, fallecido ya hace algo más de diez años, sin cuyo trabajo constante al frente de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del HUCA, y su capacidad desinteresada de cooperación con otros Servicios, entre ellos el de Dermatología, no hubiese sido posible este estudio.
- A los médicos adjuntos del Servicio de Dermatología del HUCA, por todo lo que me ensañaron y especialmente a la Dra. Cristina Raya, por su amistad y por su ánimo para concluir este trabajo.
- A los residentes con los que coincidí en mi etapa de formación, por todas las cosas que compartimos, buenas y malas, y por su amistad sincera, especialmente a Marcos, Manjón y María.
- A mis padres y hermanos, por todo.
- A Javi, Irene y Laura, por el tiempo robado.

## **ABREVIATURAS**

**ADN:** ácido desoxirribonucleico

**AF:** antecedentes familiares

**AINES:** antiinflamatorios no esteroideos

**AP:** antecedentes personales

**ARN:** ácido ribonucleico

**ARNm:** ácido ribonucleico mensajero

**5-ASA:** ácido 5 aminosalicílico

**C:** enfermedad cólica

**CARD15:** dominio de reclutamiento de la caspasa-15

**CI:** colitis izquierda

**CU:** colitis ulcerosa

**DA:** dermatitis atópica

**EA:** espondilitis anquilosante

**EC:** enfermedad de Crohn

**EEM:** eritema exudativo multiforme

**EGY:** enfermedad gastroduodeno-yeyunal

**EII:** enfermedad inflamatoria intestinal

**EVP:** erupción vesículo-pustulosa

**FDA:** administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos

**FN- $\kappa\beta$ :** factor de necrosis- kappa beta

**HLA:** antígeno leucocitario humano

**HLA-DR2:** Antígeno humano de respuesta inmune D-relacionado codificado por el locus D del cromosoma 6 y que se encuentra sobre las células linfoides

**Hb:** hemoglobina

**HUCA:** Hospital Universitario Central de Asturias

**IBD2:** gen 2 de la enfermedad inflamatoria intestinal

**IBD3:** gen 3 de la enfermedad inflamatoria intestinal

**IC:** intervalo de confianza

**IECAs:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

**IFD:** inmunofluorescencia directa

**IFN:** interferón

**Ig:** inmunoglobina

**IgA:** inmunoglobina A

**IL:** interleucina

**JAK quinazas:** tirosin quinazas no específicas pertenecientes a las enzimas asociadas a receptores de citoquinas

**LEA:** liquen escleroatrófico

**MICA:** complejo mayor de histocompatibilidad de clase I de la cadena relacionada con el gen A

**MMPs:** metaloproteinasas de la matriz extracelular

**N:** número de casos

**NOD2:** dominio de unión a nucleótidos

**OR:** odds ratio (disparidad)

**P:** pancolitis

**p-ANCAs:** anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos

**PAS:** técnica utilizada para la detección de glicoconjugados y glicanos en secciones de parafina.

**PGE-2:** dinoprostona

**PGF-2:** prostaglandina F2

**PU:** proctitis ulcerosa

**R:** rectosigmoiditis

**SAPHO:** sinovitis-acné-pustulosis-hiperostosis-osteítis

**SDA:** síndrome dermatosis-artritis

**Th-1:** linfocitos T colaboradores-1

**TLR:** receptores tipo-Toll

**TNF:** factor de necrosis tumoral

**VHB:** virus de la hepatitis B

**VHC:** virus de la hepatitis C

**VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana

**%:** porcentaje

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
1.1. Definición.....	3
1.2. Epidemiología.....	3
1.3. Anatomía patológica.....	5
1.4. Etiopatogenia.....	7
1.4.1. Factores genéticos.....	7
1.4.2. Factores ambientales.....	8
1.4.3. Factores infecciosos.....	9
1.4.4. Factores inmunológicos.....	9
1.4.5. Factores psicológicos.....	12
1.5. Clínica.....	13
1.6. Complicaciones.....	14
1.7. Diagnóstico.....	19
1.8. Índices de actividad de la EII.....	20
1.9. Tratamiento.....	23
1.10. Coste sanitario.....	30
1.11. Manifestaciones extraintestinales de la EII.....	30
1.11.1. Manifestaciones extraintestinales no cutáneas.....	31
1.11.2. Manifestaciones extraintestinales cutáneas.....	34
1.11.2.1. Manifestaciones cutáneas específicas.....	37
1.11.2.2. Manifestaciones cutáneas reactivas.....	41
1.11.2.3. Manifestaciones cutáneas asociadas.....	55

1.11.2.4. Manifestaciones cutáneas secundarias a malabsorción ..	85
1.11.2.5. Manifestaciones cutáneas secundarias al tratamiento ....	89
1.11.2.6. Otras asociaciones .....	89
1.11.2.7. Complicaciones de ileostomía y colostomía .....	90
1.11.2.8. Cáncer cutáneo como complicación de EII.....	90
1.11.3. Otros procesos dermatológicos encontrados en este estudio	91
<b>2. Objetivos .....</b>	<b>99</b>
<b>3. Pacientes y métodos .....</b>	<b>103</b>
3.1. Características generales del estudio.....	105
3.2. Selección de pacientes. Criterios de inclusión y exclusión.....	105
3.2.1. Criterios de inclusión .....	106
3.2.2. Criterios de exclusión .....	107
3.3. Protocolo de estudio.....	108
3.3.1. Filiación y datos del paciente .....	108
3.3.2. Tiempo de evolución .....	108
3.3.3. Otros datos epidemiológicos .....	109
3.3.4. Protocolo de la EII .....	109
3.3.5. Protocolo de valoración de las manifestaciones cutáneas .....	114
3.3.6. Manifestaciones extraintestinales no cutáneas .....	116
3.4. Análisis estadístico .....	117

<b>4. Resultados .....</b>	<b>119</b>
4.1. Características de los pacientes .....	121
4.1.1. Características del conjunto de pacientes con EII .....	121
4.1.2. Comparación de las características de los dos subgrupos: EC y CU .....	125
4.2. Frecuencia de las manifestaciones cutáneas en los pacientes con EII .....	136
4.2.1. Manifestaciones cutáneas del grupo total de pacientes con EII .	136
4.2.2. Comparación de las frecuencias de las manifestaciones cutáneas en cada uno de los subtipos EC y CU .....	140
4.3. Relación de la frecuencia de las manifestaciones cutáneas con diversas variables clínicas valoradas en el estudio.....	143
4.3.1. Manifestaciones cutáneas de la EII y actividad intestinal .....	143
4.3.2. Manifestaciones cutáneas de la EII y tiempo de evolución.....	147
4.3.3. Manifestaciones cutáneas de la EII y sexo de los pacientes .....	147
4.3.4. Manifestaciones extraintestinales de la EII y edad de los pacientes .....	149
4.3.5. Manifestaciones cutáneas de la EII y abuso del alcohol.....	150
4.3.6. Manifestaciones cutáneas de la EII y tabaquismo .....	151
4.4. Relación de las manifestaciones cutáneas de la EII con la localización intestinal de la enfermedad.....	152
4.5. Imágenes clínicas observadas en nuestros pacientes.....	157

<b>5. Discusión</b> .....	<b>175</b>
5.1. Eczemas.....	180
5.2. Enfermedad perianal .....	182
5.3. Psoriasis .....	184
5.4. Alteración de pelo y uñas .....	186
5.5. Eritema nudoso.....	186
5.6. Erupciones acneiformes por fármacos .....	188
5.7. Prurito sine materia.....	188
5.8. Infecciones.....	189
5.9. Acropaquias.....	191
5.10. Rosácea y acné .....	192
5.11. Glositis y aftas orales.....	194
5.12. Eritema exudativo multiforme .....	195
5.13 Urticaria crónica.....	196
5.14. Síndrome de dermatosis-artritis y erupción vesículo-pustulosa.....	196
5.15. Eritema palmar .....	197
5.16. Perniosis .....	197
5. 17. Prúrigo nodular .....	198
5.18. Hiperpigmentación.....	199
5.19. Pioderma gangrenoso .....	200
5.20. Crohn metastásico.....	202
5.21. Vasculitis necrotizante .....	202
5.22. Granuloma anular .....	203
5.23. Hidradenitis supurativa .....	203

5.24. Liquen escleroatrófico.....	204
5.25. Otras manifestaciones dermatológicas observadas en nuestro estudio .....	205
5.26. Manifestaciones dermatológicas no observadas en este estudio .....	206
<b>6. Conclusiones .....</b>	<b>215</b>
<b>7. Anexos .....</b>	<b>219</b>
<b>8. Bibliografía .....</b>	<b>225</b>

# **1. INTRODUCCIÓN**



## **1.1. DEFINICIÓN**

La enfermedad inflamatoria intestinal [1] es un término general que se aplica a un grupo de enfermedades crónicas de etiología desconocida que afectan al tubo digestivo, evolucionan de modo recurrente, con brotes y remisiones y pueden presentar diversas complicaciones y manifestaciones extradigestivas. La EII puede dividirse en la mayoría de los casos en dos grupos principales: la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn [2]. Cuando la EC afecta al intestino delgado también recibe el nombre de enteritis regional. Un cuadro similar puede afectar al colon, bien de forma aislada, bien asociado a una afectación del intestino delgado. En la mayoría de los casos esta forma de colitis puede distinguirse clínica y anatomopatológicamente de la CU y también se conoce como EC de colon. El término colitis granulomatosa es menos exacto, ya que sólo una parte de los casos tienen granulomas no caseificantes [2-3].

## **1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

La epidemiología y etiología de la CU y de la EC tienen muchas características comunes, por lo que se tratarán en conjunto.

La incidencia y prevalencia de las dos enfermedades difieren ligeramente, siendo más frecuente la CU. La máxima incidencia de ambas enfermedades tiene lugar entre los 15 y 35 años. La CU tiene una distribución bimodal, con una incidencia máxima a los 20-40 años y a los 60-80 años.

La incidencia de la EII en Europa occidental es dos veces mayor que en Europa del Este, mientras que la incidencia más alta de EII en el mundo se encuentra en las Islas Feroe [4]. Ésta ha ido aumentando en los últimos 40 años, estabilizándose en la última década [5-8]. Este rápido incremento apoyaría el importante papel de los factores ambientales en la etiopatogenia de la EII [9].

En España, la incidencia de EC se sitúa en torno a 5,5-9,03 casos en 100.000 habitantes por año mientras que la de la CU oscila entre 5,2-12,5 casos cada 100.000 habitantes por año [10-13]. En zonas urbanas la incidencia es mayor [14]. Datos recientes sugieren que la incidencia de la CU y la EC están alcanzando niveles similares a los del norte de Europa [15].

En Asturias se ha calculado una incidencia para la CU de 9,52 casos cada 100.000 habitantes al año, con una prevalencia de 109,96 casos cada 100.000 habitantes. Para la EC se ha calculado una incidencia de 5,95 casos en 100.000 habitantes al año, con una prevalencia de 87,45 casos en 100.000 habitantes [16-17].

En el Área Sanitaria IV de Asturias, con una población de 312.324 habitantes, los datos son similares, con una incidencia para la CU de 9,1 casos en 100.000 habitantes al año y de 7,5 casos en 100.000 habitantes al año para la EC. Estos datos sitúan a Asturias entre las zonas mundiales de más alta incidencia, similares a las observadas en el Norte de Europa [18].

Se ha observado incidencia familiar, calculándose que del 2 al 5% de las personas con EC o CU tienen uno o más familiares afectados. Sin embargo, no existe especificidad para una determinada forma de EII dentro de una familia. Así, entre los familiares de pacientes con EC el riesgo de padecer CU es 8-10 veces más elevado que en la población general, y el de padecer EC es 13 veces superior al de la población general. Se han obtenido datos similares en los pacientes con CU. Estos agrupamientos epidemiológicos sugieren influencias genéticas y ambientales en el desarrollo de estas enfermedades [2-3].

### **1.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA**

La EC es una patología caracterizada por la afectación segmentaria del intestino, que se aprecia engrosado y rígido, y por la afectación transmural afectando incluso el mesenterio y los ganglios linfáticos regionales. Se observa infiltración crónica y fibrosis, granulomas no caseificantes similares a los de la sarcoidosis en el 50% de los casos, dilatación o esclerosis de los vasos linfáticos y acúmulos linfoides que pueden formar centros germinales. Con frecuencia hay fisuras estrechas que en los casos crónicos pueden penetrar profundamente y provocar trayectos fistulosos; también pueden formarse pseudopólipos. En contraste con la CU la destrucción de la mucosa es menos importante, no hay disminución de elementos caliciformes, no suele haber

distorsión del patrón mucoso aunque pueden formarse abscesos en las criptas [2-3].

En la CU existe una reacción inflamatoria que afecta de modo primario a la mucosa del colon. Macroscópicamente, en la fase activa, el colon está hiperémico, granular y friable, con formación de úlceras que sangran con facilidad y confluyen formando áreas de extensión variable completamente denudadas. La inflamación es uniforme y continua. El recto se encuentra afectado en el 95% de los casos y la inflamación se extiende en sentido proximal de forma continua una distancia variable según la severidad de los casos. Cuando existe afectación de la totalidad del colon puede producirse una afectación del íleon terminal, aproximadamente en un 10% de los casos, lo que se denomina ileitis por reflujo. La infiltración de las criptas por neutrófilos acaba produciendo abscesos crípticos, que son característicos pero no específicos. Estos abscesos producen ulceraciones que se extienden a la *muscularis mucosa*, y aparecen rodeados de un prominente infiltrado inflamatorio en la mucosa. En ocasiones puede destruirse la práctica totalidad de la mucosa, quedando islotes residuales de mucosa hiperémica, que protruyen hacia la luz, produciendo los “pseudopólipos inflamatorios”. Las capas más profundas a la submucosa no suelen encontrarse afectadas. La regeneración del epitelio es desordenada, con reducción de células caliciformes productoras de moco y distorsión de la arquitectura mucosa por ramificación de las criptas y pérdida del paralelismo habitual. Los episodios repetidos de inflamación llevan a la fibrosis del colon, con pérdida de las haustras, acortamiento del colon y atrofia de la mucosa [2-3].

En un 10-20% de los casos es imposible diferenciar entre las dos entidades, por lo que en estos casos se habla de colitis indeterminada [2-3].

#### **1.4. ETIOPATOGENIA**

Las causas de la EC y del CU siguen siendo desconocidas, aunque algunas de sus características sugieren varios campos de posible importancia etiológica. Entre ellos se encuentran factores genéticos, ambientales, infecciosos, inmunológicos y psicológicos.

##### **1.4.1. FACTORES GENÉTICOS**

En las últimas décadas se han estado acumulando datos que aumentaban las sospechas sobre la naturaleza genética de la EII. Una de las más conocidas se refería al aumento de la incidencia y prevalencia en determinadas etnias [19]. Por otra parte, una mayor incidencia de EC en gemelos monocigotos sugiere poderosamente la existencia de un componente genético lo que ha estimulado los esfuerzos por identificar un gen de susceptibilidad [2-3]. Se han implicado múltiples regiones genómicas de interés, identificándose el gen NOD2, actualmente denominado CARD15, localizado en el brazo largo del cromosoma 16 (16q), como gen de susceptibilidad para la EC. De hecho, se han establecido 3 mutaciones en dicho gen, conocidas como R702W, G908R, 1007fs [20-22].

También se ha identificado el gen denominado IBD2, en el brazo largo del cromosoma 12, más implicado en el desarrollo de CU. Este gen se encuentra adyacente al complejo mayor de histocompatibilidad [23-24].

El polimorfismo de la cadena transmembrana MICA-TM, relacionada con las moléculas de histocompatibilidad de clase I también se ha relacionado con la severidad de la enfermedad. Así, la forma MICA-A5.1 podría proteger frente al desarrollo de formas extensas de la enfermedad, mientras que la MICA-A5 favorecería estas formas extensas en la CU. Estudios de ligadura genética han implicado fuertemente genes de susceptibilidad para la EII, que estarían localizados en los cromosomas 3p, 3q, 6p21, 14q y 19p [23-24].

#### **1.4.2. FACTORES AMBIENTALES**

El tabaco es el factor ambiental que más claramente se ha relacionado con el desarrollo de EII. Aunque la EC es más frecuente y presenta mayor actividad en fumadores, la CU aparece más frecuentemente en exfumadores [25]. De hecho, el tabaco parece ejercer un papel protector sobre el desarrollo de CU [26] siendo utilizada la nicotina como coadyuvante en el tratamiento de los enfermos [27].

También se ha observado un mayor riesgo de desarrollo de EII entre fumadores pasivos [28]. Este riesgo es mayor para el desarrollo de EC [29-30].

Se ha observado un mayor riesgo de complicaciones dermatológicas en fumadores que en no fumadores, concretamente de eritema nudoso y pioderma gangrenoso [31]; también se ha observado un aumento en el riesgo de aparición de fisuras y fístulas en personas fumadoras [32].

### **1.4.3. FACTORES INFECCIOSOS**

La naturaleza inflamatoria crónica de estas enfermedades ha estimulado la búsqueda de una posible etiología infecciosa. Distintos patógenos han sido asociados con el desarrollo de EII, tanto en pacientes como en modelos animales [33-34].

### **1.4.4. FACTORES INMUNOLÓGICOS**

La teoría de que puede existir un mecanismo inmunitario implicado en la EII se basa en el concepto de que las manifestaciones extraintestinales que pueden acompañar a estas enfermedades, del tipo de artritis o pericolangitis, son fenómenos autoinmunitarios y que los agentes terapéuticos como los corticoides o la azatioprina ejercen sus efectos a través de mecanismos de inmunosupresión. Se sugiere que en la EII existe una pérdida de tolerancia a los antígenos habituales del intestino, es decir, un fallo en la actividad supresora de los linfocitos intraepiteliales o un aumento en la actividad

estimuladora sobre las células plasmáticas productoras de IgG. Esto podrían deberse a la entrada masiva y persistente de múltiples antígenos desde el medio intestinal, que obligaría a adoptar una respuesta inmune inapropiada y prolongada, con la consiguiente lesión de los tejidos, bien la acción de un patógeno específico inicial, que luego desaparecería o quedaría enmascarado por los demás antígenos invasores, o bien una alteración de la permeabilidad intestinal, quizá por un defecto constitucional en la síntesis de glucoproteínas estructurales del moco [2-3].

Se observa una hiperactividad de los linfocitos T-helper (Th-1) que generarían respuestas antigénicas contra bacterias intestinales en individuos genéticamente susceptibles [35]. Se han detectado anticuerpos circulantes anticitoplasma de neutrófilo con patrón perinuclear (p-ANCA) en pacientes con EII en porcentajes muy variables sin que se relacione con la actividad de la enfermedad. Se ha observado que una prevalencia de p-ANCA en los pacientes con CU del 8%, siendo excepcional en la EC (<1%). Su sensibilidad para el diagnóstico de EC o CU es muy baja, pero su especificidad es muy elevada [36]. Su significado está por esclarecer, aunque se supone que algún antígeno de la luz intestinal da origen a tales anticuerpos [3].

La sospecha inicial de que el interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) podría ser útil en el control de la fase activa de la CU no se ha confirmado en estudios randomizados [37].

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) juega un papel fundamental y central en la respuesta inflamatoria [38]. El TNF- $\alpha$  juega un papel de especial relevancia en la patogenia de la EC, introduciéndose con resultados satisfactorios para el control de la enfermedad fármacos bloqueantes como el infliximab en el control de la enfermedad [38]. La forma de TNF- $\alpha$  -308A parece relacionarse con una mayor producción del TNF, una reacción inflamatoria más intensa y un mayor riesgo para el desarrollo de artropatía y fístulas en los pacientes con EC [39]. Sin embargo, más de un tercio de los pacientes no responden a los medicamentos debido a la formación de anticuerpos. Para aumentar la eficacia del tratamiento, se están desarrollando nuevas alternativas [46].

La interleuquina 10 (IL-10), una citoquina que inhibe la presentación de antígenos, ha sido propuesta como una terapia biológica con potente actividad antiinflamatoria en la EII. Se han publicado muchos métodos diferentes para suministrar esta IL-10. Sin embargo, por el momento los resultados de estos tratamientos son desalentadores, ya sea por la falta de eficacia clínica o por la existencia de efectos secundarios [40-41]. Se ha determinado que altas dosis de IL-10 producen un aumento de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y neopterinina, agentes proinflamatorios, lo que podría ser la causa de esta falta de respuesta [42].

Las anomalías asociadas a la inmunidad celular consisten en anergia cutánea, disminución de las respuestas a varios estímulos mitógenos y reducción del número de linfocitos T periféricos. Como muchas de estas

alteraciones pueden volver a la normalidad cuando la enfermedad se encuentra en fase quiescente es probable que se trate de fenómenos secundarios de la enfermedad. En la mucosa de los pacientes con EII se han encontrado múltiples anomalías asociadas a la inmunidad mediada por células. Ninguno de los hallazgos ha sido específico de la CU ni de la EC [2-3].

#### **1.4.5. FACTORES PSICOLÓGICOS**

No es raro que la EII muestre brotes asociados a tensiones psicológicas. Se ha sugerido que los pacientes con EII tienen una personalidad característica que los hace susceptibles a las tensiones emocionales que a su vez desencadenan o exacerban sus síntomas. Sin embargo, un proceso inflamatorio crónico de causa desconocida, que afecta a las personas al inicio de sus vidas, produce a menudo un sentimiento de angustia, ansiedad y cierto grado de depresión. Estas reacciones son factores de indudable importancia que modifican la evolución de estas enfermedades y su respuesta al tratamiento [2-3].

## **1.5. CLÍNICA**

Las manifestaciones clínicas de la EII dependen en gran medida de la localización anatómica del proceso, de su fase evolutiva y de la presencia o ausencia de complicaciones locales o sistémicas.

La principal clínica de la CU son las diarreas sanguinolentas y el dolor abdominal. En ocasiones se acompaña de fiebre, anemia y pérdida de peso, que en algunos casos pueden ser tan intensas que oscurezcan el cuadro intestinal. Si la afectación es predominantemente rectal puede manifestarse como estreñimiento y tenesmo. La exploración abdominal puede ser más o menos dolorosa.

Las principales manifestaciones clínicas de la EC son la fiebre, el dolor abdominal, la diarrea a menudo sin sangre y la astenia generalizada. Pueden producirse graves complicaciones anorrectales como fisuras, fístulas y abscesos perirrectales, que en muchas ocasiones preceden el resto de la clínica. También puede producirse pérdida de peso, náuseas y vómitos. En los casos de afectación ileal se observa esteatorrea sin tenesmo rectal ni sangre en heces. Dada la afectación transmural, puede producirse la presencia de una masa abdominal palpable. El Crohn gastroduodenal y el esofágico son extremadamente raros. El primero puede simular un dolor péptico, mientras el segundo suele manifestarse con disfagia y excepcionalmente puede complicarse con fístulas traqueo-esofágicas [2-3].

## 1.6. COMPLICACIONES

La EI puede presentar complicaciones. Se han destacado las siguientes:

- Megacolon tóxico: ocurre con la misma frecuencia en la CU y en la EC, aunque en esta última suele ocurrir en los primeros 2 años de evolución de la enfermedad. Es una complicación grave caracterizada por un estado tóxico generalizado (fiebre, postración, dolor abdominal), asociado a dilatación radiológica del colon que puede manifestarse clínicamente como distensión abdominal [43-44]. La perforación aguda es la principal complicación del megacolon tóxico, que aumenta de forma importante la mortalidad de este proceso [43-44].

- Anemia: se presenta con frecuencia y sus causas son diversas: deficiencia de hierro secundaria a hemorragia gastrointestinal macro o microscópica; supresión de la actividad de la médula ósea en el paciente grave; deficiencia de vitamina B12 sobretodo en la enfermedad ileal extensa, después de la resección ileal o cuando existe sobrecrecimiento bacteriano importante en el intestino delgado; deficiencia de folato, producida sobretodo en enfermedad yeyunal extensa secundaria o secundaria al uso de sulfasalazina. Son frecuentes las deficiencias combinadas. También se ha descrito anemia hemolítica autoinmune, habitualmente Coombs-positivo en pacientes en tratamiento con sulfasalazina [43,45-46].

- Estenosis intestinal: puede llegar a obstrucción. La localización más frecuente es la enfermedad perianal. La estenosis es bastante bien tolerada, especialmente por los pacientes con heces semisólidas. Puede tratarse con dilataciones periódicas pero en algunos casos será necesario el tratamiento quirúrgico [43,47].

- Hemorragias y abscesos: la hemorragia intestinal oculta es muy frecuente en la EII, mientras que la hemorragia aguda es infrecuente [48]. Puede ser difícil de localizar y llegar a precisar tratamiento quirúrgico [49].

Los abscesos perianales son también una complicación frecuente que en la mayoría de los casos requerirá tratamiento quirúrgico [50].

- Litiasis biliar: aparece como consecuencia de la depleción de las sales biliares. Puede producirse cuando la enfermedad se localiza en el ileon distal o después de su resección, con la consiguiente incapacidad para reabsorber las sales biliares que normalmente entran en la circulación enterohepática [51-52].

- Osteoporosis y fracturas óseas: los pacientes con EII presentan con frecuencia enfermedad metabólica ósea, sobre todo si se ha requerido con anterioridad una resección del intestino delgado. La patogenia es multifactorial. La absorción de calcio y vitamina D, el hiperparatiroidismo debido al déficit de calcio y/o vitamina D, la alteración de los niveles de hormonas sexuales y el tratamiento con corticoides pueden contribuir a la aparición de la enfermedad metabólica ósea. Los corticoesteroides producen una inhibición directa de la

formación de hueso y una estimulación indirecta de la reabsorción del mismo como consecuencia de la inhibición del transporte intestinal activo de calcio y del aumento secundario en la secreción de paratohormona.

Un elevado número de pacientes con EC tienen niveles séricos bajos de 25-hidroxivitamina D y prácticamente la mitad de ellos presentan evidencia de enfermedad metabólica ósea en una densitometría. En la mayoría de estos casos los niveles séricos de calcio, fosfatos y la actividad de la fosfatasa alcalina son normales, por lo que estos parámetros no son útiles para valorar la existencia de enfermedad metabólica ósea. Además de la malabsorción, la disminución de la ingesta y la poca exposición solar contribuyen al déficit de vitamina D [53].

- Complicaciones vasculares: se han descrito trombosis venosas profundas, sobre todo en extremidades inferiores y tromboembolismos pulmonares [54-55], constituyendo una causa importante de mortalidad [56].

- Litiasis renal: son más frecuentes en pacientes con EII que en la población general [2-3]. El origen es multifactorial: pérdida excesiva de fluidos por los estomas, obstrucción de los uréteres por compresión o atrapamiento por una masa inflamatoria en el íleon distal, infecciones urinarias de repetición por fístulas enterovesicales e hiperoxaluria. La aparición de esta última y de cálculos de oxalato cálcico está en relación con la existencia de esteatorrea y de factores que aumentan la excreción urinaria de calcio, tales como los corticoides. La esteatorrea se presenta en pacientes con enfermedad ileal

extensa o tras la resección amplia del mismo. En estos casos existe un aumento de la absorción pasiva del oxalato procedente de la dieta por el colon normal. Esto se produce por el secuestro del calcio por los ácidos grasos malabsorbidos. En condiciones normales el oxalato forma una sal con el calcio y esta sal no es absorbida. Sin embargo, no todos los pacientes con hiperoxaluria presentarán litiasis renal de oxalato, por lo que se cree que han de intervenir otros factores en su formación.

También existe un aumento de la incidencia de los cálculos de ácido úrico, favorecida por las exacerbaciones de la enfermedad inflamatoria o la diarrea. Estos factores se combinan para aumentar la producción de ácido úrico y su eliminación urinaria. La existencia de acidosis metabólica y una orina acidótica reducen la solubilidad del ácido úrico y favorecen la formación de litiasis.

- Amiloidosis secundaria: Es una complicación tardía del 5% de las EC de larga evolución, que puede pasar fácilmente inadvertida [57-58]. Se comprueba su existencia en el 25% de las series necrópsicas, con afectación principalmente renal, hepática y esplénica. Se presenta con mayor frecuencia como síndrome nefrótico de aparición insidiosa [59]. En algunos pacientes se ha observado una respuesta favorable con colchicina, con una disminución rápida y marcada del grado de proteinuria. Aunque la amiloidosis sistémica es una complicación bien conocida de la EC, en la CU es mucho menos frecuente [60-61].

- Insuficiencia renal: se puede presentar ocasionalmente, en algunas ocasiones se trata de un efecto secundario de los salicilatos (5-ASA o sulfasalazina o es secundaria a amiloidosis [62]. También puede deberse a una depleción importante de fluidos sin una reposición adecuada, como puede aparecer en pacientes con diarrea persistente o con pérdidas de fluidos por fístulas enterocutáneas. En estos casos puede haber pérdidas de sodio y potasio concomitantes.

La hidronefrosis obstructiva es otra complicación de la EC cuando existe compresión del uréter o éste es englobado debido a la extensión retroperitoneal del proceso inflamatorio que se origina en el íleon distal o el colon derecho [2-3].

- Neoplasia intestinal: La EII de larga evolución predispone a la aparición de carcinoma intestinal, sobre todo en las áreas donde la enfermedad ha estado presente durante muchos años, tanto si afecta al intestino delgado como al colon [63-65]. El riesgo relativo de presentar adenocarcinoma de íleon es inferior en la EC que en la CU. No obstante, existen datos que sugieren que para la misma duración de la enfermedad y la misma extensión de la afectación colónica el riesgo relativo es similar en ambas enfermedades, cerca de 25 veces superior a la población general. Se realizan colonoscopias periódicas con toma de biopsia y tratamiento quirúrgico ante las displasias lo que contribuye a que la mortalidad secundaria al cáncer colorrectal sea menor de la esperada [56].

En estudios recientes se ha estimado que el tratamiento con sulfasalazina y los suplementos de ácido fólico tendrían un papel protector en el desarrollo de cáncer colorrectal en los pacientes con CU de larga evolución, aunque se necesitan estudios randomizados que corroboren estos estudios preliminares [65].

- Aumento de mortalidad: Se han realizado diversos estudios al respecto. En uno de ellos se encontró una disminución discreta en la esperanza de vida en los pacientes con EII, más marcada en pacientes jóvenes [66]. En otro estudio, sin embargo, se observó que globalmente los pacientes con CU no tienen una menor esperanza de vida. Sin embargo, los pacientes mayores de 50 años con colitis extensa al diagnóstico, presentan un riesgo incrementado de mortalidad en los primeros 2 años tras el diagnóstico, debido a las complicaciones postoperatorias y la comorbilidad fundamentalmente por tromboembolismos pulmonares y neumonías. Por el contrario, se observó una menor mortalidad de la esperada debida al cáncer colorrectal. Entre las mujeres se observó también un gran aumento de la mortalidad provocada fundamentalmente por enfermedades genitourinarias y suicidio [56].

## **1.7. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de confirmación se basa en una serie de pruebas complementarias que incluyen estudios de laboratorio, exploraciones radiológicas, exploraciones endoscópicas y el estudio histológico de muestras

de biopsia o de muestras quirúrgicas. La sigmoidoscopia/colonoscopia y los estudios radiológicos son las exploraciones más importantes para establecer el diagnóstico de EII. La colonoscopia combinada con la biopsia es la técnica más sensible para determinar si existe o no inflamación de la pared intestinal, y si los hallazgos histológicos pueden ser compatibles o no con el diagnóstico de CU/EC [2-3]. Recientemente se ha postulado la utilidad de la tomografía axial computerizada en el diagnóstico de la EII, especialmente para la detección de las lesiones estenóticas [67-68].

### **1.8. INDICES DE ACTIVIDAD DE LA EII**

Con el objeto de cuantificar la severidad de la EII en un momento determinado y en ausencia de un marcador clínico, bioquímico o morfológico específico, se han diseñado índices de actividad, que están constituidos por más de una variable de alguna de las categorías señaladas, que combinadas entre sí, aportan una mayor información que por separado [69]. Los índices de actividad determinan la gravedad de los brotes, evalúan el efecto de los distintos métodos terapéuticos utilizados para controlar el proceso inflamatorio y establecen un pronóstico de los pacientes [70]. Se diferencian índices cualitativos ordinales e índices numéricos cuantitativos. Los primeros son más sencillos y fáciles de calcular, por lo que son más utilizados en la práctica clínica diaria, pero presentan la desventaja de la escasa sensibilidad para valorar los pequeños cambios de mejoría o empeoramiento [1].

En la práctica diaria el índice de Truelove y Witts [71], diseñado en los años 50, sigue siendo uno de los más utilizados en la valoración de la CU. Contiene sólo variables clínicas y bioquímicas. Se han realizado modificaciones basándose en este índice, adjudicando a cada uno de los parámetros una puntuación que oscila entre 1 y 3 puntos (Tabla I). La suma de todos ellos permite determinar si la CU se encuentra en fase inactiva (9-10 puntos), brote leve (11-15 puntos), moderado (16-21 puntos) o grave (22-27 puntos) [1,72]:

**Tabla I:** Índice de Truelove-Witts modificado para la severidad de la CU.

VARIABLES	LEVE (1P)	MODERADA (2P)	GRAVE (3P)
SANGRE EN HECES	NO	+	++
DEPOSICIONES/DÍA	<4	4-6	>6
Hb MUJER (gr/l)	>12	10-12	<10
Hb HOMBRE (gr/l)	>14	10-14	<10
VSG	NORMAL	15-30	>30
LINFOCITOS X 1000 (nº/l)	<10	10-12	>13
ALBÚMINA (gr/l)	NORMAL	3-3'2	<3
POTASIO (mMol/l)	NORMAL	3-3'8	<3

Abreviaturas: CU- colitis ulcerosa, P- punto, Hb-Hemoglobina, VSG-velocidad de sedimentación globular, gr-gramos, l-litro, nº-número de linfocitos, mMol-milimoles

Harvey y Bradshaw desarrollaron un índice simple y sencillo para la valoración de la actividad de la EC [73]. Se valoran 5 apartados: estado general, dolor abdominal, nº de deposiciones/día, masa abdominal y complicaciones (tabla II). La suma de cada uno de los 5 parámetros permite determinar si la enfermedad se encuentra en una fase leve (0-5 puntos), moderada (6-10 puntos) o grave (>10 puntos):

**Tabla II:** Índice de Harvey para la severidad de la EC.

Punto	A	B	C	D	E
	Estado general	Dolor abdominal	Nº deposiciones / Día	Masa abdominal	ME
0	muy bien	no	normal	no	
1	peor	suave	3-4	dudosa	A, EN, PG, F, U, Af, FA, Ab
2	malo	moderado	5-6	definida	
3	muy malo	severo	7-8	definida y dolor	
4	terrible		>10		

Abreviaturas: EC-Enfermedad de Crohn, Nº-número, ME-manifestaciones extraintestinales, A-artralgia, EN-eritema nudoso, PG-pioderma gangrenoso, F-fístula, U-uveitis, Af-afatas orales, FA-fisura anal, Ab-absceso

Se han descritos marcadores biológicos de la actividad en la EII [74].

## 1.9.- TRATAMIENTO

Los objetivos primordiales del tratamiento son conseguir la remisión de los brotes y evitar las recidivas. El tratamiento se ha basado en la utilización de sulfasalazina y glucocorticoides. En las últimas décadas se han añadido otros fármacos como la azatioprina, ciclosporina o los antagonistas TNF [3, 69,75-78].

- Adalimumab: anticuerpo monoclonal anti-TNF introducido en el tratamiento de EI [79-80]. Se ha demostrado su eficacia en la prevención de la recurrencia post operatoria y en la curación de la mucosa en pacientes con EC [81-82]. También se ha demostrado su efectividad en pacientes con CU [83]. Como consecuencia de largos períodos de seguimiento, el número de efectos secundarios que pueden ser atribuidos al tratamiento con fármacos biológicos está creciendo significativamente. Las reacciones cutáneas se encuentran entre los efectos secundarios más comunes. Estas complicaciones incluyen reacciones en el lugar de inyección, infecciones cutáneas, complicaciones autoinmunes como la psoriasis y síndrome similar al lupus y rara vez el cáncer de piel [84-88].

- Aminosalicilatos: constituyen un grupo de fármacos formado por diferentes derivados aminosalicílicos que no aportan sulfapiridina, ya que es esta parte de la molécula de la sulfasalazina la que produce efectos adversos. Se utilizan 5- ácido aminosalicílico (ASA) en enemas, supositorios, y cápsulas de liberación retardada. Su eficacia es similar a la sulfasalazina, pero con

menos efectos secundarios. No está clara su utilidad en el mantenimiento de la remisión de la EC [89-90].

- Azatioprina: agente tiopurínico, análogo sintético de las bases purinas naturales [91]. Su actividad clínica surge de la inhibición de la síntesis y de la función del ADN y ARN. La azatioprina es un profármaco metabolizado a 6-mercaptopurina que se inactiva por la hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa. Estos análogos de los nucleótidos monofosfatos bloquean la síntesis de purinas en el paso inicial [92-93]. Es útil como agente ahorrador de esteroides; como agente único es un fármaco ineficaz en la CU.

- Ciclosporina: fármaco inmunosupresor cuyo mecanismo de acción consiste en su unión a una inmunofilina de los linfocitos T. La ciclosporina oral es menos efectiva tal vez debido a su limitada acción intestinal [94]. Su efecto se produce a través de los mecanismos de transmisión de la señal intracelular dependientes del calcio [95]. Es útil en casos graves refractarios al tratamiento [96].

- Ciprofloxacino: las fluoroquinolonas inhiben la ADN girasa, una enzima involucrada en la torsión de la hélice de ADN, y por lo común son bactericidas [97-98]. Es utilizado en ocasiones en el tratamiento de la enfermedad perianal [99].

- Corticoides: utilizados, tanto por vía sistémica como tópica, en el tratamiento de brotes graves [94]. En la CU son útiles tanto para el

mantenimiento como en la fase aguda de la enfermedad, mientras que en la EC sólo son útiles en la fase aguda. En un 10-15% de los casos el intento de retirada de corticoides produce un brote, lo que hace necesarias dosis bajas de mantenimiento. Esto equivale a una respuesta incompleta de la enfermedad y no debe confundirse con una utilidad en el mantenimiento. Los esteroides no son efectivos en el mantenimiento de la remisión de la EC ni de la CU [100].

- Etanercept: anti-TNF que se ha introducido recientemente en el tratamiento de la EC y del psoriasis [101-102].

- Infliximab: anticuerpo monoclonal anti-TNF que ha sido introducido en el tratamiento de la enfermedad perianal refractaria a los tratamientos [103]. Los niveles elevados de TNF- $\alpha$  previos al tratamiento se asocian con una ausencia de respuesta al infliximab en pacientes con EC fistulizante [104]. Estudios prospectivos observacionales demuestran que el tratamiento con infliximab en enfermos de EC con fístulas activas produce una mejoría de la calidad de vida de los pacientes a corto plazo. Se ha observado que los pacientes que responden a la terapia de inducción con infliximab tienen mayores posibilidades de responder a esta terapia de mantenimiento [105]. También se ha demostrado su utilidad en manifestaciones dermatológicas presentes en pacientes con EII, como pioderma gangrenoso y psoriasis [106-107]. Se ha asociado este tratamiento con un aumento de infecciones víricas, fúngicas y bacterianas [108]. Se ha demostrado que el tratamiento de mantenimiento con infliximab y azatioprina logra mejoría en la calidad de vida de los pacientes con EII [109].

- Metronidazol: imidazol que posee capacidad de inhibir hongos, *Trichomonas* y bacilos anaeróbicos. El mecanismo de acción del metronidazol se relaciona con una inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos y la supresión selectiva de la inmunidad celular [110-112]. Es útil en casos de fístulas y fisuras en la EC perianal, por un mecanismo no aclarado [94].

- Metotrexato: agente antimetabólico análogo del ácido fólico [92]. Se utiliza fundamentalmente en el mantenimiento de la remisión de la EII [113]. Es importante señalar que existe una gran variabilidad individual en la absorción oral de metotrexate en estos pacientes, que no se modifica con la administración concomitante de ácido fólico. Por ello deben ajustarse individualmente las dosis orales y debe ser tenido en cuenta en casos de falta de respuesta al tratamiento [114]. También se ha demostrado recientemente su utilidad en el mantenimiento de la remisión de las fístulas de la EC y en la EC metastásica [115-116].

- Nicotina: se ha detectado una disminución de la inflamación en modelos experimentales de EII [117], por otra parte, se ha observado que en los pacientes con CU distal refractaria al tratamiento con mesalamina en enema rectal, la asociación de nicotina transdérmica al tratamiento es significativamente superior a la asociación de mesalamina oral [27].

- Onercept: los anticuerpos monoclonales anti TNF han mostrado su eficacia en el tratamiento de la EII pero son inmunogénicos. El onercept es una

forma recombinante del receptor soluble del TNF denominado p55. En estudios preliminares parece que ha resultado eficaz en el tratamiento de la EII, sin desarrollar anticuerpos como el infliximab y el etanercept, aunque son necesarios estudios casos-control que corroboren estos estudios preliminares [118].

- Somatostatina: un inhibidor de la secreción intestinal que se utiliza en el tratamiento de las fístulas pancreáticas y quirúrgicas. Se utilizó para el tratamiento de las fístulas enterocutáneas de la EC [119].

- Sulfasalazina: formada por dos moléculas, la sulfapiridina y el ácido 5-aminosalicílico, que es el componente activo. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas. Sus niveles plasmáticos son insuficientes para producir efectos por lo que actúa sobre todo en el ámbito local. Ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la CU y la EC activas, así como en el mantenimiento de la remisión de la CU quiescente [52,89]. No es eficaz en el mantenimiento de la remisión de la EC.

- Tacrolimus: fármaco inmunosupresor de la familia de los macrólidos, cuyo mecanismo de acción principal consiste en la inhibición de la función de los linfocitos T. Su efecto se produce a través de la inhibición de los mecanismos de transmisión de la señal intracelular dependientes del calcio mediados por calcineurina. Siendo su efecto muy similar a la ciclosporina, produce menor toxicidad que ésta [95]. Se comercializa en forma tópica,

describiéndose su utilidad para el tratamiento de piodermas gangrenosos en fase inicial y piodermas gangrenosos superficiales [120-121].

- Talidomida: agente con importante acción antiinflamatoria atribuida a la inhibición del TNF- $\alpha$  e IL-12, lo que provoca la supresión de la inmunidad mediada por células T cooperadoras [122]. Al reducirse la actividad del TNF- $\alpha$  por aceleración de la degradación de su ARN-m podría ser utilizado como tratamiento en otras entidades con elevación de la actividad del TNF. Se ha comprobado su éxito en el tratamiento de úlceras vulvares refractarias al tratamiento que fueron interpretadas como EC metastásica o dermatosis neutrofílica reactiva [123].

- Tofacitinib: es un inhibidor de JAK quinasas (tirosin quinasas no específicas pertenecientes a las enzimas asociadas a receptores de citoquinas) en particular, JAK1 y JAK3. Se logra una amplia limitación de la inflamación al interferir con varios receptores de citoquinas. Se ha demostrado su eficacia como tratamiento inmunosupresor después de trasplante renal, y fue aprobado recientemente por la FDA para la artritis reumatoide. Los primeros datos en la EII son prometedores, especialmente en la CU [124].

- Tratamiento quirúrgico: reservado para las complicaciones de la EII que no responden al tratamiento médico intensivo como megacolon tóxico, fisuras y fístulas, perforaciones intestinales, estenosis con cuadros de oclusión intestinal, etc. Actualmente se está extendiendo el uso de cirugía laparoscópica, con el

consiguiente acortamiento en la duración del ingreso y la rápida reincorporación laboral [125].

- Terapias herbales, probióticos, dietas antioxidantes: tratamientos utilizados en pacientes con CU, complementando, no reemplazando, la atención convencional [126-128].

- Ustekinumab: anticuerpo monoclonal contra la subunidad p40 de IL-12 e IL-23. A pesar del desarrollo de fármacos inmunosupresores que controlan un elevado porcentaje de pacientes con EC, existen casos en los que la falta de respuesta o los efectos secundarios obligan a buscar nuevas alternativas de uso compasivo como ustekinumab. Existen pocos estudios al respecto [124,129].

- Vedolizumab: anticuerpo monoclonal dirigido contra la integrina alfa4beta7 en los linfocitos. Este fármaco ha estado en ensayos clínicos de fase III desde 2009 con un estudio de 3.000 pacientes mostrando su capacidad tanto para inducir una respuesta clínica como para mantener la remisión en la EC y CU, sin aparente aumento en las infecciones graves. El vedolizumab se ha anunciado como una alternativa potencialmente más segura que los bloqueantes del factor de necrosis tumoral [130]. Existen pocos estudios sobre la eficacia preliminar en estas patologías [131-132].

## **1.10. COSTE SANITARIO**

El aumento en la incidencia y prevalencia de la EII en los países occidentales, así como la larga duración de la enfermedad y el elevado uso que estos pacientes hacen de los servicios sanitarios (diagnóstico, costes de laboratorio, costes de medicación, tratamiento de las complicaciones) ha llevado a estudiar el coste de estos pacientes en las consultas externas de los hospitales. En un hospital alemán se calculó que el coste medio anual de pacientes con EC era de 3.767 euros y 2.478 euros para pacientes con CU. La medicación supuso el 85% del coste total. Factores como la edad, el sexo, el diagnóstico principal, la localización de la enfermedad o la presencia de anemia no influyeron en el coste, mientras que la presencia de complicaciones o la necesidad de uso de corticoides si que suponen un aumento del gasto sanitario [133-134].

En España se realizó un estudio similar que calculó unos costes por EC que oscilaban entre los 2.104-6.808 euros en gastos médicos directos y los 4.000 euros en costes indirectos [135].

## **1.11. MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES DE LA EII**

Se considera que entre el 25 y el 36% de los pacientes presentan al menos una manifestación extraintestinal, que puede ser diagnosticada antes, después o simultáneamente a cualquiera de las formas de EII. Son más

frecuentes en la CU y en la EC con afectación del colon. Su patogenia es desconocida, atribuyéndose comúnmente a mecanismos inmunológicos. Los pacientes con una manifestación extraintestinal presentan un mayor riesgo de desarrollar otra [52, 136-137]. Estas manifestaciones extraintestinales pueden agruparse en cutáneas y no cutáneas.

### **1.11.1. MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES NO CUTÁNEAS**

- Manifestaciones hepáticas: más de la mitad de los pacientes con EII presentan alteraciones enzimáticas hepáticas, de las que sólo el 5-10% tienen relevancia. El hallazgo más frecuente es una esteatosis hepática que se relaciona con la malnutrición proteica y el tratamiento esteroide concomitante. La colangitis esclerosante primaria es otra causa de alteración enzimática. Es más frecuente en la CU que en la EC [138].

El colangiocarcinoma se presenta en el 1% de las CU de más de 10-15 años de evolución. A diferencia de lo que sucede en la población general no se asocia a colelitiasis. La mayoría asienta sobre una colangitis esclerosante primaria de larga evolución.

La colelitiasis aparece en el 30-35% de los pacientes con enfermedad de Crohn ileal o con resección ileal amplia. Su desarrollo requiere un tiempo prolongado y los cálculos de colesterol son el resultado de la interrupción de la circulación enterohepática normal de los ácidos biliares.

Otras manifestaciones son la hepatitis crónica activa, la cirrosis hepática y la hepatitis granulomatosa [3]. Los medicamentos utilizados en la EII, tales como sulfasalazina, tiopurinas, y metotrexato pueden también afectar negativamente al hígado.

- Manifestaciones nefrológicas: la nefrolitiasis es 2-10 veces más frecuente que en la población general [139]. La causa más común es la litiasis úrica, seguida del oxalato cálcico y del fosfato cálcico. La litiasis úrica es consecuencia de la reducción de la diuresis y del aumento de la acidez urinaria en pacientes con mayores pérdidas electrolíticas. Aparece sobre todo tras ileostomía o resecciones amplias. La litiasis oxálica aparece en pacientes con EC y afectación ileal extensa o resección importante que cursa con esteatorrea. Estos pacientes también pueden presentar obstrucción ureteral por litiasis e hidronefrosis secundaria [2-3].

- Manifestaciones oculares: la conjuntivitis, la uveítis anterior o la epiescleritis aparecen en 4-12% de pacientes con EC pudiendo presentar manifestaciones graves de la enfermedad [140]. En general, su actividad corre paralela a la de la EII y responden bien a la colectomía cuando ésta se realiza por otras indicaciones. La uveitis se observa asociada al HLA-B27 [2-3].

- Manifestaciones osteoarticulares: son una de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes y su prevalencia oscila entre el 5%-31%, aunque la mayoría de las series la sitúa entre el 10%-20% [141].

La artropatía periférica puede manifestarse en forma de artralgiás (40%) o de artritis franca (10%). Su desarrollo guarda relación con la severidad y extensión de la EII, y parece ser más frecuente en los casos con afectación del colon extensa. Es una artritis no deformante, oligoarticular, asimétrica, que afecta preferentemente a las pequeñas y grandes articulaciones de las extremidades inferiores y suele ser migratoria. Rara vez una artritis periférica antecede realmente a los síntomas intestinales. Frecuentemente se acompaña de otras manifestaciones extraintestinales.

