



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SOFIA LOBATO COSTA VASQUES DE CARVALHO

***Manifestações Cutâneas no Contexto da Doença Inflamatória
Intestinal***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA MARIA INÊS SAMPAIO DANTAS COUTINHO

PROFESSOR DOUTOR AMÉRICO MANUEL DA COSTA FIGUEIREDO

ABRIL/2021

Manifestações Cutâneas no Contexto da Doença Inflamatória Intestinal

Sofia Lobato Costa Vasques de Carvalho

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal (FMUC)

Endereço de correio eletrónico: sofia.12.97@gmail.com

Índice

Lista de Abreviaturas	4
Resumo	5
Abstract	6
Introdução	7
Metodologia	9
Discussão	10
1. Manifestações Cutâneas Específicas	10
Manifestações cutâneas contíguas	10
Doença de Crohn metastática	11
2. Manifestações Cutâneas Reativas	12
Eritema Nodoso	12
Pioderma Gangrenoso	14
Síndrome de Sweet	18
Síndrome artrite-dermatose associada ao intestino	19
Pioestomatite vegetante	21
Úlceras aftosas orais	22
Poliartrite nodosa cutânea	24
3. Patologias Cutâneas Associadas a DII	25
Psoríase	26
Epidermólise bolhosa adquirida	27
4. Manifestações Cutâneas Secundárias ao Tratamento	28
Manifestações cutâneas paradoxais induzidas por agentes anti-TNF	29
Conclusão	32

Tabelas.....33

Agradecimentos38

Referências.....39

Lista de Abreviaturas

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

BADAS – Do inglês *bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome*

CD – Do inglês *Crohn's disease*

Cm – Centímetros

CU – Colite ulcerosa

C3 – Componente do complemento 3

DC – Doença de Crohn

DII; DIIs – Doença inflamatória intestinal; Doenças inflamatórias intestinais

EBA – Epidermólise bolhosa adquirida

EIM – Do inglês *extraintestinal manifestations*

EN – Eritema nodoso

HLA – Do inglês *human leukocyte antigen*

IBD – Do inglês *inflammatory bowel diseases*

IFN- α – Interferão- α

Ig – Imunoglobulina

IL – Interleucina

MEI; MEIs – Manifestação extraintestinal; Manifestações extraintestinais

MPM – Metaloproteinases da matriz

PG – Pioderma gangrenoso

PANc – Poliartrite nodosa cutânea

PV – Pioestomatite vegetante

SS – Síndrome de Sweet

Th – do inglês *T helper*

TNF – Do inglês *tumor necrosis factor* (fator de necrose tumoral)

UC – Do inglês *ulcerative colitis*

Resumo

As doenças inflamatórias intestinais (DII), doença de Crohn (DC) e colite ulcerosa (CU), cursam frequentemente com manifestações extraintestinais (MEIs). As MEIs podem relacionar-se com a atividade da doença a nível intestinal ou ser independentes desta. As manifestações cutâneas representam um dos tipos de MEIs mais comuns e surgem habitualmente após a manifestação de sintomas intestinais da doença, mas podem mesmo constituir o primeiro sinal de DII e despoletar o seu diagnóstico. As lesões cutâneas variam de manifestações com as mesmas características histopatológicas da DII, como a DC metastática, até lesões induzidas pelo tratamento da DII, como as lesões paradoxais induzidas por fármacos anti-fator de necrose tumoral, do inglês *tumor necrosis factor* (TNF). Em termos de gravidade, podem ser ligeiras ou mesmo severas e debilitantes. O tratamento depende da associação das manifestações cutâneas com a atividade da doença intestinal, podendo ser dirigido à doença sistémica, às manifestações cutâneas ou a ambas. Atendendo à frequência do surgimento de manifestações cutâneas no contexto das DIIs e à gravidade de algumas destas manifestações, neste trabalho faz-se uma revisão da literatura acerca das manifestações cutâneas de DII, desde a epidemiologia até ao tratamento, destacando-se a importância de não negligenciar estas manifestações, que podem mesmo constituir o primeiro sinal de uma DII por diagnosticar.

Palavras-chave

Doenças inflamatórias intestinais; manifestações cutâneas; eritema nodoso; pioderma gangrenoso.

Abstract

Inflammatory bowel diseases (IBD), Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), are frequently associated with extraintestinal manifestations (EIM). These extraintestinal manifestations may parallel the activity of the intestinal disease or even run an independent course. Cutaneous manifestations of IBD represent one of the most common forms of EIM of IBD. Cutaneous lesions vary from manifestations with the same histopathological features of the underlying bowel disease, including metastatic CD, to lesions induced by drugs used in the treatment of IBD, such as paradoxical lesions induced by anti-tumor necrosis factor (TNF) agents. The lesions range from mild to severe and debilitating. Treatment options vary depending on the association of the cutaneous manifestations with the underlying intestinal disease activity. Treatment can target the systemic disease, it can be directed to the cutaneous lesions or, in some cases, both. This review summarizes the cutaneous manifestations of IBD, from epidemiology to treatment, considering the frequency and the severity of some of these manifestations. It is important not to neglect these manifestations, that might even be the first sign of an underlying undiagnosed IBD.

Keywords

Inflammatory bowel diseases; skin manifestations; erythema nodosum; pyoderma gangrenosum.

Introdução

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma doença inflamatória crônica que se caracteriza por episódios recidivantes de inflamação do sistema gastrointestinal, resultantes de uma resposta imune anormal do hospedeiro à microbiota intestinal (1). De acordo com as características (nomeadamente, localização e profundidade de envolvimento da parede intestinal), classifica-se em doença de Crohn (DC) ou colite ulcerosa (CU) (1). Pode ser difícil distinguir claramente as duas entidades, pelo que a DII permanece não classificada em 10% dos casos, podendo o diagnóstico sofrer alterações com a evolução da doença (1-3).

Apesar da designação, a DII não se restringe ao sistema gastrointestinal, devendo ser encarada como uma doença sistémica (2). Tanto a DC como a CU cursam frequentemente com diversas manifestações extraintestinais (MEIs), entendidas como manifestações conduzidas por processos inflamatórios semelhantes aos da DII, mas que se localizam fora do sistema gastrointestinal (4-7). A fisiopatologia associada às MEIs de DII não é clara (8, 9). Diferentes hipóteses têm sido sugeridas, incluindo suscetibilidade genética, autorreconhecimento (“*self-recognition*”) aberrante e autoanticorpos imunopatogénicos dirigidos contra antígenos celulares específicos de órgão partilhados pelo cólon e órgãos de outros sistemas (8, 9). Em termos de gravidade, as MEIs variam de ligeiras e transitórias a muito graves e debilitantes, podendo por vezes causar ainda mais transtorno do que as manifestações intestinais da doença (10). A frequência das MEIs reportadas é de 6 a 47% (2, 6, 7). Estas podem envolver quase todos os órgãos e sistemas e contribuem para a mortalidade e morbidade da doença (4, 6, 11). Afetam mais frequentemente o sistema musculoesquelético (artrite, espondilartropatia), a pele (pioderma gangrenoso, eritema nodoso, síndrome de Sweet, estomatite aftosa), o sistema hepatobiliar (colangite esclerosante primária) e o olho (episclerite, uveíte) (4, 7). Algumas MEIs surgem associadas a inflamação intestinal ativa e outras ocorrem independentemente da atividade da doença a nível intestinal (7, 8), o que pode influenciar a opção terapêutica. Noutras, a relação com a atividade da doença a nível intestinal não é clara (7, 8). As MEIs podem surgir anteriormente, simultaneamente ou posteriormente ao diagnóstico de DII (12). Várias MEIs podem ocorrer em simultâneo, sendo que o surgimento de uma MEI parece aumentar a probabilidade de virem a surgir outras (6).

As manifestações cutâneas de DII constituem uma das formas de MEIs mais comuns e incluem, entre outras, eritema nodoso (EN), pioderma gangrenoso (PG) e lesões induzidas pelo tratamento (muito pela generalização do uso de agentes anti-fator de necrose tumoral, do inglês *tumor necrosis factor* (TNF), podendo constituir o primeiro sinal de DII, ou surgir em simultâneo ou posteriormente às manifestações intestinais da doença (2). A evolução clínica

destas manifestações varia desde ligeira e transitória a severa e debilitante (5). A classificação das manifestações cutâneas de DII varia um pouco com a literatura. De uma forma geral, de acordo com os mecanismos patogénicos subjacentes a cada uma e com a sua associação com a doença intestinal de base (5, 10), classificam-se em 4 categorias: 1) manifestações cutâneas específicas, que apresentam os mesmos achados histopatológicos que a doença gastrointestinal subjacente; 2) manifestações cutâneas reativas, que têm um ou mais mecanismos fisiopatológicos em comum com a DII, mas não têm as mesmas características histopatológicas das lesões gastrointestinais; 3) manifestações cutâneas associadas a DII, doenças frequentemente encontradas no contexto de DII, mas que apresentam mecanismos fisiopatológicos e achados histopatológicos distintos dos da DII subjacente; 4) manifestações cutâneas secundárias ao tratamento da DII, que constituem um fenómeno relativamente recente e se relacionam com a contínua expansão de opções terapêuticas para a DII (2, 5, 10, 13).

Neste trabalho, pretende-se proceder a uma revisão da literatura acerca de algumas manifestações cutâneas relevantes associadas a DII, desde a epidemiologia até ao tratamento, salientando a importância de não negligenciarmos estas manifestações, que podem mesmo constituir o primeiro sinal de DII subjacente e despoletar a sua investigação e posterior diagnóstico.

Metodologia

Para este trabalho, foram consultados o livro “Bologna’s Dermatology”, assim como a base de dados PubMed. Nesta última, numa fase inicial, foi utilizada a equação de pesquisa:

“Skin manifestations AND inflammatory bowel disease”.

Posteriormente, para expandir os resultados da pesquisa inicial, foi utilizada a seguinte equação de pesquisa:

“((((skin diseases[MeSH Terms]) OR (Erythema Nodosum[MeSH Terms])) OR (Pyoderma Gangrenosum[MeSH Terms])) OR ("skin manifestations")) OR ("extraintestinal manifestations")) AND ((inflammatory bowel diseases[MeSH Terms]) OR ("inflammatory bowel disease"))”.

Foram privilegiados artigos publicados entre 2005 e 2020, nos idiomas de inglês, português e espanhol. Foram ainda consultados artigos que constavam nas referências dos artigos resultantes das equações de pesquisa supramencionadas, considerados relevantes para a abordagem deste tema.

Discussão

1. Manifestações Cutâneas Específicas

As manifestações cutâneas específicas apresentam as mesmas características histopatológicas que a DII, nomeadamente granulomas não-caseosos com células gigantes multinucleadas na derme, rodeadas de linfócitos, plasmócitos e eosinófilos (10). Apenas se aplicam à doença de Crohn, uma vez que a colite ulcerosa não atinge membranas mucosas externas, tipicamente (10). Atendendo à sua localização, podem classificar-se em lesões contíguas ou metastáticas (10). Não existe consenso em relação à classificação das manifestações específicas enquanto verdadeiras manifestações extraintestinais (5). Pensa-se que poderão constituir simplesmente uma extensão da doença intestinal. Neste trabalho será feita uma breve abordagem acerca destas manifestações, sintetizadas na Tabela 1.

Manifestações cutâneas contíguas

As manifestações cutâneas contíguas incluem lesões que ocorrem em continuidade com o intestino, nas regiões periestomal, orofacial e perianal (5, 10).

A doença de Crohn perianal manifesta-se sob a forma de fissuras, fístulas, abscessos e úlceras (5). Não é unânime se as fissuras e fístulas devem ser consideradas manifestações cutâneas de DII ou simplesmente uma extensão da doença gastrointestinal (2, 14). A doença perianal ocorre em cerca de 50% dos doentes com DC, ao longo da evolução da doença (15). Num estudo para avaliar a prevalência e o tipo de manifestações cutâneas num *cohort* de doentes com DII (16), realizado em Portugal, no Centro Hospitalar de São João, diagnosticaram-se lesões perianais em 53 de 342 doentes com DII, correspondendo a uma prevalência de 15,5% (16). A colite ulcerosa, que normalmente poupa o ânus, raramente cursa com fissuras ou fístulas (14), ao contrário do que se verifica na DC. A presença de colite foi considerada um fator preditivo positivo para doença perianal, quando comparada com a doença limitada ao intestino delgado (2, 14). Na doença de Crohn perianal, as fissuras e fístulas podem levar à formação de abscessos, fibromas moles e “pseudofibromas moles”, devido à inflamação edematosa crónica (2, 14). As opções de tratamento médico são limitadas, incluindo, para as fístulas perianais, antibióticos, agentes imunossupressores (azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina e tacrolimus) e infliximab (5, 10). Frequentemente, é necessário tratamento cirúrgico (5, 10).

