



REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Recebido em: 7/2020

Aceito em: 8/2020

Publicado em: 10/2020

Manifestações cutâneas na doença de Crohn: diagnóstico e prognóstico

Cutaneous manifestations in Crohn's disease: diagnosis and prognosis

Manifestaciones cutáneas em la enfermedad de Crohn: diagnóstico y pronóstico

Isabella Ferraz Ferreira^{1*}, Nestor Augusto Avelino Leite², Bárbara Viana Marchesi³, Felipe Silva Ferreira Mattos⁴, Gabrielle Baía Pimenta de Moraes³, Isabela Rolim Maia Carvalhaes⁵, Laíssa Teixeira Lazarini⁶, Marina Oliveira Quinto³, Rodrigo Fernandes Siman⁷, Thamires Siqueira Rocha⁶.

Resumo: Esse artigo buscou realizar um estudo sobre as principais manifestações cutâneas da Doença de Crohn (DC), caracterizada como uma doença inflamatória intestinal granulomatosa crônica que apresenta manifestações intestinais e extraintestinais. Dos pacientes que apresentam lesões extraintestinais, aproximadamente 10% apresentam sintomas cutâneos, sendo, portanto, a pele o local de maior incidência de tais manifestações que afetam a qualidade de vida dos pacientes. O diagnóstico da Doença de Crohn baseia-se nas características clínicas juntamente com os achados endoscópicos e radiológicos, somados à presença de manifestações extraintestinais (MEI). O objetivo deste estudo consiste em uma revisão de literatura que visa abordar as principais manifestações cutâneas na Doença de Crohn (Eritema Nodoso e Pioderma Gangrenoso), destacando a importância do diagnóstico precoce e do manejo terapêutico adequado para melhor qualidade de vida. Contudo, estudos mais amplos são necessários para demonstrar com minuciosidade a convergência entre lesões cutâneas e doença de Crohn, com o intuito de promover um tratamento multidisciplinar e prematuro visando o bem-estar integral dos pacientes.

Palavras-chave: Doença de Crohn, Manifestações cutâneas, Eritema nodoso.

Abstract This article sought to conduct a study on the main cutaneous manifestations of Crohn's disease (CD), characterized as a chronic granulomatous inflammatory bowel disease that presents with intestinal and extraintestinal lesions. Approximately 10% of the patients who have extraintestinal lesions have cutaneous symptoms, with the skin being the place with the highest incidence of such manifestations that affect the patients' quality of life. The diagnosis of Crohn's disease is based on clinical characteristics together with endoscopic and radiological findings, added to the presence of extraintestinal manifestations (MEI). The

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ. *Email: ferrazisabella@hotmail.com

² Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes – RJ

³ Faculdade de Minas (FAMINAS), Belo Horizonte – MG

⁴ Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga – MG

⁵ Universidade Iguazu (UNIG), Itaperuna – RJ

⁶ Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora – MG

⁷ Universidade Vale do Rio Doce (UNIVALE), Governador Valadares – MG

objective of this study consists of a literature review that aims to address the main cutaneous manifestations in Crohn's Disease (Erythema Nodosum and Pyoderma Gangrenosum), highlighting the importance of early diagnosis and adequate therapeutic management for better quality of life. However, broader studies are needed to demonstrate in detail the convergence between skin lesions and Crohn's disease, in order to promote a multidisciplinary and premature treatment aimed at the integral well-being of patients.

Keywords: Crohn disease, Skin manifestations, Erythema nodosum.

Resumen: Este artículo buscó realizar un estudio sobre las principales manifestaciones cutáneas de la enfermedad de Crohn (EC), caracterizada como una enfermedad inflamatoria intestinal granulomatosa crónica que se presenta con lesiones intestinales y extraintestinales. De los pacientes que tienen lesiones extraintestinales, acerca de 10% tienen síntomas cutáneos, siendo la piel el lugar con mayor incidencia de tales manifestaciones que afectan la calidad de vida de los pacientes. El diagnóstico de la enfermedad de Crohn se basa en las características clínicas junto con los hallazgos endoscópicos y radiológicos, más la presencia de manifestaciones extraintestinales (MEI). El objetivo de este estudio consiste en una revisión de la literatura que apunta a abordar las principales manifestaciones cutáneas en la enfermedad de Crohn (eritema nodoso y pioderma gangrenoso), destacando la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento terapéutico adecuado para una mejor calidad de vida. Sin embargo, se necesitan estudios más amplios para demostrar en detalle la convergencia entre las lesiones cutáneas y la enfermedad de Crohn, a fin de promover el tratamiento multidisciplinario y prematuro dirigido al bienestar integral de los pacientes.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, Manifestaciones cutáneas, Eritema nudoso.

INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é caracterizada como uma doença inflamatória intestinal granulomatosa crônica, de etiologia desconhecida, em que cerca de 6% a 40% dos pacientes que possuem o diagnóstico apresentam manifestações de lesões intestinais e extraintestinais (GRAVINA AG, et al., 2015). Destes pacientes que apresentam lesões extraintestinais, as manifestações dermatológicas se encontram em aproximadamente 10% dos pacientes, sendo as lesões mais comuns o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso (PEPPERCORN MA e KANE SV, 2019). É importante salientar que tais manifestações afetam a qualidade de vida dos pacientes, podendo gerar, inclusive, comorbidades potencialmente fatais, como colangite esclerosante primária e tromboembolismo venoso (HARBORD M, et al.,2016).

Acredita-se que há fatores genéticos relacionados à presença ou não de lesões extraintestinais, tendo em vista que a mucosa intestinal inflamada desencadeia uma resposta imune devido a epítomos específicos, sendo assim possível determinar que há genes específicos encontrados em pacientes com manifestações de pele em doenças inflamatórias intestinais (ROTH N, et al.,2019). Ademais, pesquisas recentes afirmam que algumas lesões podem estar associadas ao fator de necrose tumoral alfa antagonista que são hoje utilizados no tratamento de pacientes com Doença de Crohn (GRAVINA AG, et al., 2015).

Ah Lee Y, et al. (2016), descreve que o diagnóstico da Doença de Crohn baseia-se nas características clínicas juntamente com os achados endoscópicos e radiológicos, somados à presença de manifestações extraintestinais (MEI), em que são realizados exames histológicos de forma complementar.

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica com o objetivo de abordar as principais manifestações cutâneas na Doença de Crohn (Eritema Nodoso e Pioderma Gangrenoso), com a finalidade de destacar a importância do reconhecimento destas afecções dermatológicas, visto que prejudicam a qualidade de vida do indivíduo afetado e, portanto, necessitam de um diagnóstico precoce e manejo terapêutico adequado.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A DC é uma condição crônica e idiopática, caracterizada por uma inflamação granulomatosa do trato gastrointestinal, de curso clínico marcado por períodos imprevisíveis de recaídas e remissões sintomáticas.

Essa enfermidade pode acometer qualquer localização do trato gastrointestinal, da boca ao ânus, mas geralmente se apresenta no íleo terminal ou no cólon, através de lesões descontínuas (HAGEN JW, et al., 2015). A doença ativa geralmente se apresenta com diarreia crônica, dor abdominal e perda de peso, embora também sejam comuns relatos de sangue ou muco nas fezes e sintomas sistêmicos como mal-estar, anorexia ou febre (GREUTER T, et al., 2017).

A etiologia da DC ainda é desconhecida, mas acredita-se que ela seja uma doença multifatorial, resultante de uma interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais (GREUTER T, et al., 2017). O que se pode afirmar sobre a fisiopatologia da doença é a existência de um distúrbio na regulação da imunidade da mucosa intestinal, que justifica o surgimento de um processo inflamatório espontâneo, provavelmente direcionado contra os germes da microbiota do intestino (HAGEN JW, et al., 2015). Nas últimas décadas, observou-se um aumento na incidência da DC, justificado pelo fato de que ela possui um importante componente hereditário (ÁLVAREZ SC, et al., 2016).

A DC é uma doença inflamatória sistêmica, que não se restringe apenas ao trato gastrointestinal, podendo acometer múltiplos órgãos. Por esse motivo, estima-se que de 6% a 40% dos pacientes com essa doença apresentam manifestações extraintestinais (MEI) (GRAVINA AG, et al., 2015). A ocorrência de tais manifestações é comum às duas doenças inflamatórias intestinais (DII) crônicas e idiopáticas - DC e a Retocolite Ulcerativa (RCU), mas são relatadas com maior frequência na DC, principalmente em pacientes com Doença de Crohn Colônica (YU YR e RODRIGUEZ JR, 2017). Entre as manifestações extraintestinais, as que ocorrem com mais frequência são aquelas que acometem as articulações, sistema hepatobiliar, pele e olho. Sabe-se que aproximadamente, um quarto das MEI, é identificado pela primeira vez antes do início da DII, e os 75% restantes são diagnosticados após o diagnóstico da DII. Dentro de 30 anos após o diagnóstico de DII, cerca de metade dos pacientes apresenta pelo menos uma MEI. Ademais, foi relatado que até 25% dos pacientes experimentam várias MEI (YANG BR, et al., 2018).