El 2-7% de los pacientes con EII presentan criterios de espondilitis anquilosante (EA) y asociación con el antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27). En el 32% de los casos se comprueba una sacroileitis radiológica asintomática que no parece guardar relación con el desarrollo posterior de espondilitis anquilosante, y en los que el HLA-B27 es negativo. La mayoría de las series encuentran un discreto predominio en varones. No guarda relación con la actividad, gravedad, extensión, localización o duración de la enfermedad intestinal. Puede preceder en años a ésta y persistir después de que se haya logrado una remisión médica o quirúrgica de la colitis. Al contrario de lo que sucede con la artritis periférica existe una fuerte asociación de la EA, asociada o no a la EII, con el HLA-B27 [3, 142-143].

- Otras manifestaciones poco frecuentes en la EII son las neuropatías, miopatías, pleuropericarditis e hipertiroidismo [2-3]. También se han descrito manifestaciones neurológicas y psiquiátricas [144-145].

### **1.11.2. MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES CUTÁNEAS**

El porcentaje de complicaciones extraintestinales en la EII es de un 25-36% [137]. La frecuencia de manifestaciones cutáneas es muy variable según las series [146].

La clasificación más comúnmente aceptada de las manifestaciones cutáneas de la EII fue propuesta por Burgdorf en 1981 [147], diferenciando 5 grupos: manifestaciones específicas, reactivas, asociadas, secundarias a malabsorción y secundarias al tratamiento. Sin embargo, la pertenencia de las diferentes patologías cutáneas a cada uno de estos grupos no es unánime y es objeto de debate [148].

Clásicamente se consideran el eritema nudoso y el pioderma gangrenoso como los 2 procesos cutáneos más frecuentes; sin embargo, se han asociado otros muchos con mayor o menor frecuencia (Tabla III) [149].

**Tablas III A y B:** enfermedades cutáneas relacionadas con la EII.

<b>A ENFERMEDADES CUTÁNEAS RELACIONADAS CON LA CU</b>		
<b>Frecuentes (&gt;5%)</b>	<b>Infrecuentes (&lt;5%)</b>	<b>Raras o discutidas</b>
Pioderma gangrenoso	Pioderma vegetante	Pénfigo vulgar
Eritema nudoso	Erupción vesículo-pustulosa	Dermatitis herpetiforme
Aftas orales recurrentes	Eritema exudativo multiforme	
Acropaquias	Poliarteritis nudosa cutánea	
Psoriasis	Vasculitis leucocitoclástica	
Pioestomatitis vegetante	Arteritis	
	Trombosis cutáneas	
	Coagulopatía con púrpura	
	Crioproteinemia	
	Liquen plano	
	Epidermolisis ampollosa adquirida	
	Penfigoide ampollosa	

Abreviaturas: EII-enfermedad inflamatoria intestinal, CU-colitis ulcerosa, EC-enfermedad de Crohn.

**Tablas III A y B:** enfermedades cutáneas relacionadas con la EII.

<b>B. ENFERMEDADES CUTÁNEAS RELACIONADAS CON LA EC</b>		
<b>Frecuentes &gt;5%</b>	<b>Infrecuentes &lt;5%</b>	<b>Raras o discutidas</b>
Eritema nudoso	Pioderma gangrenoso	Síndrome de Sweet
Pliegues hipertróficos perianales	Enfermedad de Crohn metastásica	Eritema elevatum diutinum
Inflamación perifistular y periestomal	Eritema palmar	Alopecia areata universal
Aftas orales	Fístulas enterocutáneas	Vitíligo
Mucosa oral en empedrado	Epidermolisis ampollosa adquirida	Acné fulminans
Dedos en palillo de tambor	Vasculitis granulomatosa	Liquen nítido
Psoriasis	Poliarteritis nudosa cutánea	Pustulosis palmo-plantar
	Crioproteinemia	
	Estados carenciales (vitamina C, Zinc, nicotinamida)	

Abreviaturas: EII-enfermedad inflamatoria intestinal, CU-colitis ulcerosa, EC-enfermedad de Crohn.

### 1.11.2.1. Manifestaciones cutáneas específicas

Son aquellas manifestaciones producidas por la afectación directa de la piel debido al mismo proceso inflamatorio que el intestino, presentando una histología similar, con presencia de granulomas epitelioides. Estas manifestaciones son:

- EC metastásica: descrita en 1965 [150], siendo acuñado el término de Crohn metastásico en 1970 [151]. Se refiere a la presencia de nódulos, pápulas, placas, o úlceras que muestran una histología granulomatosa idéntica a la de la EC y que se localizan en piel separada del tracto gastrointestinal por piel normal. Es una manifestación muy poco frecuente que puede hallarse infradiagnosticada [152]. Hasta 1997 se habían descrito 80 casos, 14 de ellos en niños. Un 20% de los casos no presentaban enfermedad gastrointestinal previa, siendo en ellos la localización genital la más frecuente, con un 70% de los casos [153]. Las áreas más frecuentemente afectadas son las extremidades y la zona genital, con un 50% de los casos, aunque cualquier localización puede hallarse afectada. En los hombres, el pene se encuentra afecto en un 25% de los casos. En la edad pediátrica la localización más frecuente es la genital, con el 66% de afectación, frente al 50% de los adultos [154]. En las piernas las lesiones pueden simular el eritema nudoso, la sarcoidosis, micosis profundas o la panarteritis nudosa, con los cuales debe realizarse el diagnóstico diferencial. Se han descrito casos que se manifestaron como edema genital [154-155]. Las lesiones, en general, no se relacionan con la actividad intestinal ni con la severidad [156].

La histología muestra la presencia de granulomas sarcoideos con histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas, tanto de tipo Langhans como de cuerpo extraño, en dermis o hipodermis. En ocasiones se acompaña de un denso infiltrado linfomonocitario perivascular que se ha denominado perivasculitis granulomatosa [157]. También se ha observado necrosis coagulativa de la dermis e incluso necrobiosis extensa, que clínicamente se ha denominado necrobiosis nodular. Esto rara vez se encuentra en la sarcoidosis, permitiendo el diagnóstico diferencial histológico. Aunque se puede observar necrobiosis extensa o granulomas necrobióticos, la correlación clínico-patológica permite realizar diagnóstico diferencial con granuloma anular, la necrobiosis lipoídica y los nódulos reumatoides [158].

Su tratamiento es complejo: corticoides orales, infliximab y diversos inmunosupresores. Recientemente se ha descrito un caso de úlceras vulvares refractarias al tratamiento, que fueron interpretadas como Crohn metastásico o dermatosis neutrofílica reactiva, que respondió al uso de talidomida [123].

- EC oral: infrecuentemente la EC puede afectar a la mucosa oral, que muestra edema, superficie en empedrado, ulceraciones y nódulos tensos, idénticos en apariencia a las lesiones intestinales cuando se ven por el endoscopio. Las úlceras son frecuentemente lineales o recuerdan las aftas menores. Los nódulos se encuentran más frecuentemente en la mucosa alveolar y gingival. En los labios se manifiesta con edema duro que da lugar a una queilitis granulomatosa; esta queilitis granulomatosa puede preceder en

varios años al establecimiento completo de la EC. La histología muestra granulomas característicos de la EC. Puede ser un marcador precoz de la enfermedad [147].

Aunque algunos autores han encontrado una mayor incidencia cuando se trata de una EC colónica [159], en una revisión de 79 casos, no se encuentra una asociación con la parte del intestino afecta, aunque sí mayor frecuencia de complicaciones extraintestinales [160]. También se observó un predominio masculino no observado en la EC en general (2:1). En esta revisión la EC oral precedió en el 60% de los casos al debut de la enfermedad intestinal. Otro trabajo postuló que las úlceras aftosas no son frecuentes en estos pacientes y que la candidiasis oral es más frecuente en pacientes con EC respecto a CU [161].

- EC perianal: las manifestaciones perianales de la EII son excepcionales en la CU [162]; en la EC pueden preceder, ser simultáneas o aparecer varios años tras el diagnóstico de la EII; siendo la edad del paciente, la localización de la enfermedad y la evolución de ésta, factores de riesgo [50]. Las lesiones más frecuentes son las fisuras, fístulas, abscesos, piel edematosa azulada, úlceras y lesiones papulosas que confieren aspecto en empedrado. La localización más frecuente es el periné, especialmente la región perianal, aunque la piel periestomal y la pared abdominal también pueden hallarse afectadas. Diversos estudios han observado una mayor frecuencia en pacientes con EC que en CU, especialmente si se haya afectado el intestino grueso. Además la presencia de

enfermedad perianal se asoció con una mayor frecuencia de otras manifestaciones extraintestinales.

Las fisuras en la EII son típicamente múltiples, profundas, de bordes despegados, indoloras y afectan la circunferencia anal completamente. Generalmente se asocian con edema e inflamación crónica, pudiendo ulcerarse y asociar fístulas. Cuando una fisura se vuelve dolorosa se debe pensar en la presencia de un absceso asociado [2-3].

La fístula es una comunicación entre dos órganos recubiertos de epitelio. Probablemente representa la extensión de fisuras o úlceras del tubo digestivo hacia estructuras u órganos adyacentes o alejados. En la EC existen 3 tipos de fístulas: internas, externas y perianales. Las externas comienzan en el íleon o en el colon y terminan en la superficie cutánea a través de incisiones quirúrgicas previas o estructuras anatómicas de menor resistencia. Las fístulas perianales comienzan en las criptas de unión anorrectal evolucionando a la formación de abscesos entre el esfínter anal externo e interno. Los trayectos fistulosos tienden a abocar a la piel perianal o hacia otras estructuras adyacentes como la vagina. El examen histológico de las lesiones perianales muestran inflamación transmural con agregados linfoides y frecuentemente múltiples granulomas característicos de la EC [147].

La estenosis es el resultado de la cicatrización de fisuras o de la fibrosis de un proceso infeccioso crónico perianal. Por lo general son asintomáticas y no requieren tratamiento.

La úlcera anal puede tener diversos tamaños con bordes elevados y mal definidos. Se asocia con la actividad intestinal [147].

#### **1.11.2.2. Manifestaciones cutáneas reactivas**

Las manifestaciones reactivas se producen durante las fases de actividad de la EII. Su etiopatogenia no está bien aclarada, postulándose la existencia de reacciones cruzadas antígeno-anticuerpo entre el intestino y la piel. Se incluyen las siguientes:

- Abscesos cutáneos asépticos: se han descrito varios casos de abscesos asépticos asociados a la EII [163-165]. Clínicamente se caracterizan por un cuadro agudo con fiebre alta, leucocitosis y lesiones abscesiformes muy inflamatorias. El estudio histológico muestra un denso infiltrado neutrofílico en dermis profunda e hipodermis. Los cultivos resultan reiteradamente negativos. Pueden acompañarse de abscesos viscerales y ganglionares [166]. El tratamiento se basa en el uso de corticoides sistémicos y otros inmunosupresores, siendo inútiles los antibióticos. Constituirían la forma más profunda del grupo de dermatosis neutrofílicas [165,167-168].

- Aftas orales: la clasificación de este trastorno es básicamente clínica. Las aftas orales son úlceras agudas, recurrentes y dolorosas que asientan sobre mucosa no queratinizada. Clínicamente se clasifican en aftas orales

mayores (profundas, entre 1 y 3 cm de diámetro, con tendencia a resolución en seis semanas con cicatriz), menores (menores de 5 mm, planas, con resolución en 7-10 días sin cicatriz) y herpetiformes (1-3 mm de diámetro, planas, con resolución en menos de 7 días).

Se han mencionado numerosas causas y factores asociados que podrían jugar un rol en la génesis de estas lesiones. Entre ellas, destacan alteraciones inmunológicas, infecciones, déficits nutricionales, traumatismo repetitivo de la mucosa oral, alergia alimentaria y de contacto, enfermedades autoinmunes y neoplasias, junto con factores psiquiátricos y genéticos [169-170].

En un 14% de los casos se encontró déficit de hierro, fólico o vitamina B12, con mejoría tras tratamiento sustitutivo en el 75% de los casos [169,171]. Se ha postulado el papel protector del tabaquismo.

La anatomía patológica es inespecífica. Inicialmente se observa un infiltrado inflamatorio mononuclear subepitelial con edema del tejido conectivo y marginación de neutrófilos. El daño epitelial comienza en la basal y progresa hacia arriba con espongiosis e infiltración de polimorfonucleares. Con la ulceración se produce un exudado superficial. La cicatrización se produce del modo habitual, con migración de células epiteliales desde los bordes de la úlcera y la resolución del infiltrado inflamatorio, generalmente sin cicatriz [172].

- Dermatosis neutrofilica febril aguda (Síndrome de Sweet): caracterizado por la aparición aguda de pápulas y placas, dolorosas rojo-púrpura, con

superficie pseudovesiculosa en "cordillera de montaña", localizadas asimétricamente con preferencia en cara, extremidades superiores y parte alta del tronco [173-175].

Los pacientes pueden presentar una gran afectación del estado general, pudiendo mostrar fiebre, artromialgias y afectación ocular. En ocasiones puede presentar afectación ósea, del sistema nervioso central, riñón, hígado y pulmones [174].

Analíticamente se suele observar la elevación de sedimentación glomerular, proteína C reactiva y leucocitosis a expensas de neutrófilos [173-176].

Histológicamente se aprecia intenso edema en las papilas dérmicas y un infiltrado de neutrófilos maduros denso, difuso, en dermis, sin vasculitis. Ocasionalmente puede acompañarse de afectación del panículo clínicamente indistinguible del eritema nudoso, e histológicamente puede corresponder a un eritema nudoso o a una paniculitis neutrofílica lobulillar [173-176].

En la actualidad se desconoce su etiología, se cree que es debido a un fenómeno de hipersensibilidad a varios antígenos desconocidos, puede ser idiopático aunque hasta en un 50% de los casos existe una enfermedad subyacente [177]. El aspecto clínico, la evolución y la histopatología indican que puede representar una forma de reacción de hipersensibilidad a un antígeno bacteriano, viral o quizás tumoral [178].

Se han descrito casos asociados a EII [175,178-179], observándose afectación del colon, indicando una posible implicación patogénica [180]. La afectación del colon ocurre prácticamente de forma constante tanto en la EC como en la CU. Casi siempre coincide con un brote de actividad inflamatoria intestinal, sin existir diferencias entre ambas. Generalmente el síndrome de Sweet suele aparecer después del diagnóstico de la CU, siendo la aparición del cuadro cutáneo simultánea o anticipada en el caso de la EC. Las manifestaciones articulares son frecuentes aunque no más que cuando no se asocia a esta patología. La afectación ocular está presente aproximadamente en la cuarta parte de los casos, una proporción superior a la descrita cuando no se asocia a este síndrome. Existen otras manifestaciones cutáneas acompañantes frecuentemente, fundamentalmente el eritema nudoso y el pioderma gangrenoso. La mayoría de los casos son mujeres [181-182].

- Dermatosis pustulosa subcórnea (enfermedad de Sneddon-Wilkinson): constituye una rara enfermedad benigna caracterizada por la aparición de pústulas flácidas o vesículas que rápidamente se transforman en pustulosas, y que surgen sobre la piel normal o algo eritematosa. Estas lesiones a menudo tienden a confluir formando trazados anulares, circinados o serpinginosos. En pocos días las pústulas se rompen formando costras superficiales que al desprenderse dejan ocasionalmente hiperpigmentación. No se produce atrofia ni cicatrización. La erupción tiende a aparecer simétricamente sobre axilas, regiones submamarias, abdomen, ingles y áreas flexoras de los miembros. La

cara, cuero cabelludo y mucosas constantemente están respetadas y en raros casos puede haber compromiso palmo-plantar [183].

Histológicamente se caracteriza por la presencia de pústulas subcórneas llenas de neutrófilos y ocasionalmente con eosinófilos. Pueden observarse células acantolíticas aisladas en las lesiones más antiguas. En dermis se observa un infiltrado perivascular formado fundamentalmente por neutrófilos y en raras ocasiones por linfocitos y eosinófilos. En un subgrupo de pacientes se ha observado depósito intraepidérmico de IgA, observándose también en algunos de ellos IgA circulante. Estos pacientes se clasifican en la actualidad como pénfigo IgA. Se han descrito casos aislados asociados a EC y CU [184-185].

- Eritema elevatum diutinum: forma infrecuente de vasculitis leucocitoclástica cutánea de etiología desconocida. Su curso es crónico, benigno y se caracteriza clínicamente por pápulas eritemato-purpúricas y amarillentas y nódulos que se disponen de forma simétrica sobre la superficie de extensión de las extremidades. Las lesiones tienden a persistir, aunque en ocasiones regresan de modo espontáneo dejando zonas atróficas, arrugadas, hiper o hipopigmentadas. Generalmente sigue un curso crónico con brotes y remisiones. Frecuentemente se asocian artralgias. Se ha descrito asociado con infecciones faríngeas y sinopulmonares, VIH, gammapatía monoclonal y EII. En la analítica se observa un aumento de la velocidad de sedimentación globular. Además, en la mayoría de los pacientes, hay reacciones marcadamente

positivas a las 4 y 24 horas en las pruebas cutáneas efectuadas mediante inyección intradérmica de estreptoquinasa-estreptodornasa [186].

Histológicamente, las lesiones se caracterizan por una vasculitis leucocitoclástica, con gran edema endotelial en los pequeños vasos de la dermis superior y media, focos de degeneración fibrinoide llamada hialina tóxica de la pared vascular y un infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular [186-187].

En el tratamiento se observa una respuesta a dapsona, sulfapiridina, niacinamida y colchicina [188-189]. Los corticoides sistémicos son ineficaces, aunque tópicos o intralesionales pueden ayudar a disminuir el tamaño de las lesiones [190].

Se han descrito casos asociados a EII [191-193].

- Eritema nudoso: se presenta típicamente como un brote agudo de nódulos eritematosos, calientes, simétricos, dolorosos localizados en la cara anterior de las piernas, que se resuelven con evolución contusiforme, sin ulceración y sin dejar cicatriz, en unas semanas. En general, presenta un pico de incidencia entre los 20 y 30 años. Es más frecuente en mujeres que en varones, aunque esta prevalencia por el sexo femenino no es tan notoria en niños. En el 70% de los casos se asocia con artritis-artralgias periféricas, acompañándose frecuentemente de aumento de los reactantes de fase aguda. Es un proceso reactivo que se ha descrito asociado a múltiples patologías entre

las que se incluyen: infecciones (bacterianas, víricas y micóticas), enfermedades sistémicas (sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Behçet, síndrome de Sweet), enfermedades malignas (leucemias, linfomas, carcinomas) o inducido por drogas (sulfonamidas, bromuros, anticonceptivos orales).

El estudio histológico muestra una paniculitis septal sin vasculitis. Inicialmente se observa un infiltrado neutrofilico con edema y tumefacción vascular pudiendo observarse rosetas de linfocitos e histiocitos. Posteriormente este infiltrado es sustituido por células mononucleares e histiocíticas gigantes [194].

- Erupción vesículo-pustulosa: descrita como una erupción vesículo-pustulosa evanescente con curso paralelo al brote de EII [195]. Las lesiones consisten en vesiculo-pústulas inflamatorias de 3 a 5 mm de diámetro, que se agrupan y que en su evolución forman costras y presentan tendencia a la curación con hiperpigmentación residual. El estudio histológico revela la presencia de abscesos intraepidérmicos y subcórneos de neutrófilos y un infiltrado inflamatorio mixto en dermis, con depósito de IgG en banda en la unión dermoepidérmica [195].

Su principal diagnóstico diferencial se establece en base a criterios histológicos con el síndrome de dermatosis-artritis asociado a intestino, ya que clínicamente son muy semejantes [195-197]. Algunos autores lo consideran una forma de pioderma gangrenoso abortivo [152].

- Pioderma gangrenoso: enfermedad cutánea inflamatoria rara y destructiva en la que un nódulo o una pústula de naturaleza dolorosa se abren para formar una úlcera que aumenta de tamaño en forma progresiva y que posee un borde elevado, doloroso y socavado. Las lesiones pueden ser solitarias o múltiples y pueden presentarse en ausencia de cualquier trastorno subyacente evidente o en asociación con una enfermedad sistémica como la CU, la EC, la poliarteritis, gammapatías monoclonales, tumores malignos hematológicos y otros. Pueden ocurrir en cualquier localización pero lo más frecuente es en las piernas. Presenta fenómeno de patergia, o tendencia a producirse en aquellos lugares en que se han producido mínimos traumatismos, lo que explica su tendencia a aparecer en los estomas cutáneos. Característicamente las pústulas son estériles. Los reactantes de fase aguda se encuentran invariablemente elevados. La tipificación del HLA no ha demostrado un patrón concreto [198].

Aunque se desconoce la prevalencia de esta patología, se estima una incidencia de 2 casos en 1.000.000 de habitantes por año. Es ligeramente más frecuente en mujeres que en hombres y sobre todo en adultos entre 40 y 60 años. El aspecto clínico es diverso y no se dispone de prueba de laboratorio o signo histopatológico patognomónico, por lo que es un diagnóstico de exclusión (infecciones, procesos vasculares y tumores). Generalmente se caracteriza por una lesión intensamente dolorosa que se inicia en un 25% de los casos tras un mínimo traumatismo. La lesión inicial más común es una pústula o forúnculo, generalmente en extremidades inferiores, que evoluciona a un halo inflamatorio

circundante, mientras crece periféricamente y el centro se ulcera dejando un borde azulado necrosante socavado de base purulenta. Menos frecuentes son las formas ampollares, pustulares y vegetantes [198].

El estudio histológico muestra la presencia de un denso infiltrado inflamatorio dérmico formado por neutrófilos, con edema, ingurgitación y trombosis de los vasos de pequeño y mediano calibre, necrosis por licuefacción y hemorragias. Las lesiones evolucionan a una dermatitis granulomatosa supurada y remiten con una fibroplasia prominente. La presencia en el infiltrado de células gigantes multinucleadas se ha propuesto como marcador de los casos asociados a EC [199].

El tratamiento es complejo. No existen estudios multicéntricos randomizados a doble ciego sobre este tema. Los tratamientos con la mejor evidencia clínica son los corticoides sistémicos y la ciclosporina oral. La combinación de corticoides sistémicos con inmunosupresores como la azatioprina, la ciclofosfamida o clorambucil se usan en casos resistentes a los corticoides [200]. También se ha utilizado la asociación de corticoides sistémicos con dapsona, clofazimina, minociclina y talidomida, como regímenes ahorradores de esteroides. Otros tratamientos que se han utilizado son el metotrexato, la colchicina, la nicotinamida, el micofenolato de mofetilo y el infliximab [201-204]. Tratamientos alternativos incluyen la aplicación tópica de factor estimulante de colonias de granulocitos, inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis. La utilización de trasplantes de piel asociado a inmunosupresión también ha sido de utilidad. Los tratamientos tópicos son útiles para disminuir el

riesgo de sobreinfección y el dolor. Deben evitarse los antibióticos tópicos dado el riesgo de sensibilización que producen [205]. Se ha descrito la utilidad del tacrolimus tópico en las formas iniciales o medias [120].

- Piodermatitis-Pioestomatitis vegetante: rara enfermedad inflamatoria crónica, de etiología desconocida y descrita por primera vez en 1898, con el término de piodermitis vegetante, considerándola entonces una forma benigna del pénfigo vegetante de Neuman. El término pioestomatitis vegetante fue introducido por McCarthy, quien consideró que estas lesiones eran la manifestación oral de la piodermitis vegetante [206].

Clínicamente se caracterizan por la presencia de placas anulares, vegetantes, eritematosas, vesículo-pustulosas y exudativas con formación de costras centrales y tendencia al crecimiento periférico. Las lesiones suelen ser asimétricas y presentan tendencia a localizarse en cuero cabelludo o grandes pliegues, fundamentalmente ingles y axilas, aunque otras localizaciones pueden hallarse afectas. Dichas lesiones tienden a resolverse con hiperpigmentación residual. Las lesiones orales consisten en áreas eritemato-edematosas con pústulas de pequeño de tamaño que se rompen fácilmente dejando lesiones erosivas que se describen "en huella de caracol" y suelen afectar a la mucosa labial, yugal, gingival y palatina, respetando frecuentemente la mucosa lingual y la base de la lengua. Las lesiones cutáneas y orales pueden presentarse aisladas y en los casos en los que se asocian, las lesiones orales suelen preceder a las cutáneas [207-208]. El dolor no es un hallazgo llamativo [209].

Histológicamente se caracteriza por hiperplasia de la epidermis, con acantosis e hiperqueratosis, pudiendo existir acantolisis focal en las lesiones orales. En dermis media y alta se observa un denso y difuso infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, con formación de microabscesos de neutrófilos y eosinófilos en dermis alta e intraepidérmicos. En su evolución las lesiones van perdiendo el predominio de linfocitos, mostrando un mayor número de linfocitos y células plasmáticas. La inmunofluorescencia indirecta y directa debe ser negativa, ya que si no, se considera que debe ser clasificado como un pénfigo vulgar o un pénfigo vegetante, con los cuales se debe realizar el diagnóstico diferencial. En el 90 % de los casos se acompaña de eosinofilia periférica [206, 209-210]. Algunos autores han considerado que pudiera tratarse de una variante de pioderma gangrenoso vegetante, dentro del espectro de las dermatosis neutrofílicas [211]. El diagnóstico diferencial de las lesiones orales incluye aquellas enfermedades con ampollas en mucosa oral: pénfigo vulgar-vegetante, penfigo-IgA, dermatitis herpetiforme, herpes simple, sífilis, eritema multiforme, epidermolisis ampollosa adquirida, toxicodermia ampollosa y enfermedad de Behçet [210, 212].

La asociación de esta patología con EII, es un fenómeno, que ocurre en el 70% de los casos [208], más comúnmente asociada con la CU (53%), mientras la EC se ve en el 11% de los pacientes [207].

Debido a su alta frecuencia de asociación es considerado marcador de EII, estando generalmente aceptada la necesidad de realizar estudios digestivos aún en ausencia de clínica [206-207, 209-210]. Sin embargo, la EII suele encontrarse en fase activa y responder al tratamiento de la enfermedad intestinal, con corticoides tópicos o sistémicos asociados [210]. Se han descrito casos que remitieron tras la realización de colectomía [213]. Recientemente se ha descrito un caso asociado a recidiva de la CU en el muñón rectal [214]. También se ha descrito la utilidad de la dapsona y sulfasalazina oral, esta última también útil en el tratamiento del brote intestinal [210]. Se ha comunicado el éxito del tratamiento con nuevos fármacos: infliximab, metotrexate y ciclosporina [215-216].

- Poliangeitis microscópica: se define como arteritis necrotizante de vasos de calibre pequeño e intermedio, con ausencia de inflamación granulomatosa. La glomerulonefritis, sobre todo la rápida y progresiva, y la hemorragia alveolar son hallazgos muy frecuentes, ausentes por definición en la panarteritis nudosa clásica. A nivel cutáneo se manifiesta como púrpuras, hemorragias en astilla y ocasionalmente nódulos eritematosos, dolorosos, que frecuentemente se ulceran, localizados fundamentalmente en piernas, aunque pueden encontrarse en otras localizaciones. Se puede asociar a lívido reticular, neuropatía periférica, artralgias y mialgias. Su diagnóstico se ve apoyado por la presencia de p-ANCA con especificidad antimieloperoxidasa en el suero del 60% de los pacientes, aunque no es un hallazgo específico [217]. Es obligatorio descartar infección por los virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC), parvovirus B19 y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Aunque no parece afectar al curso de la

clínica cutánea parece más probable que se produzca glomerulonefritis membranosa, insuficiencia hepática y trombocitopenia.

Las vasculitis cutáneas son manifestaciones poco frecuentes de la EII. Se han comunicado vasculitis leucocitoclásticas y poliangeitis microscópicas [210-219].

- Síndrome de dermatosis-artritis asociado a intestino: también denominada síndrome de bypass intestinal sin bypass intestinal. Fue descrito en 1983, proponiendo el término de síndrome de dermatosis-artritis asociado a intestino [220]. Describían pacientes que presentaban un cuadro clínico superponible al presentado por un 20% de los pacientes sometidos a bypass intestinal, pero asociado a otras enfermedades intestinales.

Se caracteriza por la aparición de vesículo-pústulas de base eritematosa que tienden a resolverse en 1 semana con hiperpigmentación residual y recurren cada 4-6 semanas. Sistémicamente puede acompañarse de fiebre, artralgias, artritis, mialgias, nefritis y fenómeno de Raynaud [221-222].

En su etiopatogenia se han implicado inmunocomplejos circulantes formados por el paso de glicopéptidos bacterianos a la circulación sanguínea [223]. Se ha demostrado el depósito de inmunocomplejos en la unión dermo-epidérmica y alrededor de los vasos.

Histológicamente se observa edema en dermis papilar en los estadios precoces, con formación de ampollas subepidérmicas. En las lesiones más tardías se observa un denso infiltrado neutrofílico en dermis.

Su tratamiento se basa en la utilización de antibióticos sistémicos y sobre todo en la restauración del tránsito intestinal normal con el uso de medicación que controle el brote de EII [195,220-223].

- Trastornos de coagulación: la coagulación y la fibrinólisis están activados en la EII, existiendo a veces un desbalance y produciéndose un estado de hipercoagulabilidad. Así los trastornos tromboembólicos son frecuentes en la EII [70,224-226].

Se han comunicado tromboflebitis en pacientes con EII [227], siendo menos frecuentes en la EC [84,152].

- Vasculitis leucocitoclástica: también conocida como venulitis necrosante cutánea. Afecta sobre todo a vénulas aunque puede afectar a vasos de cualquier calibre. Se caracteriza por combinar la inflamación segmentaria con la necrosis de los vasos. Se cree que complejos inmunes representan un papel etiopatogénico importante en su desarrollo [228]. Se ha asociado con infecciones, reacción a medicamentos y trastornos crónicos como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide o la EII [229]. La localización de estas lesiones es predominantemente en los miembros inferiores, pero pueden verse en glúteos y espalda.

Las lesiones son polimórficas, pero las lesiones más típicas consisten en púrpuras palpables. También pueden apreciarse pápulas, urticaria-angioedema, pústulas, vesículas, úlceras, necrosis y livedo reticular. En ocasiones se observa edema subcutáneo en el área de lesiones dérmicas.

Es una enfermedad de curso temporal variable, las lesiones individuales tienen una duración entre 1 a 4 semanas y al curar dejan hiperpigmentación residual o cicatrices atróficas, mientras que el curso general de la enfermedad oscila entre 2 semanas a muchos años [228]. Las vasculitis cutáneas son manifestaciones poco frecuentes de la EII. Se han comunicado vasculitis leucocitoclásticas y polioangeitis microscópicas [218-219].

### **1.11.2.3. Manifestaciones cutáneas asociadas**

Son aquellas observadas en la EII con mayor frecuencia de la esperada en la población general, pero en las que no se observa una infiltración cutánea por el mismo proceso inflamatorio ni se agravan durante los procesos de actividad de la enfermedad. Se cree que pueden deberse a la asociación con antígenos de histocompatibilidad comunes. Entre estas se encuentran las siguientes:

- Acropagias: también llamadas dedos hipocráticos, se caracterizan por el aumento transversal y longitudinal de la curvatura de la uña, la hipertrofia de los componentes del tejido blando del pulpejo de los dedos, la hiperplasia del

tejido fibrovascular de la base de la uña que provoca la "petrificación" de la placa ungular y cianosis local. Casi el 80% de los casos se deben a trastornos intratorácicos: aneurismas aórticos, cardiopatías congénitas, neoplasias intratorácicas, enfermedades supurativas crónicas intratorácicas, etc [230]. También se ha descrito asociado a metahemoglobinemia y enfermedades gastrointestinales como la EII, tumores intestinales, trastornos hepáticos o poliposis múltiple [231].

- Alopecia areata: consiste en la pérdida de pelo en parches redondos típicos en el polo cefálico y/o el cuerpo, con superficie cutánea normal. La pérdida de pelo puede llegar a ser universal. Pueden verse "pelos en signo de admiración" patognomónicos, sobre todo en la periferia de las placas. Se asocia con un aumento de enfermedades autoinmunes, especialmente del tiroides [232].

Histológicamente se observa un infiltrado linfocitario perivascular, peribulbar y de la vaina radicular externa. Existen múltiples tratamientos, en general basados en la administración de inmunosupresores locales o sistémicos, o de irritantes inmunogénicos [233-234].

Se han publicado casos aislados de alopecia areata en pacientes con EII, algunos de carácter familiar [235] y otros como reacción secundaria al tratamiento con anti-TNF [236]. En una serie de 858 pacientes con CU se encontró una prevalencia de alopecia areata de 1/125 casos, lo que supone una prevalencia mucho más alta que en la población general o en la EC entre

otros [237]. A la inversa, en una población de 736 pacientes con alopecia areata se observó una prevalencia de CU de 1/147, lo que es considerablemente más elevado que lo observado en su población general [238]. Las hipótesis etiopatogénicas para esta asociación son varias: autoanticuerpos dirigidos contra el bulbo folicular y el epitelio colónico, imbalance en la respuesta inmune, posible papel de los ANCA como marcador de riesgo, compartir determinados HLA de riesgo (DRw) y mutaciones en el gen antagonista del receptor de la IL-1 [235,239].

- Crioglobulinemia: inmunoglobulinas circulantes que forman complejos con otras inmunoglobulinas o proteínas que se precipitan de forma reversible a bajas temperaturas. La clasificación de las crioglobulinemias diferencia 3 grupos: el tipo I, compuesta por inmunoglobulinas monoclonales únicas, por lo general IgG o IgM y que suelen tener una neoplasia de células B subyacente; las crioglobulinas de clase II y III consisten en factores reumatoideos, por lo general IgM combinados con IgG, por lo que representan complejos inmunes. Las crioglobulinas de tipo II son inmunoglobulinas monoclonales únicas, generalmente IgG. Las crioglobulinas de clase III son inmunoglobulinas policlonales que forman crioprecipitados con IgG policlonales o con un componente no inmunoglobulina del suero [240].

Los pacientes con crioglobulinemia tipo I presentan una vasculopatía oclusiva no inflamatoria. La crioglobulinemia mixta (tipos II y III), es una enfermedad por inmunocomplejos que conduce a una vasculitis y glomerulonefritis inflamatoria [240].

La púrpura se considera el signo cutáneo distintivo de la crioglobulinemia. Generalmente se localizan en áreas distales y con mayor frecuencia en extremidades inferiores. También se puede observar livedo reticularis, acrocianosis, ulceración o gangrena. Los brotes pueden aparecer espontáneamente o ser desencadenados por exposición al frío o por periodos prolongados de pie o sentado. La púrpura no inflamatoria, asociada con el hallazgo histológico de un precipitado amorfo eosinófilo en el interior de los vasos sanguíneos es característica de la crioglobulinemia de tipo I. La característica de las crioglobulinemias mixtas es una vasculitis leucocitoclástica que se presenta como púrpura palpable [240].

Se han asociado con diversos estados patogénicos: mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia de Waldenström, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, cirrosis biliar, infecciones por citomegalovirus y hepatitis B y C [241]. Su asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal se considera discutida.

- Dermatitis atópica (DA): enfermedad cutánea recurrente crónica que aparece con suma frecuencia durante las primeras etapas de la infancia o adolescencia. Su prevalencia va en aumento en los últimos años, oscilando en estudios centroeuropeos entre el 15 y el 25% de los niños en edad escolar y el 5% en adultos [242].

A menudo se asocia con un aumento de los niveles séricos de IgE y antecedentes personales o familiares de DA, rinitis alérgica o asma. No existen características distintivas de DA, ni tampoco de laboratorio [243]. El diagnóstico se basa en una combinación de hallazgos clínicos [244]. Sus características principales son: prurito, dermatitis eccematosa (aguda, subaguda o crónica) con morfología característica y patrones específicos según la edad que consiste en compromiso facial y de regiones extensoras en la niñez temprana y eccema/licuénificación en los pliegues en niños y adultos. Existen unas características asociadas frecuentes: antecedentes familiares o personales de atopia (rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica), disfunción de la barrera cutánea, xerosis, infecciones cutáneas, dermatitis inespecífica de manos y pies, ictiosis, hiperlinealidad palmar, queratosis pilar, pitiriasis alba, eczema del pezón, dermografismo blanco, respuesta de blanqueo demorada, catarata subcapsular anterior, queratocono, aumento del nivel sérico de IgE, pruebas cutáneas de alergia inmediata positivas, inicio temprano de la enfermedad, pliegues infraorbitarios de Dennie-Morgan, oscurecimiento orbital, eritema o palidez facial y afectación perifolicular. La evolución se ve influenciada por el medio ambiente, factores emocionales, o ambas causas [245].

El modo por el cual la DA se transmite de modo familiar permanece desconocido. Se observa un patrón de herencia poligénico sobre el que tendría gran importancia la exposición a agentes ambientales durante la infancia, lo que explicaría el aumento de la prevalencia observado en los últimos años [245].

Existen estudios, basados en entrevistas, que encuentran una mayor prevalencia de eczema atópico en pacientes con EC (11,6%-5,8%) y con CU (7%-2,9%) respecto a controles, con diferencia estadísticamente significativa, proponiendo una base genética para explicarlo [246-247]. Sin embargo, estos estudios están limitados por su metodología, ya que se basan en cuestionarios, con lo que depende del paciente la diferenciación del eczema atópico con otros tipos de eczema.

- Dermatitis herpetiforme: fue descrita por primera vez en 1884 por Louis Duhring como una erupción en piel caracterizada por la presencia de lesiones vesico-ampollosas agrupadas en un patrón herpetiforme con mayor compromiso de áreas extensoras [248].

Se caracteriza por una erupción pápulo-vesiculosa crónica muy pruriginosa que por lo general se distribuye simétricamente en las superficies de extensión. Puede comenzar en cualquier edad, aunque lo más frecuente es que lo haga entre la segunda y cuarta décadas de la vida. La edad promedio de inicio es a los 40 años y se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres. Después de su aparición persiste indefinidamente, aunque con gravedad variable. La mayoría de los pacientes presentan una enteropatía sensible al gluten asociada, por lo general asintomática [249].

Clínicamente se caracteriza por la presencia de una pápula eritematosa o una placa urticariana o con más frecuencia una vesícula. Las vesículas, sobre todo las localizadas en las palmas, pueden ser hemorrágicas. La aparición y

desaparición continua de las lesiones puede dar lugar a una hiper o hipopigmentación residual. Los pacientes pueden presentar sólo lesiones costrosas y no observarse en el momento de la exploración ninguna lesión primaria. La agrupación herpetiforme se observa sólo en zonas localizadas. Generalmente refieren ardor o quemazón, aunque a veces son asintomáticas. Generalmente afecta de modo simétrico a superficie de extensión de codos, rodillas, nalgas, hombros y región sacra [249].

Histológicamente, la lesión temprana se caracteriza por la presencia de microabscesos de neutrófilos dermopapilares, leucocitoclastia, y cantidad variable de fibrina y eosinófilos, con infiltrado linfocitario perivascular en dermis media y superior. Las lesiones antiguas muestran vesículas subepidérmicas. Los depósitos granulares de IgA en la parte superior de las papilas dérmicas constituyen el criterio diagnóstico más fiable para el diagnóstico. Estos alcanzan su mayor intensidad en la piel normal próxima a las lesiones activas [249].

Se asocia a otras enfermedades autoinmunes como la anemia perniciosa, enfermedad tiroidea, diabetes mellitus insulín-dependiente, lupus eritematoso, síndrome de Sjögren y vitíligo [249].

Su asociación con la EII es rara y se encuentra en discusión, con pocos casos bien definidos en la literatura, todos ellos asociados a CU [250-254]. Característicamente en todos ellos, el debut de la CU precedió al debut de la dermatitis herpetiforme entre 1 y 10 años, con una media de 4,8 años. En 3

series de pacientes con dermatitis herpetiforme, hasta el 3,3% presentaban CU [253-4], mientras que en la población general se considera una prevalencia aproximada de 0,05%. Los casos descritos siguen un curso independiente de la actividad de la CU.

- Dermatosis por inmunoglobulina A lineal (IgA): enfermedad ampollar en general rara, de tipo autoinmune, caracterizada por el depósito lineal de IgA a lo largo de la membrana basal de la epidermis de modo exclusivo o predominante.

Se observa en dos grupos de edad: niños y adultos. En los niños, generalmente en edad preescolar, se caracteriza por la por la afectación de la parte baja del tronco, muslos e ingles con placas eritematosas circundadas por ampollas “en corona de joyas”. En los adultos, las características clínicas pueden parecerse a los de la dermatitis herpetiforme o a los del penfigoide ampolloso. El compromiso de las mucosas con frecuencia es relevante, y en ocasiones indistinguible del penfigoide cicatricial. Se han descrito casos asociados a enfermedades autoinmunes, tumores malignos, infecciones y fármacos.

Histológicamente se observa una ampolla subepidérmica con agregación de neutrófilos sobre todo en las papilas dérmicas. La inmunofluorescencia directa (IFD) muestra el depósito lineal de IgA en la unión dermo-epidérmica [255].

Se han descrito varios casos asociados a CU [256-260] y a EC [261-263].

En una revisión de 70 pacientes con esta enfermedad IgA lineal, el 7,1% de ellos sufrían una CU, frente al 0,05% en la población general estudiada. Se observó tanto en adultos como en niños y en todos los casos la CU precedió al desarrollo de la enfermedad cutánea, con una media de 6,5 años [264]. En un paciente con CU se produjo la remisión de la enfermedad cutánea tras la realización de una panproctocolectomía [265] mientras que otro precisó la eliminación del muñón rectal tras la colectomía para la remisión completa [266]. En general, la CU y la enfermedad ampollosa IgA lineal siguen cursos paralelos.

Aunque la etiopatogenia permanece desconocida, se ha postulado que la enfermedad se debería a un anormal procesamiento de los antígenos por las células B colónicas, con un incremento en la producción de IgA1, que conducirían a la producción de una dermatosis IgA lineal en individuos susceptibles [257,264].

- Dermatitis neutrofílica IgA intraepidérmica: entidad clínica e histológicamente superponible a la dermatosis pustulosa subcórnea de Sneddon-Wilkinson, pero en la cual se detectan depósitos intraepidérmicos de IgA. Se han propuesto diversos nombres para esta entidad: pustulosis IgA intraepidérmica, dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica, pénfigo por IgA y dermatosis vesículo-pustulosa por IgA intercelular.

Se han descrito algunos casos asociados a CU [267-269].

- Epidermólisis ampollosa adquirida: enfermedad ampollosa subepidérmica crónica asociada a autoanticuerpos IgG contra el colágeno tipo VII, presente en las fibrillas de anclaje de la unión dermoepidérmica [270]. Es una enfermedad adquirida que comienza por lo general en la edad adulta. Los pacientes presentan una tendencia a la autoinmunidad. Se observa una elevada frecuencia del HLA-DR2 [271]. Existen cuatro presentaciones clínicas: la forma "clásica" con formación de ampollas en zonas sometidas a traumatismos; una forma similar al penfigoide ampolloso; una forma similar al penfigoide cicatricial; y otra similar al penfigoide de Brunsting-Perry, con afectación predominante en cabeza y cuello. Las lesiones curan con cicatrización y formación de quistes de millium [272].

El estudio histológico muestra una ampolla subepidérmica con infiltrado inflamatorio dérmico variable. La inmunofluorescencia directa (IFD) muestra el depósito lineal de inmunoglobulinas, sobre todo IgG y complemento en la unión dermoepidérmica. Utilizando como sustrato la piel despegada mediante solución salina estos anticuerpos se unen al lado dérmico, lo que permite diferenciarlo del penfigoide ampolloso [272].

La enfermedad es extremadamente rara. Numerosas publicaciones la han descrito asociada a otras enfermedades como lupus eritematoso sistémico, amiloidosis, tiroiditis, psoriasis, tumores hematológicos o artritis reumatoide entre otros. Parece ser que la EII es la enfermedad sistémica que con mayor

frecuencia se asocia con la epidermolisis ampollosa adquirida [273-274]. Se ha detectado colágeno tipo VII en el colon humano y los pacientes con EII tienen anticuerpos circulantes frente al colágeno tipo VII hasta el 68% de los casos, aunque su significado permanece incierto [275].

Se considera que 30% de los casos existe una EII subyacente [148], con mayor frecuencia EC, con 21 casos publicados frente a 4 con CU [276-277]. Aunque clásicamente se considera una enfermedad asociada a EII de larga evolución [157], en una revisión de los casos publicados, se observa claramente que la EII puede preceder (aunque en los casos descritos sólo en 2 años), aparecer simultáneamente o con posterioridad a la epidermolisis bullosa adquirida [277]. Además se observa un claro predominio por el sexo masculino y los brotes de ambas enfermedades, en general, aunque no siempre, siguen un curso independiente [277].

- Hidradenitis supurativa o acné inversa: enfermedad inflamatoria crónica y cicatricial de la piel que contiene glándulas sudoríparas apocrinas. Se caracteriza por la presencia de abscesos múltiples, fibrosis y fístulas. Afecta más a las mujeres que a los varones y por lo general se produce en la segunda o tercera décadas de la vida.

Histológicamente se observa taponamiento folicular, oclusión de los poros y espacios quísticos similares a quistes epiteliales rellenos de material queratínico y tallos de pelo. A menudo se observa fibrosis de la dermis que puede extenderse al tejido celular subcutáneo. Existe un infiltrado inflamatorio

mixto. A veces se observan granulomas de cuerpo extraño alrededor de los folículos [278].

Es un proceso relativamente común en la población general, por lo que su asociación con la EC es infrecuente e incluso dudosa. Así, los primeros casos descritos de hidradenitis supurativa asociados a EC se publicaron por Ostlere y col. en 1991 [278]. Sin embargo, en una revisión publicada por una unidad quirúrgica colorectal, de 61 pacientes con hidradenitis supurativa que precisaron tratamiento quirúrgico, el 39% de ellos presentaba EC asociada [279]. Hasta el 2003 se habían publicado 37 pacientes con hidradenitis supurativa y EC en literatura en lengua inglesa, aunque hay varios casos publicados en la literatura dermatológica castellana [280-281]. La edad media de los pacientes era de 34,6 años, sin observarse diferencias por sexo. En la mayoría de los pacientes la EC precedió el debut de la hidradenitis supurativa y la mayoría presentaban afectación colónica. Los brotes de hidrosadenitis no se acompañan de brotes de actividad de la EC subyacente [282-283]. Más recientemente se han publicado otros casos de hidradenitis supurativa asociados a EC [284-285] que muestran una posible relación entre ambas patologías [283].

Su posible relación etiopatogénica permanece desconocida. Se han publicado casos familiares, lo que tendería a apoyar un cierto papel etiopatogénico común [286]. Se ha postulado la existencia de una alteración en la respuesta inmune a antígenos [283].

Es importante y en ocasiones muy difícil, establecer el diagnóstico diferencial entre la hidrosadenitis supurativa “verdadera” de la EC perianal y de la EC metastásica, ya que las imágenes clínicas e histológicas pueden ser muy similares [283,287-288]. Entre los criterios que se han establecido para el diagnóstico de la hidradenitis supurativa se encuentran: el inicio con o tras la pubertad, la presencia de comedones recurrentes con resistencia al tratamiento convencional, y en las mujeres, la exacerbación premenstrual. La hidradenitis supurativa puede presentar fístulas que alcancen el canal anal, pero no el tercio más interno, ya que en él no hay glándulas apocrinas [288]. Histológicamente, en la hidradenitis supurativa, un 25% de los casos van a presentar granulomas a cuerpo extraño en la proximidad de los folículos afectados, mientras que en la EC metastásica o perianal aparecerían granulomas epitelioides en piel no inflamada [289]. La presencia de granulomas epitelioides discretos alejados de la inflamación debe hacer sospechar la coexistencia de una enfermedad granulomatosa como la EC o la sarcoidosis [289].

En algunos casos asociados a la EC el tratamiento resultó especialmente complejo, precisando incluso el uso de infliximab [290-291].

- Eritema exudativo multiforme: erupción cutánea o mucocutánea caracterizada por la presencia de lesiones en diana, de predominio acral y en superficies de extensión. Tiene un curso benigno y recurrente. La mayoría se relacionan con reactivación de herpes simple, aunque también con *M. pneumoniae*, infección por el *Parapoxvirus orf* [292].

- Eritema palmar: se manifiesta de dos formas diferentes: 1) como una exageración del moteado normal, con manos calientes de color rojo brillante, sobre todo en las palmas, el dorso de los dedos y la base de las uñas y 2) un eritema bien delimitado de la eminencia hipotenar, que en forma gradual se propaga hacia otras partes de la mano. Las plantas de los pies pueden presentar alteraciones similares. El enrojecimiento desaparece con la compresión. A veces se observa un rubor sincrónico con los latidos cardiacos. Los pacientes pueden referir un cosquilleo o una sensación pulsátil. Se observa en embarazo, enfermedad hepática, tirotoxicosis y otras enfermedades crónicas [293-294].