A doença de Crohn oral também pode ser considerada uma extensão da doença granulomatosa na cavidade oral e ocorre em 8 a 9% dos doentes com DC (2, 14). As manifestações orais podem ser dolorosas e dificultar a mastigação/deglutição (10, 14). As lesões orais específicas na DC incluem: mucosa oral com aparência de “pedras da calçada”;

ulcerações lineares profundas; edema dos lábios, bochechas e face; fissuras dos lábios e da língua; e mucogengivite (17). A DC oral pode anteceder os sintomas intestinais em vários meses ou anos e a sua severidade nem sempre se correlaciona com a atividade da doença a nível intestinal (10). O tratamento das lesões orais específicas de DC consiste no tratamento e controlo da DII de base, a que as lesões habitualmente respondem de forma favorável (17). Para além da terapêutica sistémica, pode recorrer-se a medicação tópica, incluindo esteroides (tópicos ou injeções intralesionais), tacrolimus tópico, colutórios com ácido 5-aminossalicílico, anestésicos tópicos para alívio de dor, pastas com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e colutórios antissépticos para prevenção de infeções secundárias (17). Em casos severos e refratários, pode ser necessário o recurso a tratamento sistémico com esteroides, imunomoduladores e agentes anti-TNF- α (10, 18, 19).

Doença de Crohn metastática

A DC metastática caracteriza-se pela ocorrência de lesões cutâneas específicas granulomatosas em locais não contíguos ao intestino (2, 10), ocorrendo raramente (20). No estudo realizado em Portugal já mencionado, a DC metastática foi diagnosticada em apenas 1 indivíduo com DII, correspondendo a uma prevalência de 0,3% (16). Uma vez que na DC metastática as lesões cutâneas ocorrem em locais separados do trato gastrointestinal por tecido normal, não resultando do alastramento a partir do intestino, o termo “metastática” pode não ser o que melhor a caracteriza, podendo a designação “DC cutânea não contígua” ser mais adequada (10). As lesões cutâneas apresentam achados histopatológicos semelhantes aos que caracterizam a DC gastrointestinal, incluindo invariavelmente granulomas não caseosos, mas em locais distantes do trato gastrointestinal (21, 22). As lesões metastáticas podem surgir em qualquer parte do corpo, mas localizam-se preferencialmente nas extremidades e regiões intertriginosas (2, 5, 10, 14, 23, 24). Raramente, podem localizar-se na face e órgãos genitais (2, 5, 10, 14, 23, 24). As lesões de DC metastática têm morfologia variável (22). Incluem placas eritematosas, nódulos subcutâneos, ulcerações, abscessos e fístulas (5, 10, 14). Nas regiões intertriginosas, as lesões têm habitualmente aparência ulcerada; nas extremidades, tendem a ser eritematosas e, por vezes, dolorosas (22). Normalmente, a DC metastática surge durante a evolução da doença gastrointestinal, previamente diagnosticada, mas raramente pode preceder o desenvolvimento das manifestações gastrointestinais (20). A DC metastática é mais frequentemente reportada em doentes com envolvimento do cólon, mas a sua severidade não se relaciona com a atividade da doença a nível intestinal e a ressecção cirúrgica dos segmentos intestinais afetados nem sempre leva à melhoria das lesões metastáticas (10, 14, 24, 25). Algumas lesões podem responder a tratamento com corticosteroides tópicos e sistémicos (5, 10, 26). Outras opções incluem antibióticos, imunossuppressores e agentes anti-TNF (5, 10, 25, 27).

2. Manifestações Cutâneas Reativas

As manifestações cutâneas reativas, sintetizadas na Tabela 2, parecem partilhar mecanismos fisiopatológicos com a DII subjacente, mas não apresentam as mesmas características histopatológicas (2, 5). Surgem tanto na DC como na CU. A associação estreita com os mecanismos fisiopatológicos da DII parece dever-se à função anormal dos neutrófilos ou imunidade celular anormal (5). Uma antigenicidade cruzada entre a pele e a mucosa intestinal pode também explicar este tipo de manifestações (2, 28). No estudo realizado em Portugal anteriormente citado, diagnosticaram-se lesões cutâneas reativas em 15 de 342 doentes com DII, ou seja, em 4,4% dos doentes (16). Neste estudo, as manifestações cutâneas reativas foram significativamente mais prevalentes no sexo feminino e em indivíduos com doença intestinal ativa (16).

Eritema Nodoso

O EN é a forma mais comum de paniculite (inflamação do tecido adiposo subcutâneo) (29). Habitualmente, manifesta-se pela primeira vez entre os 18 e os 34 anos, embora se possa verificar em qualquer idade (29-34). Apresenta uma prevalência 3 a 5 vezes superior nas mulheres, em comparação com os homens (35). No contexto da DII, o EN é a manifestação cutânea mais frequentemente descrita, ocorrendo em 4 a 6% dos doentes (2, 14), mais comumente no sexo feminino (36, 37). A sua incidência é maior na DC do que na CU (6, 36). Apresenta uma incidência de 4 a 15% na DC e de 3 a 10% na CU (6, 38, 39). Embora raramente, pode surgir em crianças com DII (5, 40). Habitualmente, o EN surge após o diagnóstico de DII, mas pode manifestar-se previamente a este, menos frequentemente (5, 12). Normalmente, paraleliza a atividade da doença a nível intestinal e observa-se mais frequentemente na DC com envolvimento do cólon (29, 39). No estudo realizado em Portugal já referido, registou-se uma prevalência de EN em doentes com DII de 2,3 % (16), tendo sido reportado apenas em doentes do sexo feminino, 2 das quais com CU e 6 com DC (16). Nesse estudo, a maioria dos doentes com DC diagnosticados com EN apresentava envolvimento do cólon e não doença isolada do intestino delgado (16).

Clinicamente, o EN caracteriza-se pela presença de nódulos subcutâneos eritematosos ou eritematovioláceos dolorosos, com 1 a 5 centímetros (cm) de diâmetro, únicos ou múltiplos, de instalação rápida, bilaterais e simétricos (2, 36, 38, 41). Afeta mais frequentemente a superfície extensora das extremidades inferiores, sobretudo a região pré-tibial (36). Raramente, pode atingir a face, o tronco, o pescoço e as extremidades superiores (2, 14). Frequentemente, os nódulos são mais facilmente palpáveis do que visíveis (32, 42) e podem coalescer e formar placas (32). Habitualmente, as lesões não exibem ulceração nem evoluem para necrose e ocorre resolução espontânea em 2 a 8 semanas, sem formação de cicatriz

nem atrofia (29, 32). No entanto, pode haver recorrência (32). Cursa muitas vezes com sintomas sistêmicos, como mal-estar, artralgias ou artrite, fadiga e febre ou arrepios (13, 32, 36, 39).

Normalmente, o diagnóstico pode ser feito exclusivamente através dos achados clínicos, não sendo necessária biópsia (13, 32, 36). Nos casos atípicos, como quando a evolução é desfavorável ou a localização não é típica, a biópsia pode ser importante (5, 36). Esta revela paniculite septal, na fase aguda (2, 5, 36, 43), com formação de granulomas e infiltrado linfocítico na derme profunda (15, 39), mais tardiamente. O EN é considerado o protótipo de uma paniculite septal (44). As lesões iniciais exibem edema septal e infiltrados linfocíticos ligeiros, podendo também estar presentes microgranulomas de Miescher (pequenas coleções de macrófagos que circundam neutrófilos ou espaços em fenda, nos septos e na transição entre septos e lóbulos adiposos) (44). Posteriormente surgem infiltrados mais intensos, com alargamento dos septos e aspeto parcialmente granulomatoso, podendo existir um infiltrado linfocítico na derme profunda adjacente (44).

Embora o EN tenda a cursar em paralelo com a atividade da DII, os mecanismos patogénicos não são totalmente conhecidos (45). A patogénese pode estar relacionada com uma resposta imunológica anormal desencadeada por antígenos partilhados pelas bactérias intestinais e pela pele, uma vez que a imunofluorescência direta revela depósitos perivasculares de imunoglobulinas e complemento (39, 41). O EN parece representar uma reação de hipersensibilidade tipo IV, retardada, induzida por antígeno (5, 45), sendo que em alguns casos é identificado um fator precipitante (5, 46). Na maioria dos casos é idiopático, mas os precipitantes incluem antecedentes infecciosos (por exemplo: *Streptococcus*, tuberculose, *Yersinia*, histoplasmose), fármacos (por exemplo: sulfonamidas, contraceptivos orais), gravidez, malignidade (linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin) e ainda doenças inflamatórias, como doença de Behcet e sarcoidose, para além da DII (5, 10, 45). No diagnóstico diferencial de EN no contexto da DII deve incluir-se a DC metastática (36). A história clínica detalhada e o exame físico minucioso são muito importantes para identificar o fator precipitante, dadas as inúmeras possibilidades (10). Embora o EN não se associe exclusivamente a DII, um diagnóstico de EN deve fazer-nos pensar nas diferentes patologias potencialmente associadas e proceder à sua investigação, sem esquecer a DII (5).

Mesmo sem tratamento específico para uma patologia precipitante, as lesões de EN são, na maioria dos casos, autolimitadas, resolvendo espontaneamente, pelo que o tratamento sintomático de suporte é uma possibilidade para alguns doentes (32). Quando se identifica uma causa tratável ou reversível, deve abordar-se essa causa (32). No contexto da DII, o tratamento desta é fundamental, uma vez que o EN geralmente paraleliza a atividade da DII

e os seus surtos, embora nem sempre traduza a sua severidade (36, 47). No EN que surge no contexto da DII, o tratamento de suporte é também importante e inclui elevação dos membros, meias de compressão, repouso, analgésicos e iodeto de potássio (5, 7, 46). Embora não seja claro, pensa-se que o iodeto de potássio (utilizado na dose de 360-900 mg/dia no tratamento do EN) promove a libertação de heparina pelos macrófagos e, assim, suprime reações de hipersensibilidade retardada (32), como parece ser o caso do EN. O uso de corticosteroides sistémicos (na dose de 0,5-1 mg/kg/dia) pode ser necessário em casos severos (5, 36, 48). Habitualmente, a melhoria é rápida com os corticosteroides (5, 48). Nos casos resistentes ou quando há recidivas frequentes, pode recorrer-se a agentes imunossuppressores, como a azatioprina, ou a agentes anti-TNF, como o infliximab ou o adalimumab (2, 36). Os últimos constituem uma alternativa para o tratamento da DII e das suas MEI, uma vez que as manifestações intestinais e extraintestinais de DII presumivelmente partilham mecanismos patológicos dependentes do TNF(49, 50). Num estudo retrospectivo, o EN apresentou uma elevada taxa de resposta aos agentes anti-TNF, de 80% (5, 49). Num ensaio clínico multicêntrico, o adalimumab (administrado por via subcutânea na dose de carga de 160 mg na primeira visita, seguido de 80 mg na semana 2 do estudo e de 40 mg em semanas alternadas a partir da semana 4, até à semana 20 do estudo) demonstrou reduzir a incidência de EN (51).