A maioria das manifestações extraintestinais segue o curso da DII subjacente, enquanto algumas são independentes de sua atividade, podendo aparecer antes ou após o diagnóstico da doença (MARZANO AV, et al., 2014; LEE YA, et al., 2016; GREUTER T, et al., 2017). Dessa forma, verifica-se que o tratamento da DII pode ser influenciado pelo da MEI que se apresenta paralela a ela (ASSCHE GV, et al., 2009). É importante ressaltar, também, que quanto maior a duração da DII, maior a probabilidade de desenvolvimento das manifestações extraintestinais. (MARZANO AV, et al., 2014).

As etiologias das MEI podem ser explicadas por vários fatores que envolvem tanto outras lesões extraintestinais precedentes, quanto a ação do sistema imune, variações genéticas, má-absorção e má-nutrição decorrentes da doença de Crohn, além de poderem decorrer também do próprio tratamento da DII (OTT C e SCHÖLMERICH J, 2013; VAVRICKA SR, et al., 2015). Assim, em relação às manifestações associadas à autoimunidade, a fisiopatologia é explicada pelos leucócitos, mais especificamente células T de memória, circulantes da mucosa do intestino, que se infiltram para além do epitélio intestinal, com a ajuda de moléculas específicas de adesão, causando reações de inflamação em outros locais (MARZANO AV, et al., 2014; OTT C e SCHÖLMERICH J, 2013). Além disso, a resposta autoimune também pode ser gerada com a influência de fatores genéticos, como os diversos genótipos HLA (OTT C e SCHÖLMERICH J, 2013; VAVRICKA SR, et al., 2015). Em relação aos medicamentos utilizados no tratamento da DII, podem provocar lesões dermatológicas relacionadas às reações à área de injeção, infecções cutâneas e complicações imunomediadas, o uso de: salicilatos, agentes biológicos, antibióticos, esteróides, imunossupressores e terapias anti-TNF (PELLICER Z, et al., 2012; OTT C e SCHÖLMERICH J, 2013).

As manifestações extraintestinais podem variar de quadros leves e transitórios até lesões mais graves (LEE YA, et al., 2016). Entre as manifestações fora do intestino, achados mucocutâneos são comuns, podendo ocorrer de 9 a 19% dos pacientes, sendo as manifestações cutâneas mais frequentes que as mucosas (OTT C e SCHÖLMERICH J, 2013). Ademais, as manifestações cutâneas mais recorrentes são eritema nodoso (EN) e pioderma gangrenoso (PG) (WEIZMAN A, et al., 2014).

Em suma, é possível afirmar que as manifestações extraintestinais podem gerar um quadro clínico mais debilitante do que a própria doença intestinal, visto que influenciam negativamente a qualidade de vida e

afetam a morbimortalidade, tornando necessário o diagnóstico precoce e o tratamento específico e adequado (MARZANO AV, et al., 2014; OTT C e SCHÖLMERICH J, 2013; VAVRICKA SR, et al., 2015; GREUTER T, et al., 2017). Dessa forma, estudos mostram melhores resultados entre pacientes que receberam atendimento dermatológico, demonstrando a importância da compreensão dessas lesões e sua relação com a DII (PELLICER Z., et al, 2012). Sob essa perspectiva, serão abordadas a seguir as manifestações cutâneas mais frequentes decorrentes da doença de Crohn, o pioderma gangrenoso e o eritema nodoso.

Manifestações Cutâneas da Doença De Crohn

As manifestações cutâneas das doenças inflamatórias intestinais (DII), como a doença de Crohn (DC), estão entre os distúrbios extraintestinais mais comuns, ocorrendo em cerca de 15% dos pacientes, podendo variar em até 40% em indivíduos entre 20 e 40 anos de idade (VAVRICKA SR, et al., 2015). Por geralmente acontecerem após o quadro clínico intestinal, o reconhecimento destas afecções dermatológicas é de suma importância para auxiliar o diagnóstico e a abordagem terapêutica (ÁLVAREZ SC, et al., 2016). Nesse contexto, podem ser classificadas em lesões específicas, reativas, associadas ou induzidas pelo tratamento farmacológico (**Quadro 1**) (GREUTER T, et al., 2017).