- Liquen nitidus: erupción poco frecuente, autolimitada, caracterizada por la aparición de pápulas pequeñas, brillantes, planas, lisas, redondeadas, de color carne a rosadas o pardo rojizas. Las lesiones pueden limitarse al pene, los genitales, el abdomen y las extremidades, o con menor frecuencia distribuirse de forma generalizada [295-296]. El prurito no es característico, pero sí se puede observar fenómeno de Koëbner. Raras veces se observa la forma vesicular, perforante, queratodérmica y petequial o hemorrágica. Puede producirse estriación longitudinal de la lámina ungueal e hiperqueratosis palmo-plantar. Su patogenia es desconocida y no se han establecido asociaciones con enfermedades sistémicas [297].

La histología es característica observándose inmediatamente por debajo de la epidermis, una masa densa linfocitocitaria que produce ensanchamiento de la dermis papilar con prolongación de las crestas interpapilares vecinas que

parecen abrazar el infiltrado. La epidermis suprayacente está adelgazada y en ocasiones muestra paraqueratosis con hipergranulosis. En el infiltrado ocasionalmente se observan células gigantes multinucleadas de tipo Touton o de cuerpo extraño [297].

Se han descrito 3 casos, todos ellos asociados a EC. La presencia, común en los 3 casos, de células gigantes multinucleadas en la histología es inusual, proponiéndose como hallazgo característico [298].

- Liquen plano: la incidencia y prevalencia se desconocen pero se ha estimado que la prevalencia es algo inferior al 1% de la población general. La edad más frecuente de aparición es entre los 30 y 60 años siendo infrecuente en niños. Aunque su etiopatogenia permanece desconocida, estudios de ligamiento genético han establecido una asociación con HLA [299-301]. Se ha especulado que la infección por VHC podría ser un factor de riesgo [302-303].

La lesión cutánea clásica es una pápula poligonal aplanada, eritematosa o violácea, con escama delgada, transparente y adherente sobre la lesión. En la superficie de muchas pápulas hay redes blanquecinas denominadas estrías de Wickham que son muy características. Generalmente se distribuyen de modo bilateral y simétrico en superficies de flexión de muñecas, brazos y región pretibial. Los muslos, parte inferior de la espalda, tronco y cuello también pueden afectarse. La mucosa oral, los genitales, el cuero cabelludo, las uñas y las palmas y plantas son localizaciones que pueden verse afectadas y presentar características particulares. Se puede observar fenómeno isomórfico

de Koebner. Generalmente es muy pruriginoso, aunque en ocasiones son asintomáticas [304].

En la histología se advierten cambios epidérmicos y una reacción liquenoide linfocítica en la interfase. En la epidermis se observa hiperqueratosis, áreas de hipergranulosis en cuña, y elongación de las crestas interpapilares en “dientes de sierra”. Se perciben múltiples células apoptósicas o cuerpos coloides hialinos de Civatte en la unión dermoepidérmica. En la dermis papilar se observan cuerpos coloides eosinófilos PAS positivos, un infiltrado linfocítico en banda contiguo a la epidermis, sin oscurecerla. En ocasiones se ven separaciones dermo-epidérmicas con hendiduras denominados espacios de Max Joseph [304].

El primer caso descrito de liquen plano asociado a CU corresponde a Miller en 1971. En una revisión publicada en 1989 ya se recogen 14 casos de liquen plano asociado a CU [305]. Sin embargo, esta asociación no puede ser demostrada hasta la realización de un estudio epidemiológico multicéntrico realizado en Italia entre 1986 y 1988 [306]. Dicho estudio incluyó 711 pacientes con liquen plano y 1395 controles. Del mismo trabajo se pudo concluir la asociación estadísticamente significativa del liquen plano con la CU, no observándose esta asociación con la EC. Además se excluyeron los fármacos, concretamente la sulfasalazina y la mesalazina, como factores etiopatogénicos de los casos descritos. Se han descrito casos aislados de liquen plano en pacientes con EII [307-309]. En general, los casos descritos, siguen un curso

independiente de la actividad de la EII, aunque se han descrito casos que siguen un curso paralelo a la misma [310].

- Necrólisis epidérmica tóxica: reacción rara y potencialmente fatal producida por fármacos. Clínicamente se caracteriza por máculas purpúricas y eritematosas confluentes que evolucionan a ampollas flácidas y desprendimiento epidérmico, que predominan en tronco y arte proximal de extremidades y frecuentemente se asocian a compromiso mucoso.

Histológicamente se observa una necrosis de toda la epidermis con mínimo infiltrado inflamatorio mononuclear. Su separación con el EEM es controvertida, existiendo un espectro entre ambos cuadros que incluye el síndrome de Stevens-Johnson [311]. Se ha descrito su asociación con brotes tanto de EC como CU, así como complicación de diversos tipos de medicaciones, especialmente sulfasalazina [312].

- Pénfigo vulgar: enfermedad autoinmunitaria de la piel y las membranas mucosas. No se observa predominio de sexo. La edad media de aparición de la enfermedad se sitúa entre los 40-50 años.

Clínicamente se caracteriza por la aparición de ampollas flácidas sobre piel normal. Dichas ampollas rompen rápidamente dejando erosiones dolorosas extensas que suelen crecer por la periferia por despegamiento (signo de Nikolsky) en cualquier lugar de la superficie cutánea. En la mayoría de los

casos la afectación de las membranas mucosas es el signo de presentación, fundamentalmente la cavidad oral [313].

Histológicamente se caracteriza por la presencia de ampollas acantolíticas intraepidérmicas suprabasales. Inmunopatológicamente se observa el depósito intraepidérmico de IgG en toda la superficie de las células de la epidermis. En más del 75% de los casos se detectan anticuerpos circulantes IgG contra las células epiteliales. El título de estos anticuerpos se correlaciona con la actividad de la enfermedad.

El tratamiento se basa en el uso de corticoides sistémicos a dosis altas, generalmente asociados a inmunosupresores, por su efecto ahorrador de corticoides [313]. Se han visto efectos positivos con bajas dosis de rituximab [314].

Se han descrito 9 casos asociados a EII, 5 asociados a CU, 2 a EC y 2 indeterminados [315-318]. Un mecanismo etiopatogénico común entre ambas enfermedades no parece claro. Se ha propuesto la coexistencia de 2 enfermedades autoinmunes y la existencia de antígenos de reactividad cruzada entre la piel y el intestino. Actualmente se sabe que el gen que codifica el antígeno del pénfigo vulgar se encuentra en el cromosoma 18 [316]. Como en otras enfermedades autoinmunes ampollosas, la EII precede en el tiempo al desarrollo de la clínica cutánea.

- Penfigoide ampolloso: enfermedad cutánea ampollar subepidérmica que habitualmente se presenta en ancianos. Clínicamente se caracteriza por la aparición de ampollas grandes y tensas sobre piel normal o sobre una base eritematosa. Con frecuencia las lesiones afectan abdomen, muslos y superficie flexora de extremidades. Las lesiones curan sin cicatriz y generalmente son pruriginosas. En la mayoría de los casos las mucosas están respetadas, a excepción de una minoría de pacientes que presentan ampollas o erosiones de la mucosa oral que no dejan cicatrices [319].

Histológicamente se observa una ampolla subepidérmica, sin necrosis de la epidermis y un infiltrado inflamatorio en dermis superficial, constituido por linfocitos, histiocitos o eosinófilos. Con frecuencia también se observan eosinófilos en el interior de la ampolla. Es una causa frecuente de espongiosis eosinofílica. La IFD muestra un depósito lineal de IgG y/o C3 en la zona de la membrana basal, que con la técnica de splits queda en el lado epidérmico. En el 70-80% de los pacientes se detectan anticuerpos IgG circulantes frente a la membrana basal. También se observa frecuentemente eosinofilia y niveles elevados de IgE, lo cual suele relacionarse con los niveles de prurito [319].

El tratamiento se basa en el uso de corticoides por vía sistémica, aunque en algunos casos localizados es suficiente la vía tópica [319-320]. En algunas ocasiones se utilizan otros inmunosupresores por su efecto ahorrador de corticoides [321].

Se han descrito varios casos de penfigoide ampoloso en pacientes con EII [322-328]. En todos los casos la EII precedió a la aparición del penfigoide ampoloso, no relacionándose en general con la actividad de la EII. Dos de los casos se relacionaron con el uso de sulfasalazina oral [324,326]. Uno de los casos presentó intensa mejoría cutánea tras la realización de una pancolectomía, pero esta mejoría fue sólo temporal [323]. Como posible factor etiológico se postula la existencia de antígenos cruzados entre la piel y el intestino, así como la presencia de antígenos de histocompatibilidad comunes [325].

- Policondritis recidivante: es una afección de origen autoinmune y de curso recurrente caracterizada por la inflamación crónica y multisistémica del tejido cartilaginoso. Se trata de una entidad poco frecuente, con una incidencia anual estimada de 3,5 casos por millón de habitantes [329]. Puede presentarse a cualquier edad, siendo más frecuente entre la tercera y cuarta década de la vida [330]. Si bien la etiología es aún desconocida, la presencia de autoanticuerpos contra el colágeno tipo II durante los ataques agudos (proteína presente en el tejido cartilaginoso) y el hallazgo de complejos inmunes circulantes orientan al carácter inmunomediado de su patogenia [331].

Clínicamente se caracteriza por la presencia recidivante de condritis auricular y artritis no erosiva. Los brotes remiten espontáneamente en 1-2 semanas. Con menor frecuencia se observa afectación del cartílago nasal, afectación ocular o del sistema vestibular. En el sistema cardiovascular se

puede producir insuficiencia aórtica y aneurismas, una de las principales causas de mortalidad.

Histológicamente se observa un infiltrado inflamatorio pericondral con pérdida de la basofilia normal del cartílago que en su evolución es sustituido por tejido fibrótico [332].

En un 30% de los casos se asocia a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o tiroiditis [282].

Se ha descrito una serie de 13 casos asociados a CU y uno asociado a EC [333-334]. En ellos la EII siempre apareció simultáneamente o previamente a la policondritis recidivante. La incidencia entre hombres y mujeres es similar y los casos publicados se observan entre los 13 y los 70 años. En general no siguen los brotes. Su significado permanece incierto [335-336].

- Psoriasis: es una enfermedad inflamatoria crónica con incidencias muy variables entre el 0,1%-11,8% según las series, sin diferencias por sexo. Presenta predisposición poligénica combinada con factores ambientales desencadenantes como traumatismos, infecciones o fármacos. El diagnóstico suele ser clínico. La lesión clásica de psoriasis es una placa roja elevada, bien delimitada, con una superficie con escamas blancas. Su tamaño puede variar desde pápulas puntiformes hasta grandes placas. Debajo de la escama nacarada la piel presenta un eritema brillante homogéneo y aparecen puntos de sangrado si se retira esta película (signo de Auspitz). Tiende a ser una

erupción simétrica y es frecuente el fenómeno de Koebner. Presenta diversas formas clínicas: vulgar, en gotas, invertida, eritrodérmica, pustulosa, sebopsoriasis y ungueal [337].

La histología del psoriasis es variable según el momento evolutivo de la lesión biopsiada y la zona biopsiada. Las lesiones bien establecidas se caracterizan por elongación uniforme de las crestas interpapilares, con adelgazamiento de la epidermis suprapapilar, agranulosis con hiperqueratosis compacta y paraqueratosis y vasos dilatados y tortuosos en las papilas dérmicas con infiltrado monocitario y neutrófilos en epidermis, ya sea en la capa córnea (microabscesos de Munro) o en la espinosa (pústulas espongiiformes de Kogoj) [337].

En su etiopatogenia se propone una base genética. Así, recientes estudios han establecido la presencia en el cromosoma 16 de un locus de susceptibilidad a la EC denominado IBD1. Dentro de él, en 16p12, existe una zona denominada dominio de reclutamiento de caspasas N-terminales (CARD15) o dominio de unión a nucleótidos (NOD2), cuya mutación multiplica por 20 la susceptibilidad a la EC [20, 338]. Este gen codifica una proteína que media la respuesta inmune a antígenos microbianos exógenos activando la producción del factor nuclear kappa beta (FN- $K\beta$ ). El FN- $K\beta$  es un activador de la transcripción de citoquinas inflamatorias y de la adhesión molecular. Además protege las células frente a la apoptosis inducida por el TNF- $\alpha$ . En el psoriasis se han detectado 3 genes próximos a NOD2 que estarían implicados en el desarrollo del psoriasis. En el psoriasis se han identificado niveles elevados de

TNF- $\alpha$ , IL-1 y FN-  $\kappa\beta$ , lo que podría implicar una disfunción del gen NOD2 también en pacientes psoriásicos, aunque esto también podría producirse por otras vías [339].

El psoriasis y la EC son enfermedades inflamatorias ligadas a la región de HLA, codificada en el brazo corto del cromosoma 6 [340]. Concretamente se ha denominado región-1 de susceptibilidad al psoriasis a 6p21, mientras que los genetistas han ligado la EC con una zona muy próxima, el 6p23, denominándola IBD3. También se han encontrado antígenos de histocompatibilidad comunes, concretamente A1, B17 y DR7 [341]. En la vecindad de ambos se encuentra el gen que codifica el TNF- $\alpha$ , cuyos niveles se encuentran elevados en ambas enfermedades. A su vez, diferentes polimorfismos de dicho gen predisponen a una u otra enfermedad. Concretamente los polimorfismos -1031, -863, -857 se encuentran elevados en pacientes con EC, mientras que el -238 se encuentra elevado en el psoriasis [342-343].

Se ha observado que existen otros genes de predisposición a ambas enfermedades localizados en los cromosomas 3 y 4 [339].

En 2 estudios realizados sobre pacientes con ambas enfermedades se observó que el debut del psoriasis precedía generalmente al debut de la EC, llegando a establecerse una media de 12,5 años, lo que iría en contra de un único mecanismo patogénico [341,344]. También se han comunicado casos de debut de psoriasis tras inicio de tratamiento con anti-TNF [86,345].

Recientemente se ha descubierto una asociación fisiopatológica entre el psoriasis y la EII, encontrándose variaciones en los genes que codifican el receptor de la IL-23 en ambas patologías y postulando que los genes que participan en la señalización de la esta interleuquina podrían llegar a jugar un papel importante en la patogénesis tanto del psoriasis como de la inflamación crónica epitelial [346-350].

Por otro lado, se ha llegado a demostrar la presencia de lesiones microscópicas en la mucosa intestinal de pacientes con psoriasis activa sin clínica digestiva, lo que apoyaría un papel patogénico común para ambas enfermedades [351].

Actualmente se han establecido guías clínicas del manejo de comorbilidades en pacientes con psoriasis, estableciéndose en relación con la EII, la necesidad por parte del dermatólogo de preguntar por síntomas digestivos de EII cada seis meses en pacientes con tratamiento tópico para derivarlos precozmente al servicio de Digestivo en caso de que estos síntomas aparezcan [352-353].

- Pustulosis palmo-plantar: dermatosis pustulosa crónica recurrente de etiología desconocida, localizada en las palmas y las plantas. Afecta tres veces más a mujeres que a varones y generalmente se presenta entre los 20-60 años. Un 25% tienen antecedentes familiares de psoriasis, pero estudios de histocompatibilidad no revelan aumento de los aloantígenos asociados al

psoriasis, por lo que el debate de si se trata de una forma de psoriasis o no permanece abierto [354].

Histológicamente se caracteriza por cavidades intraepidérmicas llenas de neutrófilos con cambios espongiiformes en la epidermis circundante y un infiltrado mononuclear denso perivascular en dermis superior [355]. Se han descrito casos asociados a EII [354].

- Rosácea: enfermedad relativamente frecuente, en particular en individuos de piel clara. La rosácea afecta principalmente a los adultos a la edad de 30 años y predomina en las mujeres [356]. Consiste en la aparición de pápulas y papulo-pústulas en la región centrofacial que se asientan sobre un fondo eritematoso con telangiectasias. La enfermedad evoluciona en estadios: eritema episódico o estadio 0, eritema persistente o estadio I, aparición de papulo-pústulas o estadio II y aparición de nódulos e hiperplasia de tejidos o estadio III [357]. En los casos más intensos se puede desarrollar una hipertrofia desfigurante, sobre todo en la nariz.

La etiopatogenia permanece desconocida, aunque se postulan diversos factores en su desarrollo: predisposición genética, alteraciones gastrointestinales (incluida dispepsia con hipoclorhidria gástrica y colonización por *Helicobacter pylori*), hipertensión, ácaro *Demodex folliculorum* y factores psicógenos [358]. La exposición solar y el calor son factores precipitantes [359]. Se considera que existe una labilidad vascular y se ha establecido que varios

mediadores, entre los que se incluyen la sustancia P, la histamina la serotonina y las prostaglandinas actuarían como mediadores.

La histología es variable según el estadio de la enfermedad. Por lo general existe una elastosis grave. En el estadio I se observa estasis de vénulas y linfáticos, leve edema y un infiltrado linfocítico perivascular con elastolisis. En el estadio II hay mayor infiltración linfocitaria, con acúmulos intrafolliculares de neutrófilos cuando se observan pústulas y la elastolisis y la dilatación venular es más marcada. En el estadio III existe un crecimiento difuso del tejido conectivo, hiperplasia de folículos sebáceos con canales foliculares deformados y acinos sebáceos deformados con cambios elastóticos prominentes [360].

- Síndrome SAPHO: se caracteriza por la presencia de sinovitis, acné generalmente conglobata, pustulosis palmo-plantar, hiperostosis y osteítis aséptica. Sin embargo, para que un proceso sea considerado como síndrome SAPHO no es preciso que se ajuste al acrónimo, especialmente en las lesiones cutáneas y actualmente la osteomielitis crónica multifocal recurrente es una entidad clinicopatológica de etiología desconocida que se incluye dentro del síndrome SAPHO [361]. Las manifestaciones cutáneas más frecuentemente observadas en este síndrome son: pustulosis palmo-plantar, psoriasis, acné (generalmente grave) e hidradenitis supurativa [362]. Sin embargo, en la actualidad se la incluye dentro de las entesopatías, pudiendo ser incluidos casos sin manifestaciones dermatológicas [363]. El diagnóstico es radiológico y clínico. La localización más frecuente de la afectación articular es la cara

anterior del tórax, con un 6% de afectación de la articulación manubrio-esternal y un 10% de afectación de la articulación esterno-clavicular. Se han descrito localizaciones óseas inusuales, como es el caso del cráneo [364]. Las lesiones óseas principales son abscesos estériles que contienen neutrófilos. El síndrome SAPHO puede ir acompañado de una artritis pseudoinfecciosa y suele estar presente la afección de las articulaciones sacroiliacas. Afecta a todas las edades, siendo más frecuente entre los niños y adolescentes. La asociación con el antígeno HLA-B27 es baja, con un 30% de pacientes positivos. La prevalencia del psoriasis es 3 veces superior a la población normal [361]. En la actualidad existe la controversia de si se trata de una espondiloartropatía o de una variedad de artropatía psoriásica con un tropismo especial por la articulación esternocostoclavicular. Son considerados criterios de exclusión la presencia de osteomielitis o artritis séptica, pustulosis infecciosa, queratodermia palmo-plantar de Vidal-Jaquet, hiperostosis difusa idiopática de Forestier y la hiperostosis secundaria al uso de retinoides orales [363].

La prevalencia de la EII entre los pacientes diagnosticados de síndrome SAPHO puede alcanzar el 13% de los mismos. Así en un estudio sobre 61 pacientes con este síndrome, 8 presentaban EII, de los cuales 6 eran enfermos EC y 2 presentaban CU [365]. Se han descrito 15 casos asociados a EII, 10 asociados a EC y 5 a CU [362,365-371]. En todos estos casos se observa una evolución independiente respecto a la actividad de la EII. Respecto a la prevalencia por sexos, existe el doble de mujeres afectas que de hombres, y en ellas la enfermedad intestinal debuta con posterioridad a la clínica cutánea y

reumatológica, mientras que en los hombres se observa un debut previo de la EII [362].

Su etiopatogenia permanece desconocida, postulándose una base genética común, en la que se sabe que la frecuencia de HLA-B27 es escasa. Se ha implicado también al *Propionibacterium acnes* como posible factor etiológico, al estar afectados por acné grave un 90% de los casos [362,365].

Los medicamentos más frecuentemente utilizados son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) con los cuales se puede apreciar una buena respuesta en algunos de los casos [372]. El tratamiento se basa en los AINES y en un buen control de la clínica digestiva [373]. Sin embargo existen otros casos en los cuales se ha propuesto el uso de esteroides, sulfazalazina y colchicina [374]. También en algunos estudios de seguimiento a largo plazo, los autores han demostrado que la prednisona, el infliximab y el metotrexate son algunas veces necesarios y pueden ser globalmente útiles [375-376].

- Urticaria: se define como un síndrome reaccional de piel y mucosas caracterizado por edema y habones pruriginosos ocasionados por edema vasomotor transitorio y circunscrito de la dermis que dura algunas horas; puede ser recidivante y de origen inmunológico, no inmunológico o desconocido. Cuando el edema se extiende a la dermis profunda y grasa subcutánea se denomina angioedema, que no suele ser pruriginoso ni doloroso y persiste varios días. Puede acompañarse de manifestaciones en el tracto respiratorio,

gastrointestinal y cardiovascular. Las células fundamentales en su desarrollo son las células cebadas de la dermis.

En cuanto a su mecanismo patogénico, se diferencian: las urticarias dependientes de IgE (diátesis atópica, sensibilidad a antígenos específicos, urticarias físicas), mediados por el sistema de complemento (angioedema hereditario y adquirido, enfermedad del suero, reacciones a hemoderivados, infecciones, IECAs) o relacionadas con anomalías del metabolismo del ácido araquidónico [377].

- Vitiligo: trastorno adquirido específico, común, que se caracteriza por la presencia de máculas cutáneas blanco-lechosas bien delimitadas, redondas u ovales, de diferentes tamaños y, en general, sin otras manifestaciones cutáneas asociadas. Las máculas tienden a presentarse de modo simétrico y es frecuente el fenómeno de Koebner. Existen 4 tipos fundamentales: focal, segmentario, generalizado y universal [378].

Los pacientes presentan riesgo de desarrollar anomalías oculares, en particular iritis, y también de que se asocie en particular con trastornos como la enfermedad tiroidea, aunque también con la diabetes mellitus, enfermedad de Addison y anemia perniciosa [378].

Aunque se considera un trastorno hereditario, todavía no se ha podido establecer su modalidad. Se considera que pueden estar involucrados hasta cuatro locus genéticos. Hasta el 30% tienen en su familia otros miembros

afectos. Algunos estudios han demostrado la presencia de ciertos marcadores genéticos HLA, aunque sus resultados no han podido ser confirmados por otros estudios. De hecho, en la actualidad, se considera que existe una heterogeneidad patogénica [378].

En la histología no se observan melanocitos identificables. En las máculas en evolución y en el vitíligo inflamatorio se observan linfocitos en la parte superior de la dermis. Al microscopio electrónico los queratinocitos y melanocitos de los márgenes activos de las lesiones muestran alteraciones degenerativas [379].

Se ha comunicado un escaso número de casos aislados asociados a EII que, en general, siguen una evolución independiente de la actividad digestiva [380-383].

En 1999 se publicó una serie de 4 niños que padecían EC y vitíligo [384]. Esto supone una prevalencia dentro del grupo del 2,2%, que consideran mayor que la población general, que estiman entre un 0,5% y un 1%.

Un estudio anterior, realizado sobre 138 pacientes con EC, determinó una prevalencia del 2,2%, similar a la de su población general [380].

Más recientemente se ha publicado un estudio realizado sobre 3.332 pacientes con vitíligo, en su mayoría de raza caucásica, y sus familiares, en el cual se observaron 14 casos de EII, lo que suponía una prevalencia del 0,67%,

frente al 0,37% observado en la población control, lo que supuso una diferencia estadísticamente significativa [385]. Esta asociación no se observó entre los familiares de primer grado.

#### **1.11.2.4. Manifestaciones cutáneas secundarias a malabsorción**

Como su nombre indica, se deben al déficit de absorción de algún nutriente, en general por la inflamación de una determinada zona intestinal. En ocasiones también se deben a déficits de la ingesta secundarias, a la anorexia presentada por algunos de estos pacientes o a déficits en la nutrición parenteral, estos últimos raros en la actualidad. Se incluyen:

- Acrodermatitis enteropática: dermatitis acral debida al déficit de zinc. Existe una forma hereditaria que se manifiesta en lactantes y una forma secundaria adquirida que es la que se observa en la EII [386]. Clínicamente son similares. También puede producirse en alcohólicos, cirugía de bypass intestinal, malabsorción, acrodermatitis enteropática genética, tratamiento con D–penicilamina y nutrición parenteral total.

El déficit de zinc se manifiesta como erupciones eccematosas, simétricas, en las regiones perioral, acral y perineal. Con el tiempo aparecen ampollas y erosiones con un borde periférico costroso bastante característico clínicamente. Se puede acompañar de diarrea, erupción tipo dermatitis seborreica, trastornos mentales, anorexia, mala cicatrización, alopecia, fragilidad ungueal, retraso en

el crecimiento y en la maduración sexual [386-388]. Además están predispuestos a infecciones sistémicas y a sobreinfecciones por *Cándida* y *Staphylococcus aureus*.

La absorción activa del zinc se produce fundamentalmente en la parte distal del duodeno. Se ha estimado déficit de zinc en hasta el 35-45% de los pacientes con EII de larga evolución. Estos déficits no se correlacionan con la actividad de la enfermedad, sino que se correlacionaron con los niveles de hipoalbuminemia. En su etiopatogenia se incluyen el déficit de absorción intestinal, potenciado por la inflamación intestinal y la reducción de la absorción secundaria a la dieta rica en fibra y los suplementos de calcio; el aumento de las pérdidas endógenas por hipoalbuminemia y depósito hepático secundario al tratamiento con corticosteroides y una baja ingesta de zinc causada por la anorexia que sufren estos pacientes [387,389-390].

- Escorbuto: enfermedad debida a la carencia de vitamina C lo que conlleva a la producción de una colagenasa defectuosa en la dermis y vasos sanguíneos, que producen hemorragias perifoliculares, petequias, equimosis, hemorragias subungueales y de mucosas. Se caracteriza por mialgias, astenia y debilidad. Posteriormente aparecen las manifestaciones cutáneas: hiperqueratosis folicular, pelo rizado y espirilado. Las localizaciones más afectadas son las extremidades superiores e inferiores la espalda y las nalgas. A otros niveles se pueden observar hemorragias subperiósticas y sangrado de encías. El diagnóstico se confirma con la clínica y el hallazgo de ácido L-ascórbico bajo [386,391].

Son escasos los casos comunicados en la EII y concretamente en la EC en la literatura médica internacional [392]. Se ha demostrado niveles de vitamina C más bajos en pacientes de EC que en controles.

- Estrías cutáneas: las estrías de distensión son bandas atróficas de color rosado o púrpura que en su evolución se tornan pálidas haciéndose menos evidentes [393]. Generalmente son múltiples y siguen las líneas de clivaje de la piel. Histológicamente se caracterizan por una disminución del grosor de la dermis y una atrofia del colágeno en dermis superior. Son debidas tanto a los cambios bruscos de peso en relación con los brotes como al efecto secundario de los corticoides sistémicos [394].

- Pelagra: enfermedad carencial debida al déficit de niacina (vitamina B3) y/o su precursor metabólico, el triptófano. Es la denominada enfermedad "de las tres D", ya que se caracteriza por la presencia de dermatitis, diarrea y demencia. Generalmente se precede de pródromos digestivos. La clínica cutánea aparece más tardíamente y es característica. Comienza por un eritema y edema con prurito y ardor en el dorso de las manos. Días después aparecen flictenas que se rompen o se forman escamas marrones secas. En la cara las escamas son más gruesas y es usual su transformación pustulosa. En el segundo estadio la dermatosis se vuelve dura, rugosa, agrietada, negruzca y quebradiza. Se manifiesta en zonas fotoexpuestas con límites netos con la piel no expuesta y gran simetría de las lesiones. La presencia de demencia y

diarrea pueden ayudar a perpetuar el cuadro. El diagnóstico se confirma mediante la detección de niveles de metabolitos urinarios disminuidos [386].

Se han descrito casos aislados, todos ellos en pacientes con EC [395-399]. Dos de los casos se precipitaron con el uso de azatioprina, que inhibe la síntesis de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD). Sin embargo la supresión de azatioprina no resolvió los casos y se precisó suplemento oral, resolviéndose aún con el uso de azatioprina [399]. La escasez de casos se ha atribuido a una falta de conocimiento de la enfermedad. También existen algunos casos descritos en la literatura dermatológica española [400].

- Queilitis angular: producida por hongos (candidiasis). Clínicamente se caracteriza por eritema, descamación y posible fisuración en las comisuras bucales [401]. Es frecuente en individuos que se relamen los labios constantemente, en general jóvenes y en pacientes mayores con piel arrugada y flácida en la comisura bucal [401]. Se ha relacionado con la pérdida de la dentadura, las prótesis mal adaptadas y la deficiente oclusión bucal. Al igual que las aftas orales, también ha sido relacionada con déficits nutricionales, especialmente el déficit de riboflavina [386]. Frecuentemente se asocia con candidiasis atrófica crónica. Recientemente se ha observado esta patología como síntoma inicial de EC [402].

#### **1.11.2.5. Manifestaciones secundarias al tratamiento**

No se han encontrado reacciones adversas inesperadas a los tratamientos. Se han descrito casos de eritema exudativo multiforme generalmente secundarios a salazopirina [403], exantemas, reacciones acneiformes secundarias al tratamiento sistémico con corticoides o ciclosporina, urticaria, pustulosis exantemática generalizada aguda secundaria al uso de salazopirina [404]. Los casos de liquen plano secundarios al tratamiento con aminosalicilatos, tanto sulfasalazina como mesalazina, se encuentran en discusión [305,405]. Las infecciones cutáneas como las verrugas vulgares, el herpes simple o la pitiriasis versicolor, tan frecuentes en otros inmunosuprimidos, no parecen serlo tanto en la EII [147].

Se ha descrito el debut de otras enfermedades de base autoinmune, como psoriasis, vitiligo, alopecia areata [236], lupus eritematoso o granuloma anular [406], tras iniciar tratamiento con anti-TNF.

#### **1.11.2.6. Otras asociaciones**

Se han comunicado casos aislados de vasculitis pustulosa asociada a brotes de CU [407], acné fulminans que debutó simultáneamente con la aparición de la EII [149,408], sarcoma de Kaposi en una paciente con EC de larga evolución sometida a tratamiento inmunosupresor y en 5 pacientes con CU [149,409-411]. Se ha descrito la regresión de las lesiones de Kaposi tras suspender la inmunosupresión tras colectomía en pacientes con EII [411].

También se ha encontrado un caso de nódulos reumatoideos [412] y otros dos casos de epidermolisis ampollosa simple asociado a CU [349,413]. También se han relatado casos de cáncer colorrectal [414-415].

#### **1.11.2.7. Complicaciones de la ileostomía y colostomía**

Un estudio sobre pacientes con osteomas concluyó que la afectación periestomal ocurría en el 79% de los pacientes con ileostomía y en el 37% de los pacientes con colostomía. El sexo no era un factor de riesgo, pero la edad avanzada sí. La patología más frecuente fue la dermatitis irritativa, seguida de infecciones por *Cándida* y por bacterias [416]. También puede producirse eczemas de contacto alérgicos, fístulas, piodermas gangrenosos periestomales e infección de hematomas [152]. Sólo el 2% consultaron al dermatólogo, siendo manejados por enfermería y por el cirujano [416].

#### **1.11.2.8. Cáncer cutáneo como complicación de EII**

Existen datos limitados sobre el riesgo de cáncer cutáneo en pacientes con EII. Se han comunicado casos de enfermedad de Bowen, carcinoma escamoso anal o cloacogénico en pacientes con EII [149]. Más recientemente, se ha comprobado un aumento de carcinoma basal en pacientes con EII y se ha relacionado el uso de tiopurinas con la aparición de carcinoma escamoso [417-419].

### 1.11.3. OTROS PROCESOS DERMATOLÓGICOS ENCONTRADOS EN ESTE ESTUDIO

- Acné vulgar: se trata de un trastorno frecuente de la unidad pilosebácea caracterizado clínicamente por la coexistencia de diversas lesiones clínicas: comedones abiertos y cerrados, pápulas, pústulas, nódulos, quistes y lesiones residuales como máculas eritematosas y cicatrices. Las lesiones predominan en la cara y en la línea media del tronco [420].

- Anetodermia: se caracteriza por áreas circunscritas de piel laxa, flácida, que puede ser sobreelevada o deprimida con protrusiones a forma de saco, de color piel o azuladas y de entre 5 y 30mm de diámetro. Se localizan fundamentalmente en tronco y extremidades superiores. Histológicamente se caracterizan por disminución de las fibras elásticas en dermis papilar y reticular [394].

- Angioqueratoma: se caracterizan por una marcada dilatación de los vasos de la dermis papilar, formando grandes conductos cavernosos, acompañado de acantosis irregular, con elongación de las redes de crestas que engloba los conductos vasculares total o parcialmente. Se reconocen 5 variantes clínicas: el tipo Mibelli, en niños y adolescentes, con lesiones verrucosas sobre las prominencias óseas de manos, pies, codos y rodillas; el tipo Fordyce escrotal; tipo único y múltiple, que aparecen en cualquier parte del cuerpo, pero más comúnmente en extremidades inferiores; el circunscrito, que es la variedad

menos común, en la que aparecen agrupados; y el angioqueratoma corporis diffusum con distribución en bañador [421].

- Atrofodermia idiopática de Pasini y Pierini: es una forma de atrofia dérmica que se caracteriza por parches atróficos, bien delimitados, deprimidos, como “pisadas en la nieve”, hiperpigmentados y asintomáticos. Suelen localizarse en tronco. La histología no suele ser diagnóstica y se caracteriza por epidermis normal o discretamente atrófica con haces de colágeno en dermis reticular con grados variables de homogeneización y aglutinación, estando la dermis en general adelgazada [394].

- Carcinoma basocelular: es una neoplasia maligna derivada de las células no queratinizadas que se originan en la capa basal de la epidermis. Las características clínicas suelen incluir translucidez, ulceración, telangiectasias y la presencia de un borde enrollado, aunque las características pueden variar en función del tipo clínico. La confirmación del diagnóstico clínico es histológica, caracterizándose las células basales malignas por presentar núcleos grandes y citoplasma escaso, estando el estroma tumoral separado de los islotes celulares [422].

- Dermatitis perioral: se caracteriza por pápulas y pústulas aisladas con una distribución periorificial, especialmente alrededor de la boca. Puede producirse un fondo de eritema u escamas y suele existir una zona clara de 5mm respetada alrededor del borde bermellón. Es más frecuente en mujeres jóvenes

y niños y muchos casos se han relacionado con el uso de corticoides tópicos fluorados. Existe una variante granulomatosa [423].

- Erupción acneiforme por fármacos: similar al acné en cuanto a su distribución, pero de carácter monomorfo e inicio agudo. Los fármacos que la producen incluyen corticoides, corticotrofina, fenitoína, litio, isoniazida, complejos de vitamina B, compuestos halogenados y ciertas medicaciones quimioterápicas, fundamentalmente los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico [420].

- Escabiosis: infestación humana causada por *Sarcoptes scabiei var. hominis*, parásito obligatorio del ser humano que vive su ciclo completo en la piel y sobre ella. Produce una erupción difusa pruriginosa después de un periodo de incubación de 6-8 semanas. El prurito es más intenso durante la noche y se observan pápulas y nódulos rojos con descamación y en algunos casos con excoriación que predominan en pliegues interdigitales, laterales de los dedos, cara palmar de la muñeca, parte lateral de las palmas, codos, axilas, escroto, pene, vulva y areola mamaria en la mujer. La característica clínica patognomónica es el surco que se produce al introducirse el ácaro en el estrato córneo. Se transmite por contacto físico cercano aunque también puede transmitirse por fomites. El diagnóstico definitivo se basa en la identificación microscópica del ácaro, los huevos, o el material fecal (escíbalos) [424].

- Granuloma anular: Trastorno relativamente frecuente, aunque se desconoce su prevalencia exacta. Su etiología y patogenia permanece

desconocida, habiéndose propuesto diversos factores precipitantes o predisponentes, como los traumatismos, las infecciones e inmunizaciones, la exposición solar, diversos fármacos, diabetes mellitus, enfermedad tiroidea y tumores. La coexistencia de granuloma anular y tiroiditis autoinmune ha sido observada en pacientes del sexo femenino, apoyando la teoría de que al menos un subconjunto esta patología pertenece al espectro de las enfermedades autoinmunes [425-426].

Existen varias formas clínicas: localizado, generalizado, subcutáneo, perforante y en parche. La forma localizada es la más frecuente y se caracteriza por pápulas de color piel, rosadas o violáceas, no descamativas y generalmente asintomáticas, que se disponen de forma anular o arciforme. La zona central puede ser violácea o pigmentada. El diagnóstico suele ser clínico. Histológicamente se caracteriza por granulomas necrobióticos en empalizada o intersticiales sobre todo en dermis media y superior con depósito de mucina [427].

- Léntigo maligno: es un subtipo de melanoma “in situ” con una fase de crecimiento radial prolongada que, con el tiempo puede progresar a un melanoma lentigo maligno invasor. Se suele diagnosticar a partir de la séptima década de la vida, localizándose sobre todo en la cara en pacientes expuestos crónicamente al sol. Clínicamente es una mácula irregular en bordes y coloración de crecimiento lento [428].

- Liquen escleroatrófico (LEA): dermatosis inflamatoria crónica con manifestaciones anogenitales y extragenitales, caracterizada clínicamente por la presencia de pápulas poligonales y placas blanco porcelana con piel frágil y atrófica, fisuras, telangiectasias, púrpura, eritema, erosiones y diferentes grados de esclerosis. Histológicamente se observa una epidermis atrófica y un infiltrado liquenoide en la unión dermo-epidérmica con edema papilar temprano que es reemplazado por fibrosis con homogeneización de los mucopolisacáridos ácidos en la lesión madura [429].

- Paniculitis esclerosante: también denominada lipodermatoesclerosis. Se caracteriza por placas induradas de consistencia leñosa en las piernas con una distribución en calcetín. Se asocia con insuficiencia venosa crónica, isquemia arterial y episodios de tromboflebitis. Histológicamente se caracteriza por una paniculitis fundamentalmente lobulillar sin vasculitis con necrosis isquémica del centro del lobulillo, tabiques engrosados y fibróticos, con atrofia de la grasa subcutánea y frecuentes alteraciones membrano-quísticas [194].

- Parapsoriasis en pequeñas placas: se caracteriza clínicamente por parches redondos u ovales, menores de 5 cm de diámetro, con fina escama asintomáticas y con preferencia a localizarse en tronco y tendencia a persistir. Una variante característica es la forma digitata, de tonalidad amarillento-beis, con lesiones paralelas a las líneas de la piel en tronco. Histológicamente se observa un infiltrado linfocitario de predominio CD4. Se considera que no tiene tendencia a progresar a micosis fungoide [430].

- Pitiriasis rosada: erupción frecuente pápulo-escamosa aguda, en tronco y parte proximal de extremidades, que suele duran 4-10 semanas, que con frecuencia se inicia como una placa única ovalada, de entre 2 y 4 cm de diámetro, con tenue collar de escamas localizado en la periferia. Lesiones similares más pequeñas se manifiestan días o semanas después y se distribuyen de modo característico siguiendo las líneas de Blaschko [431].

- Pitiriasis versicolor: *Malassezia furfur* y *M. globosa* son los agentes etiológicos más frecuentes de la tiña versicolor. *M. furfur* se considera componente normal de la flora, especialmente en áreas ricas en sebo. En condiciones adecuadas abandona su forma saprofita y se convierte a la forma parasitaria micelial. Entre estos factores se incluyen: ambiente cálido y húmedo, anticonceptivos orales, factores hereditarios, corticoides orales, síndrome de Cushing, inmunosupresión, hiperhidrosis y desnutrición. Clínicamente se caracteriza por máculas hipo o hiperpigmentadas en pecho, espalda y parte proximal de extremidades superiores, con escamas pulverulentas o furfuráceas, que aumentan si se raspan con una hoja de bisturí y que son asintomáticas. El examen con hidróxido de potasio es confirmatorio, habiéndose descrito su aspecto como “espaguetis y albóndigas”. El examen con luz de Wood emite una fluorescencia amarillenta [432].

- Prurito sine materia: prurito generalizado sin erupción cutánea primaria. Se asocia con enfermedades sistémicas, (insuficiencia renal crónica, colestasis, enfermedades endocrinas, enfermedades hematológicas, tumores sólidos y linforreticulares malignos, infección VIH), procesos psicógenos,

envejecimiento avanzado y algunas drogas (especialmente opioides e IECAs) [433].

- Queloides: lesión fibrosa reactiva consecuencia de la síntesis descontrolada y el excesivo depósito de colágeno en sitios donde hubo una lesión dérmica con reparación subsiguiente. En general se producen tras traumatismos locales o por patologías inflamatorias. Se extiende más allá de la lesión original, no remite de forma espontánea, crece como si fuese un pseudotumor con distorsión en la lesión y tiende a recidivar luego de su exéresis. Aparecen como nódulos entre rosados y violetas, bien circunscritos, o como placas con bordes suaves pero irregulares, siendo en general dolorosos o hiperestésicos [434].

- Úlceras por decúbito: el diagnóstico es clínico. Afectan al 0,5-2,2% de la población general. Se favorecen por la presión, el roce, las fuerzas de fricción y la humedad, siendo factores de riesgo para su desarrollo la inmovilización prolongada, el déficit sensorial, las alteraciones del estado de consciencia, la desnutrición y las enfermedades crónicas. Se producen en las prominencias óseas, con mayor frecuencia por debajo de la cintura. Se establece un estadiaje de I a IV en función de la pérdida clínica de tejidos [435].



## **2. OBJETIVOS**



Dado que la frecuencia de las manifestaciones cutáneas en la EII es muy dispar, según las series, en función del tipo de EII (EC o CU), del tiempo de evolución de ésta y de la extensión y actividad de la enfermedad intestinal, en este estudio nos propusimos:

1. Determinar la prevalencia de las manifestaciones cutáneas presentadas por los pacientes con EII pertenecientes a nuestra área geográfica (Área Sanitaria IV del Principado de Asturias).
2. Comparar la prevalencia de las manifestaciones cutáneas entre los pacientes con EC respecto a los pacientes con CU.
3. Determinar si existen manifestaciones cutáneas cuya frecuencia se relacione con factores como: la actividad intestinal, los años de evolución de la EII, el sexo, la edad de los pacientes, la ingesta de alcohol, el tabaquismo, la localización intestinal de la EC o de la CU o la presencia de antecedentes familiares.



### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**



### **3.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo y prospectivo. El estudio no se limitó a la revisión de historias clínicas. En todos los pacientes incluidos se realizó una evaluación específica y doble, digestiva y dermatológica.

El estudio se adhirió a la normativa nacional y fue aprobado por las instituciones del Comité de Investigación y Ética.

En todos los pacientes, el diagnóstico de EII se realizó entre 1972 y 2001. El estudio se realizó durante 4 años (1998-2002).

Este trabajo se realizó íntegramente en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) de Oviedo, en colaboración entre la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Servicio de Digestivo (Dr. JSL) y un grupo de estudio específico del Servicio de Dermatología (Dra. YHG y Dr. NPO).

### **3.2. SELECCIÓN DE PACIENTES. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

El grupo inicial de pacientes con diagnóstico de EII a los que se aplicó los criterios de inclusión del estudio fue de 440. De ellos, se excluyeron 208 y fueron finalmente incluidos 232 pacientes con EII, de los que 129 estaban afectados de EC y 103 de CU.

Todos los pacientes incluidos tuvieron una selección y valoración especializada doble en los Servicios de Digestivo y Dermatología. El acceso de los pacientes a la valoración dermatológica fue:

1. Pacientes con EII remitidos por presentar manifestaciones cutáneas: 140 pacientes.

Un especialista de la Unidad de EII del Servicio de Digestivo del HUCA (Dr. JSL), remitía de modo consecutivo a los pacientes con cualquier tipo de manifestación dermatológica, para su valoración especializada.

2. Pacientes con EII citados mediante llamadas telefónicas: 92 pacientes.

Las llamadas fueron consecutivas y realizadas a partir de un listado aleatorio de 300 pacientes con EII, (150 pacientes con EC y 150 pacientes con CU), seguidos en la Unidad de EII del Servicio de Digestivo del HUCA (Dr. JSL).

### **3.2.1. Criterios de inclusión**

1. Personas residentes en el Área Sanitaria IV del Principado de Asturias.
2. Diagnóstico de EII mediante criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos y/o anatomo-patológicos habituales.

3. Seguimiento de los pacientes por la Unidad de EII el Servicio de Digestivo del HUCA.
4. Evaluación por el grupo de trabajo sobre manifestaciones cutáneas de la EII del Servicio de Dermatología del HUCA, Oviedo. Una dermatóloga especializada en las manifestaciones cutáneas de la EII se encargó de realizar, de forma específica, una historia clínica y exploración cutánea a cada paciente incluido en el estudio.

### **3.2.2. Criterios de exclusión**

1. Pacientes diagnosticados de otras enfermedades intestinales o de colitis indeterminada.
2. Pacientes no pertenecientes al Área Sanitaria IV (para evitar la inclusión de pacientes más graves que precisasen control en un Servicio de Digestivo de referencia).
3. Pacientes que rechazaron su participación en el estudio por motivos personales (causas laborales, o por "no tener nada en la piel"), y pacientes con los que no se consiguió contactar telefónicamente.

### **3.3. PROTOCOLO DE ESTUDIO**

El protocolo final utilizado en el estudio para cada uno de los pacientes, se realizó tras un análisis y diseño realizado por un grupo de estudio especializado y tras una revisión bibliográfica profunda y exhaustiva. El protocolo incluía una anamnesis completa, y una exploración dermatológica específica. Como se muestra en el anexo I, en dicho protocolo se incluyeron los siguientes datos:

#### **3.3.1. Filiación y datos del paciente**

Nombre, apellidos, número de historia clínica, dirección, teléfono y número dentro del protocolo. Lugar de residencia (criterio de inclusión o exclusión).

#### **3.3.2. Tiempo de evolución.**

Se valoraron dos datos:

- Fecha de consulta en Dermatología, codificada en día/mes/año.
- Fecha de diagnóstico de la EII en el Servicio de Digestivo, codificada en mes y año. Los años de evolución de la EII fueron considerados a partir del momento del diagnóstico (no del inicio de la clínica digestiva), y se evaluaron en años. Se codificó como "cero años" a aquellos pacientes

que habían sido diagnosticados en los 12 meses previos a ser estudiados en el Servicio de Dermatología.

### **3.3.3. Otros datos epidemiológicos.**

Se recogieron los datos de:

- Tabaquismo (si fumaban, si eran exfumadores o nunca habían fumado).  
Este dato se valoraba respecto al momento en que eran vistos en Dermatología, no respecto al momento de ser diagnosticados de su EII.
  
- Abuso de alcohol.

### **3.3.4. Protocolo de la EII**

Los datos han sido recogidos de la historia clínica del Servicio de Digestivo del HUCA. Cada caso de EC fue clasificado de acuerdo a los criterios de Lennard-Jones [436] (Tabla IV)

Se considera “EC definida” cuando concurre la presencia de granulomas en el estudio histológico junto a otro criterio o, en ausencia de granulomas, existencia de 3 criterios. Se define la enfermedad como “probable” con dos criterios en ausencia de granulomas.

**Tabla IV:** criterios de Lennard-Jones.

	<b>Clínica o endoscopia</b>	<b>Radiología</b>	<b>Biopsia</b>	<b>Muestra quirúrgica</b>
<b>Distribución</b>				
<b>Lesión digestiva alta</b>	+	+	+	+
<b>Lesión anal</b>	+		+	+
<b>Distribución segmentaria</b>	+	+	+	+
<b>Lesión transmural</b>				
<b>Fisura</b>		+		+
<b>Absceso</b>	+	+		+
<b>Fístula</b>	+	+		+
<b>Estenosis</b>	+	+		+
<b>Hallazgos histológicos</b>				
<b>Úlcera</b>			+	+
<b>Agregados linfoides</b>			+	+
<b>Granulomas</b>			+	+

Métodos de clasificación y tratamiento: Los pacientes fueron evaluados y tratados de acuerdo con la práctica clínica habitual y el estudio se adhirió a la normativa nacional siendo aprobado por las instituciones del Comité de Investigación y Ética.