Pioderma Gangrenoso

O PG é uma dermatose neutrofílica rara, caracterizada por úlceras cutâneas recorrentes, associada a vários distúrbios autoimunes sistémicos, incluindo artrite reumatoide, hepatite crónica, DII, paraproteinémias e neoplasias hematológicas (52). É a manifestação cutânea de DII mais severa e debilitante (10, 39). Tem uma prevalência de 0,4 a 2% na DII (5-7, 53). Contrariamente ao que se verifica no EN, o PG é mais comum na CU (5-12%) do que na DC (1-2%), mas, tal como o EN, é mais frequente no sexo feminino (5, 28, 39). No entanto, um estudo revelou que o PG apresenta uma associação mais forte com o envolvimento do cólon e com o sexo feminino do que propriamente com um fenótipo específico de DII (54). No estudo realizado em Portugal previamente mencionado, a prevalência de PG foi de 1,2%, em 342 doentes com DII, tendo sido detetado em 2 doentes do sexo masculino (1 com DC e outro com CU) e em 2 doentes do sexo feminino (1 com DC e outro com CU), sendo que os doentes com DC apresentavam envolvimento do cólon (16). O pico de incidência é entre os 20 e os 50 anos (10). Também pode ocorrer em crianças, embora com uma prevalência baixa (40). Surge maioritariamente após o diagnóstico de DII, embora possa precedê-lo (12). Existe alguma controvérsia em relação à associação do PG com a atividade da DII, uma vez que pode paralelizar a atividade da DII ou ter uma evolução independente desta (36). O PG tende

a surgir pela primeira vez durante a DII ativa e pode preceder uma agudização da DII (ou indicá-la, caso não haja sintomas gastrointestinais) (55).

Inicialmente, na sua forma de apresentação clássica, o PG caracteriza-se por pápulas eritematosas ou pústulas, únicas ou múltiplas (36). A necrose da derme subsequente leva ao desenvolvimento de ulcerações escavadas profundas e dolorosas que contêm material purulento, mas estéril, a não ser que haja infeção secundária das feridas (10, 36). O desenvolvimento de ulceração é rápido (36), tipicamente em 24 a 48 horas (52). As úlceras escavadas, únicas ou múltiplas, podem ser uni ou bilaterais e apresentam 2 a 20 cm de diâmetro, bordos violáceos descolados e limites bem definidos, sobre uma base necrótica (2, 10, 36). Pode haver exposição de tendões, músculos e tecidos profundos (36). A pele circundante pode apresentar-se eritematosa e endurecida (52). A evolução é imprevisível, embora tenda a ocorrer cicatrização, tipicamente com cicatrizes cribiformes (2). O PG pode surgir em qualquer parte do corpo, incluindo órgãos genitais, mas atinge sobretudo as superfícies extensoras das pernas e locais adjacentes a estomas (7, 36, 56). O PG periestomal, que ocorre num local próximo do estoma, após cirurgia para a DII, é raro e parece refletir um fenómeno de patergia (2). Os doentes podem ainda apresentar sintomas sistémicos como mal-estar, febre, mialgias e artralgias (5, 10, 57). Para além do subtipo ulcerativo clássico, o mais comum, existem 3 outros subtipos morfológicos de PG: o bolhoso, o pustuloso e o vegetante/ superficial granulomatoso (57). O subtipo bolhoso inicia-se com uma vesícula dolorosa com eritema circundante, que rapidamente se transforma numa bolha e sofre erosão, com base necrótica (57). O subtipo pustuloso caracteriza-se pela presença de uma ou mais pústulas dolorosas, com eritema circundante, que habitualmente não sofrem ulceração, associando-se comumente a DII ativa, embora possa também surgir em períodos quiescentes (57). O subtipo vegetante é uma variante menos severa, com úlceras superficiais que progridem lentamente, sem eritema circundante, descarga purulenta ou inflamação sistémica associada (57). Os subtipos ulcerativo e pustuloso são os mais frequentes no contexto da DII (13).

O PG é considerado um diagnóstico de exclusão e não apresenta nenhuma característica histológica patognomónica, o que torna o diagnóstico desafiante (57). Este baseia-se nas características clínicas e na exclusão de outras patologias (36), como infeções, vasculite necrotizante, ulcerações arteriais ou venosas e doenças malignas (2). Apesar de achados histológicos serem inespecíficos (58), as biópsias podem ser úteis para excluir diagnósticos alternativos (57) e assim corroborar a hipótese de PG. No PG clássico, a biópsia geralmente revela um infiltrado neutrofílico denso na derme, com uma zona central de inflamação supurativa necrotizante e um infiltrado linfocítico perivascular ligeiro (5, 46). Num consenso internacional que estabeleceu critérios de diagnóstico para o PG ulcerativo clássico, propôs-

se a confirmação histológica de infiltrado neutrofílico no bordo da úlcera como critério de diagnóstico *major* único para o diagnóstico de PG (57, 59). Uma vez que se trata de um diagnóstico de exclusão, o PG pode ser incorretamente diagnosticado numa percentagem substancial de casos (36, 60).

A fisiopatologia do PG permanece desconhecida, mas parece envolver função anormal dos neutrófilos e imunidade celular anormal (5, 36). Apesar da etiologia complexa e não completamente compreendida, o PG pode resultar da interação entre inflamação sistémica, disfunção de neutrófilos, resposta anormal a trauma (patergia) e fatores genéticos (57). A inflamação sistémica desempenha um papel determinante na patogénese do PG, o que é evidente pela associação do PG com várias patologias inflamatórias sistémicas (57), previamente referidas. Nestas, a sobreativação do sistema imunitário inato leva à sobreprodução de citocinas inflamatórias e à ativação de cascatas de inflamação (57). O TNF- α e outras citocinas pró-inflamatórias desencadeiam a síntese de metaloproteinases da matriz (MPM), que degradam proteínas da matriz extracelular, levando a destruição tecidual e ulceração (57). Tanto o PG como as úlceras da DII são mediadas por MPM, o que sugere a existência de um mecanismo patogénico comum (57). A inflamação sistémica excessiva conduz à disfunção dos neutrófilos, o que se reflete nos infiltrados neutrofílicos dérmicos estéreis, que caracterizam o PG enquanto dermatose neutrofílica (57). A sobreprodução de interleucina (IL) 8, devida à inflamação, leva a excessiva quimiotaxia de neutrófilos (57, 61) e ao conseqüente dano tecidual (10). A sobre-expressão da citocina pró-inflamatória IL-17, produzida primariamente pelas células T *helper* (Th) 17, é outra hipótese potencialmente envolvida na patogénese do PG (10, 61). Alguns doentes desenvolvem lesões após trauma precipitante, accidental ou iatrogénico, que se expandem para além do local inicialmente afetado, fenómeno que se designa patergia (57). O trauma pode mesmo ser mínimo, como numa venipunctura (62). Uma minoria dos casos de PG é familiar, embora não se conheçam mutações familiares específicas (57, 63). Têm sido identificados fatores genéticos específicos associados ao PG (57, 63) e *loci* genéticos que parecem associar-se ao PG e à DII (57, 64, 65). Parecem ainda estar envolvidas interações gene-ambiente complexas na patogénese do PG (57).

Como previamente mencionado, o PG é a manifestação cutânea de DII mais severa, associando-se a elevada morbidade e, por vezes, mortalidade, decorrente de sépsis e outras infeções graves (10). Muitas vezes persiste, mesmo com tratamento adequado, direcionado à DII e à doença cutânea (48). Em cerca de 35% dos doentes, a doença é recidivante (48). Sem tratamento, pode cursar com expansão das lesões ulceradas (48). Por este motivo, recomenda-se o início precoce de tratamento agressivo (48), que visa a cicatrização rápida das lesões cutâneas (2, 36), combinando o cuidado de pensos, medicação tópica, antibióticos

para infecções secundárias, quando necessários, e o tratamento da DII subjacente (66). A eficácia das opções terapêuticas para o PG parece não diferir entre doentes com ou sem DII (36). Embora o PG tipicamente não apresente associação com a atividade da DII, pode haver resolução do PG com o tratamento da DII (7). Desta forma, se existir DII ativa e o PG parecer paralelizar a atividade desta, deve proceder-se, em primeiro lugar, ao tratamento da DII (5). A terapêutica local e precoce com corticosteroides tópicos potentes ou injeções intralesionais de corticosteroides, tacrolimus tópico (0.1%), cromoglicato de sódio tópico e cuidados de penso adequados pode ser eficaz em monoterapia na doença com evolução ligeira (5, 7, 10, 14) ou como adjuvante da terapêutica sistémica em casos mais graves. No caso de lesões generalizadas ou com evolução rapidamente progressiva, ou quando existe DII ativa, deve recorrer-se a terapêutica sistémica (2, 10). Uma vez que o tratamento se baseia na imunossupressão (36), devem excluir-se infecções cutâneas, antes de o iniciar (5). Os corticosteroides sistémicos (prednisona oral: 1-2 mg/kg/dia, durante 4-6 semanas; ou pulsos intravenosos de dexametasona/metilpredisolona: 1g/dia, durante 5 dias) são considerados o tratamento de primeira linha (2, 10, 36, 67). A ciclosporina sistémica, agente imunossupressor inibidor da calcineurina utilizado no tratamento de várias patologias cutâneas inflamatórias imunomediadas, pode ser empregue no tratamento do PG (na dose de 5-10 mg/kg/dia) após a utilização inicial de corticosteroides sistémicos ou em combinação com os mesmos (10, 67, 68). Atendendo aos riscos do uso prolongado dos corticosteroides, a utilização da ciclosporina pode ser preferida em algumas situações (57, 68). Outras opções de tratamento sistémico incluem agentes antimicrobianos, como sulfassalazina (1-4 g/dia) e dapsona (100-200 mg/dia), e agentes imunossupressores, como azatioprina (100-300 mg/dia), ciclofosfamida (100-150 mg/dia), metotrexato (10-30 mg/semana), tacrolimus (0.1-0.15 mg/kg/dia) e micofenolato de mofetil (1g/dia) (2, 7, 14, 36, 67). Os inibidores do TNF- α , sobretudo o infliximab (5 mg/kg/dia, nas semanas 0, 2, 6 e 8 de tratamento) e o adalimumab (40 mg/semana), são eficazes no tratamento da doença severa e recalcitrante, especialmente quando esta se associa a DII (2, 7, 10, 67). O infliximab pode ser usado se não se conseguir uma resposta rápida aos corticosteroides (36). O tratamento com adalimumab também se mostrou eficaz (36, 69). O desbridamento cirúrgico deve ser evitado, se não houver certezas relativamente à natureza de determinada úlcera em doentes com DII, uma vez que as intervenções cirúrgicas tipicamente levam a um agravamento do PG (7). Em doentes com CU extensa e PG refratário, sem resposta à terapêutica médica, a proctocolectomia pode ser necessária, mas o PG pode recorrer anos mais tarde (48). No PG periestomal, o encerramento do estoma pode ser necessário para a resolução das lesões (36). O PG tem tendência a recorrer após tratamento eficaz, frequentemente no mesmo local (36). Tem vindo a discutir-se se o tratamento de manutenção é necessário, no caso do PG (7). O cuidado de pensos regular deve ser assegurado em todos os doentes, com a colaboração de um especialista

(36). Salienta-se ainda a importância da referência precoce para a dermatologia, para o auxílio no estabelecimento do diagnóstico e no início de terapêutica apropriada.

Síndrome de Sweet

A Síndrome de Sweet (SS), também designada dermatose neutrofílica aguda febril, é uma manifestação dermatológica rara de DII (5, 7). A maioria dos casos é considerada idiopática, embora se possa associar a diferentes patologias, incluindo malignidade, distúrbios mieloproliferativos, tumores sólidos, exposição a fármacos e outras doenças inflamatórias, para além da DII, como doença de Behçet, policondrite recidivante, artrite reumatoide e patologia da tiroide (70, 71). Pode ainda associar-se a gravidez (5, 10, 71). Na SS idiopática, observa-se frequentemente uma infeção do trato respiratório superior prévia (70). A maioria dos casos de SS clássica inicia-se entre os 30 e os 60 anos (70, 71). A forma clássica ou idiopática é predominante no sexo feminino (71). No contexto da DII, é mais comum também nas mulheres e em doentes com envolvimento do cólon ou outras MEIs (36). Na maioria dos casos, a SS paraleliza a atividade da DII e associa-se às suas agudizações, mas pode mesmo preceder a sintomatologia de DII ou surgir após proctocolectomia (39, 41). No estudo realizado em Portugal já mencionado, registou-se uma prevalência de SS em doentes com DII de 0,3% (16). Nesse estudo, o único caso de SS foi reportado num doente do sexo masculino com CU extensa (16).