Quadro 1 – Classificação das manifestações cutâneas das doenças inflamatórias intestinais.

Lesões específicas	Lesões reativas	Lesões associadas	Lesões induzidas pelo tratamento
Fissuras e fístulas	Pioderma gangrenoso	Eritema nodoso	Associação ao anti-TNF
Crohn metastático	Síndrome de Sweet	Úlceras aftosas orais	

Fonte: FERREIRA IF, et al., 2020. Baseado em GREUTER T, et al., 2017.

O eritema nodoso (EN) é a manifestação dermatológica mais comum da DII, podendo acometer até 15% dos pacientes com DC, principalmente mulheres na faixa etária de 10 a 30 anos de idade (ÁLVAREZ SC, et al., 2016). Não há evidências definitivas sobre a patogênese, mas alguns estudos demonstram a associação com a reação de hipersensibilidade do tipo IV (HARBORD M, et al., 2016).

O diagnóstico é evidentemente clínico, com base em características típicas, como a apresentação abrupta de nódulos subcutâneos simétricos, elevados, sensíveis, vermelhos ou violetas, com diâmetro de 1 a 5 cm. Geralmente afeta superfícies extensoras de extremidades inferiores, principalmente a região tibial anterior, e mais raramente face, tronco e demais extremidades superiores (GREUTER T, et al., 2017).

A atividade do EN é paralela à atividade da doença intestinal subjacente, ou seja, há associação com os episódios de crise. Além de estar acompanhado de febre e calafrios, o EN é comumente associado ao envolvimento ocular e articular, envolvimento isolado do cólon e pioderma gangrenoso. Dentre os diagnósticos diferenciais estão DC metastática, distúrbios autoimunes (Doença de Behçet, Sarcoidose) e infecções de pele causadas por *Streptococcus*, *Yersinia pseudotuberculosis* ou *Yersinia enterocolitica* (GRAVINA AG, et al., 2016; VAVRICKA SR, et al., 2015).

No que tange à abordagem diagnóstica, as biópsias não são realizadas com frequência, ficando reservadas aos casos de apresentação atípica ou de diagnóstico duvidoso, e a análise histológica geralmente evidencia paniculite predominantemente septal durante a fase aguda da doença (VAVRICKA SR, et al., 2015). O eritema nodoso frequentemente tem um curso autolimitado, 6 semanas, apresenta melhora somente com o tratamento da DII, e cura sem cicatrizes. Portanto, a base da abordagem terapêutica é o controle da doença subjacente (ÁLVAREZ SC, et al., 2016).

Em casos leves, indica-se o tratamento de suporte com elevação das pernas, analgésicos, iodeto de potássio (900 mg/dia) e meias de compressão. Em casos mais graves, a corticoterapia sistêmica (0,5-1 mg/kg/dia) é o tratamento de primeira linha, porém é importante salientar que as infecções devem ser

excluídas antes da utilização do corticosteróide. Além do mais, os fármacos antagonistas do fator de necrose tumoral (anti-TNF) também podem servir em casos refratários (ÁLVAREZ SC, et al., 2016).

A segunda manifestação cutânea mais comum na Doença de Crohn é o pioderma gangrenoso (PG), essa lesão pode estar presente em até 2,3% dos pacientes (YANG BR, et al., 2018). No entanto, relacionando o desenvolvimento do PG em pacientes com DII, a proporção, contudo, parece ser ainda menor. Em um estudo de coorte que incluiu 2402 pacientes com DII, o PG foi detectado em apenas 0,75% dos pacientes (PEPPER CORN MA, 2020).

Apesar de ser mais frequente na RCU, também acontece na DC e é considerada uma manifestação cutânea grave e de maior prevalência no sexo feminino, em negros, doentes graves e com envolvimento do cólon. Caracteriza-se pelo aparecimento de pápulas ou pústulas cutâneas dolorosas (únicas ou múltiplas) que se transformam em úlcera escavada com bordas violáceas de forma rápida, com tamanho variando de 2 a 20 cm de diâmetro e apresentando material purulento, estéril na cultura (VAVRICKA SR, et al., 2015).