Se recogieron los siguientes datos:

A. Tipo de EII: EC o CU únicamente (criterio de inclusión o exclusión).

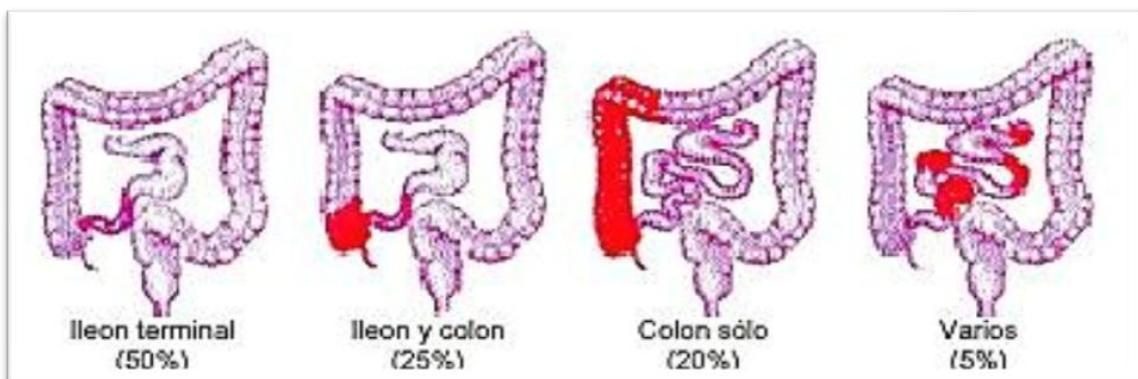
B. Localización intestinal de la enfermedad:

b.1. Para la EC se recogieron 4 posibles localizaciones (Figura 1):

- Gastroduodenoyeyunal
- Ileal
- Ileo-cólica
- Cólica

Los pacientes con localización gastroduodenal también podían tener cualquiera de las otras 3 localizaciones.

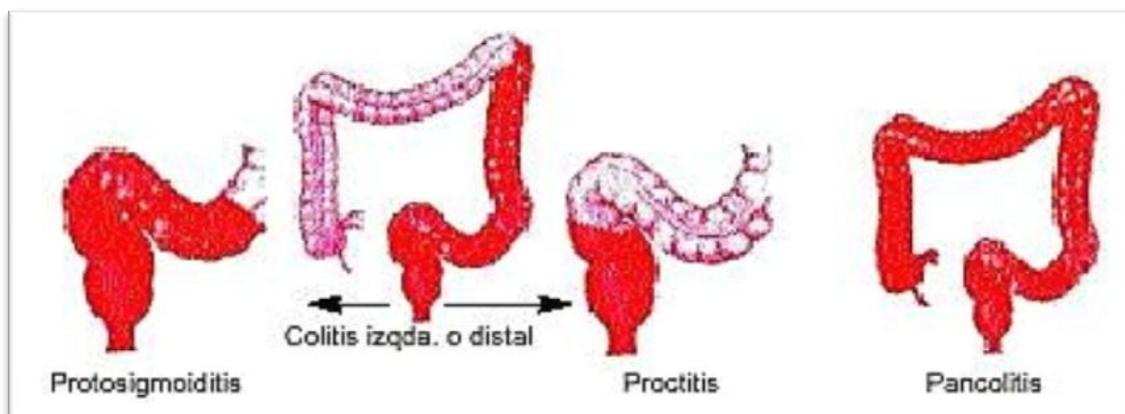
**Figura 1:** Localizaciones recogidas en este trabajo para la EC.



b.2. Para la CU se recogieron 4 localizaciones (Figura 2):

- Proctitis
- Procto-sigmoiditis
- Colitis izquierda
- Pancolitis (incluyendo ileitis por reflujo).

**Figura 2:** Localizaciones recogidas en este trabajo para la CU.



C. Tratamiento de la EII: en el momento de la valoración dermatológica.

- Tratamiento médico: Además de los que se muestran en el protocolo, se recogieron los tratamientos con vitamina B12, hierro, anti-factor de necrosis tumoral [256], protectores gástricos, ansiolíticos y antidepresivos.
- Tratamiento quirúrgico: Antecedentes de intervenciones quirúrgicas de la EII y el tipo de intervención: resección ileo-cólica,

intervención de fístulas, colectomía parcial o total u otras como tratamiento quirúrgico de fístulas.

D. Actividad intestinal y severidad de los brotes.

La actividad fue valorada según el índice de Truelove modificado para la CU y del índice de Harvey para la EC [31, 257] (Ver Tablas I y II en la introducción, páginas 19 y 20). La valoración fue la siguiente:

d.1. CU:

- CU inactiva: Índice de Truelove modificado de 9 a 10 puntos
- CU en brote leve: si sumaba de 11 a 15 puntos
- CU en brote moderado: entre 16 y 21 puntos
- CU en brote grave: si sumaba 22 a 27 puntos

d.2. EC:

- EC en brote leve: de 0 a 5 puntos
- EC en brote moderado: de 6 a 10 puntos
- EC en brote grave: con más de 10 puntos

La EC, dentro de los casos puntuados como leves, se consideró en brote ante un empeoramiento del estado habitual del paciente, con aumento del número de

deposiciones, dolor abdominal o empeoramiento del estado general.

E. Antecedentes personales y familiares de EII.

Se preguntó específicamente por:

- antecedentes familiares de EII (EC o CU)
- antecedentes personales de enfermedad perianal o manifestaciones orales.

**3.3.5. Protocolo de valoración de las manifestaciones cutáneas**

Datos recogidos de la historia clínica y de la exploración específica realizada en el Servicio de Dermatología del HUCA, Oviedo.

A. Antecedentes personales y familiares:

- Antecedentes familiares de psoriasis y de atopia. Se consideraron positivos si existía algún familiar de primer o segundo grado con estos diagnósticos. En el caso de la atopia se consideró positivo ante la existencia de asma y/o rinoconjuntivitis alérgica y/o dermatitis atópica.

- Antecedentes personales: Los pacientes fueron interrogados específicamente sobre sus antecedentes personales de psoriasis y atopia.

B. Protocolo de examen y exploración física:

Se realizó exploración física completa a los pacientes, excepto la zona perineal, no explorada en los pacientes que se referían asintomáticos. Se recogieron y codificaron todas las patologías cutáneas diagnosticadas en cada paciente. Con el fin de facilitar el manejo estadístico de los datos, se realizaron agrupaciones de diagnóstico que se recogen en el Anexo II.

C. Biopsia cutánea:

Sólo se realizó en los casos necesarios para llegar a un diagnóstico definitivo y en aquellos en los que se consideró indicado siguiendo la práctica clínica habitual.

D. Relación con la actividad intestinal:

Se recogió si las manifestaciones cutáneas seguían un curso paralelo o no a la actividad intestinal y si existían otras manifestaciones extraintestinales acompañantes, siendo los

pacientes preguntados y explorados específicamente por artralgias y/o artritis periférica y por molestias oculares.

### **3.3.6. Manifestaciones extraintestinales no cutáneas**

Se recogieron de la historia clínica y de la anamnesis:

#### **A. Antecedentes personales de:**

- Enfermedades concomitantes poco frecuentes: como la esclerosis múltiple o la enfermedad granulomatosa crónica.
  
- Manifestaciones extraintestinales crónicas de la EII: espondilitis anquilopoyética, colangitis esclerosante, amiloidosis sistémica, nefrolitiasis y neuropatía periférica.

#### **B. Antecedentes familiares de otras patologías poco frecuentes como la esclerosis múltiple o la poliquistosis renal.**

### **3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El estudio estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS versión 17.0 (Statistical Package for Social Sciences). Los datos fueron analizados separadamente para pacientes con EC y CU. Se realizó estadística descriptiva y tablas de contingencia para el análisis de variables cualitativas y cuantitativas discretas. En las tablas de contingencia 2x2 se aplicó el test exacto de Fisher cuando las frecuencias esperadas en alguna casilla eran menores de 5 y la corrección por continuidad de Yates en caso contrario. En tablas de mayor tamaño se aplicó el Chi-cuadrado de Pearson. Se calcularon intervalos de confianza y odds ratio (razón de posibilidades). En todos los casos se consideró estadísticamente significativa una p igual o menor a 0,05. La odds ratio se estimó con un intervalo de confianza del 95% (95%IC).



## **4. RESULTADOS**



#### 4.1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

##### 4.1.1.- Características del conjunto de pacientes con EII.

###### Edad y sexo

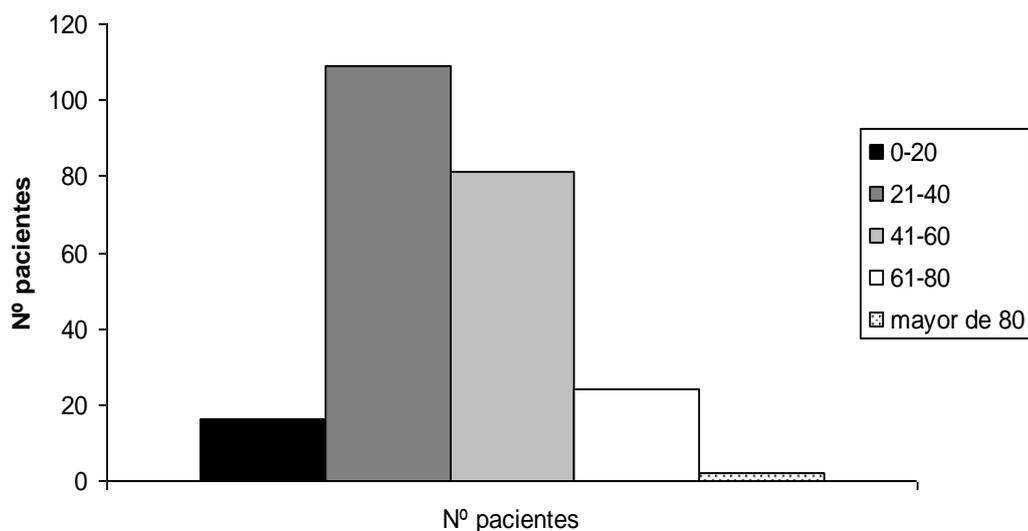
Se incluyeron 232 pacientes en el estudio cuyas características se exponen a continuación.

108 (46,65%) pacientes eran hombres y 124 (53,4%) eran mujeres.

La edad media de los pacientes estudiados fue de 39,52 años (mediana 38,0).

La mayoría de los pacientes estudiados, tenía entre 20 y 50 años (74,6%), el 4,3% de los pacientes tenían menos de 20 años, el 18,1% entre 50 y 70 años y únicamente el 3% superaban los 70 años de edad.

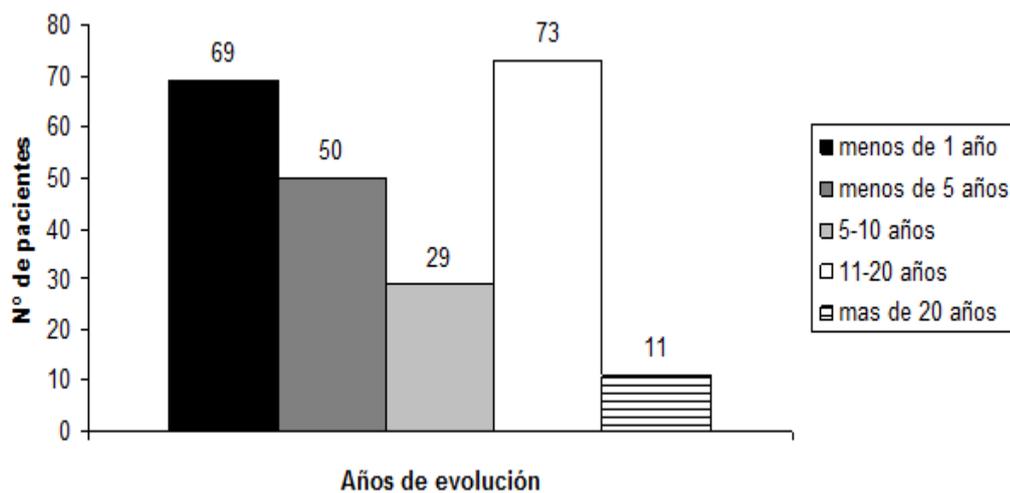
La distribución por edades se recoge en la figura 3.



**Figura 3:** distribución de edad en EII.

### Tiempo de evolución.

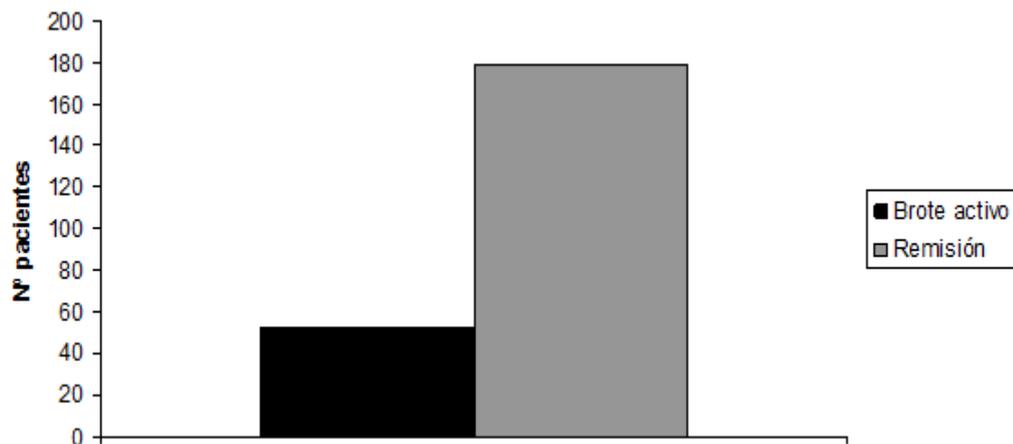
La media de los años de evolución desde el diagnóstico de su EII fue de 5,48 años. El 29,7% de los pacientes estudiados había sido diagnosticado de su EII en los últimos doce meses, el 21,6% de los pacientes presentaron EII con evolución entre 13 meses y 5 años, el 12,5% diagnosticados entre 5 y 10 años, el 31,5% entre 10 y 20 años y únicamente se describió un 4,7% de pacientes con evolución de más de 20 años. Datos mostrados en figura 4.



**Figura 4:** distribución de los años de evolución en pacientes con EII.

### Actividad.

53 pacientes se encontraban en brote de su actividad inflamatoria intestinal en el momento de ser estudiados por el Servicio de Dermatología, y 179 se encontraban en remisión. Datos mostrados en figura 5



**Figura 5:** distribución por brote/remisión de actividad intestinal en pacientes con EII.

### Localización intestinal.

En los 232 pacientes con EII, la localización de la enfermedad intestinal fue: 3 (1,3%) pacientes con enfermedad gastroduodeno-yeyunal, de los cuales 2 presentaban también enfermedad ileocólica; 40 (17,2%) presentaban enfermedad ileal; 70 (30,2%) ileocólica; 16 (7%) cólica; 36 (15,5%) pacientes con pancolitis; 32 (13,8%) pacientes con colitis izquierda; 21 (9%) con rectosigmoiditis y 14 (6%) con proctitis ulcerosa.

### **Tabaco.**

158 (68,1%) pacientes nunca habían fumado mientras que 33 (14,2%) pacientes eran exfumadores y 41 (17,7%) pacientes eran fumadores activos.

### **Alcohol.**

De los 232 pacientes, 227 (97,8%) no bebían y solamente 5 (2,2%) consumían alcohol de modo abusivo. Ningún paciente se reconoció como exbebedor.

### **Antecedentes personales.**

Se buscaron antecedentes personales en los pacientes con EII. Del conjunto de la muestra de estudio:

- a) 21 (9%) pacientes presentaban antecedentes personales de atopia.
- b) 18 (7,8%) pacientes habían sido ya, en algún momento de su vida, diagnosticados de psoriasis.
- c) 49 (21,1%) pacientes referían antecedentes personales de manifestaciones orales, en su totalidad referidos como aftas orales en relación con brotes de actividad intestinal.

- d) 54 (23,3%) pacientes habían presentado en algún momento fisuras o fístulas perianales.

#### **Antecedentes familiares.**

Se consideraron como antecedentes familiares de interés la existencia de psoriasis, atopia y EII en familiares de primer y segundo grado. Se observó:

- a) 42 (18,1%) pacientes con AF de psoriasis.
- b) 17 (7,3%) pacientes con AF de atopia.
- c) 21 (9%) pacientes con AF de EII.

#### **4.1.2.- Comparación de las características de los dos subgrupos: EC y CU.**

Se exponen las características principales de los pacientes de los dos subgrupos representados: EC y CU. Se han destacado los siguientes factores: sexo, edad, localización, actividad intestinal, ingesta de alcohol o tabaco. Los datos se exponen en tabla V.

**Tabla V:** características basales de 129 pacientes con EC y 103 pacientes con CU.

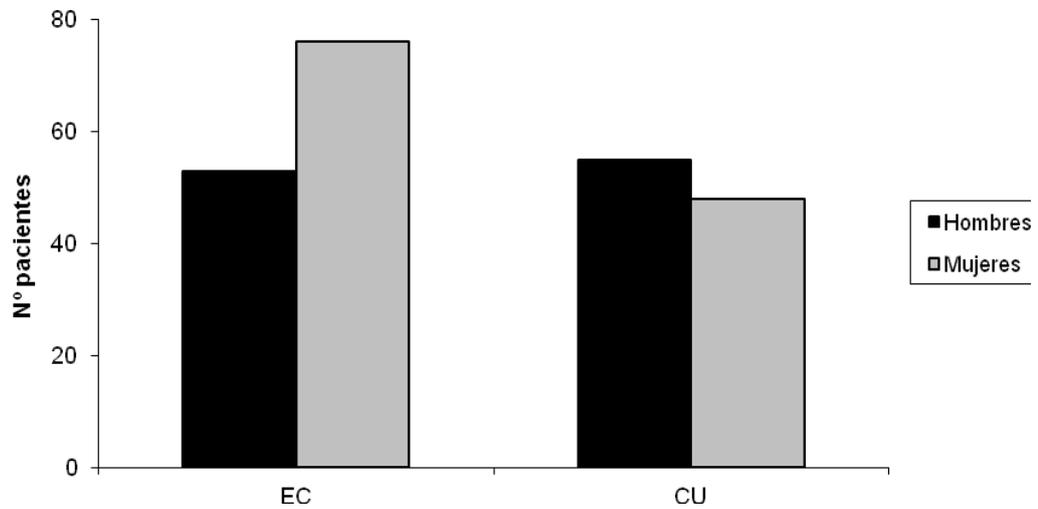
Características de pacientes con EC (n=129)	N (%)	Características de pacientes con CU (n=103)	N (%)	p	OR (95% IC)
<b>Sexo</b> Femenino Masculino	76 (58,9) 53 (41,1)	<b>Sexo</b> Femenino Masculino	48 (46,6) 55 (53,4)	0,08	0,61 (0,36-1,02)
<b>Edad (años)</b> ≤36 (media) >36	74 (47,4) 55 (52,6)	<b>Edad (años)</b> ≤43 (media) >43	50 (48,5) 53 (51,5)	0,02	2,33 (1,37-3,96)
<b>Fumador/Exfumador</b> No Exfumador Sí	87 (67,4) 13 (10,1) 29 (22,5)	<b>Fumador/Exfumador</b> No Exfumador Sí	71 (68,9) 20 (19,4) 12 (11,7)	0,02	0,45 (0,22-0,94)
<b>Bebedor</b> No Exbebedor Sí	127 (98,4) 0 (0) 2 (1,6)	<b>Bebedor</b> No Exbebedor Sí	100 (97) 0 (0) 3 (3)	0,47	1,9 (0,31-1,6)
<b>Localización</b> EGY EGY + IC I IC C	1 (0,9) 2 (1,5) 40 (31) 70 (54,2) 16 (12,4)	<b>Localización</b> P CI R PU	36 (35) 32 (31,1) 21 (20,4) 14 (16,5)		
<b>Actividad</b> Brote activo Remisión	31 (76) 98 (24)	<b>Actividad</b> Brote activo Remisión	22 (21,4) 81 (78,6)	0,08	0,61 (0,36-1,02)

Abreviaturas: EGY: enfermedad gastroduodeno-yeyunal; IC: enfermedad ileocólica; I: enfermedad ileal; C: enfermedad cólica; P: pancolitis; CI: colitis izquierda; R: rectosigmoiditis; PU: proctitis ulcerosa; N: número de casos; %: porcentaje.

### Sexo.

Del total de 232 pacientes 129 padecían EC y 103 CU. De los pacientes con EC, 53 eran hombres (41,1%) y 76 mujeres (58,9%). Lo mismo en CU, 55 hombres (53,4%) y 48 mujeres (46,4%). Datos mostrados en la figura 6.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexos entre los pacientes con EC y con CU.



**Figura 6:** distribución por sexos de pacientes con EII.

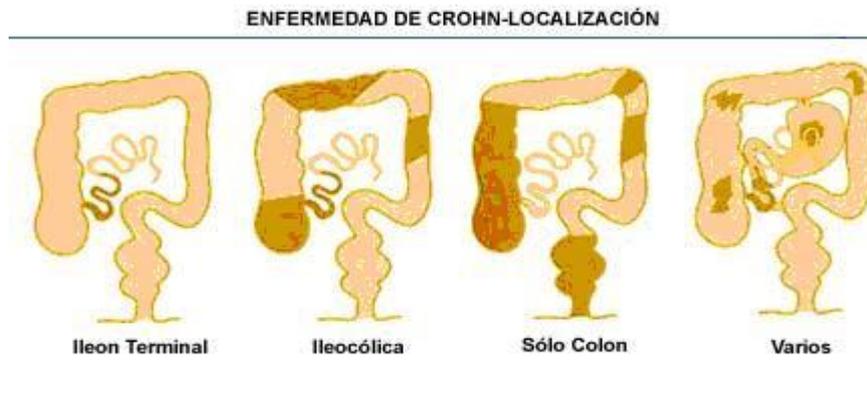
### **Edad.**

Entre los pacientes con EC la edad media fue de 36,57 años (mediana 34). En los pacientes con CU la edad media fue de 43,22 años (mediana 44).

### **Localización intestinal.**

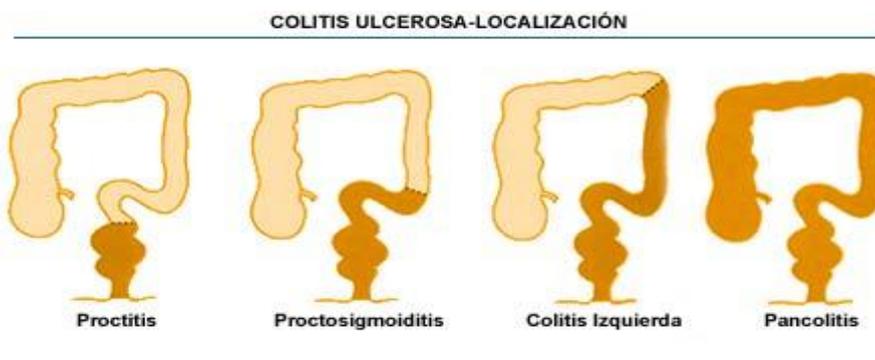
En los 232 pacientes con EII, la localización de la enfermedad intestinal fue:

a) Entre los pacientes con EC, 3 (2,4%) pacientes con enfermedad gastroduodeno-yeyunal, de los cuales 2 (1,5%) presentaban también enfermedad ileocólica; 40 (31%) presentaban enfermedad ileal, 70 (54,2%) ileocólica y 16 (12,4%) cólica.



**Figura 7:** localizaciones de la enfermedad de Crohn.

b) Entre los pacientes con CU, 36 (35%) pacientes con pancolitis, 32 (31,1%) pacientes con colitis izquierda, 21 (20,4%) con rectosigmoiditis y 14 (16,5%) con proctitis ulcerosa.



**Figura 8:** localizaciones de la colitis ulcerosa.

### **Tabaco.**

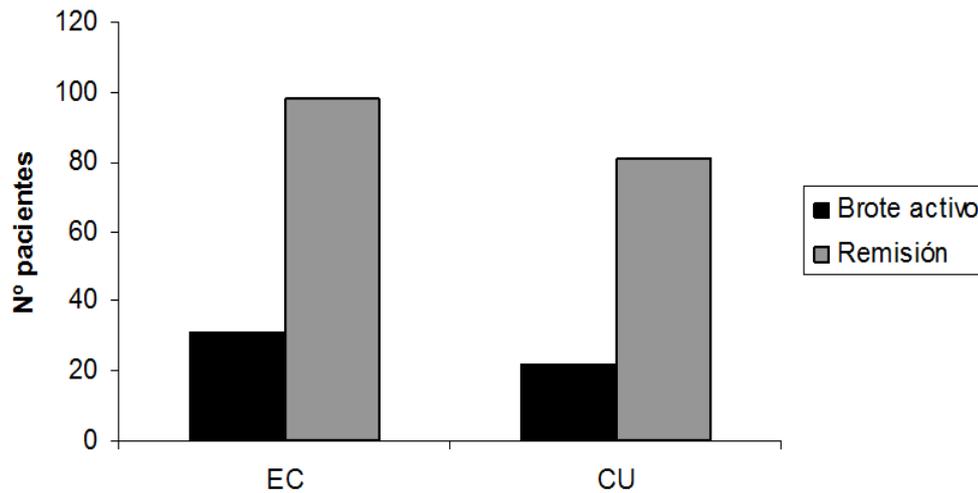
Del total de pacientes con EC, 87 (67,4%) nunca habían fumado mientras que 13 (10,1%) pacientes eran exfumadores y 29 (22,5%) pacientes eran fumadores activos. Respecto a los pacientes con CU, 12 (11,7%) eran fumadores. De los 91 pacientes restantes, 20 (19,4%) eran exfumadores mientras que 71 (68,9%) nunca habían probado el tabaco.

### **Alcohol.**

Del total de 129 pacientes con EC, solo 2 (1,6%) eran consumidores excesivos de alcohol. Respecto a los pacientes de CU, únicamente 3 (2,9%) de los 103 lo eran.

### **Actividad.**

31 (76%) pacientes con EC y 22 (21,4%) con CU se encontraban en brote de su actividad inflamatoria intestinal en el momento de ser estudiados por el Servicio de Dermatología, y 179 se encontraban en remisión. Datos mostrados en la figura 9.



**Figura 9:** distribución por brote/remisión de actividad intestinal en pacientes con EII.

### Antecedentes personales.

Se buscaron antecedentes personales en los pacientes con EII. Los datos se exponen en la tabla VI.

Del conjunto de la muestra de estudio:

- a) De los pacientes que presentaron antecedentes personales de atopia, 12 (9,3%) fueron enfermos de Crohn y 9 (8,7%) pacientes con CU, lo que no supuso una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,99$ ).
- b) De los pacientes que habían sido ya, en algún momento de su vida, diagnosticados de psoriasis, 14 (10,8%) presentaban EC y 4 (3,9%) CU. Esto no supuso una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0,08$ )

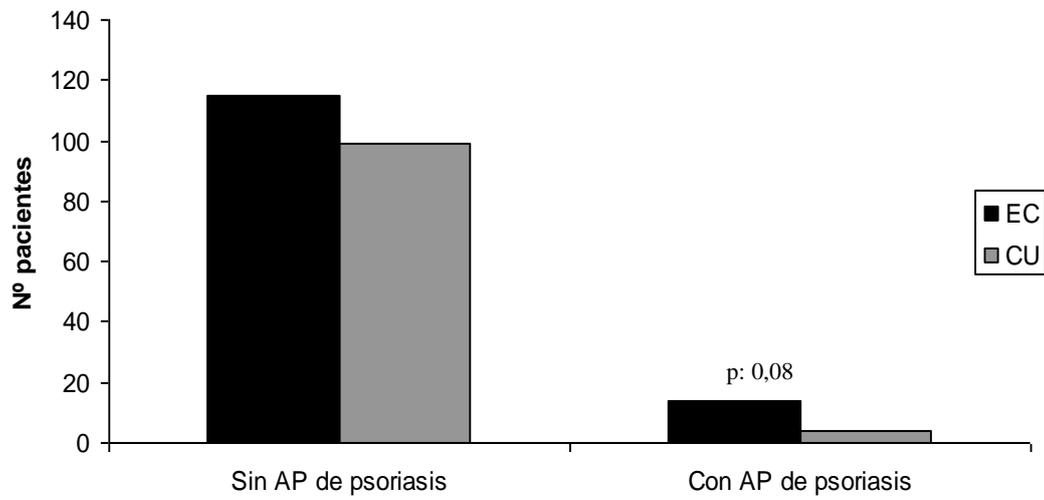
aunque sí puede observarse una tendencia a una mayor presencia de AP de psoriasis en pacientes con EC. Datos mostrados en la figura 10.

- c) De los pacientes que referían antecedentes personales de manifestaciones orales, 31 (24%) eran pacientes con EC y 18 (17,5%) con CU. Estos datos no supusieron una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,29$ ).
  
- d) De los pacientes que habían presentado en algún momento fisuras o fístulas perianales, 47 (36,4%) fueron pacientes con EC y 7 (6,8%) pacientes con CU. Estos datos suponen una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,0001$ ). Datos mostrados en la figura 11.

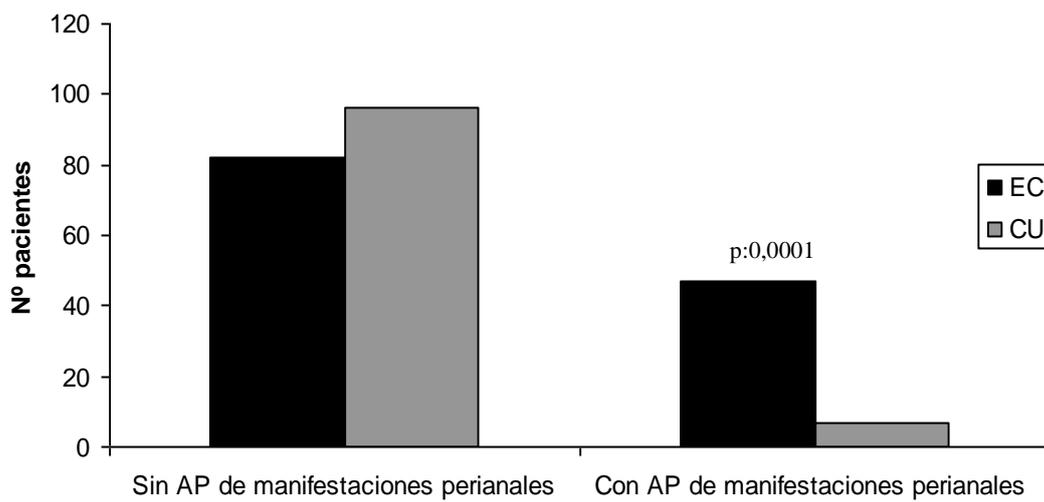
**Tabla VI:** análisis estadístico de la relación entre los antecedentes personales/familiares y las patologías de la EC y la CU en pacientes con EII

Antecedentes familiares	EC (n=129)	CU (n=103)	p	OR (95% IC)
	Nº de casos (%)	Nº de casos (%)		
Psoriasis	24 (18.6)	18 (17.5)	0.96	0,92 (0,47-1,81)
Atopia	10 (7.8)	7 (6.7)	0,98	0,87 (0,32-2,36)
EII	19 (14.7)	2 (1.9)	<b>0.003</b>	0,11 (0,03-0,5)
Sin antecedentes familiares de interés	76 (58.9)	76 (73.9)	0,07	0,55 (0,31-1,01)
Antecedentes personales	EC	CU	p	OR (95% IC)
	Nº de casos (%)	Nº de casos (%)		
Psoriasis	14 (10.8)	4 (3.9)	0,08	0,33 (0,11-1,04)
Atopia	12 (9.3)	9 (8.7)	0.99	0,93 (0,38-2,31)
Síntomas orales*	31 (24)	18 (17.5)	0,29	0,67 (0,35-1,28)
Fisuras o fístulas perianales	47 (36.4)	7 (6.8)	<b>0.001</b>	0,13 (0,05-0,3)
Sin antecedentes personales de interés	25 (19.5)	65 (63.1)	<b>0.001</b>	0,35 (0,2-0,6)

Abreviaturas: EC-Enfermedad de Crohn; CU- Colitis ulcerosa; EII-Enfermedad inflamatoria intestinal; %-Porcentaje; OR-Odds ratio (disparidad); IC- Intervalo de confianza.



**Figura 10:** distribución de AP de psoriasis en pacientes con EII.

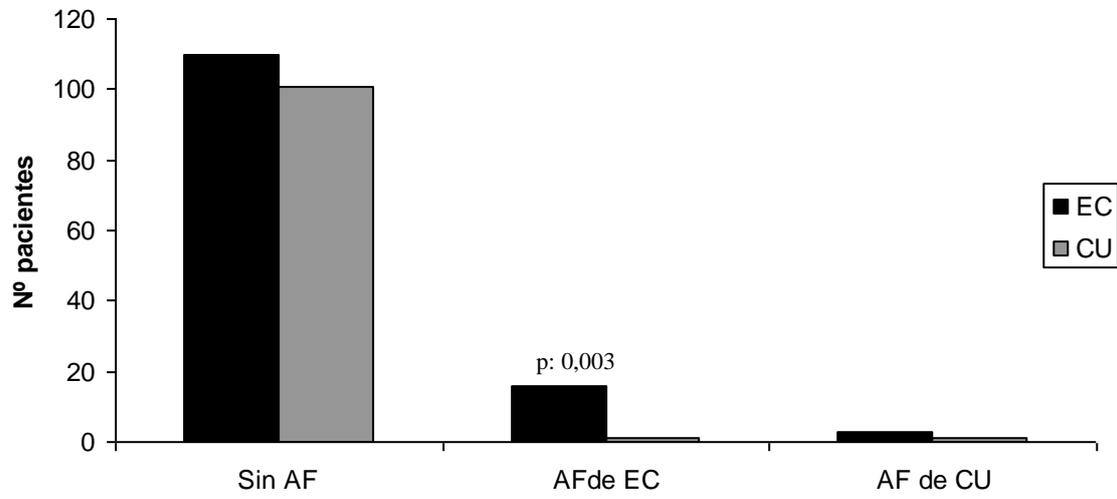


**Figura 11:** distribución de AP de manifestaciones perianales en pacientes con EII.

### **Antecedentes familiares.**

Se buscaron antecedentes familiares en los pacientes con EII. Los datos se exponen en la tabla VI. Se consideraron como antecedentes familiares de interés la existencia de psoriasis, atopia y EII en familiares de primer y segundo grado. Se observó:

- a) De los 42 pacientes con AF de psoriasis, 24 (18,6%) eran EC y 18 (17,5%) presentaban CU, lo que no supuso diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ( $p=0,96$ ).
  
- b) De los 17 pacientes con AF de atopia, 10 (7,8%) eran enfermos de Crohn y 7 (6,7%) tenían CU, lo que no supuso diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,98$ ).
  
- c) De los 21 pacientes con AF de EII, 19 (14,7%) eran pacientes con EC y 2 (1,9%) pacientes con CU. Esto supuso una diferencia significativa ( $p=0,003$ ). Estos datos se muestran en la figura 12.



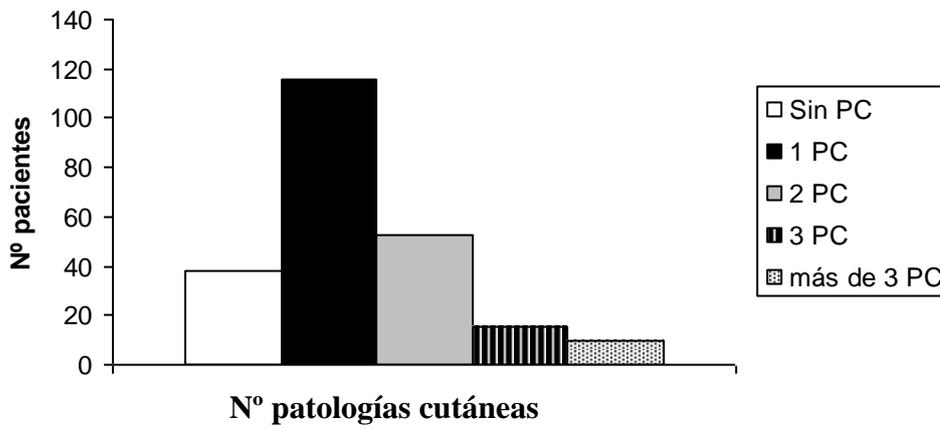
**Figura 12:** distribución de AF en pacientes con EII. El 9% de los pacientes presentaron AF de EII.

## **4.2.- FRECUENCIA DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN LOS PACIENTES CON EII**

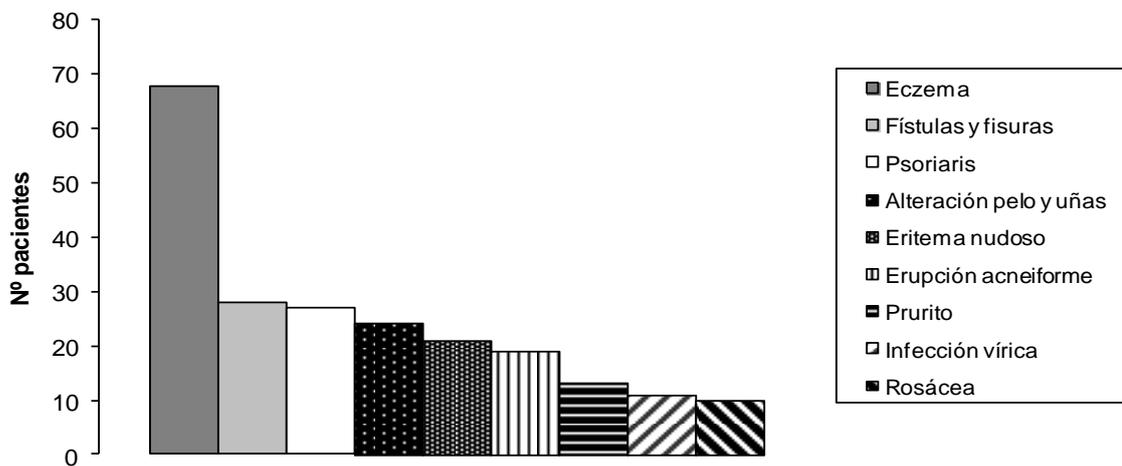
### **4.2.1. – Manifestaciones cutáneas del grupo total de pacientes con EII.**

El número de pacientes diagnosticados de cada una de las patologías cutáneas observadas se recoge en número total en la tabla VII. Mostraron patología cutánea 194 pacientes estudiados (83,6%). De ellos, el 59,8% presentaron una única patología, el 27,3% manifestaron dos dermatosis y el 12,9% restante tres o más patologías. Datos mostrados en la figura 13.

Como se muestra en la tabla VII y en la figura 14, las patologías cutáneas más frecuentes en el momento de la consulta fueron, en orden de frecuencia, los eczemas (n=68), las fístulas y fisuras (n=28), el psoriasis (n=27), las alteraciones de pelo y uñas (n=24) el eritema nudoso (n=21), la erupción acneiforme por fármacos (n=19), el prurito sine materia (n=13), las infecciones víricas (n=11), la rosácea (n=10) y las acropaquias (n=9).



**Figura 13:** número de patologías cutáneas encontradas en los pacientes diagnosticados de EII. 38 (16,4%) pacientes no manifestaron ninguna patología cutánea (PC) mientras que 194 mostraron una o más dermatosis.



**Figura 14:** patologías cutáneas encontradas más frecuentemente en pacientes con EII.

**Tabla VII:** patologías dermatológicas y su distribución en pacientes con EC y CU.

DIAGNÓSTICO	N(%)	EC N(%)	CU N(%)
Eczemas	68 (29,3)	42 (32,6)	26 (25,2)
Fisuras y fístulas	28 (12)	25 (19,4)	3 (2,9)
Psoriasis	27 (11,6)	20 (15,5)	7 (6,8)
Alteración de pelo y uñas	24 (10,3)	13 (10)	11 (10,7)
Eritema nudoso	21 (9)	12 (9,3)	9 (8,7)
Erupción acneiforme por fármacos	19 (8,9)	9 (7)	10 (9,7)
Prurito sine materia	13 (5,6)	5 (3,9)	8 (7,8)
Infección vírica	11 (4,7)	6 (4,7)	5 (4,9)
Rosácea	10 (4,3)	5 (3,9)	5 (4,9)
Acropaquias	9 (3,9)	9 (7)	0
Plegues cutáneos hipertróficos y abscesos perianales	8 (3,4)	6 (4,7)	2 (1,9)
Acné	7 (3)	5 (3,9)	2 (1,9)
Glositis	7 (3)	3 (2,3)	4 (3,9)
Infección fúngica	6 (2,6)	3 (2,3)	3 (2,9)
Aftas orales	4 (1,7)	2 (1,6)	2 (1,9)
Eritema exudativo multiforme	3 (1,3)	2 (1,6)	1 (1)
Erupción vesículo-pustulosa	3 (1,3)	0	3 (2,9)
Piodermitis	3 (1,3)	2 (1,6)	1 (1)
Urticaria crónica idiopática	3 (1,3)	2 (1,6)	1 (1)
Síndrome dermatosis-artritis	2 (0,9)	2 (1,6)	0
Eritema palmar	2 (0,9)	2 (1,6)	0
Estrías de distensión	2 (0,9)	1 (0,8)	1(1)
Hiperpigmentación	2 (0,9)	1 (0,8)	1 (1)
Perniosis	2 (0,9)	2 (1,6)	0
Vasculitis necrotizante	2 (0,9)	1 (0,8)	1 (1)
Pioderma gangrenoso	2 (0,9)	1 (0,8)	1 (1)
Prúrigo crónico	2 (0,9)	2 (1,6)	0
Úlcera de decúbito	2 (0,9)	1 (0,8)	1 (1)

Abreviatura: EC- enfermedad de Crohn, CU-colitis ulcerosa, N-número total de casos, %-porcentaje.

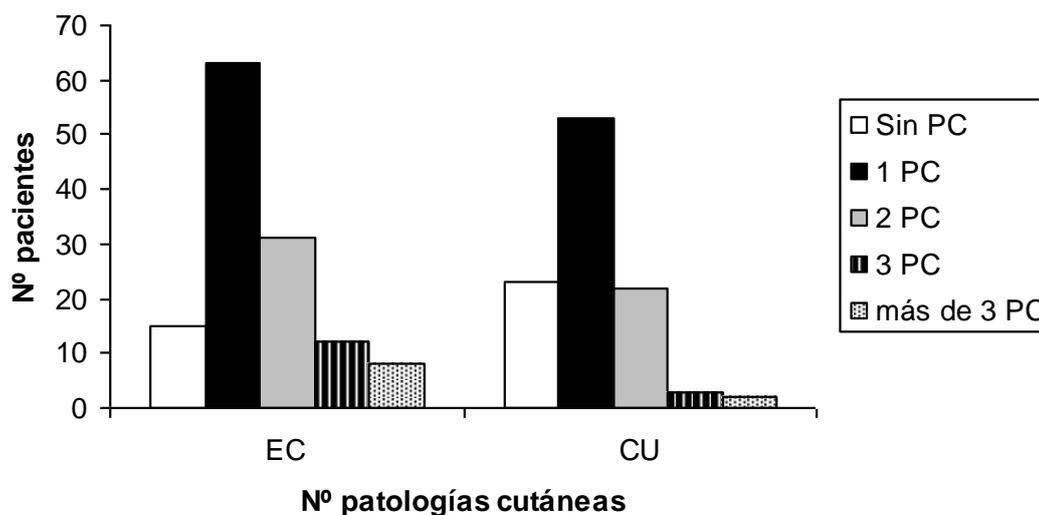
**Tabla VII:** patologías dermatológicas y su distribución en pacientes con EC y CU.

DIAGNÓSTICO	N(%)	EC N(%)	CU N(%)
Angioqueratoma	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Anetodermia	1 (0,4)	0	1 (1)
Atrofodermia	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Carcinoma basocelular	1 (0,4)	0	1 (1)
Crohn metastásico	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Escabiosis	1 (0,4)	0	1 (1)
Dermatitis periestomal	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Dermatitis perioral	1 (0,4)	0	1 (1)
Granuloma anular	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Hidrosadenitis supurativa	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Hipodermatitis subaguda	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Léntigo maligno	1 (0,4)	0	1 (1)
Liquen escleroatrófico	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Parapsoriasis en pequeñas placas	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Pitiriasis rosada	1 (0,4)	0	1 (1)
Púrpura senil	1 (0,4)	0	1 (1)
Queloides	1 (0,4)	0	1 (1)
Toxicodermia	1 (0,4)	0	1 (1)
Trastornos tromboembólicos	1 (0,4)	1 (0,8)	0

Abreviatura: EC- enfermedad de Crohn, CU-colitis ulcerosa, N-número total de casos, %-porcentaje.

#### 4.2.2. – Comparación de las frecuencias de las manifestaciones cutáneas en cada uno de los subtipos EC y CU.

Mostraron patología cutánea 114 pacientes con EC (88,4%) y 80 pacientes con CU (77,7%). De ellos, el 60% presentaron una única patología. Datos mostrados en la figura 15.

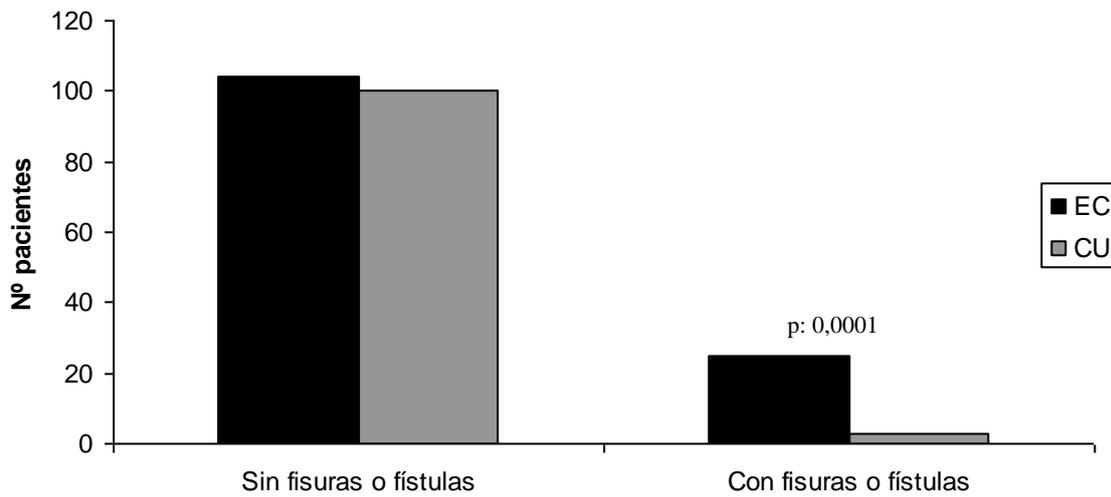


**Figura 15:** número de patologías cutáneas (PC) encontradas en cada pacientes diagnosticado de EC y CU.

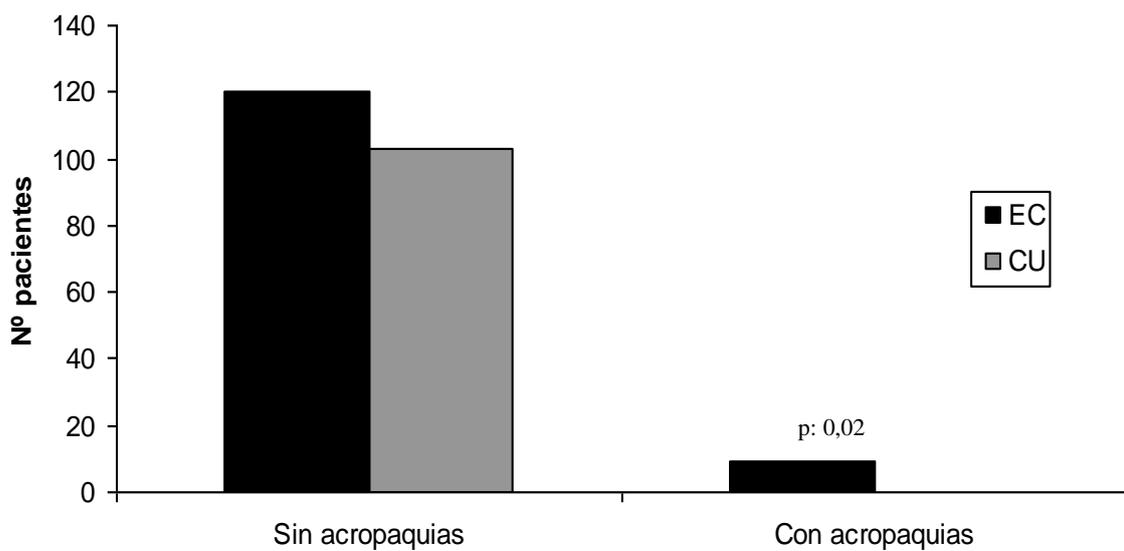
Únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de las manifestaciones cutáneas presentadas en la EC y la CU en 2 patologías, fisuras y fístulas y acropaquias (tabla VI):

- a) Las fisuras y fístulas, con 28 casos, 25 en EC y 3 en CU, mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,0001$ ). Estos datos se muestran en la figura 16.

b) En las acropaquias, con 9 casos, todos ellos en pacientes con EC, lo que supone un 7% de los mismos y una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ). Estos datos se muestran en la figura 17.



**Figura 16:** distribución de los casos de fisuras y fístulas en pacientes con EII.



**Figura 17:** distribución de los casos de acropaquias en pacientes con EII.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mayor parte de las patologías dermatológicas presentadas por los enfermos de Crohn y de CU, como en los eczemas, la alteración de pelo y uñas, el eritema nudoso, la erupción acneiforme por fármacos o el prurito sine materia entre otros.