A SS caracteriza-se pelo início abrupto de febre, neutrofilia periférica, lesões cutâneas eritematosas túmidas e dolorosas e um infiltrado neutrofílico difuso na derme (66). As lesões cutâneas consistem em pápulas, nódulos ou placas coalescentes, eritematosos a violáceos, com 0,5 a 12 cm de diâmetro (10, 70, 71). As lesões individuais podem coalescer, formando placas com bordos nitidamente definidos, forma irregular, por vezes com pseudovesiculações ou, mais raramente, pústulas na sua superfície (10). Com o tempo, as lesões podem adquirir um padrão anular ou arqueado (10). As lesões de SS clássico persistem durante semanas a meses, até resolverem espontaneamente, sem formação de cicatrizes, podendo haver recorrência (10, 41). Os locais mais frequentemente afetados são a face, o pescoço, o tronco, os membros superiores e inferiores e ainda o dorso das mãos (5, 7, 10, 71). As lesões podem também ocorrer em locais de biópsia/outro tipo de trauma (partergia) (2, 10). A SS pode associar-se a outros sintomas sistémicos, para além da febre, como artrite ou sintomas oculares, como conjuntivite (7). Pode haver envolvimento neutrofílico extracutâneo em variadíssimos órgãos, particularmente articulações (de monoartrite a poliartrite destrutiva), pulmões (tosse, dispneia e dor torácica), rins (normalmente, síndrome nefrótica) e sistema nervoso central (alteração do estado de consciência, cefaleias, convulsões generalizadas, alterações da memória e paresias) (71).

O diagnóstico baseia-se na apresentação clínica (5). A biópsia pode ser útil para esclarecer o diagnóstico, quando existem dúvidas (39). Histologicamente, a SS caracteriza-se por um infiltrado inflamatório denso na derme, maioritariamente constituído por neutrófilos maduros, assim como edema da derme papilar, sem evidência de vasculite (5, 10, 66, 71). Podem existir também linfócitos ou histiócitos no infiltrado inflamatório dérmico (10). No mesmo doente, podem coexistir SS, PG e outras dermatoses neutrofílicas (10). Frequentemente, regista-se leucocitose (5, 7, 71) com neutrofilia (10). A par da leucocitose, a taxa de sedimentação dos eritrócitos aumentada constitui um achado laboratorial predominante (71).

Os mecanismos patogénicos não são totalmente conhecidos, mas, pela associação com doenças sistémicas (como a DII), pode estar subjacente uma reação de hipersensibilidade (41). A DII e a SS parecem partilhar mecanismos patogénicos relacionados com a autoinflamação (10, 66). Tal como no EN, pode haver uma resposta imune alterada a antígenos comuns à pele e ao intestino (41). Os mecanismos patogénicos sugeridos incluem hipersensibilidade do tipo III, disfunção de linfócitos-T ou associação com antígenos de histocompatibilidade (2, 36, 72). No diagnóstico diferencial devem incluir-se PG, eritema multiforme, infeções cutâneas e doenças cutâneas malignas (5, 46). Devem também ter-se em conta as restantes patologias a que a SS se pode associar, para além da DII, podendo haver necessidade da sua investigação.

O tratamento de primeira linha consiste em corticosteroides sistémicos (como prednisona, numa dose inicial de 0.5-1 mg/kg, com posterior redução) (10, 36, 39, 66). Na doença localizada, podem utilizar-se esteroides tópicos de elevada potência ou glucocorticoides intralesionais (10, 39, 46). A colchicina e o iodeto de potássio constituem outras opções de primeira linha (39). Em casos resistentes ou recidivantes, deve considerar-se o uso de medicação imunossupressora (36) e de antagonistas do TNF- α (39, 41). A azatioprina esteve implicada no desenvolvimento de SS em alguns doentes com DII (2, 73), o que deve ser tido em conta num doente que desenvolva SS e tenha iniciado este fármaco para o tratamento da DII. Na maioria dos casos, há resolução sem formação de cicatrizes (41, 46), podendo haver recorrência das lesões (5, 41). Uma vez que a SS acompanha a atividade da DII, o tratamento da DII subjacente também é fundamental para o controlo da doença cutânea (5).

Síndrome artrite-dermatose associada ao intestino

A Síndrome artrite-dermatose associada ao intestino, do inglês *Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome (BADAS)* é uma dermatose neutrofílica rara (10), previamente designada “síndrome de *bypass* intestinal”, por ter sido originalmente descoberta em doentes submetidos a cirurgia de *bypass* intestinal para a obesidade (39, 74). Ocorre mais frequentemente dias a anos após cirurgia de *bypass* intestinal(10), mas pode também constituir uma complicação de

outras cirurgias intestinais ou ocorrer em doentes com diverticulite ou apendicite e em doentes com DII (39). As lesões cutâneas características desta síndrome relacionam-se temporalmente com a atividade da DII (39).

Clinicamente, esta síndrome episódica e recorrente caracteriza-se pelo aparecimento de febre e/ou sintomas gripais, a que se seguem mialgias, poliartralgias, artrite, maioritariamente das pequenas articulações periféricas, e ainda manifestações cutâneas características (10, 14, 75). A dor abdominal, a diarreia e a malabsorção também são frequentes na *BADAS* (39, 74, 75). A artrite é episódica, poliarticular, assimétrica, não destrutiva e pode associar-se a tenossinovite (74). As lesões cutâneas primárias são geralmente máculas eritematosas que evoluem rapidamente para vesículo-pústulas e pápulas inflamatórias e regridem, ao longo de cerca de uma semana, sem formação de cicatrizes, ressurgindo após 4 a 6 semanas (14, 39). As lesões cutâneas são descritas como semelhantes às de PG, mas podem mimetizar várias outras patologias, como SS, hidradenite supurativa e paniculite neutrofílica (10). Distribuem-se preferencialmente pelos membros superiores e/ou tronco (74). Nos membros inferiores, podem observar-se lesões semelhantes a EN (39). As lesões podem deixar cicatrizes, se sofrerem escoriação ou sobreinfecção (14).

A histologia revela um infiltrado neutrofílico na derme média (74). As lesões mais antigas podem apresentar um infiltrado neutrofílico dérmico mais denso, originando pústulas, e um infiltrado perivascular, sem alterações de vasculite (14, 74).

A patogénese da *BADAS* permanece por esclarecer (74). Parece resultar da deposição na pele de complexos imunes circulantes, contendo antigénios bacterianos relacionados com o sobrecrecimento bacteriano no intestino, sobrecrecimento esse potenciado por patologias inflamatórias do intestino ou cirurgias intestinais (10, 74, 76). Pela semelhança clínica com várias patologias do espectro das dermatoses neutrofílicas, a inflamação mediada por neutrófilos pode constituir outra hipótese (10).

O tratamento pressupõe o tratamento da DII subjacente e a inibição do sobrecrecimento bacteriano a nível intestinal, utilizando esteroides sistémicos e antibióticos (tetraciclina, metronidazol, ciprofloxacina), embora a resposta aos últimos seja inconsistente (39, 76). Os esteroides constituem a base do tratamento (10). Em casos refratários, podem administrar-se outros agentes imunossuppressores, incluindo azatioprina e ciclosporina, ou agentes anti-TNF- α , que podem ser eficazes no combate das lesões cutâneas e dos sintomas intestinais (10). Embora a eficácia dos antibióticos seja inconsistente (39), estes podem ser usados quando existe sobreinfecção das lesões cutâneas (10).

Pioestomatite vegetante

A Pioestomatite vegetante (PV) é um distúrbio mucocutâneo inflamatório crónico, benigno e raro, que se caracteriza pela presença de pústulas de etiologia desconhecida (17). Apresenta uma correlação forte com a DII e coloca-se a hipótese de que constitua uma variante mucosa de PG pustuloso (74, 77). A PV pode ser observada em qualquer idade, sendo mais prevalente entre os 20 e os 59 anos (2, 78) e em doentes do sexo masculino (2, 17). É muito rara em crianças com DII (79).

A PV ocorre concomitantemente com a DII em aproximadamente 70% dos casos (10). Surge mais frequentemente associada à CU – alguns autores advogam mesmo que representa um marcador específico de CU (17, 78) – embora também se possa associar à DC (17). Habitualmente, acompanha a atividade da DII subjacente (7, 13, 38, 45, 80). As manifestações intestinais geralmente precedem o surgimento de PV na DII (81).

Clinicamente, este distúrbio mucocutâneo ulcerativo caracteriza-se pela presença de múltiplas pústulas estéreis miliares, que se agrupam de forma linear (81). A mucosa apresenta-se eritematosa e espessada, com múltiplas pústulas de cor cinzenta a amarela (algumas confluem formando abscessos) (10, 39, 82), que dão origem a ulcerações hemorrágicas, com base de características vegetantes (10). Com o tempo, ocorre fissuração, a que se associa o aspeto em “pedra da calçada” (10). Pode cursar com dor e sensação de queimadura (10, 39, 83). Os locais mais frequentemente envolvidos na cavidade oral incluem as mucosas gengival, labial e bucal (81, 82). Habitualmente, poupam a língua e o pavimento bucal (39, 82). Pode atingir ainda membranas mucosas nas regiões vaginal, nasal e raramente periocular (39, 82). Ocasionalmente, podem ainda estar presentes febre e linfadenopatias dolorosas associadas (2, 82).

O diagnóstico baseia-se na apresentação clínica, na associação com DII, na eosinofilia periférica (frequente), nas culturas negativas e nas características histológicas (2, 39, 82).

A histologia revela hiperplasia “pseudoepiteliomatosa” com microabscessos intraepiteliais e/ou subepiteliais e espongirose eosinofílica (82, 84). Podem existir acantólise e fendas suprabasais e ainda um infiltrado inflamatório perivascular denso, composto por neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e plasmócitos, na derme (84). Não existem granulomas nas lesões (17).

Os mecanismos patológicos da PV não se encontram esclarecidos, mas a desregulação do sistema imune poderá estar por detrás desta patologia (2, 82). Por vezes, nos doentes com PV, estão também presentes lesões de PG ou de piodermatite vegetante, o que sugere a existência de semelhanças entre as três doenças (77). A PV pode ainda confundir-se com o pênfigo vulgar, pela apresentação vegetante, sendo os testes de imunofluorescência direta e

indireta usados para os distinguir (77, 82). Na PV, a imunofluorescência direta é negativa para depósitos de imunoglobulina (Ig) A, IgG e componente 3 do complemento (C3), o que contribui para o distinguir do pêfigo vulgar (78, 82). A forte associação da PV com a DII e as suas características histológicas sugerem semelhanças entre os mecanismos patogénicos das duas doenças, nomeadamente a nível imunológico (83). Parece haver uma sobre-expressão de citocinas na PV, nomeadamente IL-6, IL-8, e de TNF- α , que, embora não seja específica de PV, pode constituir um alvo terapêutico (83).

Uma vez que a PV tende a mimetizar a atividade da DII, o tratamento da última é essencial para uma resposta sustida (2, 13). Colutórios antissépticos ou esteroides tópicos podem ser utilizados para alívio temporário, mas são frequentemente insuficientes (2, 81). Os esteroides sistémicos em dose elevada são considerados o tratamento de escolha para a PV (38, 46, 78). Frequentemente, há recorrências, especialmente quando se procede à redução dos esteroides sistémicos (38, 82). As terapêuticas alternativas incluem sulfassalazina, dapsona, azatioprina, ciclosporina e tacrolimus tópico (10, 38, 46). Os inibidores do TNF- α também podem constituir uma opção eficaz (2, 14). A colectomia completa é também potencialmente eficaz (2, 14, 38).