Assim como no caso do EN, a patogênese do PG é desconhecida, mas acredita-se no envolvimento com a função anormal dos neutrófilos e da imunidade celular alterada (HARBORD M, et al., 2016). Geralmente é precedida por um trauma e acomete a região tibial, porém pode ser desenvolvida em qualquer área do corpo. O PG é classificado em diferentes tipos, dos quais o pioderma gangrenoso pustuloso, o pioderma gangrenoso periestomal e a pioestomatite vegetante são relacionados às doenças inflamatórias intestinais (MARZANO AV, et al., 2013).

As lesões podem ser paralelas ou ter curso independente à atividade da DII. Além dos sintomas locais, pode haver mal-estar, febre, artralgia/mialgia e associação com pancolite, estomatite permanente, envolvimento ocular e eritema nodoso (GREUTER T, et al., 2017).

A abordagem diagnóstica é realizada pelo quadro clínico após a exclusão de outras doenças de pele, como neoplasias cutâneas, vasculite necrosante, necrobiose lipoídica, úlceras arteriais ou venosas, ectima, etc. Nesse contexto, salienta-se que há uma porcentagem substancial de casos em que o diagnóstico é realizado incorretamente, já que é feito por exclusão (ASSCHE GV, et al., 2009). A biópsia das margens da lesão não apresenta achados específicos, mas auxilia a excluir outras afecções (HARBORD M, et al., 2016).

Sendo assim, o tratamento deve ser instaurado precocemente para um melhor desfecho. Se o curso do PG for paralelo à doença intestinal ativa, o primeiro passo é tratá-la. O uso dos glicocorticóides sistêmicos é o tratamento de primeira linha, porém os anti-TNF devem ser considerados quando não houver resposta rápida. Em casos leves, há resposta à terapia local e tópica com injeções intralesionais de corticosteroides, curativos hidroativos e cromoglicato de sódio tópico. Intervenções cirúrgicas geralmente pioram o curso do PG devido ao efeito patérgico. Além disso, é comum o retorno da lesão no mesmo local inicial em 25% dos casos após um tratamento eficaz (GREUTER T, et al., 2017; HARBORD M, et al., 2016).

Estudos foram realizados com a finalidade de compreender melhor a associação entre o pioderma gangrenoso e o eritema nodoso com a Doença de Crohn. Nesse sentido, biópsias do intestino de pacientes com doença de Crohn ativa, assim como biópsias da pele de pessoas com essas lesões mencionadas mostraram um aumento dos níveis de TNF α e TNF κ B, o que revela uma relação entre a regulação desses fatores no intestino e na pele (VAVRICKA SR, et al., 2018).

Além disso, pesquisas também apontaram a associação entre a presença do eritema nodoso e do pioderma gangrenoso, visto que é comum que haja a sobreposição de diferentes manifestações cutâneas (STATES V, et al., 2020).

Como exposto durante o estudo, o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso são as manifestações cutâneas mais comuns na DC (**Quadro 2**). No entanto, vale ressaltar que nenhuma das duas dermatoses são específicas da doença, mas apresentam melhora clínica satisfatória com o tratamento adequado, principalmente quando cursam paralelamente à doença subjacente.

Quadro 2 - Características das duas manifestações cutâneas mais frequentes na doença de Crohn.

Características	Eritema Nodoso	Pioderma Gangrenoso
Epidemiologia	Até 9,3% dos pacientes	Até 2,3% dos pacientes
Patogênese	Ainda desconhecida	Ainda desconhecida. No entanto, pode estar associada ao envolvimento com a função anormal dos neutrófilos e a imunidade celular alterada
Apresentação Clínica	Nódulos subcutâneos elevados, simétricos de cor vermelha ou violeta, com diâmetro de 1 a 5 cm. Afetam principalmente as extremidades inferiores	Pápulas ou pústulas cutâneas dolorosas que se desenvolvem, tornando-se uma úlcera escavada com bordas violáceas, cujo diâmetro pode variar de 2 a 20 cm. O material apresentado na cultura é purulento estéril
Relação com a doença inflamatória intestinal subjacente	Atividade paralela à da doença subjacente	Atividade paralela ou independente da DII
Abordagem terapêutica	Casos leves: elevação das pernas, analgésicos, iodeto de potássio (900 mg/dia) e meias de compressão. Casos graves: corticoterapia sistêmica (0,5-1 mg/kg/dia)	Casos leves: terapia local e tópica com injeções intralesionais de corticosteroides, curativos hidroativos e cromoglicato de sódio tópico. Casos graves: glicocorticóides sistêmicos, se não houver resposta, optar por anti-TNF

Fonte: Ferreira IF, et al., 2020. Baseado em YANG BR, et al.,2018; HARBORD M, et al.,2016; GREUTER T, et al.,2017; GRAVINA AG, et al., 2016; VAVRICKA SR, et al.,2015; ÁLVAREZ SC, et al.,2016.