Aunque no supusieron una diferencia estadísticamente significativa, se observó una mayor frecuencia de las siguientes patologías en uno de los grupos de pacientes:

- a) De los 27 pacientes con psoriasis, 20 (15,5%) eran pacientes con EC y 7 (6,8%) casos en la CU. Esta diferencia de frecuencias supuso una  $p=0,5$ .
- b) Los 3 casos de erupción vesículo-pustulosa observados, se produjeron en pacientes con CU, lo que supuso un 2,9% de los pacientes. Esta diferencia de frecuencias supuso una  $p=0,17$ .
- c) Los 2 casos de síndrome de dermatosis-artritis observados se produjeron entre los pacientes con EC, lo que supuso el 1,6% de los mismos. Esta diferencia de frecuencias supuso una  $p=0,5$ .

### **4.3.- RELACIÓN DE LA FRECUENCIA DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS CON DIVERSAS VARIABLES CLÍNICAS VALORADAS EN EL ESTUDIO**

#### **4.3.1. – Manifestaciones cutáneas de la EII y actividad intestinal.**

En general no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el desarrollo de las diversas dermatosis y los brotes de actividad intestinal de la enfermedad, como en: eczemas, fisuras y fístulas, psoriasis, erupción acneiforme por fármacos, prurito sine materia o pioderma gangrenoso.

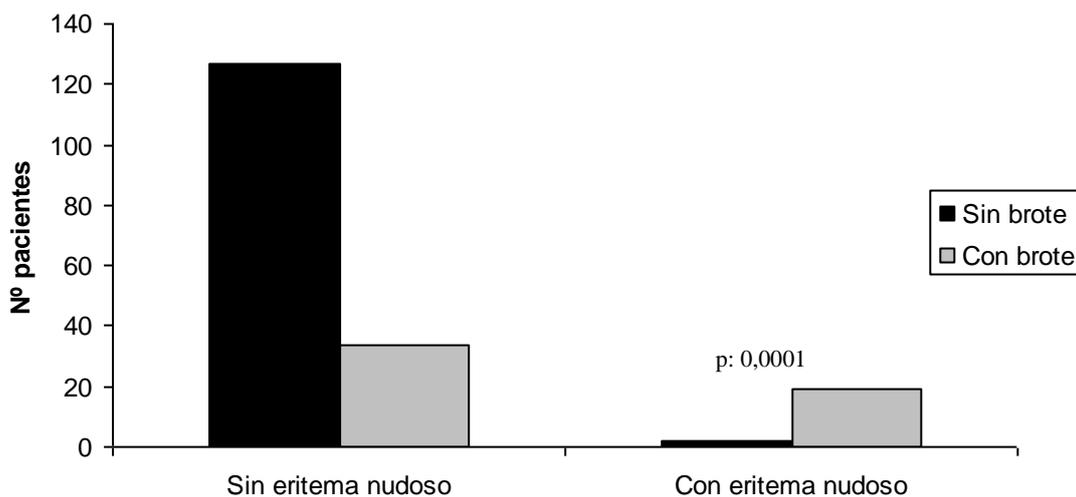
Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a su presencia en periodos de actividad intestinal en 4 patologías dermatológicas: el eritema nudoso, las aftas orales, la erupción vesículo-pustulosa y el síndrome de dermatosis artritis. Datos mostrados en tabla VIII.

**Tabla VIII:** análisis de las manifestaciones cutáneas asociadas a la presencia de actividad intestinal en pacientes con EII.

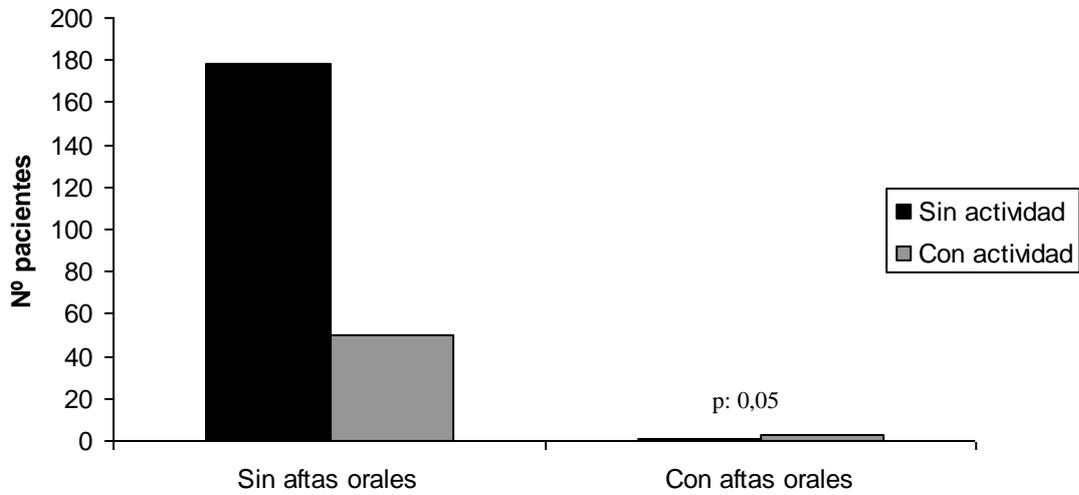
Manifestaciones cutáneas	Actividad intestinal		p	OR (95%IC)
	Sin actividad Nº de casos (%)	Con actividad Nº de casos (%)		
<b>Eritema nudoso</b> No Sí	177 (76,29) 2 (0,86)	34 (14,66) 19 (8,19)	0,0001	49,4 (11,01-222,2)
<b>Aftas orales</b> No Sí	178 (76,72) 1 (0,43)	50 (21,56) 3 (1,29)	0,02	10,68 (1,09-104,92)
<b>EVP</b> No Sí	179 (77,16) 0 (0)	50 (21,56) 3 (1,29)	0,01	0,22 (0,17-0,28)
<b>SDA</b> No Sí	179 (77,16) 0 (0)	51 (21,98) 2 (0,86)	0,05	1,06 (0,37-3,05)

Abreviaturas: EII-Enfermedad inflamatoria intestinal; N<sup>o</sup>- número; %-Porcentaje; OR-Odds ratio (disparidad); IC- Intervalo de confianza; EVP-Erupción vesículo-pustulosa; SDA-Síndrome dermatosis-artritis.

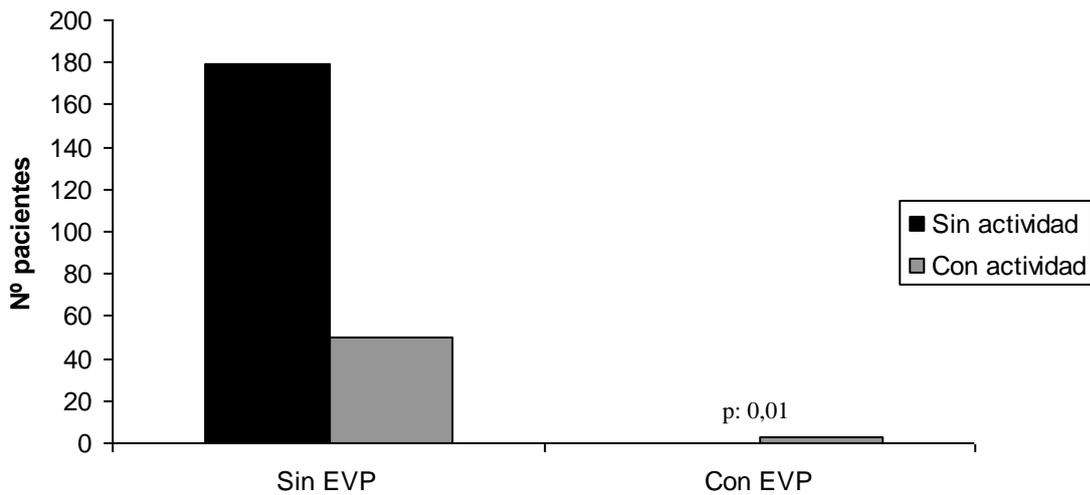
- a) En el eritema nudoso, con 21 casos, 19 observados en episodios de brote intestinal y 2 sin brote intestinal ( $p=0,0001$ ). Datos mostrados en la figura 18.
- b) En las aftas orales, con 4 casos, 3 en periodos de actividad intestinal y 1 en fase quiescente ( $p=0,02$ ). Datos mostrados en la figura 19.
- c) En la erupción vesículo-pustulosa (EVP), con 3 casos observados, todos ellos en momentos de actividad ( $p=0,01$ ). Datos mostrados en la figura 20.
- d) En el síndrome de dermatosis-artritis, con dos casos observados, ambos durante episodios de actividad intestinal ( $p=0,05$ ). Datos mostrados en la figura 21.



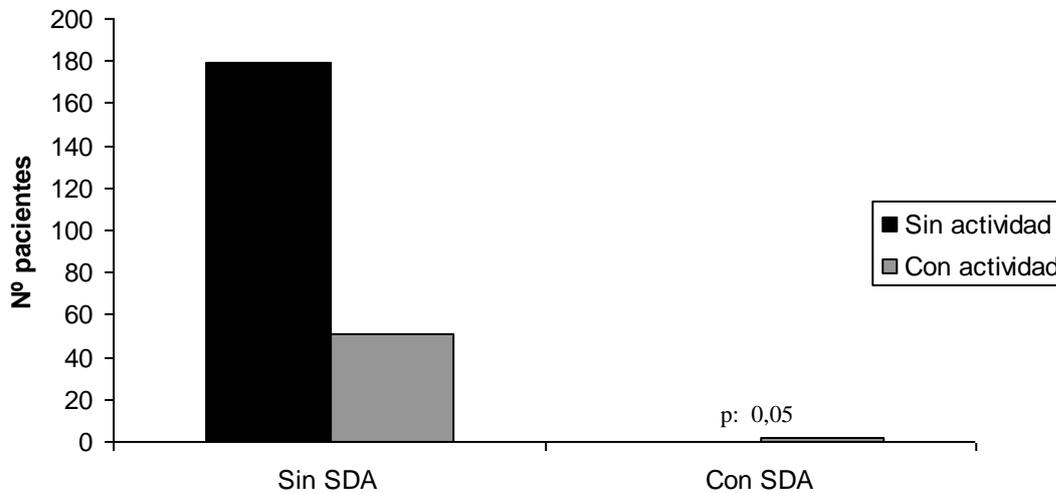
**Figura 18:** distribución de los casos de eritema nudoso en relación con el brote de actividad intestinal en pacientes con EII. Esta patología se observó mayoritariamente en pacientes con episodios de brote intestinal.



**Figura 19:** distribución de los casos de aftas orales en relación con el brote de actividad intestinal en pacientes con EII. Las aftas orales se observaron mayoritariamente en pacientes en periodo de actividad intestinal.



**Figura 20:** distribución de los casos de EVP en relación con la actividad intestinal en pacientes con EII.



**Figura 21:** distribución de los casos de SDA en relación con la actividad intestinal en pacientes con EII.

#### 4.3.2. – Manifestaciones cutáneas de la EII y tiempo de evolución.

No se observó relación estadísticamente significativa entre ninguna de las manifestaciones cutáneas y los años de evolución de la EII.

#### 4.3.3. – Manifestaciones cutáneas de la EII y sexo de los pacientes.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el género de los pacientes y el desarrollo de las diversas manifestaciones cutáneas, excepto en 2 patologías: eritema nudoso y alteración de pelo y uñas. Los datos se muestran en la tabla XI.

**Tabla IX:** análisis de las manifestaciones cutáneas asociadas al sexo en pacientes con EII.

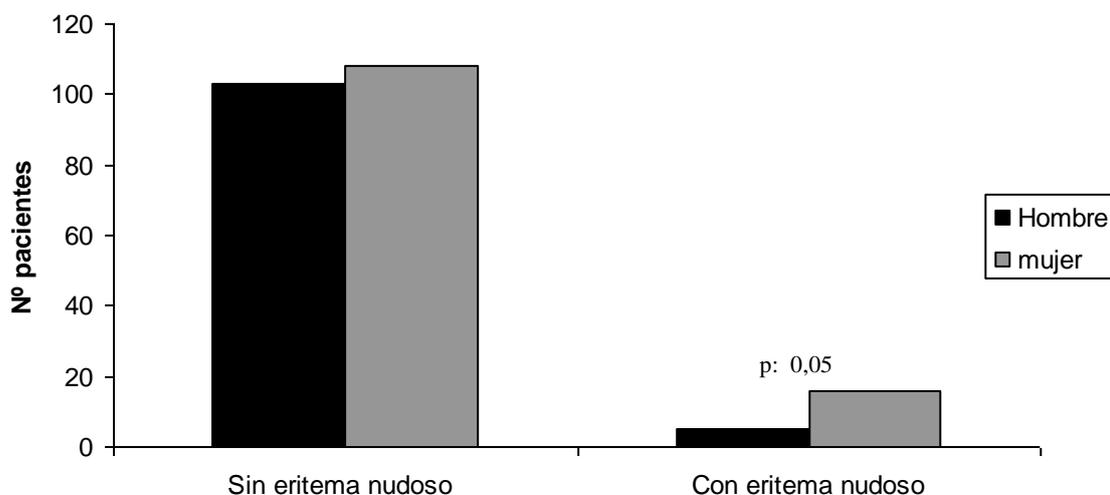
Manifestaciones cutáneas	Sexo		p	OR (95% IC)
	Hombre Nº de casos (%)	Mujer Nº de casos (%)		
<b>Eritema nudoso</b>				
No	103 (44,4)	108(46,55)	0,05	3,05 (1,08-8,63)
Sí	5(2,15)	16(6,9)		
<b>Alteración pelo y uñas</b>				
No	103(44,4)	105(45,26)	0,01	3,72 (1,34-0,36)
Sí	5(2,15)	19(8,19)		

Abreviaturas: EII-Enfermedad inflamatoria intestinal; %-Porcentaje; OR-Odds ratio (disparidad); IC- Intervalo de confianza.

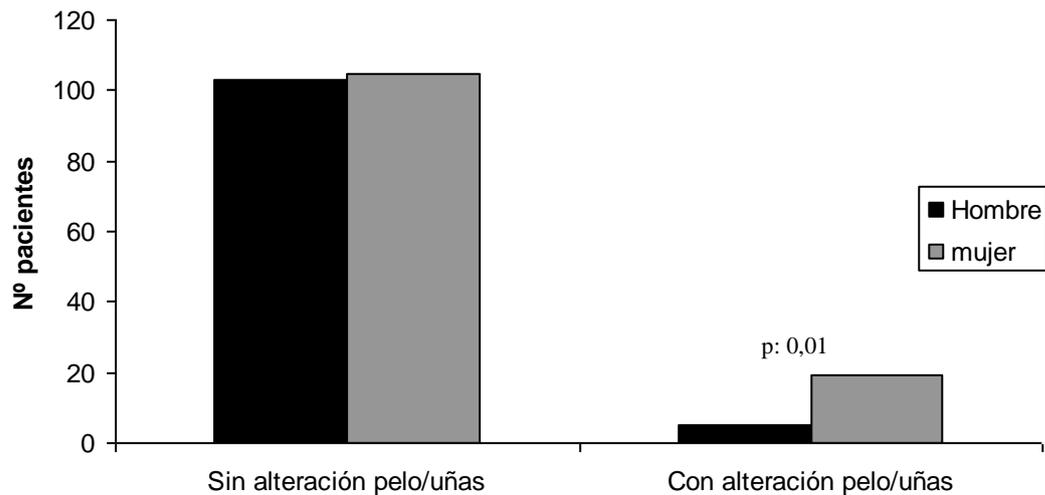
a) En el eritema nudoso, con 21 casos, 16 de ellos observados en mujeres

( $p=0,05$ ). Datos mostrados en figura 22.

b) En este estudio se diagnosticaron 24 casos de alteración de pelo y uñas, 19 de ellos en mujeres ( $p=0,01$ ). Datos mostrados en figura 23.



**Figura 22:** distribución de los casos de eritema nudoso en relación con el sexo en pacientes con EII.



**Figura 23:** distribución de los casos de alteración de pelo y uñas en relación con el sexo en pacientes con EII.

#### 4.3.4. – Manifestaciones extraintestinales de la EII y edad de los pacientes.

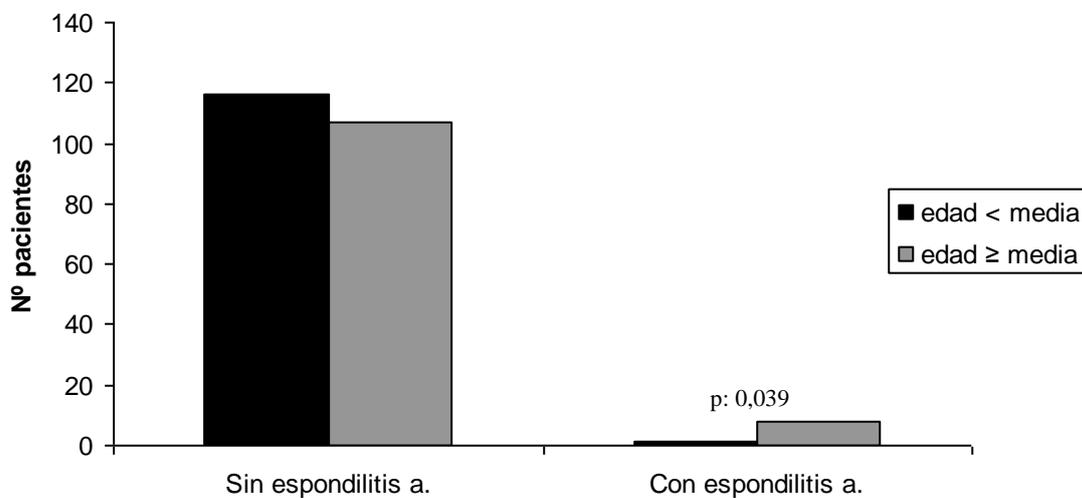
No se observó ninguna manifestación dermatológica relacionada con la edad de los pacientes, pero sí se encontró una relación significativa entre la espondilitis anquilopoyética y la edad del paciente (tabla X).

**Tabla X:** análisis de las manifestaciones extraintestinales asociadas a la edad en pacientes con EII.

Manifestaciones extraintestinales	Edad		p	OR (95% IC)
	Menor a la media Nº de casos (%)	Mayor o igual a la media Nº de casos (%)		
<b>Espondilitis anquilopoyética</b>				
No	116(50)	107(46,1)	0,039	8,67 (1,07-70,49)
Sí	1(0,4)	8(3,5)		

Abreviaturas: EII-Enfermedad inflamatoria intestinal; Nº- número; %-Porcentaje; OR- Odds ratio (disparidad); IC- Intervalo de confianza.

Se estudió la relación entre las manifestaciones extraintestinales y la edad de los pacientes encontrándose diferencias estadísticamente significativas en pacientes con espondilitis anquilopoyética. Los pacientes diagnosticados de espondilitis anquilopoyética tenían una edad superior a la media ( $p=0,039$ ). Datos mostrados en la figura 24.



**Figura 24:** distribución de los casos de espondilitis anquilopoyética en relación con la edad en pacientes con EII.

#### 4.3.5. – Manifestaciones cutáneas de la EII y abuso de alcohol.

No se observó relación estadísticamente significativa entre ninguna de las manifestaciones cutáneas y el abuso del alcohol.

#### 4.3.6. – Manifestaciones cutáneas de la EII y tabaquismo.

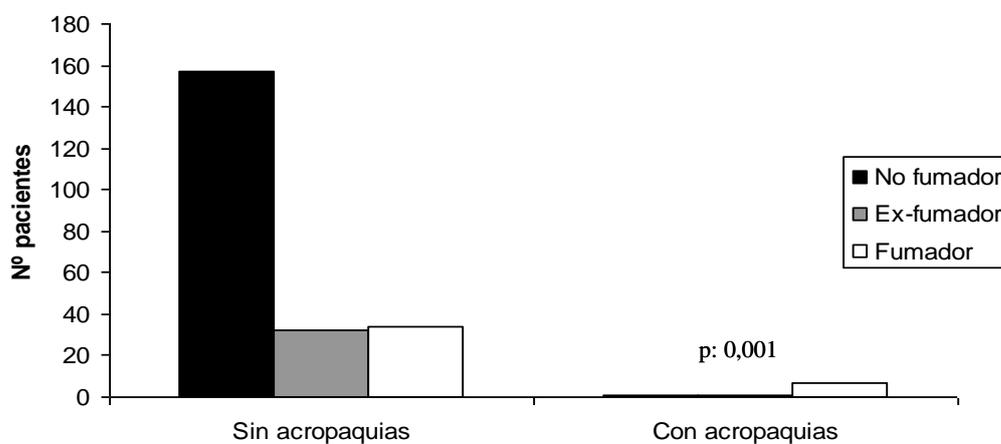
No hubo relación estadísticamente significativa entre las manifestaciones dermatológicas y el hábito tabáquico con excepción de la presencia de acropaquias en fumadores: Datos mostrados en tabla XI:

- a) Se observaron 9 casos de acropaquias, 7 de ellos en pacientes fumadores ( $p=0,001$ ). Datos mostrados en figura 25.

**Tabla XI:** análisis de las manifestaciones cutáneas asociadas al tabaco en pacientes con EII.

Manifestaciones cutáneas	Fumar			p
	No fumador Nº de casos (%)	Exfumador Nº de casos (%)	Fumador Nº de casos (%)	
Acropaquias				0,001
No	157 (67,7)	32(13,8)	34(14,7)	
Sí	1(0,4)	1(0,4)	7(3)	

Abreviaturas: EII-Enfermedad inflamatoria intestinal; %-Porcentaje



**Figura 25:** distribución de los casos de acropaquias en relación con el hecho de fumar en pacientes con EII.

#### **4.4.-RELACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LA EII CON LA LOCALIZACIÓN INTESTINAL DE LA ENFERMEDAD**

No hubo diferencias estadísticamente significativas, entre la localización de la enfermedad en el intestino y la mayoría de las dermatosis presentadas por los enfermos de Crohn y de colitis ulcerosa: eczemas, psoriasis, alteración de pelo y uñas, eritema nudoso, prurito sine materia. Al analizar la frecuencia de cada una de las patologías cutáneas con la localización intestinal de la EC o la CU se observaron las siguientes diferencias estadísticamente significativas (Tablas XII y XIII):

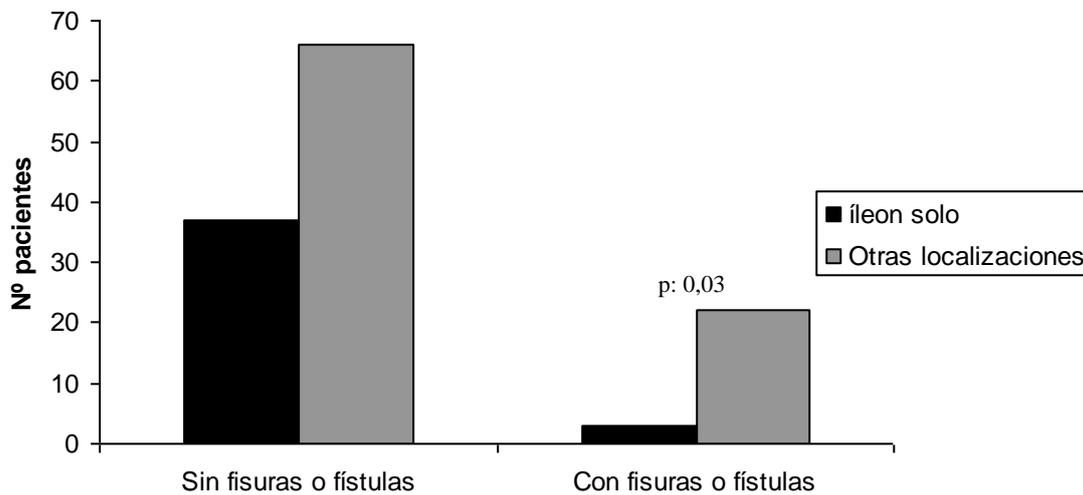
##### **En la EC.**

- a) De 129 pacientes con EC, 25 presentaban fístulas y fisuras perianales. De estos pacientes, 3 presentaban una localización ileal exclusiva y 22 otras localizaciones, siendo estadísticamente significativa la baja frecuencia de esta patología en la EC con localización ileal ( $p=0,03$ ). Datos mostrados en figura 26.

**Tabla XII:** análisis de las manifestaciones cutáneas asociadas a la localización de la EC.

Manifestaciones cutáneas	Localización de la EC		p	OR (95% IC)
	ileal Nº de casos (%)	No ileal Nº de casos (%)		
<b>Fisuras y fístulas</b>				
No	37(28,68)	67(51,94)	0,03	0,24 (0,07-0,87)
Sí	3(2,33)	22(17,05)		

Abreviaturas: EC-Enfermedad de Crohn; N<sup>o</sup>- número; %-Porcentaje; OR-Odds ratio (disparidad); IC- Intervalo de confianza.



**Figura 26:** distribución de los casos de fisuras y fístulas en los EC con afectación ileal exclusiva frente a otras localizaciones.

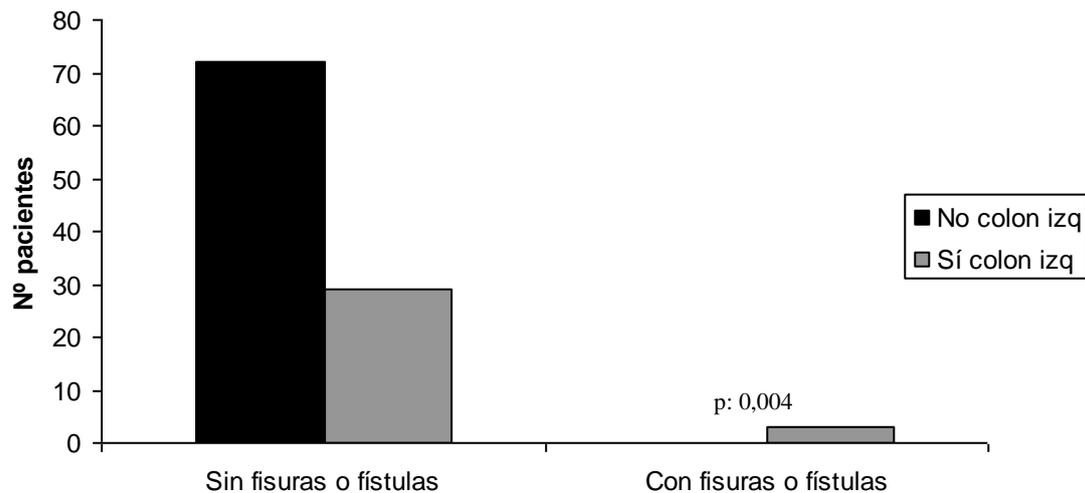
**En la CU.**

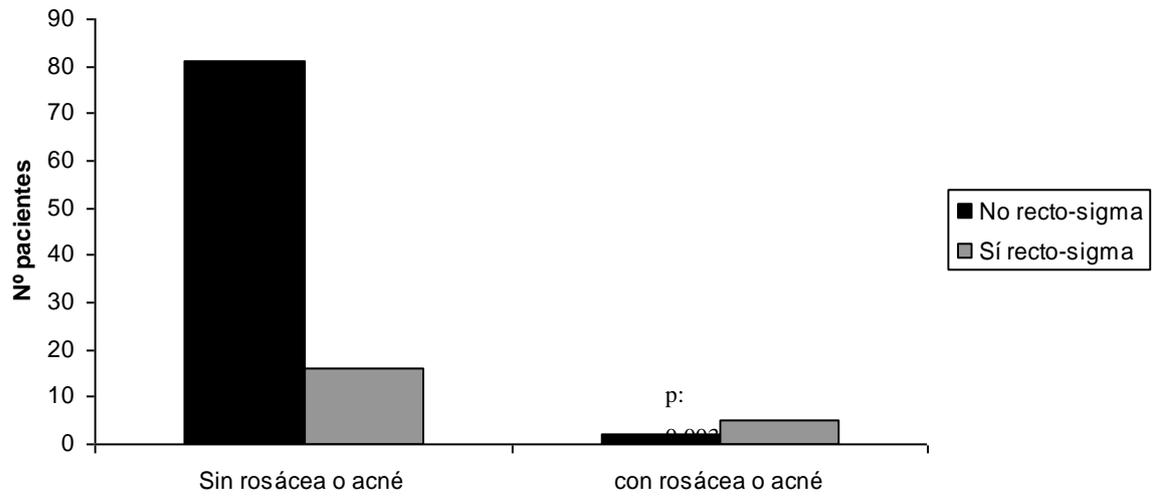
- a) Se observaron 3 casos de fisuras y fístulas en la CU, todos ellos en pacientes con colitis izquierda. Esto supuso una diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de esta patología en la CU con la localización en colon izquierdo ( $p=0,04$ ). Datos mostrados en figura 27.
  
- b) Se observaron 5 casos de rosácea en los pacientes con CU, 3 en pacientes con afectación de recto-sigma y 2 casos de acné en la CU todos ellos en pacientes con afectación de recto-sigma; esto supuso una diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de estas patologías en la CU con la localización recto-sigma ( $p=0,03$ ). Datos mostrados en figura 28.

**Tabla XIII:** análisis de las manifestaciones cutáneas asociadas a la localización de la CU.

Manifestaciones cutáneas	Localización de la CU		p	OR (95% IC)
	Sin localización recto-sigma Nº de casos (%)	Con localización recto-sigma Nº de casos (%)		
<b>Rosácea o acné</b>				
No	80 (77,66)	16 (15,53)	0,03	12,65 (2,25-71,05)
Sí	2 (1,96)	5 (4,85)		
	<b>Sin colitis izquierda</b> Nº de casos (%)	<b>Con colitis izquierda</b> Nº de casos (%)	<b>p</b>	
<b>Fisuras y fístulas</b>				
No	71 (68,93)	29 (28,16)	0,04	0,29 (0,21-0,39)
Sí	0 (0)	3 (2,91)		

Abreviaturas: CU- Colitis ulcerosa; %-Porcentaje; OR-Odds ratio (disparidad); IC-Intervalo de confianza.

**Figura 27:** distribución de las fisuras y fístulas en los pacientes con CU y afectación de colon izquierdo.



**Figura 28:** distribución de los casos de rosácea o acné entre los pacientes con CU y afectación de recto-sigma.

#### **4.5. IMÁGENES CLÍNICAS OBSERVADAS EN NUESTROS PACIENTES**





**Figuras 29 A y B:** Paciente con EII y acné (nódulo-quístico cicatricial).



**Figura 30:** paciente con EII y acropaquias.



**Figuras 31 A y B:** pacientes con EII y eritema nudoso.



**Figuras 32 A y B:** pacientes con EII y fisuras / fístulas.



**Figura 33:** paciente con EII y granuloma anular.



Figuras 34 A y B: pacientes con EII y psoriasis.



**Figuras 35 A y B:** pacientes con EII y pustulosis palmo-plantar.



**Figuras 36 A y B:** pacientes con EII y pioderma gangrenoso.



**Figura 37:** paciente con EII y EC metastásica.



**Figura 38:** paciente con EII y síndrome Dermatitis-Artritis.



**Figuras 39 A y B:** paciente con EII y rosácea.



**Figuras 40 A, B y C:** paciente con EII y dermatitis atópica.



**Figura 41:** paciente con EII y dermatitis seborreica.



**Figuras 42 A y B:** paciente con EII y aftas orales.



**Figura 43:** paciente con EII y lengua geográfica.



**Figura 44:** paciente con EII y dermatitis periestomal.

## **4. RESULTADOS**



#### 4.1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

##### 4.1.1.- Características del conjunto de pacientes con EII.

###### Edad y sexo

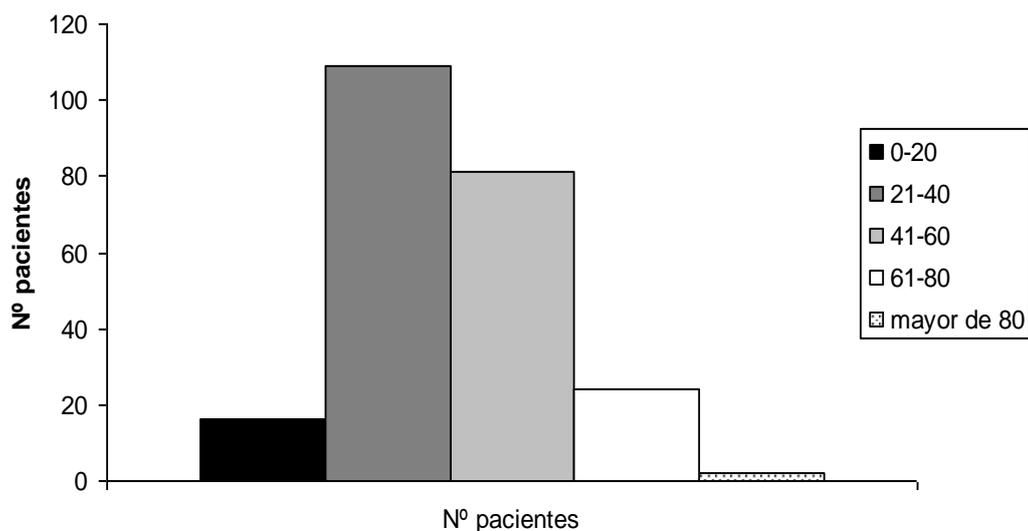
Se incluyeron 232 pacientes en el estudio cuyas características se exponen a continuación.

108 (46,65%) pacientes eran hombres y 124 (53,4%) eran mujeres.

La edad media de los pacientes estudiados fue de 39,52 años (mediana 38,0).

La mayoría de los pacientes estudiados, tenía entre 20 y 50 años (74,6%), el 4,3% de los pacientes tenían menos de 20 años, el 18,1% entre 50 y 70 años y únicamente el 3% superaban los 70 años de edad.

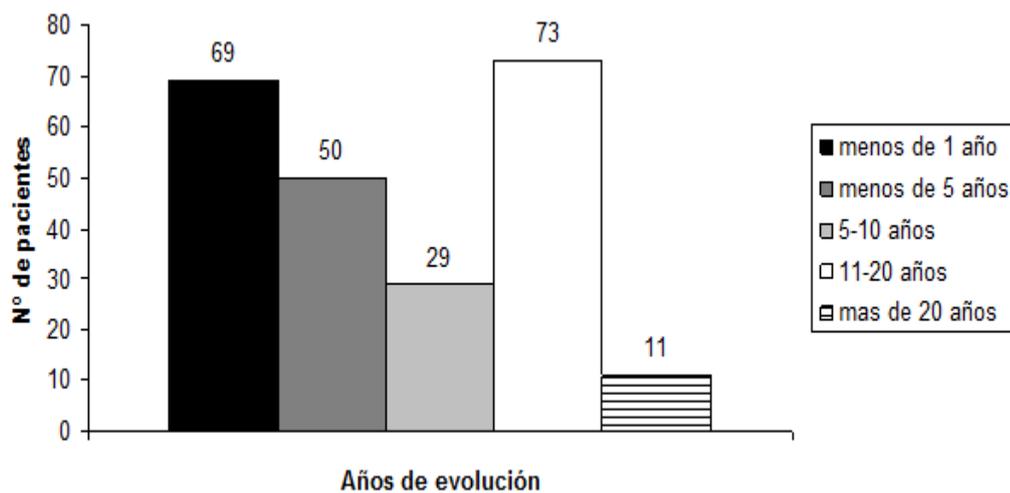
La distribución por edades se recoge en la figura 3.



**Figura 3:** distribución de edad en EII.

### Tiempo de evolución.

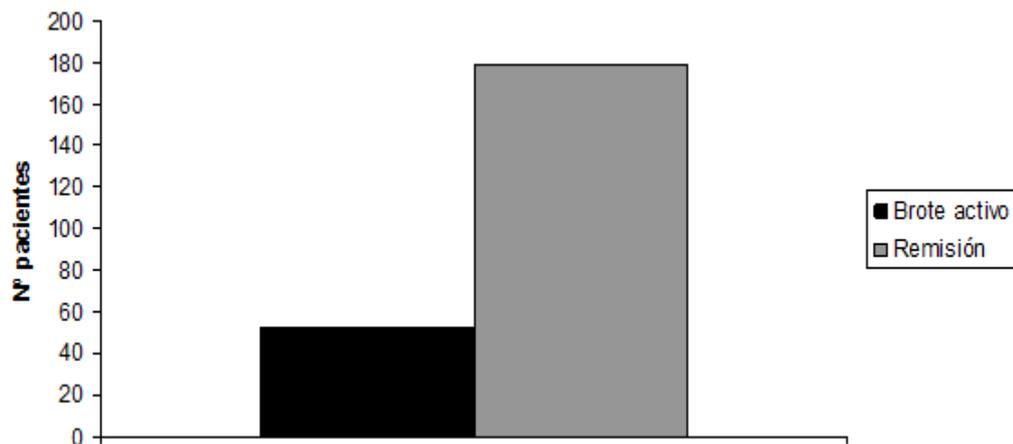
La media de los años de evolución desde el diagnóstico de su EII fue de 5,48 años. El 29,7% de los pacientes estudiados había sido diagnosticado de su EII en los últimos doce meses, el 21,6% de los pacientes presentaron EII con evolución entre 13 meses y 5 años, el 12,5% diagnosticados entre 5 y 10 años, el 31,5% entre 10 y 20 años y únicamente se describió un 4,7% de pacientes con evolución de más de 20 años. Datos mostrados en figura 4.



**Figura 4:** distribución de los años de evolución en pacientes con EII.

### Actividad.

53 pacientes se encontraban en brote de su actividad inflamatoria intestinal en el momento de ser estudiados por el Servicio de Dermatología, y 179 se encontraban en remisión. Datos mostrados en figura 5



**Figura 5:** distribución por brote/remisión de actividad intestinal en pacientes con EII.

### Localización intestinal.

En los 232 pacientes con EII, la localización de la enfermedad intestinal fue: 3 (1,3%) pacientes con enfermedad gastroduodeno-yeyunal, de los cuales 2 presentaban también enfermedad ileocólica; 40 (17,2%) presentaban enfermedad ileal; 70 (30,2%) ileocólica; 16 (7%) cólica; 36 (15,5%) pacientes con pancolitis; 32 (13,8%) pacientes con colitis izquierda; 21 (9%) con rectosigmoiditis y 14 (6%) con proctitis ulcerosa.

### **Tabaco.**

158 (68,1%) pacientes nunca habían fumado mientras que 33 (14,2%) pacientes eran exfumadores y 41 (17,7%) pacientes eran fumadores activos.

### **Alcohol.**

De los 232 pacientes, 227 (97,8%) no bebían y solamente 5 (2,2%) consumían alcohol de modo abusivo. Ningún paciente se reconoció como exbebedor.

### **Antecedentes personales.**

Se buscaron antecedentes personales en los pacientes con EII. Del conjunto de la muestra de estudio:

- a) 21 (9%) pacientes presentaban antecedentes personales de atopia.
- b) 18 (7,8%) pacientes habían sido ya, en algún momento de su vida, diagnosticados de psoriasis.
- c) 49 (21,1%) pacientes referían antecedentes personales de manifestaciones orales, en su totalidad referidos como aftas orales en relación con brotes de actividad intestinal.

- d) 54 (23,3%) pacientes habían presentado en algún momento fisuras o fístulas perianales.

#### **Antecedentes familiares.**

Se consideraron como antecedentes familiares de interés la existencia de psoriasis, atopia y EII en familiares de primer y segundo grado. Se observó:

- a) 42 (18,1%) pacientes con AF de psoriasis.
- b) 17 (7,3%) pacientes con AF de atopia.
- c) 21 (9%) pacientes con AF de EII.

#### **4.1.2.- Comparación de las características de los dos subgrupos: EC y CU.**

Se exponen las características principales de los pacientes de los dos subgrupos representados: EC y CU. Se han destacado los siguientes factores: sexo, edad, localización, actividad intestinal, ingesta de alcohol o tabaco. Los datos se exponen en tabla V.

**Tabla V:** características basales de 129 pacientes con EC y 103 pacientes con CU.

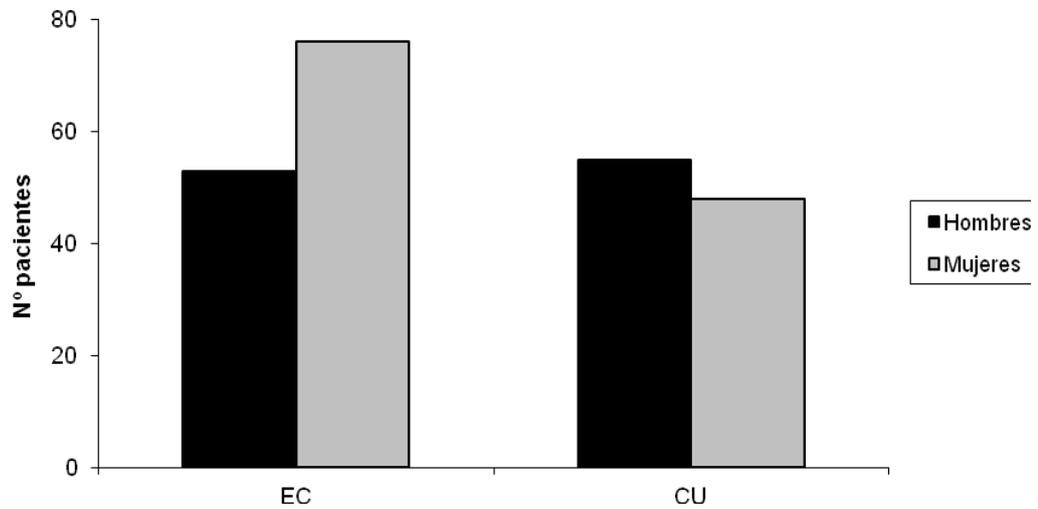
Características de pacientes con EC (n=129)	N (%)	Características de pacientes con CU (n=103)	N (%)	p	OR (95% IC)
<b>Sexo</b> Femenino Masculino	76 (58,9) 53 (41,1)	<b>Sexo</b> Femenino Masculino	48 (46,6) 55 (53,4)	0,08	0,61 (0,36-1,02)
<b>Edad (años)</b> ≤36 (media) >36	74 (47,4) 55 (52,6)	<b>Edad (años)</b> ≤43 (media) >43	50 (48,5) 53 (51,5)	0,02	2,33 (1,37-3,96)
<b>Fumador/Exfumador</b> No Exfumador Sí	87 (67,4) 13 (10,1) 29 (22,5)	<b>Fumador/Exfumador</b> No Exfumador Sí	71 (68,9) 20 (19,4) 12 (11,7)	0,02	0,45 (0,22-0,94)
<b>Bebedor</b> No Exbebedor Sí	127 (98,4) 0 (0) 2 (1,6)	<b>Bebedor</b> No Exbebedor Sí	100 (97) 0 (0) 3 (3)	0,47	1,9 (0,31-1,6)
<b>Localización</b> EGY EGY + IC I IC C	1 (0,9) 2 (1,5) 40 (31) 70 (54,2) 16 (12,4)	<b>Localización</b> P CI R PU	36 (35) 32 (31,1) 21 (20,4) 14 (16,5)		
<b>Actividad</b> Brote activo Remisión	31 (76) 98 (24)	<b>Actividad</b> Brote activo Remisión	22 (21,4) 81 (78,6)	0,08	0,61 (0,36-1,02)

Abreviaturas: EGY: enfermedad gastroduodeno-yeyunal; IC: enfermedad ileocólica; I: enfermedad ileal; C: enfermedad cólica; P: pancolitis; CI: colitis izquierda; R: rectosigmoiditis; PU: proctitis ulcerosa; N: número de casos; %: porcentaje.

### Sexo.

Del total de 232 pacientes 129 padecían EC y 103 CU. De los pacientes con EC, 53 eran hombres (41,1%) y 76 mujeres (58,9%). Lo mismo en CU, 55 hombres (53,4%) y 48 mujeres (46,4%). Datos mostrados en la figura 6.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexos entre los pacientes con EC y con CU.



**Figura 6:** distribución por sexos de pacientes con EII.

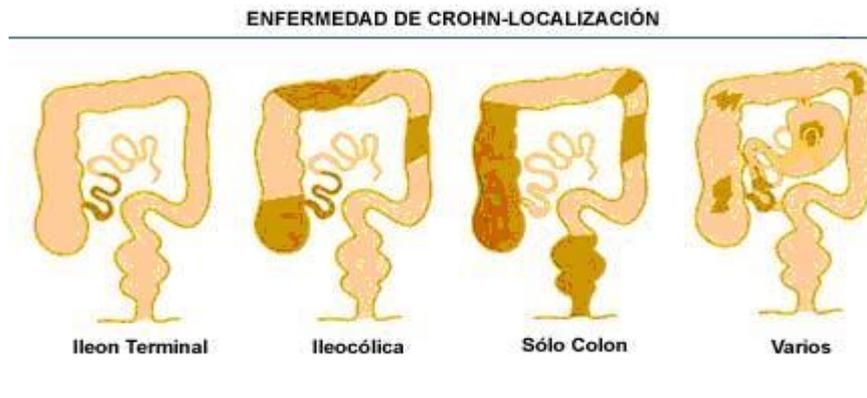
### **Edad.**

Entre los pacientes con EC la edad media fue de 36,57 años (mediana 34). En los pacientes con CU la edad media fue de 43,22 años (mediana 44).

### **Localización intestinal.**

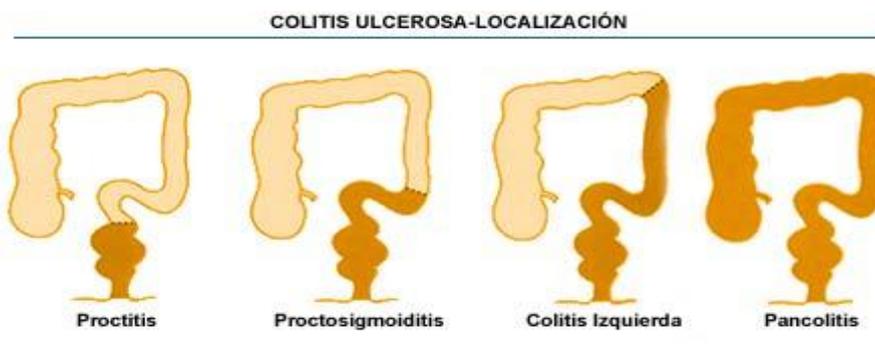
En los 232 pacientes con EII, la localización de la enfermedad intestinal fue:

a) Entre los pacientes con EC, 3 (2,4%) pacientes con enfermedad gastroduodeno-yeyunal, de los cuales 2 (1,5%) presentaban también enfermedad ileocólica; 40 (31%) presentaban enfermedad ileal, 70 (54,2%) ileocólica y 16 (12,4%) cólica.



**Figura 7:** localizaciones de la enfermedad de Crohn.

b) Entre los pacientes con CU, 36 (35%) pacientes con pancolitis, 32 (31,1%) pacientes con colitis izquierda, 21 (20,4%) con rectosigmoiditis y 14 (16,5%) con proctitis ulcerosa.



**Figura 8:** localizaciones de la colitis ulcerosa.

### **Tabaco.**

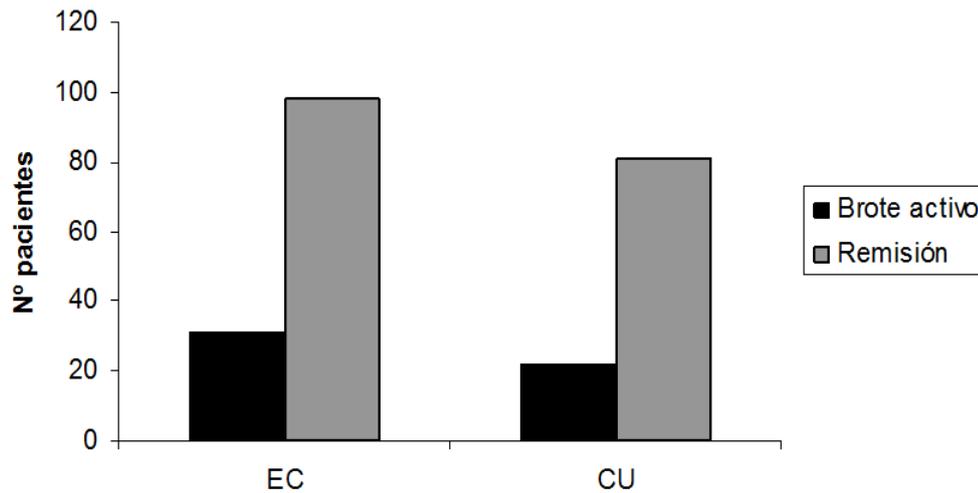
Del total de pacientes con EC, 87 (67,4%) nunca habían fumado mientras que 13 (10,1%) pacientes eran exfumadores y 29 (22,5%) pacientes eran fumadores activos. Respecto a los pacientes con CU, 12 (11,7%) eran fumadores. De los 91 pacientes restantes, 20 (19,4%) eran exfumadores mientras que 71 (68,9%) nunca habían probado el tabaco.