Úlceras aftosas orais

As úlceras aftosas orais, de etiologia multifatorial (38), representam o achado da mucosa oral mais comum (13), mas inespecífico (81), nos doentes com DII. Para além da DII, associam-se a outras doenças autoimunes, incluindo as doenças celíaca ou de Behçet, e também estão presentes na população geral (14, 78, 81, 85). São mais comuns na DC do que na CU (6, 10). No estudo realizado em Portugal previamente mencionado, registou-se uma prevalência de úlceras aftosas recorrentes de 0,6% nos 342 doentes com DII estudados (16). Dos 2 doentes afetados, um era do sexo masculino e o outro do sexo feminino, ambos com DC (16). A associação das úlceras aftosas orais com a atividade da DII subjacente não é clara (78). Apesar de a sua presença não se correlacionar com a atividade da DII subjacente, as lesões podem tornar-se mais severas em fases de DII ativa (78, 81). De facto, a atividade aumentada da DII é considerada um fator precipitante para o desenvolvimento de lesões orais (2). Na presença de lesões aftosas, deve levantar-se a suspeita de DII, mesmo que ainda não sejam evidentes sintomas intestinais (2, 17). Uma vez que as lesões orais são comuns nas crianças e podem anteceder o diagnóstico de DII, deve fazer-se uma avaliação cuidadosa sempre que se detetam estas lesões, para se diagnosticar o mais precocemente possível uma potencial DII subjacente (17). Doentes com outras MEI de DII podem apresentar úlceras aftosas orais mais frequentemente (8, 78).

As lesões aftosas dolorosas localizam-se tipicamente na mucosa bucal e labial, língua e orofaringe (80). As ulcerações, únicas ou múltiplas (13), são habitualmente de pouca profundidade, com exsudato fibrinoso central e bordos eritematosos (81). Apresentam forma redonda a oval e base pseudomembranosa amarelada a acinzentada (10). Geralmente, as lesões surgem abruptamente, coincidindo com a recorrência ou exacerbação da doença intestinal (38, 46). Habitualmente, persistem durante 10-14 dias, havendo resolução sem formação de cicatrizes (38). Podem observar-se aftas de tamanho *minor*, menos profundas com diâmetro tipicamente inferior a 10 mm, resolvendo normalmente em 2 semanas, sem deixar sequelas; ou *major*, maiores e mais profundas, podendo persistir durante 4 a 6 semanas, deixando cicatriz (10, 38, 46). Uma forma menos comum de estomatite aftosa recorrente caracteriza-se por úlceras numerosas que se fundem, formando lesões herpetiformes (10, 46). As úlceras interferem com a mastigação, com a deglutição e com a fala (46).

O diagnóstico das úlceras baseia-se na sua apresentação clínica (2, 5). No caso de se tratar de uma úlcera resistente ao tratamento, de grandes dimensões, especialmente em indivíduos fumadores, a biópsia deve ser realizada, para excluir carcinoma de células escamosas oral (2, 13). A histopatologia revela um infiltrado inflamatório misto, constituído por linfócitos, neutrófilos, monócitos e histiócitos (86), na lâmina própria e na submucosa (46).

A etiologia das úlceras aftosas orais é multifatorial (14, 38). Vários défices nutricionais secundários à DII ativa, nomeadamente em ferro, ácido fólico e vitamina B12, predispõem ao seu aparecimento (10, 14, 38). As carências relacionadas com a dieta ou por má absorção de nutrientes essenciais podem causar anemia e deficiências em minerais e vitaminas que estão implicadas na patogénese das úlceras orais, possivelmente pelo seu papel no enfraquecimento do sistema imunitário (86, 87). Também se coloca a hipótese de que as úlceras aftosas relacionadas com a DII constituam uma forma de dermatose neutrofílica, uma vez que apresentam um padrão histopatológico de inflamação mediada por neutrófilos (10). Os complexos imunes parecem estar implicados na patogénese das úlceras aftosas orais, pelos achados de vasculite e de deposição de C3 ao longo da membrana basal, em doentes com úlceras aftosas recorrentes (5, 46). Para além da exacerbação da atividade da DII e dos défices nutricionais, os fatores precipitantes das lesões orais incluem stress, alergias alimentares ou medicamentosas e trauma (2, 13, 88). O diagnóstico diferencial deve incluir infeções virais (vírus herpes *simplex* ou citomegalovírus), vírus da imunodeficiência humana, doença de Behçet e outras vasculites, défices de vitaminas ou minerais e neutropenia no contexto de quimioterapia (5). As úlceras aftosas orais podem também confundir-se com a DC contígua, mas esta apresenta histologia específica de DC (5).

O tratamento das úlceras aftosas nos doentes com DII inclui suplementos nutricionais e medicação tópica ou sistémica (17). Apesar de o tratamento dirigido à DII ou a outra causa subjacente poder conduzir à remissão das úlceras orais, o seu tratamento deve ser orientado para o controlo dos sintomas (38, 46), focando-se no alívio da dor e na aceleração da cicatrização (89). No tratamento sintomático local, utilizam-se anestésicos e corticosteroides tópicos (2). A lidocaína tópica pode ser usada na analgesia (89). Os corticosteroides tópicos, como a triamcilonona, podem reduzir a inflamação, conduzindo a melhoria sintomática (89). O início precoce da terapêutica tópica pode acelerar o processo de cicatrização, mas devem ter-se em consideração os riscos relacionados com o uso prolongado dos corticosteroides tópicos (nomeadamente candidíase), uso esse que também pode resultar numa significativa exposição sistémica a corticosteroides (89). Colutórios antissépticos e pastas com AINEs também constituem opções de tratamento (17). Em casos refratários, podem utilizar-se esteroides sistémicos (10, 81). Os antagonistas do TNF- α podem ser uma opção em casos severos e refratários, pois parecem ter alguma eficácia na indução da remissão das úlceras e na redução da sua recorrência (90). A talidomida é um agente imunomodulador que parece ter efeito no tratamento das úlceras aftosas recorrentes devido às suas propriedades anti-TNF- α (previne a síntese de TNF- α endógeno) ou pela sua ação na resposta imunitária Th1/Th2 e/ou pelas suas propriedades antiangiogénicas (91). Este fármaco pode constituir uma opção quando as lesões orais são numerosas e muito dolorosas (17, 38). Raramente, no caso de sobreinfecção bacteriana, os antibióticos tópicos podem ser necessários (42).

Poliartrite nodosa cutânea

A Poliartrite nodosa cutânea (PANc) é uma manifestação cutânea de DII rara (14). É uma vasculite de artérias de pequeno e médio calibre, de evolução crónica, recorrente e benigna (2, 10, 14, 67, 92). Aproximadamente 10% dos casos de PANc associam-se a DII (10, 13, 14). Por vezes, a PANc pode surgir antes das manifestações e do diagnóstico de DII (13, 14). A doença tem uma evolução independente da DII, não paralelizando os sintomas gastrointestinais (2, 13, 14).

Ao contrário da poliartrite nodosa com envolvimento sistémico, que geralmente envolve as vísceras, a PANc restringe-se ao tecido celular subcutâneo e à derme reticular (13, 14). Clinicamente, caracteriza-se por nódulos cutâneos dolorosos, eritema e livedo reticular (67), que se localizam preferencialmente na porção distal dos membros inferiores, junto dos maléolos, podendo apresentar extensão proximal para as coxas, nádegas, braços ou mãos (92). A cor das lesões nodulares, únicas ou múltiplas (10), varia de rosa a vermelho-violáceo (92). A PANc pode mimetizar o EN, o PG e a DC metastática (2, 14). Pode ocorrer ulceração (67, 92, 93), necrose cutânea e até autoamputação (93). Pode ainda haver envolvimento extracutâneo de estruturas adjacentes (músculos, nervos e articulações), que se manifesta

por mialgias, neuropatia periférica e artralguas, por vezes acompanhadas de febre e mal-estar (92, 93). O prognóstico é habitualmente melhor do que o da poliartrite nodosa com envolvimento visceral, mas as lesões podem ser persistentes ou recorrentes e causar grande desconforto (92).

Os achados clínicos e histopatológicos confirmam o diagnóstico (67). A PANc distingue-se da poliartrite nodosa sistémica pela exclusão de alterações viscerais e pelo melhor prognóstico (92). Distingue-se do PG, do EN e da DC metastática pela histologia, que revela panarterite, com um infiltrado perivascular localizado, sem atividade infamatória nos tecidos adjacentes (2, 14). É essencial que a biópsia contenha uma amostra adequada e suficiente da lesão (93). Quando existe ulceração, deve ser feita uma biópsia incisional profunda do bordo da úlcera, para que se obtenham quantidades adequadas de tecidos subcutâneo, central da úlcera e normal (93). Inicialmente, as lesões apresentam um padrão típico de vasculite leucocitoclástica (10, 92, 93). Nas fases mais avançadas da evolução da doença, o infiltrado é composto maioritariamente por linfócitos e histiócitos (10, 92, 93). Quando a PANc coexiste com DII, a histologia pode revelar características granulomatosas que evocam a DC clássica (10, 14).

A patogénese da PANc não é ainda clara, mas esta poderá ser encarada como uma doença provavelmente mediada por complexos imunes (14, 93). A imunofluorescência direta revela frequentemente depósitos de IgM e C3 nas paredes das artérias afetadas (14, 93), o que sustenta esta hipótese.

O tratamento tem como objetivos o controlo da inflamação e o tratamento de qualquer patologia sistémica ou infeção associadas (67). Habitualmente, consiste em corticosteroides sistémicos em baixa dose e em AINEs (2, 13, 14, 93). A administração de corticosteroides sistémicos em dose baixa a moderada durante 3 a 6 meses pode induzir a remissão de uma agudização da PANc (67). Em casos ligeiros, podem utilizar-se AINEs, como os salicilatos, isolados ou em combinação com prednisona (67). Pode considerar-se a utilização de metotrexato em dose baixa semanal em casos resistentes a corticosteroides (10, 92). Em doentes com infeções bacterianas associadas, o tratamento de longo curso com antibióticos pode ser eficaz (67). Apesar de a PANc ter uma evolução independente da DII, pode haver melhorias de ambas as doenças após tratamento com esteroides, agentes imunossuppressores, aminossalicilatos ou cirurgia (67, 94).

3. Patologias Cutâneas Associadas a DII

As manifestações cutâneas associadas a DII (sintetizadas na Tabela 3) são patologias frequentemente observadas no contexto da DII, mas não apresentam os mesmos mecanismos patogénicos nem as mesmas características histológicas da doença intestinal

subjacente (2, 5). Estas patologias partilham provavelmente fatores de risco com a DII, como estado de inflamação crónica e ligação de *HLA (human leukocyte antigen, do inglês)* (2, 5, 10). Estas manifestações incluem hidradenite supurativa, flebite, eritema multiforme, urticária, líquen plano, amiloidose secundária e várias patologias autoimunes, incluindo psoríase, vitiligo, epidermólise bolhosa adquirida e penfigoide bolhoso (39). No estudo realizado em Portugal previamente referido, registou-se uma prevalência de patologias cutâneas associadas a DII de 10,5%, tendo sido detetadas em 36 dos 342 doentes com DII (16). Contudo, salienta-se que neste estudo as lesões induzidas por agentes anti-TNF foram incluídas nesta categoria, enquanto no presente trabalho estas se incluem na categoria das manifestações cutâneas secundárias ao tratamento da DII. No mesmo estudo, as patologias cutâneas associadas apresentaram maior prevalência em doentes do sexo feminino e com doença inativa (16). Nos doentes com CU, estas manifestações foram mais prevalentes naqueles com colite extensa (16).

Psoríase

A psoríase é a patologia cutânea associada a DII mais frequente (28). Ocorre em 7 a 11% dos doentes com DII, sendo a incidência na população geral de 1 a 2% (10, 28, 39). Associa-se mais frequentemente a DC do que a CU (6, 10, 39). Não existe associação entre a evolução da psoríase e a atividade da DII (10). Quando a DC e a psoríase coexistem, a psoríase habitualmente surge previamente às manifestações da DC (10). No estudo realizado em Portugal já mencionado, foi documentada psoríase em 24 (7%) dos 342 doentes com DII (16). Foi mais frequente em doentes do sexo feminino e detetou-se em mais doentes com DC (17 doentes) do que com CU (7 doentes) (16). Todos os doentes com CU e psoríase apresentavam colite extensa (16). É no entanto de salientar que, neste estudo, 7 dos 24 doentes que desenvolveram psoríase se encontravam medicados com agentes anti-TNF (16). Desta forma, nestes 7 doentes a psoríase poderia constituir uma reação adversa ao tratamento e não uma dermatose associada à DII, de acordo com a classificação utilizada no presente trabalho. Nos doentes com psoríase e DII, regista-se uma incidência maior de outras doenças autoimunes, como tiroidite, hepatite e diabetes, quando comparados com doentes com psoríase isolada (95).