Outras afecções dermatológicas podem surgir durante a evolução da doença, porém não são tão frequentes, como estomatite aftosa e síndrome de Sweet; distúrbios cutâneos autoimunes, como psoríase, vitiligo, alopecia areata, amiloidose secundária e lúpus eritematoso sistêmico; complicações cutâneas secundárias à desnutrição e/ou má absorção, como púrpura, quelite angular e anormalidades em cabelos e unhas (GRAVINA AG, et al., 2016).

Em contrapartida, uma questão em ascensão é o desenvolvimento de manifestações cutâneas secundárias ao tratamento por anti-TNF, principalmente em pacientes com DC. Essas lesões têm características psoriasiformes e são mais comuns nas palmas das mãos ou pés, couro cabeludo e dobras cutâneas. Apresentam como fatores de risco para seu desenvolvimento o tabagismo (ativo ou passivo), o aumento do índice de massa corporal (IMC), o sexo feminino, história familiar de doença inflamatória da pele e curta duração da doença. Apesar de responderem à terapia convencional, pode ser necessária a interrupção da terapia biológica, o que afeta o curso da DC (GRAVINA AG, et al., 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da revisão de literatura supracitada, infere-se a existência significativa de manifestações extraintestinais que se relacionam com a Doença de Crohn, principalmente acerca das lesões cutâneas. A avaliação e o reconhecimento dessas lesões em pacientes com DC se tornam relevantes não apenas para a melhoria da qualidade de vida desses indivíduos, como, também, no que tange à observação de indícios do diagnóstico e prognóstico da doença, além de possíveis intervenções medicamentosas precoces. Contudo, nota-se a necessidade de estudos mais vastos, que apontem com maiores detalhes a convergência entre as lesões cutâneas e a doença de Crohn, com o intuito de promover um tratamento multidisciplinar e prematuro visando o bem-estar integral dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ASSCHE GV, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2010;4(1):7-27.
2. ÁLVAREZ SC, et al. Manifestaciones cutáneas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Gaceta médica de México*, 2016; 152(5):622-630
3. 3- GRAVINA AG, et al. Crohn's disease and skin. *United European Gastroenterology Journal*, 2016; 4(2): 165-171.
4. GREUTER T, et al. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2017; 53(3):413-427.
5. HAGEN JW, et al. Cutaneous Manifestations of Crohn Disease. *Dermatologic Clinics*, 2015; 33(3):417-431.
6. HARBORD M, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016; 10(3): 239-254.
7. LEE YA, et al. Clinical features and extraintestinal manifestations of Crohn disease in children. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 2016; 19(4):236-242.
8. MARZANO AV, et al. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria. *Clinical reviews in allergy and immunology*. 2013; 45(2):202-210.
9. MARZANO AV, et al. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2014; 20(1):213-227.
10. OTT C, SCHÖLMERICH J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 2013; 10(10):585-95.
11. PELLICER Z, et al. Management of cutaneous disorders related to inflammatory bowel disease. *Annals of gastroenterology*, 2012; 25(1): 21-26.
12. PEPPERCORN MA, KANE SV. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults. Up to date, 2019.
13. PEPPERCORN MA, et al. Dermatologic and ocular manifestations of inflammatory bowel disease. Up to date, 2020.
14. ROTH N, et al. Occurrence of skin manifestations in patients of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *PLoS ONE*, 2019; 14(1):e0210436.
15. STATES V, et al. Pyoderma Gangrenosum in Inflammatory Bowel Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*, 2020
16. VAVRICKA SR, et al. Expression Patterns of TNF α , MAdCAM1, and STAT3 in Intestinal and Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2018; 12(3): 347–354.
17. VAVRICKA SR, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 2015; 21(8):1982-1992.
18. WEIZMAN A, et al. Clinical, serologic, and genetic factors associated with pyoderma gangrenosum and erythema nodosum in inflammatory bowel disease patients. *Inflammatory bowel diseases*, 2014; 20(3):525-33.
19. YANG BR, et al. Prevalence of extraintestinal manifestations in Korean inflammatory bowel disease patients. *PLoS ONE*, 2018; 13 (7): e0200363.
20. YU YR, RODRIGUEZ JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Seminars in Pediatric Surgery*, 2017; 26(6):349-355.