### **Alcohol.**

Del total de 129 pacientes con EC, solo 2 (1,6%) eran consumidores excesivos de alcohol. Respecto a los pacientes de CU, únicamente 3 (2,9%) de los 103 lo eran.

### **Actividad.**

31 (76%) pacientes con EC y 22 (21,4%) con CU se encontraban en brote de su actividad inflamatoria intestinal en el momento de ser estudiados por el Servicio de Dermatología, y 179 se encontraban en remisión. Datos mostrados en la figura 9.



**Figura 9:** distribución por brote/remisión de actividad intestinal en pacientes con EII.

### Antecedentes personales.

Se buscaron antecedentes personales en los pacientes con EII. Los datos se exponen en la tabla VI.

Del conjunto de la muestra de estudio:

- a) De los pacientes que presentaron antecedentes personales de atopia, 12 (9,3%) fueron enfermos de Crohn y 9 (8,7%) pacientes con CU, lo que no supuso una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,99$ ).
- b) De los pacientes que habían sido ya, en algún momento de su vida, diagnosticados de psoriasis, 14 (10,8%) presentaban EC y 4 (3,9%) CU. Esto no supuso una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0,08$ )

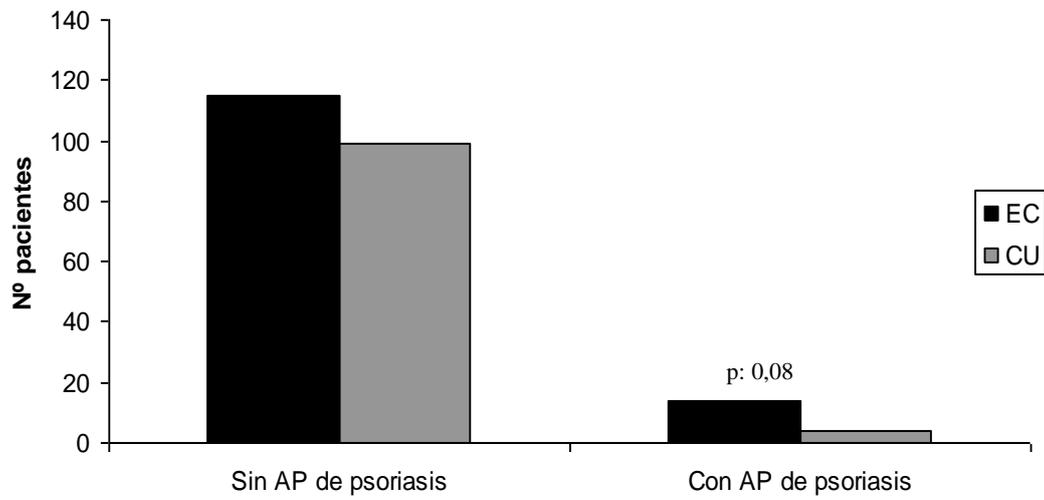
aunque sí puede observarse una tendencia a una mayor presencia de AP de psoriasis en pacientes con EC. Datos mostrados en la figura 10.

- c) De los pacientes que referían antecedentes personales de manifestaciones orales, 31 (24%) eran pacientes con EC y 18 (17,5%) con CU. Estos datos no supusieron una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,29$ ).
  
- d) De los pacientes que habían presentado en algún momento fisuras o fístulas perianales, 47 (36,4%) fueron pacientes con EC y 7 (6,8%) pacientes con CU. Estos datos suponen una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,0001$ ). Datos mostrados en la figura 11.

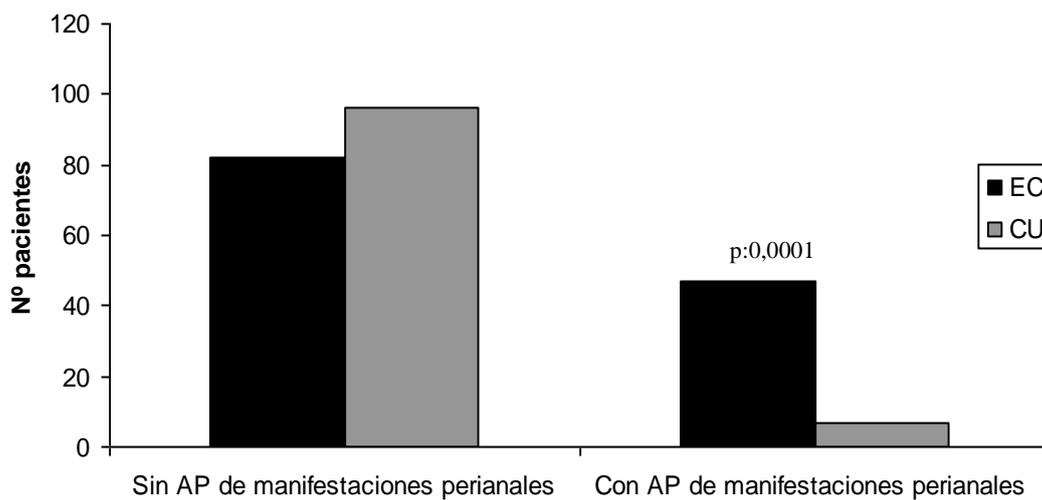
**Tabla VI:** análisis estadístico de la relación entre los antecedentes personales/familiares y las patologías de la EC y la CU en pacientes con EII

Antecedentes familiares	EC (n=129)	CU (n=103)	p	OR (95% IC)
	Nº de casos (%)	Nº de casos (%)		
Psoriasis	24 (18.6)	18 (17.5)	0,96	0,92 (0,47-1,81)
Atopia	10 (7.8)	7 (6.7)	0,98	0,87 (0,32-2,36)
EII	19 (14.7)	2 (1.9)	<b>0.003</b>	0,11 (0,03-0,5)
Sin antecedentes familiares de interés	76 (58.9)	76 (73.9)	0,07	0,55 (0,31-1,01)
Antecedentes personales	EC	CU	p	OR (95% IC)
	Nº de casos (%)	Nº de casos (%)		
Psoriasis	14 (10.8)	4 (3.9)	0,08	0,33 (0,11-1,04)
Atopia	12 (9.3)	9 (8.7)	0,99	0,93 (0,38-2,31)
Síntomas orales*	31 (24)	18 (17.5)	0,29	0,67 (0,35-1,28)
Fisuras o fístulas perianales	47 (36.4)	7 (6.8)	<b>0.001</b>	0,13 (0,05-0,3)
Sin antecedentes personales de interés	25 (19.5)	65 (63.1)	<b>0.001</b>	0,35 (0,2-0,6)

Abreviaturas: EC-Enfermedad de Crohn; CU- Colitis ulcerosa; EII-Enfermedad inflamatoria intestinal; %-Porcentaje; OR-Odds ratio (disparidad); IC- Intervalo de confianza.



**Figura 10:** distribución de AP de psoriasis en pacientes con EII.

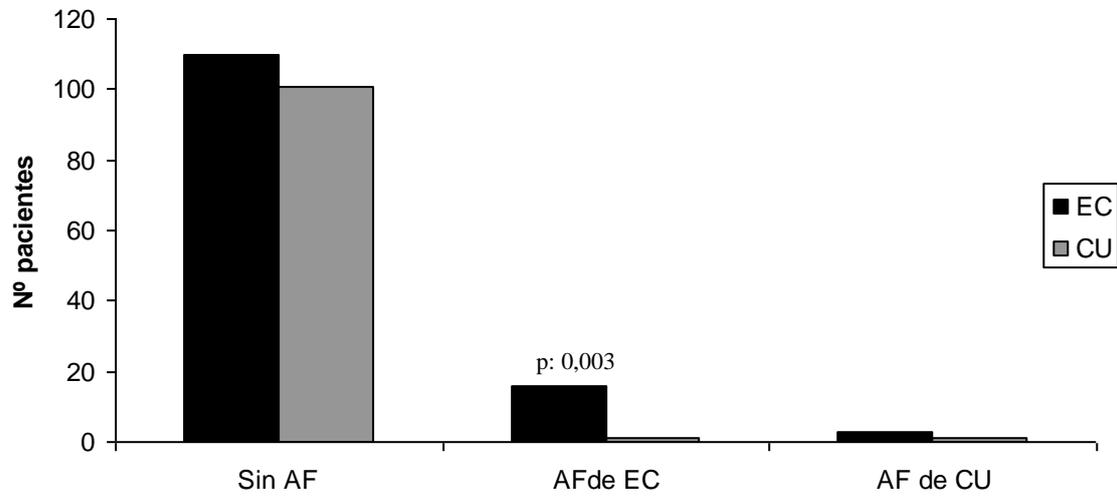


**Figura 11:** distribución de AP de manifestaciones perianales en pacientes con EII.

**Antecedentes familiares.**

Se buscaron antecedentes familiares en los pacientes con EII. Los datos se exponen en la tabla VI. Se consideraron como antecedentes familiares de interés la existencia de psoriasis, atopia y EII en familiares de primer y segundo grado. Se observó:

- a) De los 42 pacientes con AF de psoriasis, 24 (18,6%) eran EC y 18 (17,5%) presentaban CU, lo que no supuso diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ( $p=0,96$ ).
- b) De los 17 pacientes con AF de atopia, 10 (7,8%) eran enfermos de Crohn y 7 (6,7%) tenían CU, lo que no supuso diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,98$ ).
- c) De los 21 pacientes con AF de EII, 19 (14,7%) eran pacientes con EC y 2 (1,9%) pacientes con CU. Esto supuso una diferencia significativa ( $p=0,003$ ). Estos datos se muestran en la figura 12.



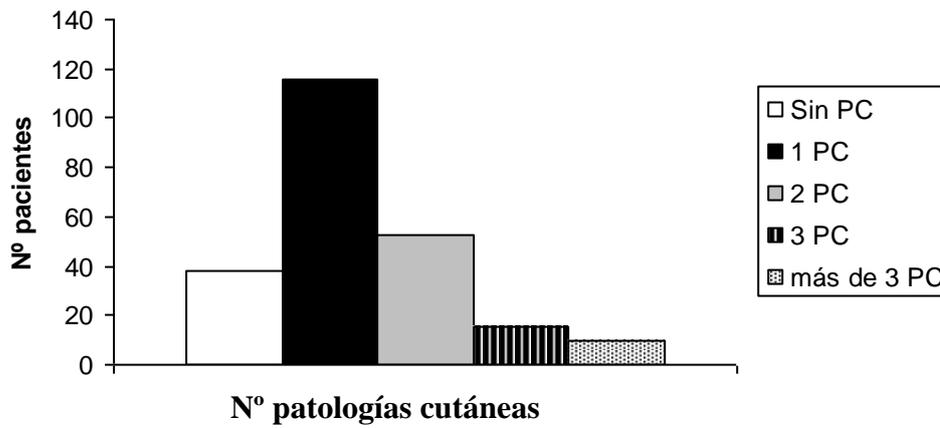
**Figura 12:** distribución de AF en pacientes con EII. El 9% de los pacientes presentaron AF de EII.

## **4.2.- FRECUENCIA DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN LOS PACIENTES CON EII**

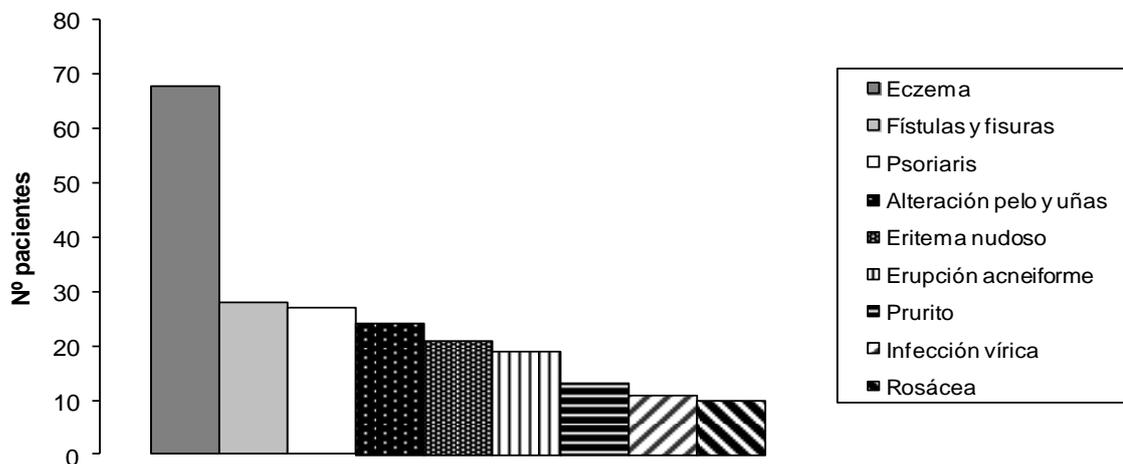
### **4.2.1. – Manifestaciones cutáneas del grupo total de pacientes con EII.**

El número de pacientes diagnosticados de cada una de las patologías cutáneas observadas se recoge en número total en la tabla VII. Mostraron patología cutánea 194 pacientes estudiados (83,6%). De ellos, el 59,8% presentaron una única patología, el 27,3% manifestaron dos dermatosis y el 12,9% restante tres o más patologías. Datos mostrados en la figura 13.

Como se muestra en la tabla VII y en la figura 14, las patologías cutáneas más frecuentes en el momento de la consulta fueron, en orden de frecuencia, los eczemas (n=68), las fístulas y fisuras (n=28), el psoriasis (n=27), las alteraciones de pelo y uñas (n=24) el eritema nudoso (n=21), la erupción acneiforme por fármacos (n=19), el prurito sine materia (n=13), las infecciones víricas (n=11), la rosácea (n=10) y las acropaquias (n=9).



**Figura 13:** número de patologías cutáneas encontradas en los pacientes diagnosticados de EII. 38 (16,4%) pacientes no manifestaron ninguna patología cutánea (PC) mientras que 194 mostraron una o más dermatosis.



**Figura 14:** patologías cutáneas encontradas más frecuentemente en pacientes con EII.

**Tabla VII:** patologías dermatológicas y su distribución en pacientes con EC y CU.

DIAGNÓSTICO	N(%)	EC N(%)	CU N(%)
Eczemas	68 (29,3)	42 (32,6)	26 (25,2)
Fisuras y fístulas	28 (12)	25 (19,4)	3 (2,9)
Psoriasis	27 (11,6)	20 (15,5)	7 (6,8)
Alteración de pelo y uñas	24 (10,3)	13 (10)	11 (10,7)
Eritema nudoso	21 (9)	12 (9,3)	9 (8,7)
Erupción acneiforme por fármacos	19 (8,9)	9 (7)	10 (9,7)
Prurito sine materia	13 (5,6)	5 (3,9)	8 (7,8)
Infección vírica	11 (4,7)	6 (4,7)	5 (4,9)
Rosácea	10 (4,3)	5 (3,9)	5 (4,9)
Acropaquias	9 (3,9)	9 (7)	0
Plegues cutáneos hipertróficos y abscesos perianales	8 (3,4)	6 (4,7)	2 (1,9)
Acné	7 (3)	5 (3,9)	2 (1,9)
Glositis	7 (3)	3 (2,3)	4 (3,9)
Infección fúngica	6 (2,6)	3 (2,3)	3 (2,9)
Aftas orales	4 (1,7)	2 (1,6)	2 (1,9)
Eritema exudativo multiforme	3 (1,3)	2 (1,6)	1 (1)
Erupción vesículo-pustulosa	3 (1,3)	0	3 (2,9)
Piodermitis	3 (1,3)	2 (1,6)	1 (1)
Urticaria crónica idiopática	3 (1,3)	2 (1,6)	1 (1)
Síndrome dermatosis-artritis	2 (0,9)	2 (1,6)	0
Eritema palmar	2 (0,9)	2 (1,6)	0
Estrías de distensión	2 (0,9)	1 (0,8)	1(1)
Hiperpigmentación	2 (0,9)	1 (0,8)	1 (1)
Perniosis	2 (0,9)	2 (1,6)	0
Vasculitis necrotizante	2 (0,9)	1 (0,8)	1 (1)
Pioderma gangrenoso	2 (0,9)	1 (0,8)	1 (1)
Prúrigo crónico	2 (0,9)	2 (1,6)	0
Úlcera de decúbito	2 (0,9)	1 (0,8)	1 (1)

Abreviatura: EC- enfermedad de Crohn, CU-colitis ulcerosa, N-número total de casos, %-porcentaje.

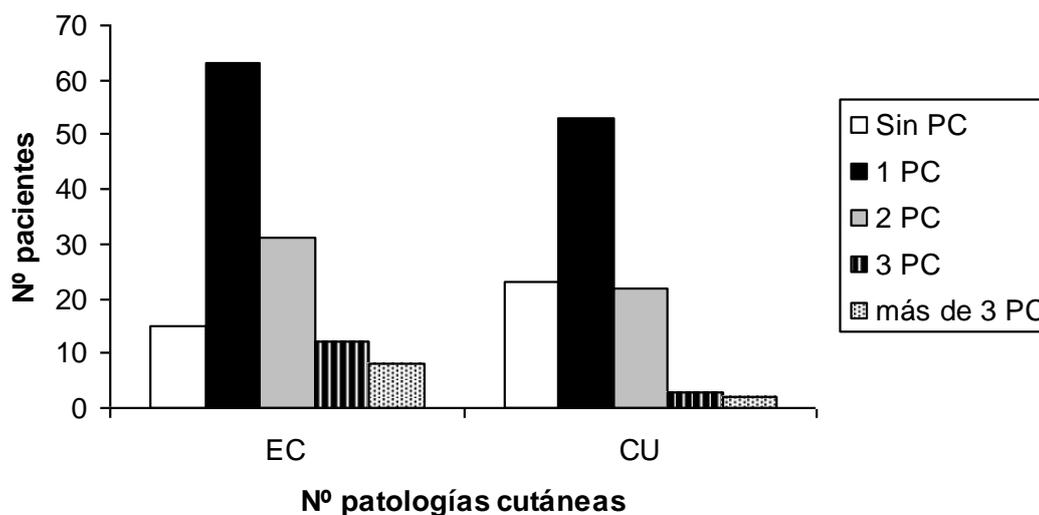
**Tabla VII:** patologías dermatológicas y su distribución en pacientes con EC y CU.

DIAGNÓSTICO	N(%)	EC N(%)	CU N(%)
Angioqueratoma	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Anetodermia	1 (0,4)	0	1 (1)
Atrofodermia	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Carcinoma basocelular	1 (0,4)	0	1 (1)
Crohn metastásico	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Escabiosis	1 (0,4)	0	1 (1)
Dermatitis periestomal	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Dermatitis perioral	1 (0,4)	0	1 (1)
Granuloma anular	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Hidrosadenitis supurativa	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Hipodermatitis subaguda	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Léntigo maligno	1 (0,4)	0	1 (1)
Liquen escleroatrófico	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Parapsoriasis en pequeñas placas	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Pitiriasis rosada	1 (0,4)	0	1 (1)
Púrpura senil	1 (0,4)	0	1 (1)
Queloides	1 (0,4)	0	1 (1)
Toxicodermia	1 (0,4)	0	1 (1)
Trastornos tromboembólicos	1 (0,4)	1 (0,8)	0

Abreviatura: EC- enfermedad de Crohn, CU-colitis ulcerosa, N-número total de casos, %-porcentaje.

#### 4.2.2. – Comparación de las frecuencias de las manifestaciones cutáneas en cada uno de los subtipos EC y CU.

Mostraron patología cutánea 114 pacientes con EC (88,4%) y 80 pacientes con CU (77,7%). De ellos, el 60% presentaron una única patología. Datos mostrados en la figura 15.

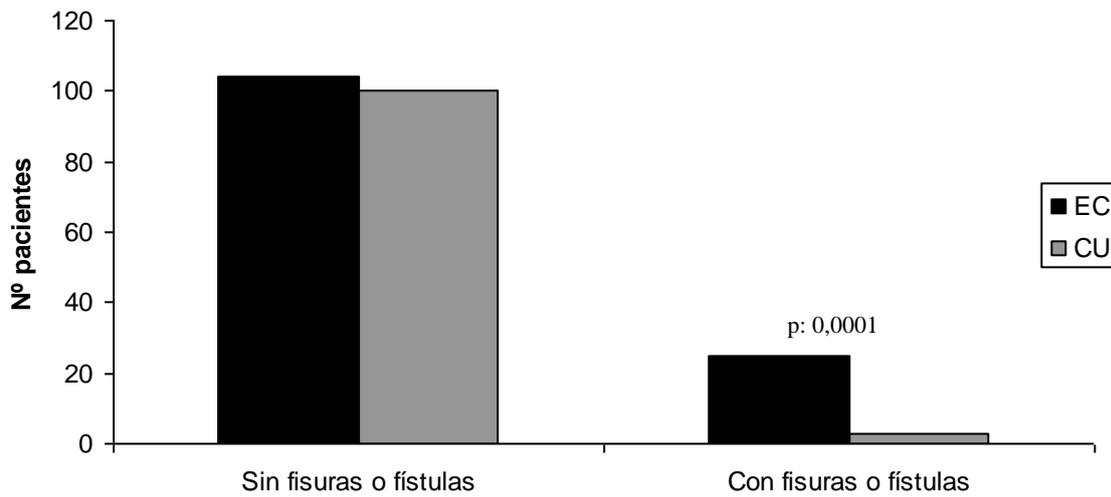


**Figura 15:** número de patologías cutáneas (PC) encontradas en cada pacientes diagnosticado de EC y CU.

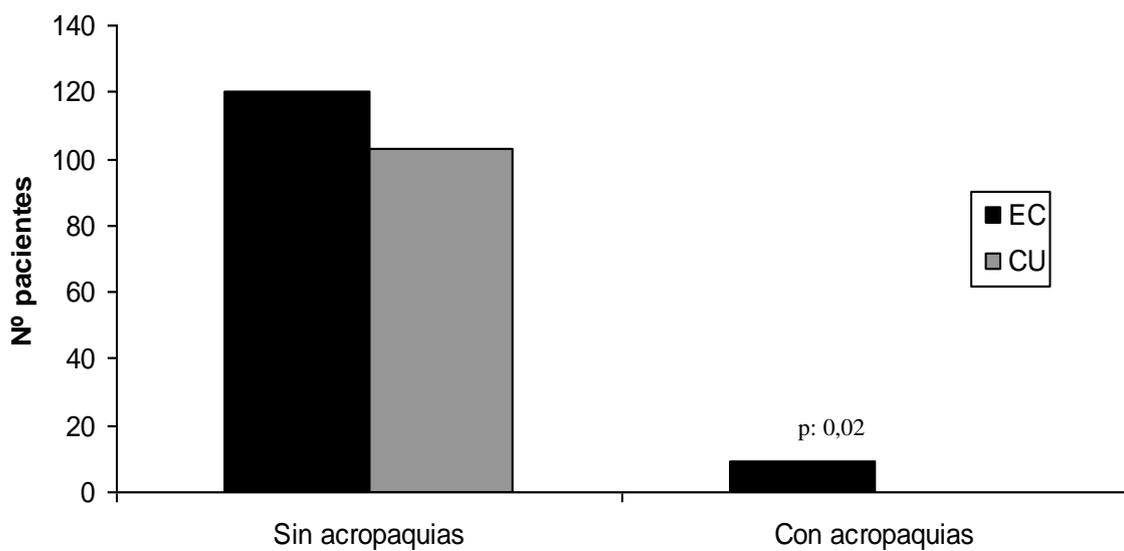
Únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de las manifestaciones cutáneas presentadas en la EC y la CU en 2 patologías, fisuras y fístulas y acropaquias (tabla VI):

- a) Las fisuras y fístulas, con 28 casos, 25 en EC y 3 en CU, mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,0001$ ). Estos datos se muestran en la figura 16.

b) En las acropaquias, con 9 casos, todos ellos en pacientes con EC, lo que supone un 7% de los mismos y una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ). Estos datos se muestran en la figura 17.



**Figura 16:** distribución de los casos de fisuras y fístulas en pacientes con EII.



**Figura 17:** distribución de los casos de acropaquias en pacientes con EII.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mayor parte de las patologías dermatológicas presentadas por los enfermos de Crohn y de CU, como en los eczemas, la alteración de pelo y uñas, el eritema nudoso, la erupción acneiforme por fármacos o el prurito sine materia entre otros.

Aunque no supusieron una diferencia estadísticamente significativa, se observó una mayor frecuencia de las siguientes patologías en uno de los grupos de pacientes:

- a) De los 27 pacientes con psoriasis, 20 (15,5%) eran pacientes con EC y 7 (6,8%) casos en la CU. Esta diferencia de frecuencias supuso una  $p=0,5$ .
- b) Los 3 casos de erupción vesículo-pustulosa observados, se produjeron en pacientes con CU, lo que supuso un 2,9% de los pacientes. Esta diferencia de frecuencias supuso una  $p=0,17$ .
- c) Los 2 casos de síndrome de dermatosis-artritis observados se produjeron entre los pacientes con EC, lo que supuso el 1,6% de los mismos. Esta diferencia de frecuencias supuso una  $p=0,5$ .

### **4.3.- RELACIÓN DE LA FRECUENCIA DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS CON DIVERSAS VARIABLES CLÍNICAS VALORADAS EN EL ESTUDIO**

#### **4.3.1. – Manifestaciones cutáneas de la EII y actividad intestinal.**

En general no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el desarrollo de las diversas dermatosis y los brotes de actividad intestinal de la enfermedad, como en: eczemas, fisuras y fístulas, psoriasis, erupción acneiforme por fármacos, prurito sine materia o pioderma gangrenoso.

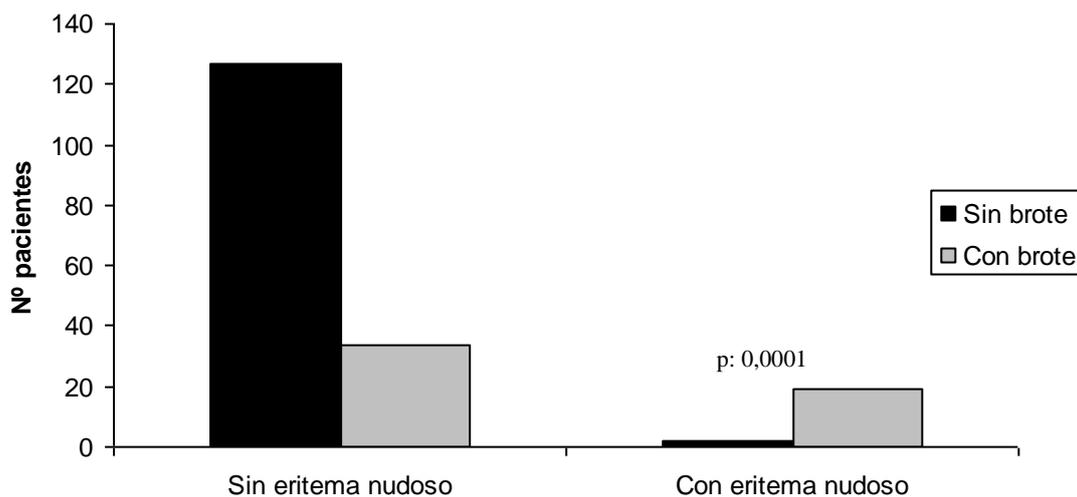
Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a su presencia en periodos de actividad intestinal en 4 patologías dermatológicas: el eritema nudoso, las aftas orales, la erupción vesículo-pustulosa y el síndrome de dermatosis artritis. Datos mostrados en tabla VIII.

**Tabla VIII:** análisis de las manifestaciones cutáneas asociadas a la presencia de actividad intestinal en pacientes con EII.

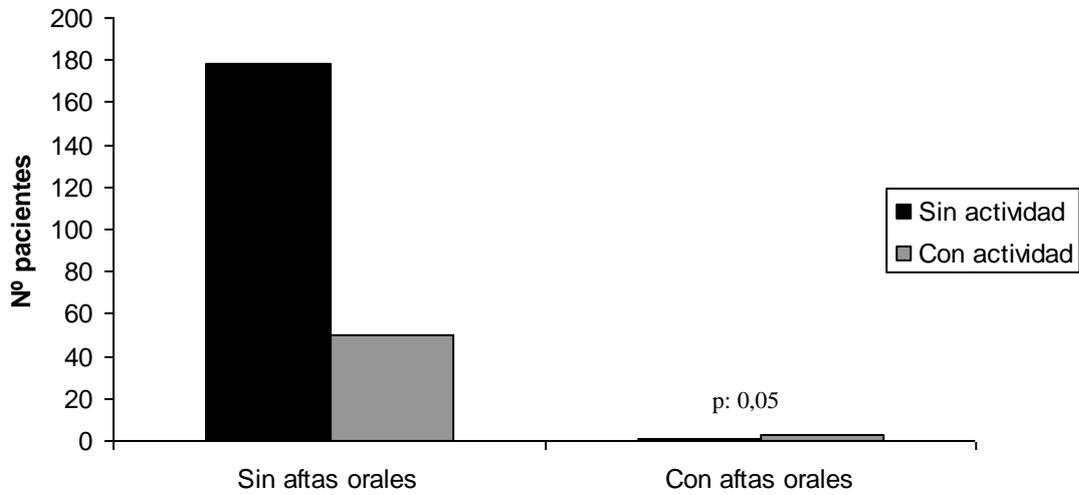
Manifestaciones cutáneas	Actividad intestinal		p	OR (95%IC)
	Sin actividad Nº de casos (%)	Con actividad Nº de casos (%)		
<b>Eritema nudoso</b> No Sí	177 (76,29) 2 (0,86)	34 (14,66) 19 (8,19)	0,0001	49,4 (11,01-222,2)
<b>Aftas orales</b> No Sí	178 (76,72) 1 (0,43)	50 (21,56) 3 (1,29)	0,02	10,68 (1,09-104,92)
<b>EVP</b> No Sí	179 (77,16) 0 (0)	50 (21,56) 3 (1,29)	0,01	0,22 (0,17-0,28)
<b>SDA</b> No Sí	179 (77,16) 0 (0)	51 (21,98) 2 (0,86)	0,05	1,06 (0,37-3,05)

Abreviaturas: EII-Enfermedad inflamatoria intestinal; N<sup>o</sup>- número; %-Porcentaje; OR- Odds ratio (disparidad); IC- Intervalo de confianza; EVP-Erupción vesículo-pustulosa; SDA-Síndrome dermatosis-artritis.

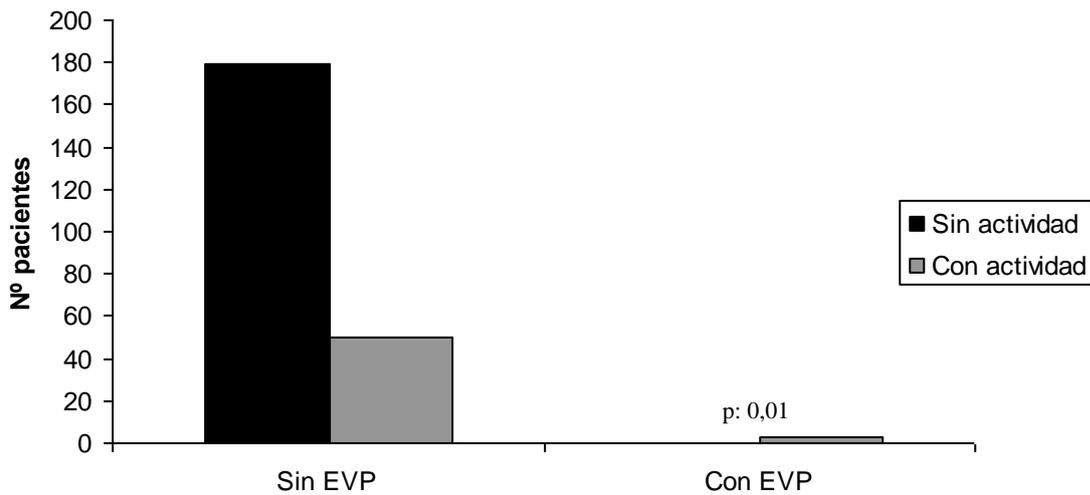
- a) En el eritema nudoso, con 21 casos, 19 observados en episodios de brote intestinal y 2 sin brote intestinal ( $p=0,0001$ ). Datos mostrados en la figura 18.
- b) En las aftas orales, con 4 casos, 3 en periodos de actividad intestinal y 1 en fase quiescente ( $p=0,02$ ). Datos mostrados en la figura 19.
- c) En la erupción vesículo-pustulosa (EVP), con 3 casos observados, todos ellos en momentos de actividad ( $p=0,01$ ). Datos mostrados en la figura 20.
- d) En el síndrome de dermatosis-artritis, con dos casos observados, ambos durante episodios de actividad intestinal ( $p=0,05$ ). Datos mostrados en la figura 21.



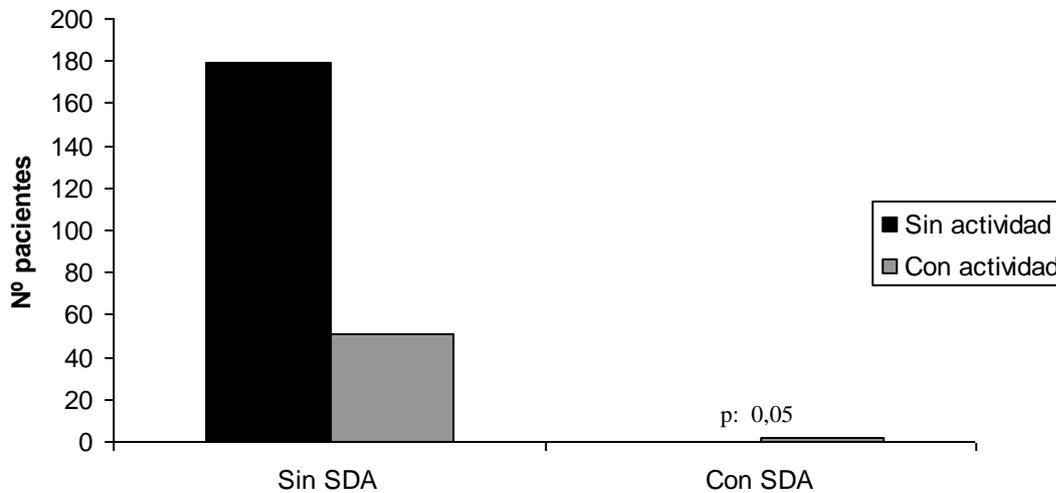
**Figura 18:** distribución de los casos de eritema nudoso en relación con el brote de actividad intestinal en pacientes con EII. Esta patología se observó mayoritariamente en pacientes con episodios de brote intestinal.



**Figura 19:** distribución de los casos de aftas orales en relación con el brote de actividad intestinal en pacientes con EII. Las aftas orales se observaron mayoritariamente en pacientes en periodo de actividad intestinal.



**Figura 20:** distribución de los casos de EVP en relación con la actividad intestinal en pacientes con EII.



**Figura 21:** distribución de los casos de SDA en relación con la actividad intestinal en pacientes con EII.

#### 4.3.2. – Manifestaciones cutáneas de la EII y tiempo de evolución.

No se observó relación estadísticamente significativa entre ninguna de las manifestaciones cutáneas y los años de evolución de la EII.

#### 4.3.3. – Manifestaciones cutáneas de la EII y sexo de los pacientes.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el género de los pacientes y el desarrollo de las diversas manifestaciones cutáneas, excepto en 2 patologías: eritema nudoso y alteración de pelo y uñas. Los datos se muestran en la tabla XI.

**Tabla IX:** análisis de las manifestaciones cutáneas asociadas al sexo en pacientes con EII.

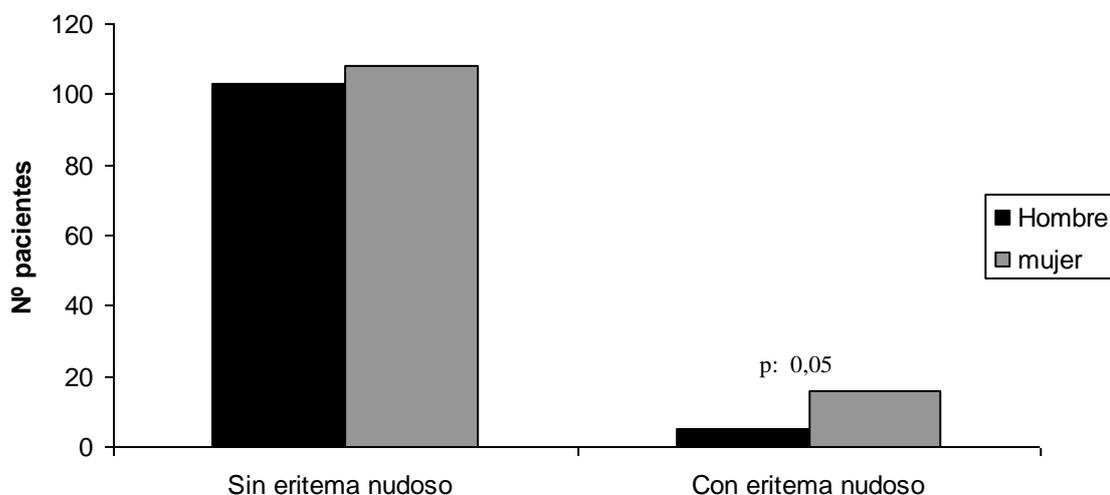
Manifestaciones cutáneas	Sexo		p	OR (95% IC)
	Hombre Nº de casos (%)	Mujer Nº de casos (%)		
<b>Eritema nudoso</b>				
No	103 (44,4)	108(46,55)	0,05	3,05 (1,08-8,63)
Sí	5(2,15)	16(6,9)		
<b>Alteración pelo y uñas</b>				
No	103(44,4)	105(45,26)	0,01	3,72 (1,34-0,36)
Sí	5(2,15)	19(8,19)		

Abreviaturas: EII-Enfermedad inflamatoria intestinal; %-Porcentaje; OR-Odds ratio (disparidad); IC- Intervalo de confianza.

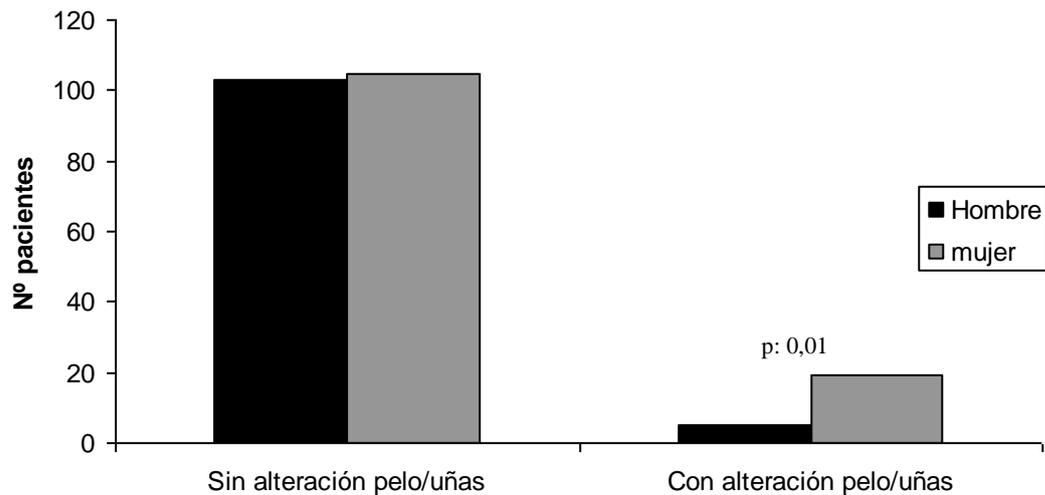
a) En el eritema nudoso, con 21 casos, 16 de ellos observados en mujeres

( $p=0,05$ ). Datos mostrados en figura 22.

b) En este estudio se diagnosticaron 24 casos de alteración de pelo y uñas, 19 de ellos en mujeres ( $p=0,01$ ). Datos mostrados en figura 23.



**Figura 22:** distribución de los casos de eritema nudoso en relación con el sexo en pacientes con EII.



**Figura 23:** distribución de los casos de alteración de pelo y uñas en relación con el sexo en pacientes con EII.

#### 4.3.4. – Manifestaciones extraintestinales de la EII y edad de los pacientes.

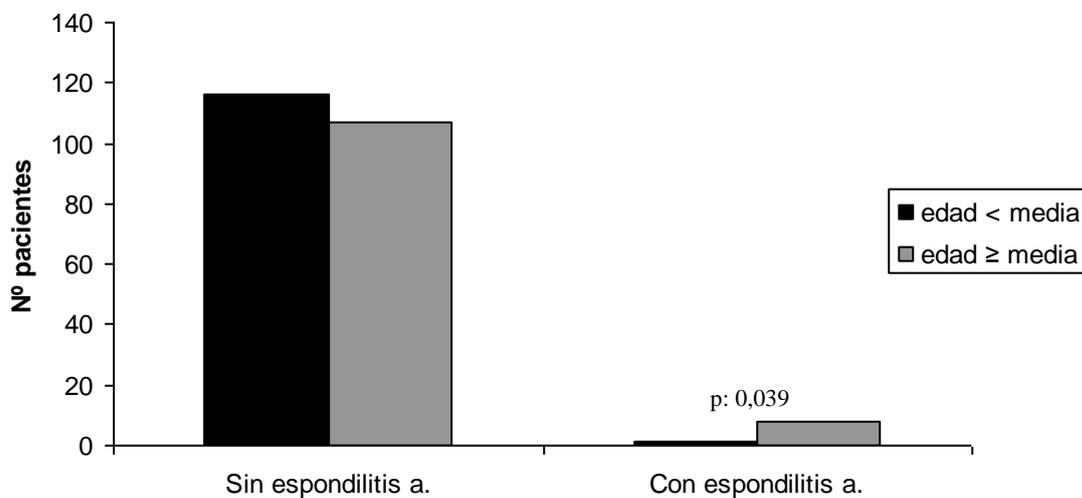
No se observó ninguna manifestación dermatológica relacionada con la edad de los pacientes, pero sí se encontró una relación significativa entre la espondilitis anquilopoyética y la edad del paciente (tabla X).

**Tabla X:** análisis de las manifestaciones extraintestinales asociadas a la edad en pacientes con EII.

Manifestaciones extraintestinales	Edad		p	OR (95% IC)
	Menor a la media Nº de casos (%)	Mayor o igual a la media Nº de casos (%)		
<b>Espondilitis anquilopoyética</b>				
No	116(50)	107(46,1)	0,039	8,67 (1,07-70,49)
Sí	1(0,4)	8(3,5)		

Abreviaturas: EII-Enfermedad inflamatoria intestinal; Nº- número; %-Porcentaje; OR- Odds ratio (disparidad); IC- Intervalo de confianza.

Se estudió la relación entre las manifestaciones extraintestinales y la edad de los pacientes encontrándose diferencias estadísticamente significativas en pacientes con espondilitis anquilopoyética. Los pacientes diagnosticados de espondilitis anquilopoyética tenían una edad superior a la media ( $p=0,039$ ). Datos mostrados en la figura 24.



**Figura 24:** distribución de los casos de espondilitis anquilopoyética en relación con la edad en pacientes con EII.

#### 4.3.5. – Manifestaciones cutáneas de la EII y abuso de alcohol.

No se observó relación estadísticamente significativa entre ninguna de las manifestaciones cutáneas y el abuso del alcohol.

#### 4.3.6. – Manifestaciones cutáneas de la EII y tabaquismo.

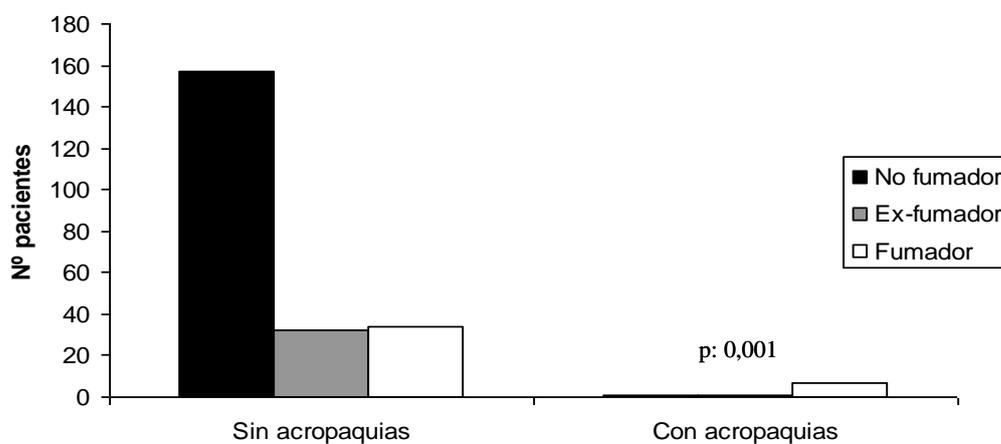
No hubo relación estadísticamente significativa entre las manifestaciones dermatológicas y el hábito tabáquico con excepción de la presencia de acropaquias en fumadores: Datos mostrados en tabla XI:

- a) Se observaron 9 casos de acropaquias, 7 de ellos en pacientes fumadores ( $p=0,001$ ). Datos mostrados en figura 25.

**Tabla XI:** análisis de las manifestaciones cutáneas asociadas al tabaco en pacientes con EII.

Manifestaciones cutáneas	Fumar			p
	No fumador Nº de casos (%)	Exfumador Nº de casos (%)	Fumador Nº de casos (%)	
Acropaquias				0,001
No	157 (67,7)	32(13,8)	34(14,7)	
Sí	1(0,4)	1(0,4)	7(3)	

Abreviaturas: EII-Enfermedad inflamatoria intestinal; %-Porcentaje



**Figura 25:** distribución de los casos de acropaquias en relación con el hecho de fumar en pacientes con EII.

#### **4.4.-RELACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LA EII CON LA LOCALIZACIÓN INTESTINAL DE LA ENFERMEDAD**

No hubo diferencias estadísticamente significativas, entre la localización de la enfermedad en el intestino y la mayoría de las dermatosis presentadas por los enfermos de Crohn y de colitis ulcerosa: eczemas, psoriasis, alteración de pelo y uñas, eritema nudoso, prurito sine materia. Al analizar la frecuencia de cada una de las patologías cutáneas con la localización intestinal de la EC o la CU se observaron las siguientes diferencias estadísticamente significativas (Tablas XII y XIII):

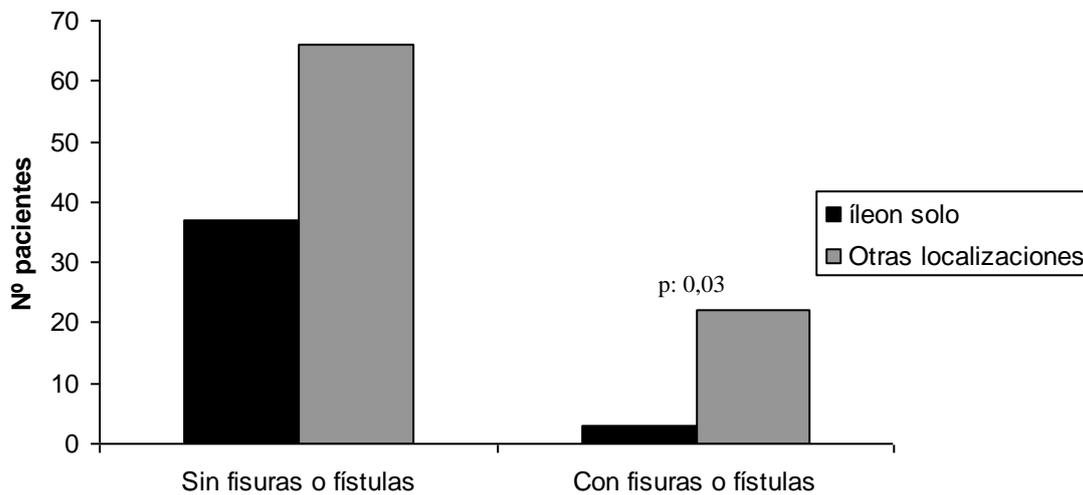
##### **En la EC.**

- a) De 129 pacientes con EC, 25 presentaban fístulas y fisuras perianales. De estos pacientes, 3 presentaban una localización ileal exclusiva y 22 otras localizaciones, siendo estadísticamente significativa la baja frecuencia de esta patología en la EC con localización ileal ( $p=0,03$ ). Datos mostrados en figura 26.

**Tabla XII:** análisis de las manifestaciones cutáneas asociadas a la localización de la EC.

Manifestaciones cutáneas	Localización de la EC		p	OR (95% IC)
	ileal Nº de casos (%)	No ileal Nº de casos (%)		
<b>Fisuras y fístulas</b>				
No	37(28,68)	67(51,94)	0,03	0,24 (0,07-0,87)
Sí	3(2,33)	22(17,05)		

Abreviaturas: EC-Enfermedad de Crohn; N<sup>o</sup>- número; %-Porcentaje; OR-Odds ratio (disparidad); IC- Intervalo de confianza.



**Figura 26:** distribución de los casos de fisuras y fístulas en los EC con afectación ileal exclusiva frente a otras localizaciones.