Clinicamente, a psoríase, doença papuloescamosa inflamatória crónica (10), caracteriza-se mais tipicamente pela presença de placas eritematodescamativas, ocasionalmente pruriginosas, com descamação prateada/esbranquiçada (2, 39). As lesões localizam-se habitualmente nos cotovelos, joelhos e tronco, embora possam surgir em qualquer parte do corpo (39). No estudo realizado em Portugal previamente referido, dos 17 doentes que desenvolveram psoríase sem se encontrarem medicados com agentes anti-TNF, 15

apresentavam lesões com características clínicas típicas e apenas 2 apresentavam envolvimento predominante do couro cabeludo e/ou palmoplantar (16).

A associação da psoríase à DII sugere a existência de uma associação genética entre as duas patologias (10). Foram identificados marcadores genéticos associados à psoríase e à DC em *loci* dos cromossomas 3, 4, 6 e 16 (10, 28, 39). Parece também existir sobreposição de *loci* entre a DC, a CU, a psoríase, a espondilite anquilosante e a colangite esclerosante primária (10, 96). As duas doenças inflamatórias crônicas (DII e psoríase) apresentam também algumas características patogénicas em comum. Ambas são mediadas por uma ativação anormal dos linfócitos Th1, que produzem várias citocinas, incluindo o TNF- α (10). Por este motivo, no tratamento destas doenças são utilizados fármacos que têm como alvo os linfócitos T e as citocinas Th1, como é o caso dos agentes anti-TNF- α (10). As células Th17 também parecem desempenhar um papel importante na patogénese da psoríase e da DII (10, 97). A associação das duas doenças parece, assim, resultar da predisposição genética para determinados padrões de resposta imunitária e de vias inflamatórias em comum (95).

No tratamento da psoríase ligeira, utilizam-se classicamente corticosteroides tópicos e análogos da vitamina D, bem como alguns agentes queratolíticos, como é o caso do ácido salicílico (10). No caso de doença severa, o tratamento pode passar por retinoides sistémicos, metotrexato, ciclosporina e ainda fármacos imunomoduladores como os agentes anti-TNF- α (10) (entre outros, nomeadamente anti-IL12/23 e anti-IL17).

Epidermólise bolhosa adquirida

A epidermólise bolhosa adquirida (EBA) é uma doença autoimune bolhosa, rara e crónica, da pele e membranas mucosas (14, 98). Não apresenta predileção por nenhum género em particular (98). Pode associar-se a DII, mais frequentemente a DC (10, 14, 39, 98), que ocorre em cerca de 30% dos doentes com EBA (98, 99). O surgimento dos sintomas gastrointestinais geralmente precede ou surge simultaneamente ao aparecimento da EBA, embora mais raramente a doença cutânea possa anteceder o diagnóstico de DII, especialmente quando existem sintomas gastrointestinais ligeiros que são negligenciados ou incorretamente diagnosticados (2, 10, 98). A EBA pode coexistir com outras doenças sistémicas, como artrite reumatoide, diabetes mellitus e psoríase (98, 99).

A EBA pode ter uma apresentação não inflamatória, cursando como uma doença mecano-bolhosa (99), semelhante à epidermólise bolhosa distrófica, manifestando-se pela formação de bolhas subepidérmicas e cicatrizes, sobretudo em superfícies suscetíveis a trauma, como o dorso das mãos, os cotovelos, os joelhos e os dedos dos pés (10, 99). As membranas mucosas são também frequentemente atingidas, nomeadamente a mucosa oral, que pode apresentar bolhas e erosões (10, 99). As vesículas ou bolhas tensas que caracterizam a EBA

dão lugar a erosões, posteriormente (10). As bolhas podem ser hemorrágicas e, habitualmente, levam ao desenvolvimento de cicatrizes e milia (10). Normalmente, a pele envolvente não apresenta sinais inflamatórios nem cicatrizes (99). Ocasionalmente, nas formas inflamatórias de EBA, podem estar presentes sinais inflamatórios, nomeadamente eritema, placas de urticária e prurido (10), sendo particularmente importante o diagnóstico diferencial com penfigoide bolhoso.

O diagnóstico carece de confirmação por estudos de imunopatologia (10) e histologia. A imunofluorescência direta da pele perilesional revela depósitos de IgG, ou raramente IgA, e/ou de C3 na junção dermoepidérmica (10). A imunofluorescência indireta na pele submetida à técnica de *salt split* revela IgG, ou raramente IgA, e/ou C3 na base da bolha (10, 99), o que pode ser importante na sua distinção com o penfigoide bolhoso (99).

A EBA caracteriza-se pela presença de autoanticorpos IgG contra o colagénio tipo VII da junção dermoepidérmica (2, 10, 39, 98). A ligação dos autoanticorpos ao colagénio tipo VII precipita uma reação inflamatória que culmina com a lesão epitelial e formação de bolhas (10). O colagénio tipo VII também é expresso na membrana basal do epitélio intestinal (14) e também se podem encontrar autoanticorpos contra este tipo de colagénio em doentes com DC e CU, sobretudo nos primeiros (39, 98, 100). Uma vez que o processo subjacente à EBA envolve a membrana basal do trato gastrointestinal, o facto da EBA surgir mais frequentemente associada à DC parece compatível com o facto de esta atingir toda a parede do trato gastrointestinal, incluindo a membrana basal, enquanto a CU afeta exclusivamente a mucosa (14). A inflamação intestinal crónica nos indivíduos com DII parece predispor ao desenvolvimento de autoanticorpos contra o colagénio tipo VII no intestino, que por sua vez atacam a junção dermoepidérmica da pele, resultando nas lesões características da EBA (10, 39, 100).

O tratamento da EBA pode ser difícil e consiste em agentes imunossupressores e anti-inflamatórios, incluindo corticosteroides sistémicos, ciclosporina, colchicina, fotoquimioterapia extracorpórea, imunoglobulina intravenosa, dapsona, micofenolato de mofetil, azatioprina e rituximab (10, 67). Na maioria dos casos, a EBA é, infelizmente, reconhecidamente refratária ao tratamento com elevadas doses de corticosteroides e agentes poupadores dos mesmos, a que crescem os riscos associados à terapêutica prolongada com corticosteroides (67, 101).

4. Manifestações Cutâneas Secundárias ao Tratamento

As manifestações cutâneas secundárias ao tratamento da DII consistem em reações adversas ao tratamento da DII, mediadas pelo sistema imunitário (5). A maioria dos fármacos utilizados no tratamento da DII pode associar-se a efeitos secundários. Os efeitos secundários cutâneos associados a agentes imunomoduladores e anti-TNF incluem infeção, malignidade, reações

alérgicas e inflamação paradoxal (36). A 6-mercaptopurina e o metotrexato, empregues para a manutenção da remissão da DII e para a prevenção da imunogenicidade a agentes biológicos (2), associam-se a alguns efeitos secundários cutâneos; a 6-mercaptopurina associa-se a alopecia, *rash* cutâneo, Síndrome de Sweet e neoplasias cutâneas; o metotrexato associa-se a ulcerações orais e cutâneas, alopecia ligeira, eritema acral, necrose epidérmica e vasculite (2). O recurso a tratamento biológico ou a anticorpos monoclonais para indução e manutenção da remissão da DII ativa é cada vez mais frequente, especialmente na DII moderada a severa (2). Os agentes anti-TNF podem induzir xerose, eczema, dermatite psoriasiforme, psoríase, pustulose palmoplantar, infeções, neoplasias cutâneas e alopecia, entre outros (2, 102). Num estudo observacional retrospectivo desenvolvido por Andrade *et al.*, registaram-se complicações dermatológicas em quase um terço dos 732 doentes tratados com agentes anti-TNF (103). No mesmo estudo, as infeções constituíram a complicação dermatológica mais comum em doentes sob terapêutica anti-TNF, mas as lesões psoriasiformes paradoxais foram a principal causa para a descontinuação definitiva do tratamento com estes agentes (103). Neste trabalho, dar-se-á destaque às manifestações cutâneas paradoxais induzidas pelos agentes anti-TNF, sintetizadas na Tabela 4.

Manifestações cutâneas paradoxais induzidas por agentes anti-TNF

As manifestações cutâneas induzidas por agentes anti-TNF são cada vez mais frequentes (104). As reações cutâneas paradoxais constituem reações de natureza inflamatória causadas ou exacerbadas por agentes - neste caso, inibidores do TNF- que deveriam ter uma ação contrária ao seu desenvolvimento. A inflamação paradoxal induzida pelos agentes anti-TNF pode também manifestar-se noutros órgãos, na forma de artrite, hepatite, ou mesmo na forma de doença sistémica, como lúpus ou vasculite (5). Na pele, a inflamação paradoxal origina erupções cutâneas eczematiformes ou psoriasiformes, sendo as últimas consideradas o protótipo das manifestações cutâneas paradoxais, uma vez que os agentes anti-TNF- α são também usados no tratamento da psoríase moderada a severa (104). A xerose também surge frequentemente. As erupções cutâneas decorrentes do tratamento com agentes anti-TNF- α podem também surgir quando estes fármacos são utilizados no tratamento de outras patologias inflamatórias, para além da DII, como a artrite reumatoide ou mesmo a psoríase (104). A incidência das lesões cutâneas paradoxais em doentes com DII tratados com agentes anti-TNF- α varia de 5 a 10% (104). O desenvolvimento destas lesões não parece relacionar-se com a idade dos doentes nem com a duração do tratamento (36). Um estudo retrospectivo acerca das características clínicas, fatores de risco e prognóstico da doença cutânea em doentes com DII com lesões psoriáticas e eczematosas decorrentes do tratamento com agentes anti-TNF, desenvolvido por Rahier *et al.*, demonstrou que a ocorrência de lesões cutâneas se observa com diferentes tipos de agentes anti-TNF, não apresenta associação

com a atividade da DII e é mais frequente em doentes do sexo feminino e em doentes com história pessoal ou familiar de doenças inflamatórias cutâneas (105). Num *cohort* retrospectivo desenvolvido por Cleynen *et al.* (106), o eczema psoriasiforme constituiu a lesão cutânea mais frequentemente reportada, em 30,6% dos doentes, e o eczema observou-se em 23,5% dos doentes; já a psoríase clássica foi descrita em apenas 3,8% dos doentes com DII submetidos a tratamento com anti-TNF (106); a xerose foi descrita em mais de 40% dos doentes com outra lesão cutânea predominante (2, 106). No estudo desenvolvido por Andrade *et al.*, o género feminino, o tabagismo atual ou a história de hábitos tabágicos e o tratamento com adalimumab, quando comparado com infliximab, foram considerados os principais preditores para o desenvolvimento de lesões psoriasiformes, associando-se de forma independente a um maior risco para o seu desenvolvimento (103).

Clinicamente, as lesões eczematiformes consistem em manchas ou placas eritematosas, pruriginosas, descamativas e mal definidas, com vesiculação ocasional ou lesões mais descamativas, que habitualmente se desenvolvem em zonas tipicamente comprometidas na dermatite atópica, associando-se a xerose (2, 104). As lesões psoriasiformes consistem em placas eritematodescamativas, semelhantes a lesões psoriáticas (2, 104) como as que ocorrem na forma vulgar da doença. Podem ainda ser observadas pústulas e, eventualmente, envolvimento das unhas (5, 104). As lesões psoriasiformes localizam-se habitualmente no couro cabeludo e regiões de flexura, mimetizando a psoríase inversa, mas também podem surgir na face e no tronco (2). A sobreinfecção bacteriana é uma complicação frequente quer do eczema quer do eczema psoriasiforme, podendo levar ao desenvolvimento de crostas melicéricas (2).

O diagnóstico baseia-se na avaliação das características das lesões cutâneas e da relação do seu surgimento com a introdução de um agente anti-TNF, do desaparecimento das lesões com a cessação da medicação e do seu ressurgimento com a reintrodução da mesma (5). No caso das lesões eczematiformes, a histologia revela espongiose, excitose e infiltrado perivascular na derme, o que as distingue da psoríase vulgar (2). No caso do eczema psoriasiforme, a distinção da psoríase clássica pode ser difícil, mas a ausência de demarcação nítida e de descamação de tom prateado, o facto de poupar as superfícies extensoras das extremidades, a ocorrência de sobreinfecção frequente e a resposta rápida a corticosteroides favorecem o diagnóstico de eczema psoriasiforme (2, 5, 102). Em casos dúbios, pode recorrer-se ao exame histopatológico, que revela características mais sugestivas de eczema (2, 102), com maior frequência de espongiose.

A patogénese não é ainda muito clara. É possível que exista uma predisposição genética que promove o aparecimento de respostas paradoxais a biológicos (104). O bloqueio completo do

TNF- α pode influenciar a homeostase da pele normal, afetando o equilíbrio entre as citocinas inflamatórias e reguladoras e as células (104). A via do interferão- α (IFN- α) parece estar envolvida na patogênese da inflamação paradoxal na pele (104). A inibição do TNF- α parece favorecer a sobreprodução de IFN- α , que poderá induzir mecanismos autoimunes e um excesso de resposta imunitária e inflamação, predispondo ao aparecimento de lesões psoriáticas (39, 104). Os restantes mecanismos patogénicos propostos consistem na expansão de células T patogénicas em tecidos periféricos (nódulos linfáticos), na expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias na pele, na depuração inadequada de componentes do sistema imune, que gera um desequilíbrio de citocinas, e na sobreinfecção de lesões inflamatórias por *Staphylococcus* e *Streptococcus* (5, 104).

Normalmente, as lesões respondem favoravelmente a tratamento dermatológico adequado, pelo que habitualmente é possível manter o tratamento com o agente anti-TNF (36, 102). Assim, é recomendado que todos os casos sejam abordados em colaboração com um dermatologista (36). Para o controlo das lesões psoriasiformes e eczematiformes, o tratamento tópico resulta em remissão parcial ou total em quase 50% dos doentes (36). As opções incluem corticosteroides, queratolíticos (ácido salicílico, ureia), análogos da vitamina D e tratamento com radiação ultravioleta (36). Deve ainda ser recomendado tratamento preventivo da xerose cutânea, que inclui a evicção de produtos de higiene desidratantes e de banhos frequentes ou excessivamente quentes e a utilização diária de emolientes (2, 106). Quando existe sobreinfecção bacteriana, as opções incluem a combinação de corticosteroide com um antibiótico e/ou a administração de antibióticos orais (102). Quando as lesões cutâneas são severas e resistentes ao tratamento adequado, pode mesmo ser necessário suspender a terapêutica com agentes anti-TNF (2, 5). Uma vez que as reações adversas resultam da inibição da função do TNF na pele e que qualquer agente da classe dos anti-TNF tem este efeito, a substituição de um agente anti-TNF por outro da mesma classe não é uma estratégia eficaz (2). Aliás, a troca por outro agente da mesma classe pode resultar no desenvolvimento de lesões recorrentes (36). No entanto, a substituição por um agente biológico de outra classe poderá ser uma opção (2). No caso de lesões paradoxais severas e recorrentes, o ustekinumab pode ser útil (5, 36), embora possa desencadear o desenvolvimento de psoríase pustulosa (36, 107).

Conclusão

A DII, apesar da designação, deve ser encarada como uma doença sistémica, pela frequência com que cursa com MEI, em localizações distintas do sistema gastrointestinal, muitas vezes em locais até distantes.

As manifestações cutâneas de DII fazem parte da categoria das MEI e, pela sua frequência e diversidade na apresentação clínica, não devem ser negligenciadas. O seu espectro varia desde lesões de gravidade baixa a moderada a lesões severas e que podem mesmo ter um maior impacto na saúde e qualidade de vida dos doentes do que a doença intestinal subjacente. Por este motivo, deve promover-se o diagnóstico precoce deste tipo de manifestações, para que o tratamento adequado seja iniciado o mais rapidamente possível e, assim, se consiga diminuir o impacto destas manifestações na qualidade de vida dos doentes.

É ainda importante avaliar a associação do surgimento e intensidade das diferentes manifestações com a atividade da doença a nível intestinal e com as suas agudizações/surtos, uma vez que esta pode influenciar a escolha do tratamento a administrar. Para além disso, algumas manifestações cutâneas podem mesmo surgir antes de qualquer manifestação da DII subjacente. Desta forma, a deteção de uma destas manifestações cutâneas deve evocar uma possível doença intestinal subjacente e motivar o seu despiste.

Por fim, é importante estar ciente da crescente incidência de manifestações cutâneas secundárias ao tratamento da DII, nomeadamente as manifestações paradoxais induzidas pelos agentes anti-TNF, que são cada vez mais utilizados no tratamento da DII, assim como no tratamento de outras manifestações cutâneas da doença.

Tabelas

Tabela 1 – Manifestações Cutâneas Específicas			
Manifestação Cutânea	Lesões Cutâneas	Mecanismos Patogénicos	Tratamento
DC perianal	Fissuras, fístulas, abscessos, úlceras (5) Região perianal	Extensão da DII subjacente na região perianal (2, 14)	Antibióticos, azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus, infliximab (5, 10)
DC oral	Mucosa oral em “pedras da calçada”, ulcerações lineares profundas, edema dos lábios, bochechas e face, fissuras dos lábios e da língua, mucogengivite (17)	Extensão da DII na cavidade oral (2, 14)	Tópico: esteroides, tacrolimus, colutórios com ácido 5-aminossalicílico, anestésicos, pastas com AINEs, colutórios antissépticos (17) Sistémico: esteroides, imunomoduladores, anti-TNF (10, 18, 19)
DC metastática	Placas eritematosas, nódulos subcutâneos, ulcerações, abscessos, fístulas Extremidades, regiões intertriginosas (5, 10, 14)	Extensão da DII subjacente em locais distantes do sistema gastrointestinal (14)	Corticosteroides tópicos e sistémicos Antibióticos, imunossuppressores, anti-TNF (5, 10, 25-27)
AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides, DC – Doença de Crohn, DII – Doença inflamatória intestinal, TNF – <i>tumor necrosis factor</i> .			

Tabela 2 – Manifestações Cutâneas Reativas (Continua na página seguinte)			
Manifestação Cutânea	Lesões Cutâneas	Mecanismos Patogénicos	Tratamento
Eritema Nodoso	Nódulos subcutâneos eritematosos ou eritematovioláceos, bilaterais e simétricos, dolorosos Região pré-tibial (36, 38)	Antígenos partilhados pelas bactérias intestinais e pele (39, 41)/ Hipersensibilidade do tipo IV (5, 45)	Suporte: elevação dos membros, meias de compressão, repouso, analgésicos, iodeto de potássio (5, 7, 46) Corticosteroides sistémicos (5, 36, 48) Imunossuppressores, anti-TNF (2, 36)
Pioderma Gangrenoso	Pápulas/pústulas que originam úlceras escavadas dolorosas com material purulento estéril, bordos violáceos descolados, limites bem definidos, base necrótica Superfícies extensoras dos membros inferiores, locais adjacentes a estomas (7, 10, 36, 56)	Interação entre inflamação sistémica, disfunção de neutrófilos, patergia e fatores genéticos (57)	Local: corticosteroides, tacrolimus, cromoglicato de sódio, cuidado de pensos (5, 7, 10, 14) Sistémico: corticosteroides, ciclosporina (2, 10, 36, 67, 68); antimicrobianos, imunossuppressores, anti-TNF (2, 7, 10, 67)
Síndrome de Sweet	Pápulas ou nódulos, eritematosos a violáceos e dolorosos, ou placas coalescentes (10, 70, 71) Face, pescoço, tronco, membros superiores e inferiores, dorso das mãos (5, 7, 10, 71)	Hipersensibilidade do tipo III/ Disfunção de linfócitos-T/ Associação com antígenos de histocompatibilidade (2, 36, 72)	Esteroides tópicos/intralesionais ou sistémicos (10, 36, 39, 46, 66) Colchicina, iodeto de potássio (39) Imunossuppressores, anti-TNF (36, 39, 41)

Tabela 2 (Continuação)			
BADAS	Máculas eritematosas que evoluem rapidamente para vesículo-pústulas e pápulas inflamatórias (14, 39) Membros superiores, tronco (74)	Deposição na pele de complexos imunes circulantes, contendo antígenos bacterianos relacionados com o sobrecrescimento bacteriano no intestino/ Inflamação mediada por neutrófilos (10, 74, 76)	Esteroides sistêmicos Azatioprina, ciclosporina, anti-TNF (10)
Pioestomatite vegetante	Múltiplas pústulas estéreis miliares (81), mucosa eritematosa e espessada, ulcerações hemorrágicas, base de características vegetantes (10, 39, 82) Mucosas gengival, labial e bucal (81, 82)	Desregulação do sistema imune (2, 82)	Colutórios antissépticos, esteroides tópicos (2, 81) Esteroides sistêmicos (38, 46, 78) Agentes poupadores de esteroides, anti-TNF (2, 14)
Úlceras aftosas orais	Ulcerações dolorosas de forma redonda a oval, bordos eritematosos, base pseudomembranosa (10) Mucosa bucal e labial, língua, orofaringe (80)	Défices nutricionais/ Dermatose neutrofílica (10, 14, 38)/ Complexos imunes (5, 46)	Local: anestésicos e corticosteroides (2), colutórios antissépticos, pastas com AINEs (17) Sistêmico: esteroides (10, 81), anti-TNF (90), talidomida (17, 38)
PANc	Nódulos cutâneos dolorosos, eritema e livedo reticular (67) Porção distal dos membros inferiores (92)	Provavelmente mediada por complexos imunes (14, 93)	Corticosteroides sistêmicos, AINEs (2, 13, 14, 93) Metotrexato (10, 92)
AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides, BADAS – <i>bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome</i> , PANc – Poliartrite nodosa cutânea, TNF – <i>tumor necrosis factor</i> .			

Tabela 3 – Patologias Cutâneas Associadas			
Manifestação Cutânea	Lesões Cutâneas	Mecanismos Patogénicos	Tratamento
Psoríase	Placas eritematodescamativas, com descamação prateada/esbranquiçada Cotovelos, joelhos e tronco (2, 39)	Associação genética e vias inflamatórias em comum com a DII (10, 95)	Corticosteroides tópicos, análogos da vitamina D, queratolíticos Retinoides sistémicos, metotrexato, ciclosporina, imunomoduladores (como os anti-TNF) (10)
EBA	Vesículas ou bolhas subepidérmicas tensas, erosões, cicatrizes Dorso das mãos, cotovelos, joelhos, dedos dos pés, mucosa oral (10, 99)	Autoanticorpos IgG contra o colagénio tipo VII/ Inflamação intestinal crónica (2, 10, 39, 98, 100)	Corticosteroides sistémicos, ciclosporina, colchicina, fotoquimioterapia extracorpórea, imunoglobulina intravenosa, dapsona, micofenolato de mofetil, azatioprina, rituximab (10, 67)
DII – Doença inflamatória intestinal, EBA – Epidermólise bolhosa adquirida, IgG – Imunoglobulina G, TNF – <i>tumor necrosis factor</i> .			

Tabela 4 - Manifestações Cutâneas Secundárias ao Tratamento			
Manifestação Cutânea	Lesões Cutâneas	Mecanismos Patogénicos	Tratamento
Manifestações cutâneas paradoxais induzidas por anti-TNF	<p>Lesões eczematiformes: manchas ou placas eritematosas, pruriginosas, descamativas e mal definidas; localização típica de eczema</p> <p>Lesões psoriasiformes: placas eritematodescamativas; couro cabeludo e regiões de flexura</p> <p>Xerose cutânea (2, 104)</p>	<p>Predisposição genética/ Aumento de expressão de citocinas pró-inflamatórias/ Sobreprodução de IFN-α/ Expansão de células T patogénicas em tecidos periféricos/ Depuração inadequada de componentes do sistema imune/ Sobreinfecção de lesões inflamatórias</p> <p>(5, 39, 104)</p>	<p>Tópico: corticosteroides, queratolíticos, análogos da vitamina D, radiação ultravioleta, emolientes</p> <p>Suspensão do anti-TNF</p> <p>Substituição por ustekinumab (2, 5, 36)</p>
IFN- α – Interferão- α , TNF – <i>tumor necrosis factor</i> .			