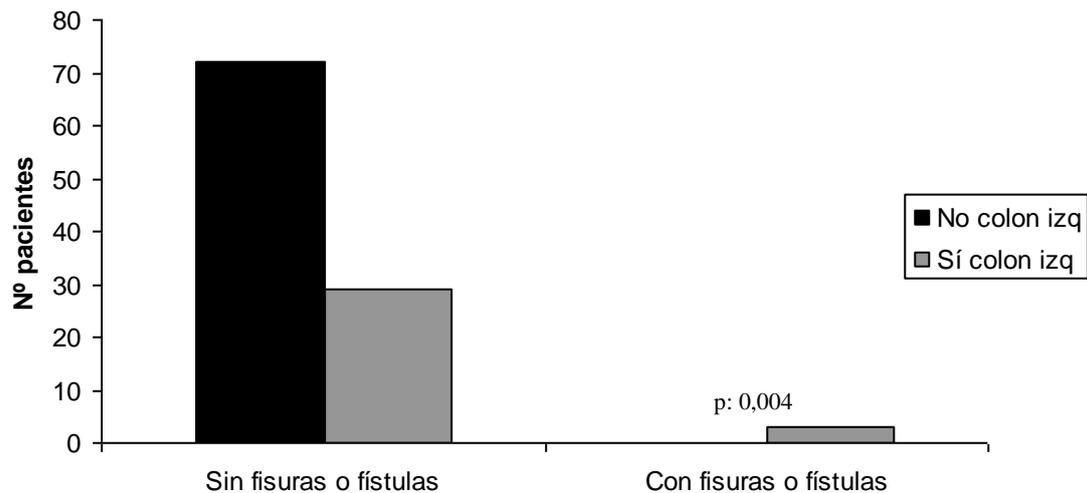
**En la CU.**

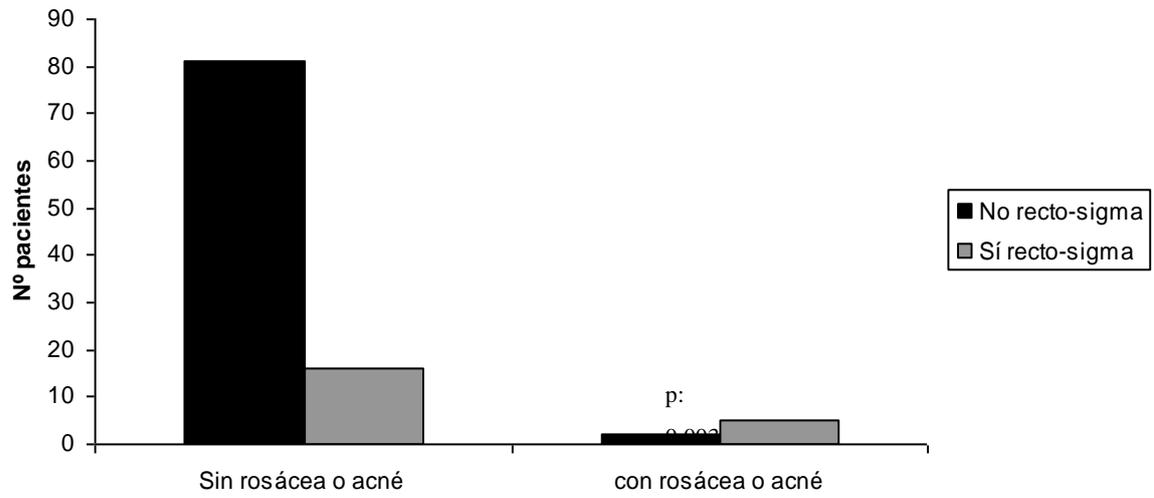
- a) Se observaron 3 casos de fisuras y fístulas en la CU, todos ellos en pacientes con colitis izquierda. Esto supuso una diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de esta patología en la CU con la localización en colon izquierdo ( $p=0,04$ ). Datos mostrados en figura 27.
  
- b) Se observaron 5 casos de rosácea en los pacientes con CU, 3 en pacientes con afectación de recto-sigma y 2 casos de acné en la CU todos ellos en pacientes con afectación de recto-sigma; esto supuso una diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de estas patologías en la CU con la localización recto-sigma ( $p=0,03$ ). Datos mostrados en figura 28.

**Tabla XIII:** análisis de las manifestaciones cutáneas asociadas a la localización de la CU.

Manifestaciones cutáneas	Localización de la CU		p	OR (95% IC)
	Sin localización recto-sigma Nº de casos (%)	Con localización recto-sigma Nº de casos (%)		
<b>Rosácea o acné</b>				
No	80 (77,66)	16 (15,53)	0,03	12,65 (2,25-71,05)
Sí	2 (1,96)	5 (4,85)		
	<b>Sin colitis izquierda</b> Nº de casos (%)	<b>Con colitis izquierda</b> Nº de casos (%)	<b>p</b>	
<b>Fisuras y fístulas</b>				
No	71 (68,93)	29 (28,16)	0,04	0,29 (0,21-0,39)
Sí	0 (0)	3 (2,91)		

Abreviaturas: CU- Colitis ulcerosa; %-Porcentaje; OR-Odds ratio (disparidad); IC-Intervalo de confianza.

**Figura 27:** distribución de las fisuras y fístulas en los pacientes con CU y afectación de colon izquierdo.



**Figura 28:** distribución de los casos de rosácea o acné entre los pacientes con CU y afectación de recto-sigma.

#### **4.5. IMÁGENES CLÍNICAS OBSERVADAS EN NUESTROS PACIENTES**





**Figuras 29 A y B:** Paciente con EII y acné (nódulo-quístico cicatricial).



**Figura 30:** paciente con EII y acropaquias.



**Figuras 31 A y B:** pacientes con EII y eritema nudoso.



**Figuras 32 A y B:** pacientes con EII y fisuras / fístulas.



**Figura 33:** paciente con EII y granuloma anular.



Figuras 34 A y B: pacientes con EII y psoriasis.



**Figuras 35 A y B:** pacientes con EII y pustulosis palmo-plantar.



**Figuras 36 A y B:** pacientes con EII y pioderma gangrenoso.



**Figura 37:** paciente con EII y EC metastásica.



**Figura 38:** paciente con EI y síndrome Dermatitis-Artritis.



**Figuras 39 A y B:** paciente con EII y rosácea.



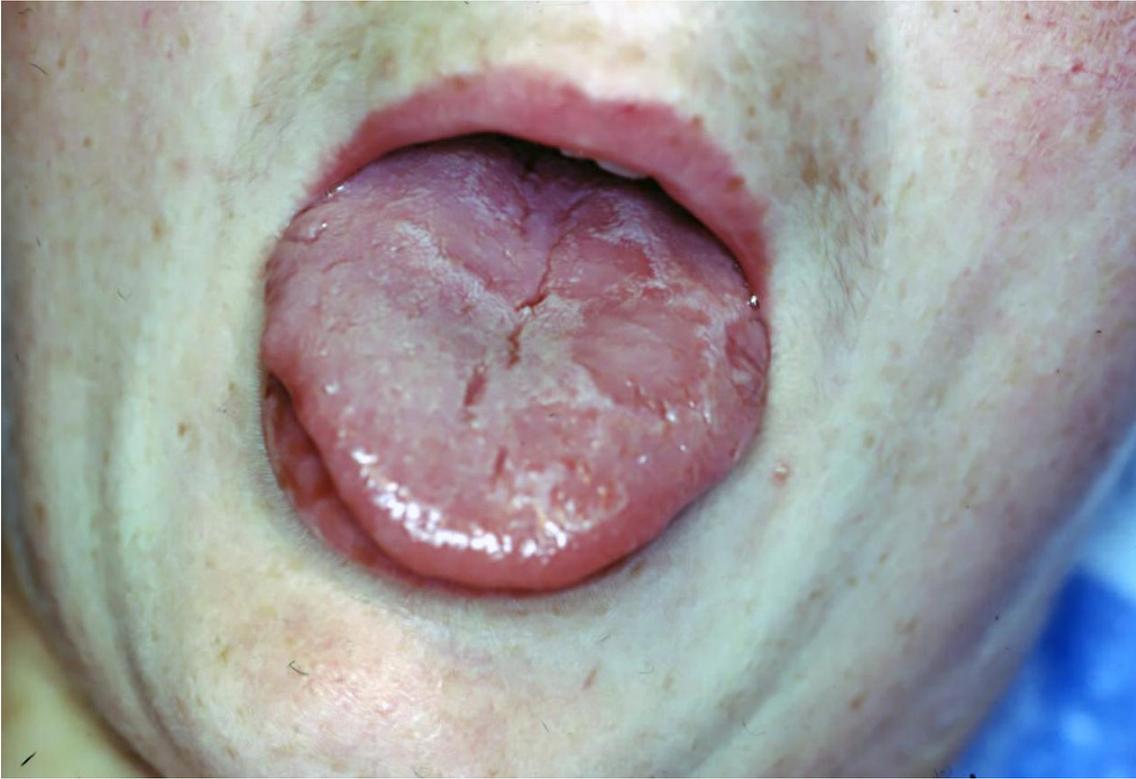
**Figuras 40 A, B y C:** paciente con EII y dermatitis atópica.



**Figura 41:** paciente con EII y dermatitis seborreica.



**Figuras 42 A y B:** paciente con EII y aftas orales.



**Figura 43:** paciente con EI y lengua geográfica.



**Figura 44:** paciente con EII y dermatitis periestomal.

## **6. CONCLUSIONES**



1. Las manifestaciones dermatológicas fueron una complicación muy frecuente para la mayor parte de pacientes con EII incluidos en nuestro estudio. La mayoría de ellos presentaron, incluso, más de una patología dermatológica a lo largo de su evolución.
2. Los antecedentes familiares de EII fueron más frecuentes en los pacientes con EC que en los pacientes con CU.
3. Las manifestaciones dermatológicas más frecuentes fueron: los eczemas, las fisuras y fístulas perianales, el psoriasis, las alteraciones del pelo y uñas, el eritema nudoso, las erupciones acneiformes por fármacos y el prurito sine materia.
4. Varias patologías dermatológicas consideradas típicas de la EII (las acropaquias, las aftas orales, el pioderma gangrenoso o el eritema palmar) se observaron con escasa frecuencia en el grupo estudiado.
5. Las fisuras y fístulas perianales y las acropaquias, fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con EC respecto a los pacientes con CU. Estas dos patologías dermatológicas fueron las únicas que se observaron con mayor frecuencia en uno de los dos subgrupos de EII estudiados.

6. El tiempo de evolución no influyó en el tipo de manifestaciones dermatológicas presentadas por los pacientes con EII incluidos en el estudio.
7. Las dermatosis asociadas en nuestro estudio con brotes de actividad intestinal fueron: el eritema nudoso, las aftas orales, la erupción vesículo-pustulosa y el síndrome de dermatosis-artritis.
8. La aparición de acropaquias se asoció al tabaquismo.
9. En los pacientes con CU, el diagnóstico de acné y rosácea fue más frecuente en aquellos que presentaron afectación de recto-sigma (proctosigmoiditis); y las fístulas y fisuras perianales, en los pacientes con CU con afectación del colon izquierdo.
10. En los pacientes con EC, la afectación ileal exclusiva se relacionó con una menor aparición de fístulas y fisuras.

## **7. ANEXOS**



**ANEXO I: protocolo de EII del Servicio de Dermatología del HUCA**

- **Apellidos, Nombre**.....**Nº protocolo**.....
- **Nº de historia**.....
- **Edad** (años).....**Sexo** (hombre 1/ mujer 2).....**Teléfono**.....
- **Dirección**.....**Área IV** (no 0/sí 1).....
- **Fecha de consulta** (día/mes/año).....
- **Fecha de diagnóstico de EII** (día/mes/año).....
- **Años de evolución de EII**.....**Tipo de EII** (EC 1/CU 2).....
- **Localización de la EC:** gastroduodenoyeyunal (no 0/ sí1)..... ileal (no 0/sí 1).....ileo-cólica (no 0/sí 1).....cólica (no 0/sí 1).....
- **Localización de la CU:** pancolitis (no 0/sí 1).....colitis izquierda (no 0/sí 1) .....recto-sigma(no 0/sí 1).....recto (no 0/ sí1) .....
- **Tratamiento actual** (no 0/sí 1).....aminosalicilatos (no 0/sí 1)..... corticoides (no 0/sí 1).....metronidazol (no 0/sí 1).....ciprofloxacino (no 0/sí 1).... metotrexate (no 0/sí 1)....ciclosporina (no 0/sí 1)..... azatioprina (no 0/sí 1).....otros (cuales).....
- **Tratamiento quirúrgico** (no 0/sí 1).....resección ileocólica (no 0/sí 1)....colectomía parcial (no 0/sí 1).....colectomía total (no 0/ sí 1).....otras.....
- **Actividad intestinal** (no 0/ sí 1).....
- **Severidad de la EC** (1 leve / 2 moderada / 3 severa).....
- **Severidad de la CU** (0 inactivo / 1 leve / 2 moderada / 3 severo).....
- **Fuma** (no 0 / ex- 1 / sí 2).....**Bebe** (no 0 / ex 1 / sí 2).....
- **Antecedentes familiares:** psoriasis (no 0/sí 1).....atopia (no 0/ sí 1)....EII (no 0/ EC 1/ CU 2) .....otros.....
- **Antecedentes personales:** psoriasis (no 0/ sí 1).....atopia (no 0/sí 1).....manifestaciones orales (no 0/sí 1) .....manifestaciones perianales (no 0/sí 1).....
- **Antecedentes personales de manifestaciones extraintestinales no cutáneas** (no0/sí1).....
- **Cuales**.....
- **Otros antecedentes personales**.....
- **Diagnóstico dermatológico 1**..... biopsia (no 0/sí 1).....nº.....relación con actividad intestinal (no 0/ sí 1).....clínica extraintestinal asociada (no 0/ sí 1) ....cual.....
- **Diagnóstico dermatológico 2**..... biopsia (no 0/sí 1) .....nº.....relación con actividad intestinal (no 0/sí 1).....clínica extraintestinal asociada (no 0/sí 1).....cual.....
- **Diagnóstico dermatológico 3**..... biopsia (no 0/sí 1).....nº.....relación con actividad intestinal (no 0/ sí 1).....clínica extraintestinal asociada (no 0/sí 1).....cual.....
- **Diagnóstico dermatológico 4**..... biopsia (no 0/sí 1).....nº.....relación con actividad intestinal (no 0/ sí 1)....clínica extraintestinal asociada (no 0/ sí 1).....cual.....
- Xerosis: (no 0 /leve 1/ moderada 2/ grave 3).....Localización.....
- Amiloidosis macular primaria (no 0/ sí 1).....



## **ANEXO II: AGRUPACIONES DE DIAGNÓSTICOS PARA MANEJO ESTADÍSTICO**

Se recogieron y codificaron todas las patologías cutáneas diagnosticadas en cada paciente. Se realizó agrupación de los siguientes diagnósticos para facilitar su tratamiento estadístico:

- eczemas: en el que se incluyó el eczema atópico, el seborreico, el eczema asteatósico y los eczemas de contacto, tanto alérgicos como irritativos.
- psoriasis, en el que se incluyeron las formas de pustulosis palmo-plantar.
- la alteración de pelo y uñas se definió como caída difusa del cabello, pelo ralo y seco, uñas frágiles y quebradizas. Se excluyeron específicamente trastornos bien definidos como la alopecia areata y las acropaquias
- las infecciones víricas englobaron las verrugas vulgares, los molluscum contagiosum y los condilomas acuminados.
- las infecciones fúngicas incluyen las infecciones superficiales de piel, faneras y candidiasis oral.
- las piodermitis engloban todas aquellas infecciones cutáneas producidas por bacterias: foliculitis bacterianas, forunculosis, erisipelas y celulitis.

- glositis: incluyó lengua negra vellosa, lengua geográfica y lengua fisurada. Se excluyeron los casos de candidiasis oral, que fueron incluidos entre las infecciones fúngicas.
  
- toxicodermia: se incluyó dentro de este diagnóstico rash exantemáticos medicamentosos generalizados, que no presentaban el cuadro típico característico de otras reacciones medicamentosas como exantema fijo medicamentoso o eritema exudativo multiforme.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**



1. Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, Abad-Lacruz A, Cabres E, Acero D et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(2): 227-32.
2. Panés Díaz J. Enfermedad inflamatoria del intestino. En: Farreras P, Rozman C, Editores. *Medicina Interna*. 17ª ed. Barcelona: Elsevier España SL; 2012. Vol 1. p.165-76.
3. Friedman S, Blumberg RS. Enfermedad inflamatoria intestinal. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Lascenzo J, Editores. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 18ªed. México DF: McGraw-Hill; 2012. Vol 2. p. 2477-95.
4. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29(4): 357-62.
5. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(10): 1133-42.
6. Jussila A, Virta LJ, Kautianinen H, Rekiaro M, Nieminen U, Farkkila MA. Increasing incidence of inflammatory bowel diseases between 2000 and 2007: A nationwide register study in Finland. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 18(3):555-61.

7. Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S, Jauhola R, Jauhonen P, Kolho KL et al. Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003, a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(8): 1778-83.
8. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142(1): 46-54.
9. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Kamaras G et al. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977- 2001. *World J Gastroenterol* 2004; 10(3): 404-9.
10. Garrido A, Martinez MJ, Ortega JA, Lobato A, Rodriguez MJ, Guerrero FJ. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease in the Northern area of Huelva. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96(10): 687-91.
11. Gismera CS, Aladren BS. Inflammatory bowel diseases: a disease(s) of modern times? Is incidence still increasing?. *World J Gastroenterol* 2008; 14(36): 5491-8.
12. Lopez-Serrano P, Perez-Calle JL, Carrera-Alonso E, Perez-Fernandez T, Rodriguez-Caravaca G, Boixeda-de Miguel D et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101(11): 768-72.

13. Anton Martinez J, Ortega Gomez A, Arranz Carrero A, Molina Sanchez A, Alvarez Garcia JF, Moreiras Jimenez JL et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the health area of Navalmoral de la Mata (Caceres, Spain) between 2000 and 2009. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33(10): 694-9.
14. Mate-Jimenez J, Muñoz S, Vicent D, Pajares JM. Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in urban and rural areas of Spain from 1981 to 1988. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18(1): 27-31.
15. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93(1): 9-20.
16. Saro Gismera C, Lacort Fernandez M, Arguelles Fernandez G, Anton Magarzo J, Garcia Lopez R, Navascues CA et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Gijon, Asturias, Spain. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23(7): 322-7.
17. Saro Gismera C, Riestra Menendez S, Sanchez Fernandez R, Milla Crespo A, Lacort Fernandez M, Arguelles Fernandez G et al. Epidemiology in inflammatory bowel disease in five areas of Asturias, Spain. *An Med Interna* 2003; 20(5): 232-8.
18. Rodrigo L, Riestra S, Niño P, Cadahia V, Tojo R, Fuentes D. Estudio poblacional sobre la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en Oviedo (Norte de España). *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 296-305.

19. Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, Bromfield G, Bitton A, Stempak J et al. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non Hispanic Whites: characterizations of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(5): 1012-23.
20. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70(4): 845-57.
21. Mendoza JL, Murillo LS, Fernandez L, Pena AS, Lana R, Urcelay E et al. Prevalence of mutations of the NOD2/CARD15 gene and relation to phenotype in Spanish patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38(12): 1235-40.
22. Nuñez C, Barreiro M, Dominguez-Muñoz JE, Lorenzo A, Zapata C, Pena AS. (2004). CARD15 mutations in patients with Crohn's disease in a homogeneous Spanish population. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(3): 450-6.
23. Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003; 124(2): 521-36.
24. Mathew CG, Lewis CM. Genetics of inflammatory bowel disease: progress and prospects. *Hum Mol Genet* 2004; 13 Spec No 1: 161-8.
25. Russel MG, Volovics A, Schoon EJ, van Wijli EH, Logan RF, Shivananda S et al. Inflammatory bowel disease: is there any relation between

- smoking status and disease presentation? European Collaborative IBD Study Group. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4(3): 182-6.
26. Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB. Cigarette smoking and ulcerative colitis: a case-control study. *Mayo Clin Proc* 1994; 69(5): 425-9.
  27. Guslandi M, Frego R, Viale E, Testoni PA. Distal ulcerative colitis refractory to rectal mesalamine: role of transdermal nicotine versus oral mesalamine. *Can J Gastroenterol* 2002; 16(5): 293-6.
  28. van der Heide F, Dijkstra A, Weersma RK, Albersnagel FA, van der Logt, Faber KN et al. Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(8): 1199-207.
  29. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Inflammatory bowel disease and tobacco smoke-a case-control study. *Gut* 1990; 31(12): 1377-81.
  30. Lashner BA, Shaheen NJ, Hanauer SB, Kirschner BS. Passive smoking is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease in children. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(3): 356-9.
  31. Manguso F, Sanges M, Staiano T, Gargiulo S, Nastro P, Gargano D et al. Cigarette smoking and appendectomy are risk factors for extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(2): 327-34.

32. Devaraj B, Khabassi S, Cosman BC. Recent smoking is a risk factor for anal abscess and fistula. *Dis Colon Rectum* 2011; 54(6): 681-5.
33. Conte MP, Schippa S, Zamboni I, Penta M, Chiarini F, Seganti L et al. Gut-associated bacterial microbiota in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006; 55(12): 1760-7.
34. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130(6): 1588-94.
35. Bamias G, Sugawara K, Pagnini C, Cominelli F. The Th1 immune pathway as a therapeutic target in Crohn's disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4(11): 1279-86.
36. Gisbert JP, Luna M, Legido J, Hermida C, Mate J, Pajares JM. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Med Clin* 2004; 122(4): 134-5.
37. Tilg H, Vogelsang H, Ludwiczec O, Lochs H, Kaser A, Colombel JF et al. A randomised placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52(12): 1728-33.
38. Amasheh M, Grotjohann I, Amasheh S, Fromm A, Soderholm JD, Zeitz M et al. Regulation of mucosal structure and barrier function in rat colon exposed to tumor necrosis factor alpha and interferon gamma in vitro: a novel model for studying the pathomechanisms of inflammatory bowel disease cytokines. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(10): 1226-35.

39. Gonzalez S, Rodrigo L, Martinez-Borra J, Lopez-Vazquez A, Fuentes D, Niño P et al. TNF-alpha -308A promoter polymorphism is associated with enhanced TNF-alpha production and inflammatory activity in Crohn's patients with fistulizing disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(5): 1101-6.
40. Li MC, He SH. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10(5): 620-5.
41. Buruiana FE, Sola I, Alonso-Coello P. Recombinant human interleukin 10 for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (11): CD005109. doi: 10.1002/14651858.
42. Tilg H, van Montfrans C, van den Ende A, Kaser A, van Deventer SJ, Schreiber S et al. Treatment of Crohn's disease with recombinant human interleukin 10 induces the proinflammatory cytokine interferon gamma. *Gut* 2002; 50(2): 191-5.
43. Scherer JR. Inflammatory bowel disease: complications and extraintestinal manifestations. *Drugs Today* 2009; 45(3): 227-41.
44. Autenrieth DM, Baumgart C. Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(3):584-91.
45. Suarez A, San Roman FS, Rodriguez M, Riestra S, Navascues CA, Rodrigo L. Ulcerative colitis with Coombs+ autoimmune hemolytic anemia. A report of a case with favorable response to medical treatment. *Rev Esp Enferm Dig* 1994; 85(6): 471-3.

46. Bokstrom H, Holst RM, Hafstrom O, Swolin B, Johansson ML, Brunlof G et al. Fetal hemolytic anemia associated with maternal sulfasalazine therapy during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(1): 118-21.
47. Paparo F, Bacigalupo L, Garelo I, Biscaldi E, Cimmino MA, Marinaro E et al. Crohn's disease: prevalence of intestinal and extraintestinal manifestations detected by computed tomography enterography with water enema. *Abdom Imaging*. 2011; 37(3):326-37.
48. Arora G, Singh G, Vadhavkar S, Mannalithara A, Mithal A, Triadafilopoulos G. Incidence and risk of intestinal and extra-intestinal complications in medical patients with inflammatory bowel disease: a 5-year population-based study. *Dig Dis Sci* 2010; 55(6): 1689-95.
49. Cheung O, Regueiro MD. Inflammatory bowel disease emergencies. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32(4): 1269-88.
50. Eglinton TW, Roberts R, Pearson J, Barclay M, Merriman TR, Frizelle FA et al. Clinical and Genetic Risk Factors for Perianal Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; 589-96.
51. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, Cucino C, Greco S, Molteni M et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology* 2007; 45(5): 1267-74.

52. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40 Suppl 2: S253-59.
53. Legido J, Gisbert JP, Mate J. (2011). Bone metabolism changes in 100 patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34(6): 379-84.
54. Stapleton SR, Curley RK, Simpson WA. Cutaneous gangrene secondary to focal thrombosis--an important cutaneous manifestation of ulcerative colitis. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14(5): 387-9.
55. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010; 139(3): 779-787, 787 ei.
56. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. *Gastroenterology* 2003; 125(6): 1576-82.
57. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356(23): 2361-71.
58. Serra I, Oller B, Manosa M, Naves JE, Zabana Y, Cabre E et al. Systemic amyloidosis in inflammatory bowel disease: retrospective study

- on its prevalence, clinical presentation, and outcome. *J Crohns Colitis* 2010; 4(3): 269-74.
59. Navesa JE, Domenech E. Amiloidosis sistémica en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología* 2012; 35:259-65.
  60. Sanchez Lombraña JL, Triviño A, Linares A, Navascues CA, Perez R, Rodriguez M et al. Crohn's disease and amyloidosis. An association to be considered. *Rev Esp Enferm Dig* 1991; 80(5): 337-41.
  61. Triviño A, Sanchez Lombraña JL, Linares A, Perez R, Herrero Zapatero A, Rodrigo L. Ulcerative colitis and amyloidosis. Presentation of a case and review of the literature. *Rev Esp Enferm Dig* 1992; 82(2): 117-20.
  62. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, Dikman SH, Meyers S, Heimann T et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71(5): 261-70.
  63. Potack J, Itzkowitz S. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2008; 2(2): 61-73.
  64. Basseri RJ, Basseri B, Papadakis KA. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5(1): 59-66.
  65. Jawad N, Direkze N, Leedham SJ. Inflammatory bowel disease and colon cancer. *Recent Results Cancer Res* 2011; 185: 99-115.

66. Card T, Hubbard R, Logan RF. Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125(6): 1583-90.
67. Dabritz J, Jasper N, Loeffler M, Weckesser M, Foell D. Noninvasive assessment of pediatric inflammatory bowel disease with F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(1): 81-9.
68. Fiorino G, Bonifacio C, Peyrin-Biroulet L, Minuti F, Repici A, Spinelli A et al. Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(5): 1073-80.
69. de la Morena EJ, Panizo J, Vera MI, Abreu L. Enfermedad inflamatoria del tubo digestivo (II). Colitis ulcerosa. *Medicine*. Barcelona; 1996. p. 165-71.
70. Winther KV, Fogh P, Thomsen OO, Brynskov J. Inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease): diagnostic criteria and differential diagnosis. *Drugs Today (Barc)* 1998; 34(11): 935-42.
71. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2(4947): 1041-8.

72. Gonzalez-Huix F. Valoración de la actividad clínica en la EII: índices de actividad. En: Gassull MA, Obrador A, Chantar C eds. Enfermedad inflamatoria intestinal. Barcelona: JR Proust Editores. 1994. p. 87-102.
73. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet 1980; 1(8167): 514.
74. Sanchez Lombraña J, Palacio MA, Carbajal C, Vivas S, Perez R, Rodrigo L. Biological markers of activity in chronic inflammatory bowel disease. Rev Esp Enferm Dig 1997; 89(11): 855-8.
75. Vera MI, de la Morena E, Llorente B, Abreu L. Enfermedad inflamatoria del tubo digestivo (I). Enfermedad de Crohn. . Medicine. Barcelona; 1996. p. 158-64.
76. Lemann M, Allez M. Treatment strategies for inflammatory bowel disease. Rev Prat 2005; 55(9): 984-92.
77. Pierik M, Rutgeerts P, Vlietinck R, Vermeire S. Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2006; 12(23): 3657-67.
78. Bradford K, Shih DQ. Optimizing 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in the management of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2011; 17(37): 4166-73.
79. Papadakis KA, Shaye OA, Vasiliauskas EA, Ippoliti A, Dubinsky MC, Birt J et al. Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn's disease

- patients with an attenuated response to infliximab. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(1): 75-9.
80. Riis A, Martinsen TC, Waldum HL, Fossmark R. Clinical experience with infliximab and adalimumab in a single-center cohort of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(6): 649-57.
81. Aguas M, Bastida G, Cerillo E, Beltran B, Iborra M, Sanchez-Montes C et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol* 2012; 18(32): 4391-8.
82. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012; 142(5): 1102-11.
83. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2011; 17(27): 3204-12.
84. Nancey S, Boschetti G, Cotte E, Cathey-Javouhay A, Laidet M, Chichery A et al. Multiple and fulminant cutaneous squamous cell carcinomas in a Crohn's disease patient treated with immunosuppressants and adalimumab. *Inflamm Bowel Dis* 2011; (4): 1060-1.
85. Vannucchi V, Grazzini M, Pieralli F, Giannotta M, Biagioni C, Nozzoli C. Adalimumab-induced lupus erythematosus with central nervous system

- involvement in a patient with Crohn's disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20(2): 201-3.
86. Guerra I, Algaba A, Perez-Calle JL, Chaparro M, Marin-Jimenez I, Garcia-Castellanos R et al. Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: a report of 21 cases. *J Crohns Colitis* 2012; 6(5): 518-23.
87. Martinez-Caselles A, Martinez-Pascual C, Muñoz-Tornero M, Sanchez-Torres A, Carbayo-Alvarez F. Tuberculous monoarthritis after treatment with adalimumab in Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104(3): 157-8.
88. Willson KJ, Jacob A, Shetti MP, Bhatia R, Yee K, Osler W. *Listeria monocytogenes* infection in Crohn's disease treated with adalimumab. *Med J Aust* 2012; 197(8): 466-7.
89. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4): 601-16.
90. Levesque BG, Kane SV. Searching for the delta: 5-aminosalicylic Acid therapy for Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2011; 7(5): 295-301.
91. Bar F, Sina C, Fellermann K. Thiopurines in inflammatory bowel disease revisited. *World J Gastroenterol* 2013; 19(11): 1699-1706.

92. Schupack JL, Silverman-Kitchin JE, Stiller MJ, Webster GF. Agentes citotóxicos y antimetabólicos. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A. 2009. Vol. 4. p. 2974-87.
93. Frei P, Biedermann L, Nielsen OH, Rogler G. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19(7): 1040-8.
94. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep* 2011; 63(3): 629-42.
95. Nousari HC, Anhalt GJ. Fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ Editores. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 4. p. 3033-46.
96. Sandborn WJ. Cyclosporine therapy for inflammatory bowel disease: definitive answers and remaining questions. *Gastroenterology* 1995; 109(3): 1001-3.
97. Hirschmann JV. Reseña general de antibióticos. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ Editores. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 4. p.3000-17.

98. Lahat G, Halperin D, Barazovsky E, Shalit I, Rabau M, Klausner J et al. Immunomodulatory effects of ciprofloxacin in TNBS-induced colitis in mice. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(5): 557-65.
99. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, Felt-Bersma RJ, van Tilburg AJ, Drapers JA et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(11-12): 1329-36.
100. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomson OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD000301. DOI: 10.1002/14651858.
101. Travers SB. Etanercept for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350(8): 840; author reply 840.
102. Strohal R, Puig L, Chouela E, Tsai TF, Melin J, Freundlich B et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomized, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J Dermatolog Treat* 2013; 24(3):168-72.
103. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126(2): 402-13.

104. Cadahia V, Garcia-Carbonero A, Vivas S, Fuentes D, Niño P, Rebollo P et al. Infliximab improves quality of life in the short-term in patients with fistulizing Crohn's disease in clinical practice. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96(6): 369-374; 374-68.
105. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350(9): 876-85.
106. Tan MH, Gordon M, Lebowhl O, George J, Lebowh MG. Improvement of Pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn disease with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2001; 137(7): 930-3.
107. Gottlieb AB, Kalb RE, Blauvelt A, Heffernan MP, Sofen HL, Ferris LK et al. The efficacy and safety of infliximab in patients with plaque psoriasis who had an inadequate response to etanercept: Results of a prospective, multicenter, open-label study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 67(4):642-50.
108. Ali T, Chakraborty A, Mahmood S, Bronze M. Risk of Nocardial Infections With Anti-tumor Necrosis Factor Therapy. *Am J Med Sci* 2013; 346(2):166-8.
109. Casellas F, Rodrigo L, Niño P, Pantiga C, Riestra S, Malagelada JR. Sustained improvement of health-related quality of life in Crohn's disease patients treated with infliximab and azathioprine for 4 years. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(11): 1395-400.

110. Hanauer SB, Baert F. Medical therapy of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1994; 78(6): 1413-26.
111. Kongsiri AS, Ciesielski-Carlucci C, Stiller MJ. Tratamiento tópico no corticosteroide. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A. 2009. Vol. 4. p.2885-95.
112. Herias MV, Koninkx JF, Vos JG, Huis int't Veld JH, van Dijk JE. Probiotic effects of *Lactobacillus casei* on DSS-induced ulcerative colitis in mice. *Int J Food Microbiol* 2005; 103(2): 143-55.
113. Nielsen OH, Bjerrum JT, Herfarth H, Rogler G. Recent advances using immunomodulators for inflammatory bowel disease. *J Clin Pharmacol* 2013; 53(6): 575-88.
114. Kurnik D, Loebstein R, Fishbein E, Almog S, Halkin H, Bar-Meir S et al. Bioavailability of oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(1): 57-63.
115. Konrad A, Seibold F. Response of cutaneous Crohn's disease to infliximab and methotrexate. *Dig Liver Dis* 2003; 35(5): 351-6.
116. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(10): 1003-8.

117. Sykes AP, Brampton C, Klee S, Chander CL, Whelan C, Parsons ME. An investigation into the effect and mechanisms of action of nicotine in inflammatory bowel disease. *Inflamm Res* 2000; 49(7): 311-9.
118. Rutgeerts P, Lemmens L, van Assche G, Noman M, Borghini-Fuhrer I, Goedkoop R. Treatment of active Crohn's disease with oncept (recombinant human soluble p55 tumour necrosis factor receptor): results of a randomized, open-label, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(2): 185-92.
119. Eliakim R, Karmeli F, Okon E, Rachmilewitz. Octreotide effectively decreases mucosal damage in experimental colitis. *Gut* 1993; 34(2): 264-9.
120. Petering H, Kiehl P, Breuer C, Kapp A, Wergel T. Pyoderma gangrenosum: successful topical therapy with tacrolimus (FK506). *Hautarzt* 2001; 52(1): 47-50.
121. Tao W, Tao Q, Yue-Hua L. Superficial granulomatous pyoderma accompanied with ulcerative colitis successfully treated with tacrolimus ointment. *J Dermatol* 2011; 38(11): 1105-8.
122. Tappeiner G, Wolff K. Talidomida. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 4. p. 3046-52.

123. Kolivras A, De Maubeuge J, Andre J, Song M. Thalidomide in refractory vulvar ulcerations associated with Crohn's disease. *Dermatology* 2003; 206(4): 381-3.
124. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 367 2012; (7): 616-24.
125. Fichera A. Laparoscopic treatment of Crohn's disease. *World J Surg* 2011; 35(7): 1500-4.
126. Langmead L, Makins RJ, Rampton DS. Anti-inflammatory effects of aloe vera gel in human colorectal mucosa in vitro. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(5): 521-7.
127. Dotan I, Alper A, Rachmilewitz D, Israeli E, Odes S, Chermesh I et al. Maternal inflammatory bowel disease has short and long-term effects on the health of their offspring: A multicenter study in Israel. *J Crohns Colitis* 2013; 7(7): 542-50.
128. Holtmeier W, Zeuzem S, Preiss J, Kruis W, Bohm S, Maaser C et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of *Boswellia serrata* in maintaining remission of Crohn's disease: good safety profile but lack of efficacy. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(2): 573-82.
129. Konijeti GG, Chan AT. Ustekinumab for moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 144(4): 846-8.

130. Rietdijk ST, D'Haens GR. Recent developments in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 2013; 14(6): 282-7.
131. Parikh A, Leach T, Wyant T, Scholz C, Sankoh S, Mould DR et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(8): 1470-9.
132. Lowenberg M, D'Haens G. Novel targets for inflammatory bowel disease therapeutics. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15(2): 311.
133. Bodger K. Cost effectiveness of treatments for inflammatory bowel disease. *Pharmacoeconomics* 2011; 29(5): 387-401.
134. Park KT, Bass D. Inflammatory bowel disease-attributable costs and cost-effective strategies in the United States: a review. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(7): 1603-9.
135. Juan J, Estiarte R, Colome E, Artes M, Jimenez FJ, Alonso J. Burden of illness of Crohn's disease in Spain. *Dig Liver Dis* 2003; 35(12): 853-61.
136. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979; 77(4 Pt 2): 914-20.
137. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23(1): 29-34.

138. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(9): 1598-619.
139. Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, Stefanidis I, Potamianos S. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(4): 1034-45.
140. Manganelli C, Turco S, Balestrazzi E. Ophthalmological aspects of IBD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13 Suppl 1: 11-3.
141. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2011; 123-31.
142. Gonzalez-Suarez S. Manifestaciones reumáticas en la enfermedad inflamatoria intestinal (Proyecto de Investigación). Oviedo: Universidad de Oviedo; 2000.
143. Shivashankar R; Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Bongatz T, Harmsen WS, Zinsmeister AR et al. Incidence of spondyloarthropathy in patients with Crohn's disease: a population-based study. *J Rheumatol* 2012; 39(11): 2148-52.
144. Guloksuz S, Wichers M, Kenis G, Russel MG, Wauters A, Verkerk R et al. Depressive symptoms in Crohn's disease: relationship with immune activation and tryptophan availability. *PLoS One* 2013; 8(3): e60435. DOI 10.1371.

145. Singh S, Kumar N, Loftus EV Jr, Kane SV. Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: increasing relevance in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(4): 864-72.
146. Hidalgo Y. Estudio de las manifestaciones cutáneas en la enfermedad inflamatoria intestinal (Memoria de investigación). Oviedo: Universidad de Oviedo, 2002.
147. Burgdorf W. Cutaneous manifestations of Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5(6): 689-95.
148. Paller AS. Cutaneous changes associated with inflammatory bowel disease. *Pediatr Dermatol* 1986; 3(6): 439-45.
149. Apgar JT. Newer aspects of inflammatory bowel disease and its cutaneous manifestations: a selective review. *Semin Dermatol* 1991; 10(3): 138-47.
150. Parks AG, Morson BC, Pegum JS. Crohn's Disease with Cutaneous Involvement. *Proc R Soc Med* 1965; 58: 241-2.
151. Mountain JC. Cutaneous ulceration in Crohn's disease. *Gut* 1970; 11(1): 18-26.
152. Lebwohl M, Lebwohl O. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4(2): 142-8.

153. Ploysangam T, Heubi JE, Eisen D, Balistreri WF, Lucky AW. Cutaneous Crohn's disease in children. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(5 Pt 1): 697-704.
154. Bel Pla S, Garcia-Patos Briones V, Garcia Fernandez D, Aparicio Español G, Castells Rodellas A. Vulvar lymphedema: unusual manifestation of metastatic Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24(6): 297-9.
155. Macaya A, Marcoval J, Bordas X, Moreno A, Vazquez S, Peyri J. Crohn's disease presenting as prepuce and scrotal edema. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2 Suppl Case Reports): S182-3.
156. Sams HH, Kiripolsky MG, Boyds AS, King LE Jr. Crohn's disease of the penis masquerading as pyoderma gangrenosum: a case report and review of the literature. *Cutis* 2003; 72(6): 432-7.
157. Burgdorf W, Orkin M. Granulomatous perivasculitis in Crohn's disease. *Arch Dermatol* 1981; 117(10): 674-5.
158. Hackzell-Bradley M, Hedblad MA, Stephansson EA. Metastatic Crohn's disease. Report of 3 cases with special reference to histopathologic findings. *Arch Dermatol* 1996; 132(8): 928-32.
159. Basu MK, Asquith P, Thompson RA, Cooke WT. Proceedings: Oral lesions in patients with Crohn's disease. *Gut* 1974; 15(4): 346.
160. Plauth M, Jenss H, Meyle J. Oral manifestations of Crohn's disease. An analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13(1): 29-37.

161. Lisciandrano D, Ranzi T, Carrassi A, Sardella A, Campanini MC, Velio P et al. Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(1): 7-10.
162. Zabana Y, Van Domselaar M, García-Planella E, Manosa M, San Roman AL, Gordillo J et al. Perianal disease in patients with ulcerative colitis: A case-control study. *J Crohns Colitis* 2011; 5(4): 338-41.
163. Carvalho P, Cordel N, Courville P, Leloet X, Heron F, Lauren P et al. Cutaneous aseptic abscesses, manifestations of neutrophilic diseases. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128(5): 641-3.
164. Safa G, Loppin M, Tisseau L, Lamoril J. Cutaneous aseptic neutrophilic abscesses and *Yersinia enterocolitica* infection in a case subsequently diagnosed as Crohn's disease. *Dermatology* 2008; 217(4): 340-2.
165. Szwebel TA, Casadevall M, Chosidow O, Gaucher F, Perrot S, Lejeunne C et al. Atypical recurrent aseptic cutaneous abscesses as the presenting manifestation of Crohn's disease. *Rev Med Interne* 2010; 31(10): 705-8.
166. Vazquez-Lopez F, Perez-Oliva N. Dermatitis neutrofílicas y aparato digestivo. *Monografías en dermatología* 2009; 22: 283-8.
167. Andre M, Aumaitre O, Papo T, Kemeny JL, Vital-Durand D, Rousset H et al. Disseminated aseptic abscesses associated with Crohn's disease: a new entity?. *Dig Dis Sci* 1998; 43(2): 420-8.

168. Hara H, Wakui F, Fujitsuka A, Ochiai T, Morishima T. Subcutaneous abscesses in a patient with ulcerative colitis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(2 Pt 2): 363-5.
169. Rees TD, Binnie WH. (1996). Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin* 1996; 14(2): 243-56.
170. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. *Am J Otolaryngol* 2000; 21(6): 389-93.
171. Wray D, Ferguson MM, Hutcheon WA, Dagg JH. Nutritional deficiencies in recurrent aphthae. *J Oral Pathol* 1978; 7(6): 418-23.
172. Gallagher GT. Ed. *Biología y patología de la mucosa oral*. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p. 641-54.
173. Baldessari EMN, Garcia N, Mendez-Villaroel A. Sweet's syndrome. *Intern Med J* 2012; 42(1): 103-4.
174. Ginarte M, Toribio J. Sweet's syndrome. *Med Clin (Barc)* 2009; 133(1): 31-5.
175. Sweet RD. An Acute Febrile Neutrophilic Dermatosi. *Br J Dermatol* 1964; 76: 349-56.
176. Cohen PR, Hönigsmann H, Kurzrock R. Dermatosi neutrófila febril aguda (síndrome de Sweet). En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI,

- Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p.289-95.
177. Waltz KM, Long D, Marks JG Jr, Billingsley EM. Sweet's syndrome and erythema nodosum: the simultaneous occurrence of 2 reactive dermatoses. Arch Dermatol 1999; 135(1): 62-6.
178. Paoluzi OA, Crispino P, Amantea A, Pica R, Iacopihi F, Consolezio 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(5): 361-66.
179. Ginarte M, Garcia Doval I, Toribio J. Síndrome de Sweet: estudio de 16 casos. Med Clin 1997; 109(15): 588-91.
180. del Pozo J, Martínez W, Fonseca E. Síndrome de Sweet y enfermedad sistémica. Piel 2004; 19: 135-47.
181. 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(7): 715-20.
182. Anglada Pintado JC, Michan Dona A, Silva Abad A, Zapata Lopez A, Alcaraz Garcia S, Riande Gonzalez P et al. Sweet's syndrome and

- intestinal inflammatory disease. A case report and review of the literature. *An Med Interna* 2002; 19(8): 419-22.
183. Trautinger F, Hönigsmann H. Dermatitis pustulosa subcórnea (enfermedad de Sneddon-Wilkinson). En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p. 305-07.
184. Delaporte E, Colombel JF, Nguyen-Mailfer C, Piette F, Corton A, Bergoend H. Subcorneal pustular dermatosis in a patient with Crohn's disease. *Acta Derm Venereol* 1992; 72(4): 301-02.
185. Garcia-Salces I, Baldellou R, Horndler C, Zubiri ML. Subcorneal pustular dermatosis with pathergy phenomenon in a patient with Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(3): 349-50.
186. Comfere NI, Gibson LE. Eritema elevado diutinum. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 3. p.1616-620.
187. Kanitakis J, Cozzani E, Lyonnet S, Thivolet J. Ultrastructural study of chronic lesions of erythema elevatum diutinum: "extracellular cholesterosis" is a misnomer. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29(2 Pt 2): 363-67.

188. Wilkinson SM, English JS, Smith NP, Wilson-Jones E, Winkelmann RK. Erythema elevatum diutinum: a clinicopathological study. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17(2): 87-93.
189. Takahashi H, Fukami Y, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Lizuka H. Successful combination therapy with dapsone and cyclosporine for erythema elevatum diutinum with unusual appearance. *J Dermatol*. 2012; 486-87.
190. Wallach D, Vignon-Pennamen MD. From acute febrile dermatosis to neutrophilic disease: forty years of clinical research. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(6): 1066-71.
191. Walker KD, Badame AJ. Erythema elevatum diutinum in a patient with Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22(5 Pt 2): 948-52.
192. Buahene K, Hudson M, Mowat A, Smart L, Ormerod AD. Erythema elevatum diutinum--an unusual association with ulcerative colitis. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16(3): 204-06.
193. Orteu CH, McGregor JM, Whittaker SJ, Balzola F, Wakefield AJ. Erythema elevatum diutinum and Crohn disease: a common pathogenic role for measles virus? *Arch Dermatol* 1996; 132(12): 1523-525.
194. Requena L, Sanchez Yus E, Kutzner H. Paniculitis. *Dermatología en Medicina General*. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina*

- General. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p.569-85.
195. Fenske NA, Gern JE, Pierce D, Vasey FB. Vesiculopustular eruption of ulcerative colitis. *Arch Dermatol* 1983; 119(8): 664-69.
196. Geary RJ, Long LL, Mutasim DF. Bowel bypass syndrome without bowel bypass. *Cutis* 1999; 63(1): 17-20.
197. Vazquez J, Almagro M, del Pozo J, Fonseca E. Neutrophilic pustulosis and ulcerative colitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17(1): 77-79.
198. Powell FC, Hackett BC. Piodermia gangrenosa. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p. 296-302.
199. Sanders S, Tahan SR, Kwan T, Magro CM. Giant cells in pyoderma gangrenosum. *J Cutan Pathol* 2001; 28(2): 97-100.
200. Barta Z, Toth L, Zeher M. Pulse cyclophosphamide therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(8): 1278-280.
201. Teitel AD. Treatment of pyoderma gangrenosum with methotrexate. *Cutis* 1996; 57(5): 326-28.

202. Parren LJ, Nellen RG, van Marion AM, Henquet CJ, Frank J, Poblete-Gutierrez P. Penile pyoderma gangrenosum: successful treatment with colchicine. *Int J Dermatol* 2008; 47 Suppl 1: 7-9.
203. Tan T, Lawrance IC. Use of mycophenolate mofetil in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15(13): 1594-599.
204. Carrasco Cubero C, Ruiz Tudela MM, Salaberri Maestrojuan JJ, Perez Venegas JJ. Pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. Report of two cases with good response to infliximab. *Reumatol Clin*. 2011; 8(2):90-2.
205. Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3(3): 149-158.
206. Soriano ML, Martinez N, Grilli R, Fariña MC, Martin L, Requena L. Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87(3): 322-26.
207. Nigen S, Poulin Y, Rochette L, Levesque ML, Gagne E. Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans: two cases and a review of the literature. *J Cutan Med Surg* 2003; 7(3): 250-55.
208. Ko HC, Jung DS, Jwa SW, Cho HH, Kim BS, Kwon KS et al. Two cases of pyodermatitis-pyostomatitis vegetans. *J Dermatol* 2009; 36(5): 293-97.

209. Storwick GS, Prihoda MB, Fulton RJ, Wood WS. Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans: a specific marker for inflammatory bowel disease. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(2 Pt 2): 336-41.
210. Hegarty AM, Barrett AW, Scully C. Pyostomatitis vegetans. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29(1): 1-7.
211. Bianchi L, Carrozzo AM, Orlandi A, Campioni E, Hagman JH, Chimenti S. Pyoderma vegetans and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 2001; 144(6): 1224-227.
212. Abellaneda C, Mascaro JM Jr, Vazquez MG, Pablo IM, Iranzo P. All that glitters is not pemphigus: Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans misdiagnosed as IgA pemphigus for 8 years. *Am J Dermatopathol* 2011; 33(1): 1-6.
213. Calobrisi SD, Mutasim DF, McDonalds JS. Pyostomatitis vegetans associated with ulcerative colitis. Temporary clearance with fluocinonide gel and complete remission after colectomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79(4): 452-54.
214. Kitayama A, Misago N, Okawa T, Iwakiri R y Narisawa Y. Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans after subtotal colectomy for ulcerative colitis. *J Dermatol* 2010; 37(8): 714-17.
215. Brinkmeier T, Frosch PJ. Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans: a clinical course of two decades with response to cyclosporine and low-dose prednisolone. *Acta Derm Venereol* 2001; 81(2): 134-36.

216. 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(1): 181-84.
217. Gota CE, Mandell EF. Vasculitis necrosante sistémica. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 3. p. 1606-616.
218. Akbulut S, Ozaslan E, Topal F, Albayrak L, Kayhan B, Efe C. Ulcerative colitis presenting as leukocytoclastic vasculitis of skin. *World J Gastroenterol* 2008; 14(15): 2448-450.
219. Plaza Santos R, Jaquotot Herranz M, Froilan Torres C, Poza Cordon J, Casado Verrier B, de Tena Diaz-Agero FL et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33(6): 433-35.
220. 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(3): 457-61.
221. Dicken CH. Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome: bowel bypass syndrome without bowel bypass. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14(5 Pt 1): 792-96.

222. Hidalgo Y, Vazquez F, Lopez-Escobar M, Manjon JA, Sanchez JL, Soler T et al. Síndrome de bypass intestinal sin bypass intestinal en la enfermedad inflamatoria intestinal. . *Actas Dermosifiliogr* 2004; 95: 374-77.
223. Geary RJ, Long LL, Mutasim DF. Bowel bypass syndrome without bowel bypass. *Cutis* 1999; 63(1): 17-20.
224. van Bodegraven AA. Haemostasis in inflammatory bowel diseases: clinical relevance. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003; (239): 51-62.
225. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism?. *Gut* 2004; 53(4): 542-48.
226. Cappello M, Grimaudo S, Bravata I, Randazzo C, Pipitone RM, Licata A et al. Genetic predisposition to thrombophilia in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45(3): e25-29.
227. Cherqui B, Gripon P, Lubetski C, Cadranel JF, Lagneau M, Bousquet O et al. A rare complication of inflammatory colitis. Cerebral thrombophlebitis. *Presse Med* 1987; 16(41): 2075-76.
228. Resnick AH, Esterly NB. Vasculitis in children. *Int J Dermatol* 1985; 24(3): 139-46.

229. Jennette CJ, Milling DM, Falk RJ. Vasculitis affecting the skin. A review. *Arch Dermatol* 1994; 130(7): 899-906.
230. Jamieson A. The causes of finger clubbing: a list worth learning. *Am J Med* 2011; 24(7): 1-3.
231. Fielding JF. Clinical features of Crohn's disease in Ireland. *Am J Gastroenterol* 1986; 81(7): 524-28.
232. Paus R, Olsen EA, Messenger AG. Trastornos del crecimiento del pelo. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 2. p. 753-77.
233. Ganzetti G, Campanati A, Offidiani A. Alopecia areata: a possible extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *J Crohn Colitis* 2012; 6(9): 962-63.
234. Alsantali A. Alopecia areata: a new treatment plan. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2011; 4: 107-15.
235. Treem WR, Veligati LN, Rotter JI, Targan SR, Hyams JJ. Ulcerative colitis and total alopecia in a mother and her son. *Gastroenterology* 1993; 104(4): 1187-191.
236. Doyle LA, Sperling LC, Baksh S, Lackey J, Thomas B, Vleugels RA et al. Psoriatic alopecia/alopecia areata-like reactions secondary to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: a novel cause of noncicatricial alopecia. *Am J Dermatopathol* 2011; 33(2): 161-66.

237. Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1989; 72(269): 835-40.
238. Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia Areata. An Evaluation of 736 Patients. *Arch Dermatol* 1963; 88: 290-97.
239. Tarlow JK, Clay FE, Cork MJ, Blakemore AI, McDonagh AJ, Messenger AG et al. Severity of alopecia areata is associated with a polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene. *J Invest Dermatol* 1994; 103(3): 387-90.
240. Anadkat MJ, Cornelius LA, Lawley TJ. Crioglobulinemias y criofibrinogenemias. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 3. p. 1637-43.
241. Ferri C. Mixed Cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:25.
242. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6): 1251-58.
243. Watson W, Kapur S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7 Suppl 1: S4.

244. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic eczema. *Acta Dermatovenerol (Stockh)* 1980; 92: 44-7.
245. Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Dermatitis atópica (eccema atópico). En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p. 146-58.
246. Hammer B, Ashurst P, Naish J. Diseases associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 1968; 9(1): 17-21.
247. Pugh SM, Rhodes J, Mayberry JF, Roberts DL, Heatley RV, Newcombe RG. Atopic disease in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Allergy* 1979; 9(3): 221-3.
248. Duhring LA. Landmark article, Aug 30, 1884: Dermatitis herpetiformis. By Louis A. Duhring. *JAMA* 1983; 250(2): 212-6.
249. Hall RP, Katz SI. Dermatitis herpetiforme. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p.500-5.
250. Gillberg R, Dotevall G, Ahren C. Chronic inflammatory bowel disease in patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17(4): 491-6.

251. Lambert D, Collet E, Foucher JL, Escallier F, Dalac S. Dermatitis herpetiformis associated with ulcerative colitis. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16(6): 458-9.
252. Malmusi M, Manca V, Girolomoni G. Coexistence of dermatitis herpetiformis, gluten-sensitive enteropathy, and ulcerative colitis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(6): 1050-1.
253. Davies MG, Marks R, Nuki G. Dermatitis herpetiformis—a skin manifestation of a generalized disturbance in immunity. *Q J Med* 1978; 47(186):221-48.
254. Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS. Clinical, pathologic and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol* 2007; 46(9):910-9.
255. Rao CL, Hal III RP. Dermatosi por depósito lineal de IgA y enfermedad ampollar crónica de la infancia. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p.485-90.
256. Handley J, Shields M, Dogde J, Walsh M, Bingham A. Chronic bullous disease of childhood and ulcerative colitis. *Pediatr Dermatol* 1993; 10(3): 256-8.
257. De Simone C, Guerriero C, Pellicano R. Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Eur J Dermatol* 1998; 8(1): 48-50.

258. Chi HI, Arai M. Linear IgA bullous dermatosis associated with ulcerative colitis. *J Dermatol* 1999; 26(3): 150-3.
259. Porter WM, Hardman CM, Leonard JN, Fry L. Sarcoidosis in a patient with linear IgA disease. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24(2): 67-70.
260. Keller AS, Bouldin MB, Drage LA, Hauser SC, Davis MD. Linear IgA bullous dermatosis: an association with ulcerative colitis versus renal cell carcinoma. *Dig Dis Sci* 2003; 48(4): 783-9.
261. Barberis C, Doutre MS, Bioulac-Sage P, Pompougnac E, Beylot C, Quinton A. Linear IgA bullous dermatosis associated with Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1988; 12(1): 76-7.
262. Birnie AJ, Perkins W. A case of linear IgA disease occurring in a patient with colonic Crohn's disease. *Br J Dermatol* 2005; 153(5): 1050-2.
263. Nanda A, Dvorak R, Al-Sabah H, Madda JP, Anim JT, Alsaleh QA. Association of linear IgA bullous disease of childhood with Crohn's disease. *Int J Dermatol* 2006; 45(10): 1184-6.
264. Paige DG, Leonard JN, Wojnarowska F, Fry L. Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1997; 136(5): 779-82.
265. Walker SL, Banerjee P, Harland CC, Black MM. Remission of linear IgA disease associated with ulcerative colitis following panproctocolectomy. *Br J Dermatol* 2000; 143(6): 1341-2.

266. Handley J, Shields M, Dogde J, Walsh M, Bingham A. Chronic bullous disease of childhood and ulcerative colitis. *Pediatr Dermatol* 1993; 10(3): 256-8.
267. Wright S, Phillips T, Ryan J, Leigh IM. Intra-epidermal neutrophilic IgA dermatosis with colitis. *Br J Dermatol* 1989; 120(1): 113-9.
268. Dmochowski M, Hashimoto T, Bhogal BS, Black MM, Miyakawa K, Miyamoto R et al. Concomitant occurrence of circulating IgA anti-intercellular and anti-basement membrane zone antibodies in autoimmune blistering diseases: immunofluorescence and immunoblot studies. *J Dermatol* 1993; 20(3): 131-7.
269. Tajima M, Mitsuhashi Y, Irisawa R, Amagai M, Hashimoto T, Tsuboi R. IgA pemphigus reacting exclusively to desmoglein 3. *Eur J Dermatol* 2010; 20(5): 626-9.
270. Intong LR, Murrell DF. Management of epidermolysis bullosa acquisita. *Dermatol Clin* 2011; 29(4): 643-7.
271. Gammon WR, Heise ER, Burke WA, Fine JD, Woodley DT, Briggaman RA. Increased frequency of HLA-DR2 in patients with autoantibodies to epidermolysis bullosa acquisita antigen: evidence that the expression of autoimmunity to type VII collagen is HLA class II allele associated. *J Invest Dermatol* 1988; 91(3): 228-32.
272. Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol* 2012; 30(1): 60-9.

273. Gammon WR, Briggaman RA. Epidermolysis bullosa acquisita and bullous systemic lupus erythematosus. Diseases of autoimmunity to type VII collagen. *Dermatol Clin* 1993; 11(3): 535-47.
274. Woodley DT, Chen M. Epidermolisis ampollar adquirida. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p.494-500.
275. Hundorfean G, Neurath MF, Sitaru C. Autoimmunity against type VII collagen in inflammatory bowel disease. *J Cell Mol Med* 2010; 14(10): 2393-403.
276. Raab B, Fretzin DF, Bronson DM, Scott MJ, Roenigk HH Jr. (1983). Epidermolysis bullosa acquisita and inflammatory bowel disease. *JAMA* 1983; 250(13): 1746-8.
277. Schattenkirchner S, Lemann M, Prost C, Caux F, Guigui B, Cadot M et al. Localized epidermolysis bullosa acquisita of the esophagus in a patient with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(8): 1657-9.
278. Ostlere LS, Langtry JA, Mortimer PS, Staughton RC. Hidradenitis suppurativa in Crohn's disease. *Br J Dermatol* 1991; 125(4): 384-6.
279. 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(3): 117-9.

280. Randazzo L, Puig L, Moragas JM. Hidrosadenitis supurativa asociada a enfermedad de Crohn intestinal. *Actas Dermosifiliogr* 1995; (86): 153-7.
281. Sanz de Galdeano C, Gardeazabal J, Gil N, Gonzalez M, Izu R, Diaz JL. Eritema nodoso, pioderma gangrenoso e hidradenitis supurativa en una paciente con enfermedad de Crohn. *Med Cut ILA* 1995; (23): 33-6.
282. Vazquez-Doval FJ, Vicente J, Muñoz-Novas. Enfermedad inflamatoria intestinal. En: Francisco Javier Vazquez Doval, Editor. *La piel y el aparato digestivo*. Barcelona: mra S.L; 1996. p. 81-94.
283. Roussomoustakaki M, Dimoulios P, Chatzicostas C, Kritikos HD, Romanos J, Panayiotides JG et al. Hidradenitis suppurativa associated with Crohn's disease and spondyloarthritis: response to anti-TNF therapy. *J Gastroenterol* 2003; 38(10): 1000-4.
284. Koilakou S, Karapiperis D, Tzathas C. A case of hidradenitis suppurativa refractory to anti-TNF alpha therapy in a patient with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(1): 231-2.
285. Dos Santos CH, Netto PO, Kawaguchi KY, Parreira-Alves JA, de Alencar-Souza VP, Reverdito S. Association and management of Crohn's disease plus hidradenitis suppurativa. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 801-2.
286. Gower-Rousseau C, Maunoury V, Colombel JF, Coulom P, Piette F, Cortot A et al. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease in two families: a significant association?. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(7): 928.

287. Ostlere LS, Langtry JA, Mortimer PS, Staughton RC. Hidradenitis suppurativa in Crohn's disease. *Br J Dermatol* 1991; 125(4): 384-6.
288. 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(3): 117-9.
289. Attanoos RL, Appleton MA, Hughes LE, Ansell ID, Douglas-Jones AG, Williams GT. Granulomatous hidradenitis suppurativa and cutaneous Crohn's disease. *Histopathology* 1993; 23(2): 111-5.
290. Martinez F, Nos P, Benlloch S, Ponce J. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: response to treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7(4): 323-6.
291. Lebwohl B, Sapadin AN. Infliximab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(5 Suppl): S275-6.
292. Roujeau JC. Eritema multiforme. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchert BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p. 343-9.
293. Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1996; 135(3): 355-62.
294. Serrao R, Zirwas M, English JC. (2007). Palmar erythema. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8(6): 347-56.

295. Al-Mutairi N, Hassanein A, Nour-Eldin O, Arun J. Generalized lichen nitidus. *Pediatr Dermatol* 2005; 22(2): 158-60.
296. Rai R, Singh DK. Lichen nitidus. *Indian Pediatr* 2008; 45(11): 934.
297. Pittelkow MR, Daoud MS. Liquen nítido. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p. 255-8.
298. Scheinfeld NS, Teplitz E, McClain SA. Crohn's disease and lichen nitidus: a case report and comparison of common histopathologic features. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7(4): 314-8.
299. White AG, Rostom AI. HLA antigens in Arabs with lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19(3): 236-7.
300. Carrozzo M, Francia Di Celle P, Gandolfo S, Carbone M, Conrotto D, Fasano ME et al. Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus. *Br J Dermatol* 2001; 144(4): 803-8.
301. Luis-Montoya P, Yamamoto-Furusho JK, Vega-Memije E, Rodriguez-Carreón A, Ruiz-Morales JA, Vargas-Alarcon G et al. HLA-DRB1\*0101 is associated with the genetic susceptibility to develop lichen planus in the Mexican Mestizo population. *Arch Dermatol Res* 2007; 299(8): 405-7.

302. Prabhu S, Pavithran K, Sobhanadevi G. Lichen planus and hepatitis c virus (HCV)--is there an association? A serological study of 65 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2002; 68(5): 273-4.
303. Rebora A. HCV and lichen planus. *Hepat Mon* 2011; 11(2): 134-35.
304. Pittelkow MR, Daoud AS. Liquen plano. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p. 244-55.
305. Dhawan SS, Fields K. Lichen planus and ulcerative colitis--is there a relationship? *Int J Dermatol* 1989; 28(8): 534.
306. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia. Epidemiological evidence of the association between lichen planus and two immune-related diseases: alopecia areata and ulcerative colitis. *Arch Dermatol* 1991; 688-91.
307. Cox NH, Finlay AY, Watkinson G. Atypical lichen planus associated with ulcerative colitis. *Dermatologica* 1986; 173(6): 294-6.
308. Kano Y, Shiohara T, Yagita A, Nagashima M. Erythema nodosum, lichen planus and lichen nitidus in Crohn's disease: report of a case and analysis of T cell receptor V gene expression in the cutaneous and intestinal lesions. *Dermatology* 1995; 190(1): 59-63.
309. Keohane SG, Hayes PC, Hunter JA. Lichen planus and Crohn's disease. *Acta Derm Venereol* 1997; 77(6): 488.

310. Cusano F, Errico G. Lichen planus and ulcerative colitis. *Arch Dermatol* 1984; 120(8): 994-5.
311. Allonare LV, Roujeau JC. Necrólisis epidérmica (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica). En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p.349-55.
312. Tremblay L, Pineton de Chambrun G, de Vroey B, Lavogiez C, Delaporte E, Colombel JF et al. Stevens-Johnson syndrome with sulfasalazine treatment: report of two cases. *J Crohns Colitis* 2011; 5(5): 457-60.
313. Tanikawa A, Amagai M. Pemphigus treatment in Japan. *Dermatol Clin* 2011; 29(4): 685-6.
314. Horvath B, Huizinga J, Pas HH, Mulder AB, Jonkman MF. Low-dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol* 2012; 166(2): 405-12.
315. Delfino M, Suppa F, Piccirillo A. Pemphigus vulgaris and ulcerative colitis. *Dermatologica* 1986; 172(4): 230.
316. Prendiville JS, Israel DM, Wood WS, Dimmick JE. Oral pemphigus vulgaris associated with inflammatory bowel disease and herpetic gingivostomatitis in an 11-year-old girl. *Pediatr Dermatol* 1994; 11(2): 145-50.

317. Kacar S, Sezgin O, Sahin T. Pemphigus vulgaris and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(2): 507-8.
318. Herrero-Gonzalez JE, Parera E, Vinas L, Pujol RM. An old woman with painful oral intake. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(8): 964-5.
319. Bernard P, Charneux J. Bullous pemphigoid: a review. *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138(3): 173-81.
320. Daniel BS, Borradori L, Hall RP, Murrell DF. Evidence-based management of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin* 2011; 29(4): 613-20.
321. Stanley JR. Pénfigoide ampollar. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p. 475-80.
322. Ahmed AR, Kaplan RP, Hardy D, Feldman E, Pitt H. Bullous pemphigoid and ulcerative colitis. *Int J Dermatol* 1982; 21(10): 594-8.
323. Barth JH, Kelly SE, Wojnarowska F, Savin JA, Whittaker S, Cream JJ et al. Pemphigoid and ulcerative colitis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 19(2 Pt 1): 303-8.
324. Quartey-Papafio CM, Hudson PM. Bullous pemphigoid initially localized to sites of burns (scalds) in a patient on sulphasalazine for ulcerative colitis. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19(3): 281.

325. Harrison PV, Blewitt RW, Allan J, Wojnarowska F, Adamson AR, Jones CJ et al. Bullous pemphigoid and ulcerative colitis: a report of two cases and description of immunoblot findings. *Br J Dermatol* 1996; 134(3): 599-600.
326. Vaccaro M, D'Amico D, Borgia F, Guarneri F, Cannavo S. Bullous pemphigoid following use of sulphasalazine for ulcerative colitis: drug-induced eruption or true association?. *Dermatology* 2001; 203(2): 194-5.
327. Nowicki MJ, Bishop PR, Parker PH. Bullous pemphigoid complicating Crohn's disease in a child. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41(1): 59-62.
328. Plaisier E, Borradori L, Hellmark T, Wattiaux MJ, Flageul B, Mougenot B et al. Anti-glomerular basement membrane nephritis and bullous pemphigoid caused by distinct anti-alpha 3(IV)NC1 and anti-BP180 antibodies in a patient with Crohn's disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(3): 649-54.
329. Zeuner M, Straub RH, Raugh G, Albert ED, Scholmerich J, Lang B. Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol* 1997; 24(1): 96-101.
330. Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998; 129(2): 114-22.

331. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, Voudouri A, Livir-Rallatos C, Foster CS. Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31(6): 384-95.
332. Frances C. Policondritis recidivante. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A. 2009. Vol. 3. p.1567-9.
333. Touma DJ, Gross EJ, Karmody CS, Fowaz KA. Relapsing polychondritis in association with Crohn's disease. *Am J Otolaryngol* 1996; 17(6): 424-6.
334. Demerjian N, Brocq O, Chiaverini C, Schneider SM, Rampal P, Hebuterne X. Atrophic polychondritis associated with ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25(3): 310-2.
335. Vicente EF, Hernandez-Nuñez A, Aspa J, Aragues M, Garcia-Vicuña R. Crohn's disease, relapsing polychondritis and epidermolysis bullosa acquisita: an immune-mediated inflammatory syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(3): 380-1.
336. Almadi MA, Alenizi AT, Menard HA, Hilzenrat N. Relapsing polychondritis and ulcerative colitis. *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16(1): 49.
337. Gudjonsson JE y Elder JT. Psoriasis. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología*

- en Medicina General. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p. 169-94.
338. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411(6837): 603-6.
339. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(6): 805-821; quiz 822-804.
340. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140(6): 1704-12.
341. Hughes S, Williams SE, Turnberg LA. Crohn's disease and psoriasis. *N Engl J Med* 1983; 308(2): 101.
342. Hohler T, Kruger A, Schneider PM, Schopf RE, Knop J, Rittner C et al. A TNF-alpha promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. *J Invest Dermatol* 1997; 109(4): 562-5.
343. Negoro K, Kinouchi Y, Hiwatashi N, Takahashi S, Takagi S, Satoh J et al. Crohn's disease is associated with novel polymorphisms in the 5'-flanking region of the tumor necrosis factor gene. *Gastroenterology* 1999; 5: 1062-8.
344. 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(6): 787-8.

345. Gonzalez-Lopez MA, Blanco-Alonso R, Yañez-Diaz S, Fernandez-Llaca H. Psoriasis induced by infliximab: a paradoxical event. *Med Clin (Barc)* 2006; 127(8): 316.
346. Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 2007; 122(2): 201-6.
347. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007, 80(2): 273-90.
348. Nair RP, Ruether A, Stuart PE, Jenisch S, Tejasvi T, Hiremagalore R et al. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008; 128(7): 1653-61.
349. Smith RL, Warren RB, Eyre S, Ho P, Ke X, Young HS. Polymorphisms in the IL-12beta and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort. *J Invest Dermatol* 2008; 128(5): 1325-7.
350. Einarsdottir E, Koskinen LL, Dukes E, Kainu K, Suomela S, Lappalainen M et al. IL23R in the Swedish, Finnish, Hungarian and Italian populations: association with IBD and psoriasis, and linkage to celiac disease. *BMC Med Genet* 2009; 10: 8.

351. 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(5): 1241-6.
352. Dauden E, Castañeda S, Suarez C, Garcia-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD et al. Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis associated Comorbidities. *Actas Dermosifiliogr* 2012;113 Suppl 1:1-64.
353. De Simone C, Sollena P, Coco V, Caldarola G. Psoriasis and erythema nodosum: two comorbidities of inflammatory bowel diseases. *G Ital Dermatol Venereol* 2013, 148(2): 175-84.
354. Green ST, Bakane DP, Chapman RS. Plantar pustulosis in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1988; 33(8): 1051-2.
355. Mrowietz U. Erupciones pustulosas de las palmas y las plantas. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p. 215-8.
356. Chosidow O, Cribier B. Epidemiology of rosacea: updated data. *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138 Suppl 3: S179-83.
357. Jansen T. Clinical presentations and classification of rosacea. *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138 Suppl 3: S192-200.

358. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009; 55(2): 77-81.
359. Cribier B. Pathophysiology of rosacea: redness, telangiectasia, and rosacea. *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138 Suppl 3: S184-91.
360. Pelle MT. Rosácea. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 2. p. 703-8.
361. Delgado-Castro M, Rodriguez M, Guitian R, Marquez R, Dominguez MJ, Naval P. Chronic infections multifocal osteomyelitis vs chronic recurrent multifocal osteomyelitis: with reference to one case. *Rev Esp Med Nucl* 2002; 21(5): 356-61.
362. Dharancy S, Talbodec N, Asselah T, Hachulla E, Delaporte E, Cortot A et al. The synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome, a rare extra-digestive manifestation of Crohn's disease. Presentation of 1 case and review of the literature. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22(2): 240-3.
363. Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6(2): 109-12.

364. DiMeco F, Clatterbuck RE, Li KW, McCarthy EF, Olivi A. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome presenting as a primary calvarial lesion. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2000; 93(4): 693-7.
365. Kahn MF, Bouchon JP, Chamot AM, Palazzo E. Chronic enterocolopathies and SAPHO syndrome. 8 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992; 59(2): 91-4.
366. Kotilainen PM, Laxen FO, Manner IK, Gullichsen RE, Saario, RM. An aseptic inflammation of the clavicle in a patient with Crohn's disease. A potential manifestation of the SAPHO syndrome. *Scand J Rheumatol* 1996; 25(2): 112-4.
367. Sanjuan Portugal F, Nerin Sanchez C, Fuentes Solsona F, Rubin de Celis C. The SAPHO syndrome and ulcerative colitis]. *An Med Interna* 1997; 14(4): 210-1.
368. Bogнар M, Blake W, Agudelo C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with Crohn's disease. *Am J Med Sci* 1998; 315(2): 133-5.
369. Murata I, Satoh K, Yoshikawa I, Masumoto A, Sasaki E, Otsuki M. Recurrent subcutaneous abscess of the sternal region in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(3): 844-5.

370. Bazrafshan A, Zanjani KS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with ulcerative colitis: a case report. *J Pediatr Surg* 2000; 35(10): 1520-2.
371. Girelli CM, Scarpellini M. Gastric Crohn's disease and SAPHO syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(3): 356.
372. Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8(2): 333-62.
373. Bousvaros A, Marcon M, Treem W, Waters P, Issenman R, Couper R et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with chronic inflammatory bowel disease in children. *Dig Dis Sci* 1999; 44(12): 2500-7.
374. Kahn MF, Chamot AM. SAPHO syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18(1): 225-46.
375. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, Roux S, Palazzo E, Silbermann-Hoffman O et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29(3): 159-71.
376. De Souza A, Solomon GE, Strober BE. SAPHO syndrome associated with hidradenitis suppurativa successfully treated with infliximab and methotrexate. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2011; 69(2): 185-87.
377. Kaplan AP. Urticaria y angioedema. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en*

- Medicina General. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A. 2009; Vol. 1. p. 330-43.
378. Halder RM y Taliaferro SJ. Vitíligo. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A. 2009; Vol. 1. p. 616-22.
379. Benzekri L, Gauthier Y, Hamada S, Hassam B. Clinical features and histological findings are potential indicators of activity in lesions of common vitiligo. *Br J Dermatol* 2013; 168(2):167-71.
380. McCallum DI, Kinmont PD. Dermatological manifestations of Crohn's disease. *Br J Dermatol* 1968; 80(1): 1-8.
381. McPoland PR, Moss RL. Cutaneous Crohn's disease and progressive vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19(2 Pt 2): 421-5.
382. Sawaya RA, Mourad FH, Najjar S, Mikati M, Raymond GV. Adrenoleukodystrophy associated with vitiligo and ulcerative colitis. *Eur Neurol* 1999; 42(3): 169-72.
383. McCann P, Pramanik A. Dysphagia and unexpected myasthenia gravis associated with primary biliary cirrhosis, ulcerative colitis and vitiligo. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(8): 1407-8.
384. Pashankar D, Prendiville J, Israel DM. Vitiligo and Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28(2): 227-9.

385. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003; 16(3): 208-14.
386. Jen M, Shah KN, Yan AC. Alteraciones cutáneas en las enfermedades nutricionales. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A. 2009; Vol. 3. p. 1201-18.
387. Hendricks KM, Walker WA. Zinc deficiency in inflammatory bowel disease. *Nutr Rev* 1988; 46(12): 401-8.
388. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(1): 116-24.
389. Krasovec M, Frenk E. Acrodermatitis enteropathica secondary to Crohn's disease. *Dermatology* 1996; 193(4): 361-3.
390. Tavela Veloso F. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 50-3.
391. Olmedo JM, Yiamias JA, Windgassen EB, Gornet MK. Scurvy: a disease almost forgotten. *Int J Dermatol* 2006; 45(8):909-13.
392. Vasseur E, Delaunay J, Meyniel D, Cocheton JJ. Scurvy after a residue-free diet in Crohn disease. *Presse Med* 1997; 26(5): 214.

393. Karen JK, Pomeranz MK. Enfermedades y modificaciones de la piel durante el embarazo. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 4. p. 2077-83.
394. Maari C, Powell J. Anetodermia y otros trastornos atróficos de la piel. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A. 2009; Vol. 1. p. 557-61.
395. Rosmaninho A, Sanches M, Fernandes IC, Pinto-Almeida t, Vilaça S, Oliveira A et al. Letter: Pellagra as the initial presentation of Crohn disease. *Dermatol Online J* 2012; 18(4):12.
396. Lucey MR. Recurrent pellagra in Crohn's disease. *Lancet* 1982; 2(8297): 559.
397. Pollack S, Enat R, Haim S, Zinder O, Barzilei D. Pellagra as the presenting manifestation of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982; 82(5 Pt 1): 948-52.
398. Lifshitz AY, Stern F, Kaplan B, Sofer E, Sela BA, Schewach-Miller M. Pellagra complicating Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27(4): 620.
399. Jarrett P, Duffill M, Oakley A, Smith A. Pellagra, azathioprine and inflammatory bowel disease. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22(1): 44-5.

400. Rodriguez-Diaz E, Junquera ML, Nosti D, Saro C, Corrales B, Arguelles M. Pelagra asociada a enfermedad de Crohn. *Actas Dermosifiliogr* 1997; 88: 281-5.
401. Wintermeyer Mirowski G, Rawlings Parker E. Biología y afecciones de la cavidad oral. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A. 2009; Vol. 1. p. 641-54.
402. Bangsgaard N, Weile B, Skov L. Organised angular cheilitis as the initial sign of Crohn's disease in two children. *Acta Derm Venereol* 2011; 91(2): 207-8.
403. Piette F, Colombel JF, Deleporte E. Skin manifestations of inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. *Ann Dermatol Venereol* 1992; 119(4): 297-306.
404. Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Kondo S. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by salazosulfapyridine in a patient with ulcerative colitis. *J Dermatol* 1999; 26(6): 359-62.
405. Alstead EM, Wilson AG, Farthing MJ. Lichen planus and mesalazine. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13(3): 335-7.
406. Devos SA, Van Den Bossche N, De Vos M, Naeyaert JM. Adverse skin reactions to anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. *Dermatology* 2003; 206(4): 388-90.

407. Lazarov A, Amichai B, Halevy S. Pustular vasculitis and superficial bullous pyoderma gangrenosum in a patient with ulcerative colitis. *Cutis* 1995; 56(5): 297-300.
408. Wakabayashi M, Fujimoto N, Uenishi T, Danno K, Tanaka T. A case of acne fulminans in a patient with ulcerative colitis successfully treated with prednisolone and diaminodiphenylsulfone: a literature review of acne fulminans, rosacea fulminans and neutrophilic dermatoses occurring in the setting of inflammatory bowel disease. *Dermatology* 2011; 222(3): 231-35.
409. Meltzer SJ, Rotterdam HZ, Korelitz BI. Kaposi's sarcoma occurring in association with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82(4): 378-81.
410. Bursics A, Morvay K, Abraham K, Marschalko M, Kardos M, Jaray B et al. HHV-8 positive, HIV negative disseminated Kaposi's sarcoma complicating steroid dependent ulcerative colitis: a successfully treated case. *Gut* 2005; 54(7): 1049-50.
411. Rodriguez-Pelaez M, Fernandez-Garcia MS, Gutierrez-Corral N, de Francisco R, Riestra S, García-Pravia C et al. Kaposi's sarcoma: an opportunistic infection by human herpesvirus-8 in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2010; 4(5): 586-90.

412. Boixeda JP, Allegue AF, Elias LM, Rocamora A, Ledo A. Nódulos reumatoideos asociados a enfermedad de Crohn. *Actas Dermosifiliogr* 1990; 81: 191-3.
413. España A, Sitaru C, Pretel M, Aguado L, Jimenez J. Erythema gyratum repens-like eruption in a patient with epidermolysis bullosa acquisita associated with ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 2007; 156(4): 773-5.
414. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M et al. Risk of Colorectal High-Grade Dysplasia and Cancer in a Prospective Observational Cohort of Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2013; 145(1): 166-75.
415. Mason M, Siegel CA. (2013). Do inflammatory bowel disease therapies cause cancer? *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(6): 1306-21.
416. Hellman J, Lago CP. Dermatologic complications in colostomy and ileostomy patients. *Int J Dermatol* 1990; 29(2): 129-33.
417. Long MD, Kappelman MD, Pipkin CA. Nonmelanoma skin cancer in inflammatory bowel disease: a review. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(6): 1423-7.
418. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Cerrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141(5): 1621-8.

419. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Bernstein CN. Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141(5): 1612-20.
420. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acné vulgar y erupciones acneiformes. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 2. p. 690-703.
421. Weedon D. Tumores de la epidermis. *Piel Patologías*. 1<sup>a</sup> ed. Madrid: Editorial Marbán Libros S.L; 2002. p. 635-72.
422. Carucci JA, Leffell DJ. Carcinoma basocelular. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 2. p.1036-42.
423. Chamlin SL, Lawley LP. Dermatitis perioral. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 2. p. 709-12.
424. Stone SP, Goldfarb JN, Bacelieri RE. Escabiosis, otros ácaros y pediculosis. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 3. p. 2029-37.

425. Vazquez-Lopez F, Gonzalez-Lopez, MA, Raya-Aguado C, Perez-Oliva N. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis: a new case report. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(5 Pt 2): 943-5.
426. Vazquez-Lopez F, Pereiro M Jr, Manjon-Haces JA, Gonzalez-Lopez MA, Soler-Sanchez T, Fernandez-Coto T et al. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis in adult women: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(4): 517-20.
427. Prendiville JS. Granuloma anular. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A. 2009. Vol. 1. p. 369-73.
428. Grichnik JM, Rhodes AR, Sober AJ. Neoplasias benignas e hiperplasias de los melanocitos. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 2. p. 1099-133.
429. Hengge UR. Liquen escleroso. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p. 546-50.
430. Wood GS, Hu CH, Garnet AL. Parapsoriasis y pitiriasis liquenoide. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ,

- Editores. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A. 2009; Vol. 1. p.236-43.
431. Blauvelt A. Pitiriasis rosada. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p.362-6.
432. Janik MP, Heffernan MP. Infecciones por hongos levaduriformes y tiña (pitiriasis) versicolor. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A. 2009; Vol. 3. p. 1822-30.
433. Yosipovitch G, Dawn AG, Greaves MW. Aspectos clínicos y fisiopatológicos del prurito. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 2. p. 902-11.
434. Karting M, Hicks MJ, Levy ML. Hipertrofias dérmicas. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p. 550-7.
435. Phillips TM, Odo LM. Úlceras por decúbito (por presión). En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores.

- Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 2. p. 878-86.
436. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol Suppl 1989; 170: 2-6; discussion 16-9.
437. Hinojosa J, Primo J, Lledo S, Lopez A, Roig JV, Fernandez J. Incidence of inflammatory bowel disease in Sagunto. Rev Esp Enferm Dig 1990; 78(5): 283-7.
438. Sola Lamoglia R, Garcia-Puges AM, Mones Xiol J, Badosa Gallart C, Badosa Gallart J, Casellas Fet al. Chronic inflammatory intestinal disease in Catalonia (Barcelona and Gerona). Rev Esp Enferm Dig 1992; 81(1): 7-14.
439. Saro Gismera C, Riestra Menendez S, Milla Crespo A, Sanchez Fernandez R, Lacort Fernandez M, Arguelles Fernandez G et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease. Asturian study in 5 areas (EIICEA), Spain. An Med Interna 2003; 20(1): 3-9.
440. Moravvej H, Razavi GM, Farshchiam M, Malekzadeh R. Cutaneous manifestations in 404 Iranian patients with inflammatory bowel disease: a retrospective study. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74(6): 607-10.
441. Johnson ML, Wilson HT. Skin lesions in ulcerative colitis. Gut 1969; 10(4): 255-63.

442. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(1): 110-9.
443. Verbov JL. The skin in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1973; 59(1): 30-6.
444. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55(5): 401-12.
445. Palacio MA, Sanchez-Lombraña JL, Carbajal C, Vivas S, Lomo J, Cadenas FF. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Sevilla 9-12 de Junio de 1996. *Rev Esp Enf Digest.* 88: 31-2.
446. Danzi JT. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1988; 148(2): 297-302.
447. 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 2402 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87(5): 281-93.
448. Thyssen JP, Linneberg A, Menne T, Nielsen NH, Johansen JD. The effect of tobacco smoking and alcohol consumption on the prevalence of

- self-reported hand eczema: a cross-sectional population-based study. *Br J Dermatol* 2010; 162(3): 619-26.
449. Anveden Berglind I, Alderling M, Meding B. Life-style factors and hand eczema. *Br J Dermatol* 2011; 165(3): 568-75.
450. Myrelid P, Dufmats M, Lilja I, Grinn C, Lannerdstad O, Sjodahl R. Atopic manifestations are more common in patients with Crohn disease than in the general population. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(8): 731-6.
451. Niwa Y, Sumi H, Akamatsu H. An association between ulcerative colitis and atopic dermatitis, diseases of impaired superficial barriers. *J Invest Dermatol* 2004; 123(5): 999-1000.
452. Troncone R, Merrett TG, Ferguson A. Prevalence of atopy is unrelated to presence of inflammatory bowel disease. *Clin Allergy* 1988; 18(2): 111-7.
453. Boneberger A, Weiss EH, Calvo M, Radon K. Atopic manifestations in patients with ulcerative colitis: a report from Chile. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22(1): 73-5.
454. Plewig G, Jansen T. Dermatitis seborreica. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p. 219-25.
455. Foley P, Zuo Y, Plunkett A, Merlin K, Marks R. The frequency of common skin conditions in preschool-aged children in Australia:

- seborrheic dermatitis and pityriasis capitis (cradle cap). *Arch Dermatol* 2003; 139(3): 318-22.
456. Hay RJ, Graham-Brown RA. Dandruff and seborrhoeic dermatitis: causes and management. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22(1): 3-6.
457. Lockhart-Mummery HE, Morson BC. Crohn's Disease of the Large Intestine. *Gut* 1964; 5: 493-509.
458. Baker WN, Milton-Thompson GJ. The anal lesion as the sole presenting symptom of intestinal Crohn's disease. *Gut* 1971; 12(10): 865.
459. Truelove SC, Pena AS. Course and prognosis of Crohn's disease. *Gut* 1976; 17(3): 192-201.
460. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(6): 982-6.
461. Lee FI, Bellary SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(8): 962-3.
462. Cohen R, Robinson D Jr, Paramore C, Fraeman K, Renahan K, Bala M. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001-2002. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(6): 738-43.
463. Makredes M, Robinson D Jr, Bala M, Kimball AB. The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with

- psoriatic arthritis and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(3): 405-10.
464. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 2010; 162(3): 633-6.
465. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1982; 106(3): 323-30.
466. Freeman HJ. Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2005; 19(10): 603-6.
467. 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(8): 615-20.
468. Dominguez-Aunon, J. D. Estudio clínico-patológico de las lesiones cutáneas asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal (tesis doctoral). Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2003.
469. Verdu EF, Deng Y, Bercik P, Collins SM. Modulatory effects of estrogen in two murine models of experimental colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283(1): G27-36.
470. Momin SB, Peterson A, del Rosso JQ. A status report on drug-associated acne and acneiform eruptions. *J Drugs Dermatol* 2010; 9(6): 627-36.

471. Du-Thanh A, Kluger N, Bensallen H, Guillot B. Drug-induced acneiform eruption. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12(4): 233-45.
472. Xagorari A, Chlichlia K. Toll-like receptors and viruses: induction of innate antiviral immune responses. *Open Microbiol* 2008; J 2: 49-9.
473. O'Neill LA. Immunology. After the toll rush. *Science* 2004; 303(5663): 1481-2.
474. Beutler B, Jiang Z, Georgel P, Crozat K, Croker B, Rutschann S et al. Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 353-89.
475. Liu T, Xu ZZ, Park CK, Berta T, Ji RR. Toll-like receptor 7 mediates pruritus. *Nat Neurosci* 2010; 13(12): 1460-2.
476. Afif W, Loftus EV Jr. Safety profile of IBD therapeutics: infectious risks. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38(4): 691-709.
477. Lidar M, Langevitz P, Barzilai O, Ram M, Porat-Katz BS, Bizarro N et al. Infectious serologies and autoantibodies in inflammatory bowel disease: insinuations at a true pathogenic role. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 640-8.
478. Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, Sutren M, Pochart P, Marteau P et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut* 2003; 52(2): 237-42.

479. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-baucke V, Ortner M et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122(1): 44-54.
480. Binion DG. Clostridium difficile Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012; 8(9): 615-7.
481. Cario E. Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: a decade later. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(9): 1583-97.
482. Siddique I, Khan I. Mechanism of regulation of Na-H exchanger in inflammatory bowel disease: role of TLR-4 signaling mechanism. *Dig Dis Sci* 2012; 18 (5): 877-8.
483. Wei SC, Rosenberg IM, Cao Z, Huett SA, Xavier RJ, Podolski DK. Tribbles 2 (Trib2) is a novel regulator of toll-like receptor 5 signaling. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(5):877-88.
484. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. Review article: chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(1): 20-34.
485. Kitis G, Thompson H, Allan RN. Finger clubbing in inflammatory bowel disease: its prevalence and pathogenesis. *Br Med J* 1979; 2(6194): 825-828.
486. Zemtsov A, Shahar J. Skin manifestations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cutis* 1993; 52(2): 91-2.

487. Baumgart DC, Grittner U, Steingraber A, Azzaro M, Philipp S. Frequency, phenotype, outcome, and therapeutic impact of skin reactions following initiation of adalimumab therapy: experience from a consecutive cohort of inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(12): 2512-20.
488. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, Borkowski AW, Morizane S, Nakatsuji T et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2011; 131(3): 688-97.
489. Buechner SA. Rosacea: an update. *Dermatology* 2005; 210(2): 100-8.
490. Tedeschi A, Lorini M, Airaghi L. Chronic autoreactive urticaria in a patient with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(5): 454-5.
491. Gaig P, Olona M, Muñoz-Lejarazu D, Caballero MT, Dominguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14(3): 214-20.
492. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35(8): 869-73.
493. Callen JP, Woo TY. Vesiculopustular eruption in a patient with ulcerative colitis. *Pyoderma gangrenosum*. *Arch Dermatol* 1985; 121(3): 399-402.

494. Villanueva C, Mones J, Pujol R, Puig L, Such J, Sancho FJ. Vesiculopustular eruption and Sweet syndrome associated with 2 exacerbations of ulcerous colitis in a 76-year-old woman. *Med Clin (Barc)* 1989; 93(8): 298-300.
495. Matheson BK, Gilbertson EO, Eichenfield LF. Vesiculopustular eruption of Crohn's disease. *Pediatr Dermatol* 1996; 13(2): 127-30.
496. Crowson AN, Magro CM. Idiopathic perniosis and its mimics: a clinical and histological study of 38 cases. *Hum Pathol* 1997; 28(4): 478-84.
497. Burgin S. Eccema numular, liquen simple crónico y prúrigo nodular. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcherst BA, Paller AS, Leffell DJ, Editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009. Vol. 1. p.158-67.
498. Morse MO, Fromer JL. Melanosis of the skin, cause unknown. Jaundice secondary to ulcerative colitis. *Arch Dermatol*; 1970; 102(1): 112-3.
499. Menachem Y, Gotsman I. Clinical manifestations of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J* 2004; 6(2): 88-90.
500. Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol* 2011; 165(6): 1244-50.

501. Polcz M, Gu J, Florin T. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease: the experience at Mater Health Services' Adult Hospital 1998-2009. *J Crohns Colitis* 2011; 5(2): 148-51.
502. Lysy J, Zimmerman J, Ackerman Z, Reifen E. Atypical auricular pyoderma gangrenosum simulating fungal infection. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11(5): 561-4.
503. Levitt MD, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Phillips RK. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Br J Surg* 1991; 78(6): 676-8.
504. Suarez-Perez JA, E. Herrera-Acosta E, Lopez-Navarro N, Vilchez-Marquez F, Prieto JD, Bosch, RJ et al. Pyoderma gangrenosum: a report of 15 cases and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103(2): 120-6.
505. Bister V, Makitalo L, Jeskanen L, Saarialho-Kere U. Expression of MMP-9, MMP-10 and TNF-alpha and lack of epithelial MMP-1 and MMP-26 characterize pyoderma gangrenosum. *J Cutan Pathol* 2007; 34(12): 889-98.
506. Omid CJ, Siegfried EC. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis preceding pyoderma gangrenosum and occult ulcerative colitis in a pediatric patient. *Pediatr Dermatol* 1998; 15(6): 435-8.

507. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(8): 1821-6.
508. Neesse A, Michl P, Kunsch S, Ellenrieder V, Gress TM, Steinkamp M. Simultaneous onset of ulcerative colitis and disseminated pyoderma gangrenosum. *Case Rep Gastroenterol* 2007; 1(1): 110-5.
509. Keiler S, Tyson P, Tamburro J. Metastatic cutaneous Crohn's disease in children: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2009; 26(5): 604-9.
510. Romero Gutierrez M, Alcantara Torres M, Muñoz Rosas C, Gómez-Moreno AZ, Guardiola-Arevalo A, Rodríguez-Merlo M et al. Metastatic Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33(6): 440-4.
511. Albuquerque A, Magro F, Rodriguez S, Lopez S, Diaz JM, Cerveiro F et al. Metastatic cutaneous Crohn's disease of the face: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(10): 954-6.
512. Tritton, SM, Whyte L, Fischer G. Metastatic vulval Crohn's disease and infliximab: a case report. *J Reprod Med*; 2009: 54(1): 41-4.
513. Patel AV, Jones DM, Hill JC, MacDermott RP. Development of metastatic Crohn's disease of the skin while on anti-TNF biologics." *Inflamm Bowel Dis*; 2012: 18(6): 1188-90.

514. de Oliveira GT, Martins SS, Deboni M, Picciarelli P, Campos LM, Jesus AA et al. Cutaneous vasculitis in ulcerative colitis mimicking Henoch-Schonlein purpura. *J Crohns Colitis* 2013; 7(2):e69-73.
515. Ohata C, Shirabe H, Takagi K, Kawatsu T. Granuloma annulare in herpes zoster scars. *J Dermatol* 2000; 27(3): 166-9.
516. Voulgari PV, Markatseli TE, Exarchou SA, Zioga A, Drosos AA. Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(4): 567-70.
517. Exarchou SA, Voulgari PV, Markatseli TE, Ziaga A, Drosos AA. Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Scand J Rheumatol* 2009; 38(5): 328-31.
518. Crowson AN, Nuovo GJ, Mihm Mc Jr, Magro C. Cutaneous manifestations of Crohn's disease, its spectrum, and its pathogenesis: intracellular consensus bacterial 16S rRNA is associated with the gastrointestinal but not the cutaneous manifestations of Crohn's disease. *Hum Pathol* 2003; 34(11): 1185-92.
519. van der Zee HH, Van der Woude CJ, Florencia EF, Prens EP. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol* 2010; 162(1): 195-7.
520. Berger MB, Damico NJ, Menees SB, Fenner DE, Haefner HK. Rates of self-reported urinary, gastrointestinal and pain comorbidities in women with vulvar lichen sclerosus. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16(3): 285-9.

521. 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(3): 327-30
522. Ytting H, Vind I, Bang D, Munkholm P. Sweet's syndrome--an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2005; 72(2-3): 195-200.
523. Kim MJ, Jang KT, Choe YH. Azathioprine hypersensitivity presenting as sweet syndrome in a child with ulcerative colitis. *Indian Pediatr* 2011; 48(12): 969-71.
524. Renna S, Mocciaro F, Perricone G, Orlando A, Virdone R, Speciale A et al. Is splenectomy a treatment option for aseptic abscesses in patients with Crohn's disease?. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(11): 1314-6.
525. Salmon P, Rademaker M, Edwards L. A continuum of neutrophilic disease occurring in a patient with ulcerative colitis. *Australas J Dermatol* 1998; 39(2): 116-8.
526. Selby L, De Castro F, De Villiers WJ. The association of bullous pemphigoid and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49(11-12): 1768-70.
527. Shipmann AR, Reddy H, Wojnarowska F. Association between the subepidermal autoimmune blistering diseases linear IgA disease and the

- pemphigoid group and inflammatory bowel disease: two reports and literature review. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37(5):461-8.
528. Fernandez-Guarino M, Saez EM, Gijón RC, García BP, Olasolo PJ. Linear IGA dermatosis associated with ulcerative colitis. *Eur J Dermatol* 2006; 16(6): 692-3.
529. Taniguchi T, Maejima H , Saito N, Katsouka K, Haruki S. Case of linear IgA bullous dermatosis-involved ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(9): 1284-5.
530. MacDermott RP, Nash GS, Bertovich MJ, Mohrman RF, Kodner IJ, Delacroix DL et al. Altered patterns of secretion of monomeric IgA and IgA subclass 1 by intestinal mononuclear cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1986; 91(2): 379-85.
531. Dodd HJ. Dermatitis herpetiformis and ulcerative colitis: report of a case. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9(1): 99-101.
532. Ueno Y, Chia D, Barnett EV. Relapsing polychondritis associated with ulcerative colitis. Serial determinations of antibodies to cartilage and circulating immune complexes by three assays. *J Rheumatol* 1981; 8(3): 456-61.
533. Katsinelos P, Kountouras J, Poroutoglou G, Zavos C. Alopecia areata, primary sclerosing cholangitis, and ulcerative colitis: autoimmunity and apoptosis as common links?. *Dig Dis Sci* 2007; 52(5): 1288-92.

534. Giomi B, Pestelli E, Massi D, Caproni M, Fabbri P. Vulvar lichen planus associated with ulcerative colitis. A case report. *J Reprod Med* 2003; 48(3):209-12.
535. Kint A, Meysman L, Bugingo G, Verdonk G, Huble F. Lichen nitidus and Crohn's disease. *Dermatologica* 1982; 164(4): 272-7.
536. Oakley A, Wallace J. Hartnup disease presenting in an adult. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19(5): 407-8.