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Doutora Maria Inês Coutinho, e ao meu coorientador, Professor Doutor Américo Figueiredo, assim como aos meus familiares e amigos, pelo seu contributo, disponibilidade e compreensão ao longo da realização deste trabalho.

Referências

1. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory Bowel Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

2. Ungureanu L, Cosgarea R, Alexandru Badea M, Florentina Vasilovici A, Cosgarea I, Corina Şenilă S. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(1):31-7.

3. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):21-46.

4. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(4):307-17.

5. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):413-27.

6. 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.

7. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982-92.

8. Trikudanathan G, Venkatesh PG, Navaneethan U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs.* 2012;72(18):2333-49.

9. Brown SR, Coviello LC. Extraintestinal Manifestations Associated with Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am.* 2015;95(6):1245-59, vii.

10. Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, Crosti C, Cugno M. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(1):213-27.

11. Chams S, Badran R, Sayegh SE, Chams N, Shams A, Hajj Hussein I. Inflammatory bowel disease: Looking beyond the tract. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2019;33:2058738419866567.

12. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1794-800.

13. Hagen JW, Swoger JM, Grandinetti LM. Cutaneous Manifestations of Crohn Disease. *Dermatol Clin*. 2015;33(3):417-31.
14. Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland CR, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(2):211.e1-33; quiz 44-6.
15. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(46):7227-36.
16. Vide J, Osório F, Costa-Silva M, Lopes S, Azevedo F, Camila Dias C, et al. Cutaneous Morbidity Among Inflammatory Bowel Disease Patients: A Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2018;12(4):442-51.
17. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5655-67.
18. Quezada S, Turner PL, Alexiev B, Daly B, Cross R. Severe refractory orofacial Crohn's disease: report of a case. *Dig Dis Sci*. 2009;54(10):2290-5.
19. Staines KS, Green R, Felix DH. The management of fistulizing oral Crohn's disease with infliximab. *J Oral Pathol Med*. 2007;36(7):444-6.
20. Kurtzman DJ, Jones T, Lian F, Peng LS. Metastatic Crohn's disease: a review and approach to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):804-13.
21. Bender-Heine A, Grantham JT, Zaslau S, Jansen R. Metastatic Crohn disease: a review of dermatologic manifestations and treatment. *Cutis*. 2017;99(6):E33-E40.
22. Aberumand B, Howard J. Metastatic Crohn's Disease: An Approach to an Uncommon but Important Cutaneous Disorder. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8192150.
23. Hawryluk EB, Izikson L, English JC. Non-infectious granulomatous diseases of the skin and their associated systemic diseases: an evidence-based update to important clinical questions. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(3):171-81.
24. Lebwohl M, Fleischmajer R, Janowitz H, Present D, Prioleau PG. Metastatic Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10(1):33-8.
25. Guest GD, Fink RL. Metastatic Crohn's disease: case report of an unusual variant and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(12):1764-6.
26. Hoffmann RM, Krus W. Rare extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(2):140-7.
27. Konrad A, Seibold F. Response of cutaneous Crohn's disease to infliximab and methotrexate. *Dig Liver Dis*. 2003;35(5):351-6.
28. Rahvar M, Kerstetter J. Cutaneous manifestation of gastrointestinal disease. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(Suppl 1):S44-54.
29. Chowaniec M, Starba A, Wiland P. Erythema nodosum - review of the literature. *Reumatologia*. 2016;54(2):79-82.

30. Brenner EJ, Long MD. Diagnosis and treatment of dermatologic diseases in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019.
31. Leung AKC, Leong KF, Lam JM. Erythema nodosum. *World J Pediatr*. 2018;14(6):548-54.
32. Blake T, Manahan M, Rodins K. Erythema nodosum - a review of an uncommon panniculitis. *Dermatol Online J*. 2014;20(4):22376.
33. Ozbacivan O, Akarsu S, Avci C, Inci BB, Fetil E. Examination of the Microbial Spectrum in the Etiology of Erythema Nodosum: A Retrospective Descriptive Study. *Journal of Immunology Research*. 2017;2017:8139591.
34. Xu X, Liang G, Duan M, Zhang L. Acute myeloid leukemia presenting as erythema nodosum: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8666.
35. Acosta KA, Haver MC, Kelly B. Etiology and therapeutic management of erythema nodosum during pregnancy: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(3):215-22.
36. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54.
37. Freeman HJ. Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(10):603-6.
38. Chavez-Álvarez S, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. [Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease]. *Gac Med Mex*. 2016;152(5):622-30.
39. Huang BL, Chandra S, Shih DQ. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Front Physiol*. 2012;3:13.
40. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, Straumann A, Biedermann L, Zeitz J, et al. Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Presentation, and Anti-TNF Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):200-6.
41. Hindryckx P, Novak G, Costanzo A, Danese S. Disease-related and drug-induced skin manifestations in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(3):203-14.
42. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(4):235-41.
43. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgraduate medical journal*. 2005;81(959):580-5.
44. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology* 2012.
45. Garber A, Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(7):31.
46. Timani S, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol*. 2008;26(3):265-73.

47. Annese V. A Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Saudi J Med Med Sci.* 2019;7(2):66-73.
48. Lakatos PL, Lakatos L, Kiss LS, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer A, Vavricka S. Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2012;86 Suppl 1:28-35.
49. Vavricka SR, Gubler M, Gantenbein C, Spoerri M, Froehlich F, Seibold F, et al. Anti-TNF Treatment for Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in the Swiss IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(7):1174-81.
50. Vavricka SR, Scharl M, Gubler M, Rogler G. Biologics for extraintestinal manifestations of IBD. *Curr Drug Targets.* 2014;15(11):1064-73.
51. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W, Robinson AM, Kron M, Camez A, et al. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(1):1-9.
52. Vallini V, Andreini R, Bonadio A. Pyoderma Gangrenosum: A Current Problem as Much as an Unknown One. *Int J Low Extrem Wounds.* 2017;16(3):191-201.
53. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol.* 2011;17(22):2702-7.
54. 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.
55. Agarwal A, Andrews JM. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(6):563-72.
56. Wollina U. Pyoderma gangrenosum--a systemic disease? *Clin Dermatol.* 2015;33(5):527-30.
57. Plumptre I, Knabel D, Tomecki K. Pyoderma Gangrenosum: A Review for the Gastroenterologist. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(12):2510-7.
58. Gameiro A, Pereira N, Cardoso JC, Gonçalo M. Pyoderma gangrenosum: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:285-93.
59. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, Fiorentino D, Callen JP, Wollina U, et al. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts. *JAMA Dermatol.* 2018;154(4):461-6.
60. Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, Su WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med.* 2002;347(18):1412-8.
61. Marzano AV, Cugno M, Trevisan V, Fanoni D, Venegoni L, Berti E, et al. Role of inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases in neutrophil-mediated skin diseases. *Clin Exp Immunol.* 2010;162(1):100-7.

62. Kim JM, Cheon JH. Pathogenesis and clinical perspectives of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *Intest Res.* 2020;18(3):249-64.
63. DeFilippis EM, Feldman SR, Huang WW. The genetics of pyoderma gangrenosum and implications for treatment: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2015;172(6):1487-97.
64. Weizman A, Huang B, Berel D, Targan SR, Dubinsky M, Fleshner P, et al. Clinical, serologic, and genetic factors associated with pyoderma gangrenosum and erythema nodosum in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(3):525-33.
65. Ciccacci C, Biancone L, Di Fusco D, Ranieri M, Condino G, Giardina E, et al. TRAF3IP2 gene is associated with cutaneous extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7(1):44-52.
66. Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S, Crosti C, Meroni PL, Cugno M. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(2):202-10.
67. Pellicer Z, Santiago JM, Rodriguez A, Alonso V, Antón R, Bosca MM. Management of cutaneous disorders related to inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2012;25(1):21-6.
68. Marzano AV, Trevisan V, Lazzari R, Crosti C. Pyoderma gangrenosum: Study of 21 patients and proposal of a 'clinicotherapeutic' classification. *Journal of Dermatological Treatment.* 2011;22(5):254-60.
69. Cariñanos I, Acosta MB, Domènech E. Adalimumab for pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(12):E153-4.
70. Prat L, Bouaziz JD, Wallach D, Vignon-Pennamen MD, Bagot M. Neutrophilic dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol.* 2014;32(3):376-88.
71. Marzano AV, Borghi A, Wallach D, Cugno M. A Comprehensive Review of Neutrophilic Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):114-30.
72. Catalán-Serra I, Martín-Moraleda L, Navarro-López L, Gil-Borrás R, Pont-Sanjuán V, Ferrando-Marco J, et al. Crohn's disease and Sweet's syndrome: an uncommon association. *Revista Española de Enfermedades Digestivas.* 2010;102:331-6.
73. Choonhakarn C, Chaowattanapanit S. Azathioprine-induced Sweet's syndrome and published work review. *J Dermatol.* 2013;40(4):267-71.
74. Ashchyan HJ, Nelson CA, Stephen S, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M. Neutrophilic dermatoses: Pyoderma gangrenosum and other bowel- and arthritis-associated neutrophilic dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(6):1009-22.
75. Keyal U, Liu Y, Bhatta AK. Dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease: a review. *Discov Med.* 2018;25(139):225-33.

76. Zhao H, Zhao L, Shi W, Luo H, Duan L, You Y, et al. Is it bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome induced by small intestinal bacteria overgrowth? SpringerPlus. 2016;5(1):1551.
77. Nico MM, Hussein TP, Aoki V, Lourenço SV. Pyostomatitis vegetans and its relation to inflammatory bowel disease, pyoderma gangrenosum, pyodermatitis vegetans, and pemphigus. J Oral Pathol Med. 2012;41(8):584-8.
78. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. World J Gastroenterol. 2013;19(46):8571-9.
79. Diaconescu S, Strat S, Balan GG, Anton C, Stefanescu G, Ioniuc I, et al. Dermatological Manifestations in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Medicina (Kaunas). 2020;56(9).
80. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(10):585-95.
81. Fine S, Nee J, Thakuria P, Duff B, Farraye FA, Shah SA. Ocular, Auricular, and Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis Sci. 2017;62(12):3269-79.
82. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Perillo L, Dell'Ermo A, Cirillo N. Pyostomatitis vegetans: a review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009;14(3):E114-7.
83. Ficarra G, Baroni G, Massi D. Pyostomatitis vegetans: cellular immune profile and expression of IL-6, IL-8 and TNF-alpha. Head Neck Pathol. 2010;4(1):1-9.
84. Matias FeA, Rosa DJ, Carvalho MT, Castañon MC. Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans: case report and review of medical literature. An Bras Dermatol. 2011;86(4 Suppl 1):S137-40.
85. Kaneko F, Togashi A, Saito S, Sakuma H, Oyama N, Nakamura K, et al. Behçet's disease (Adamantiades-Behçet's disease). Clin Dev Immunol. 2011;2011:681956.
86. Cappello F, Rappa F, Canepa F, Carini F, Mazzola M, Tomasello G, et al. Probiotics Can Cure Oral Aphthous-Like Ulcers in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Review of the Literature and a Working Hypothesis. Int J Mol Sci. 2019;20(20).
87. Compilato D, Carroccio A, Calvino F, Di Fede G, Campisi G. Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(6):667-73.
88. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2014;62(3):205-15.
89. Patil SA, Cross RK. Update in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Rep. 2013;15(3):314.
90. O'Neill ID. Efficacy of tumour necrosis factor- α antagonists in aphthous ulceration: review of published individual patient data. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(2):231-5.

91. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2006;12(1):1-21.
92. Marzano AV, Vezzoli P, Berti E. Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(4):467-76.
93. Morgan AJ, Schwartz RA. Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Int J Dermatol.* 2010;49(7):750-6.
94. Komatsuda A, Kinoshita K, Togashi M, Maki N, Masai R, Niitsu H, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa in a patient with Crohn's disease. *Modern Rheumatology.* 2008;18(6):639-42.
95. Binus AM, Han J, Qamar AA, Mody EA, Holt EW, Qureshi AA. Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(5):644-50.
96. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1704-12.
97. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev.* 2008;223:87-113.
98. Reddy H, Shipman AR, Wojnarowska F. Epidermolysis bullosa acquisita and inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38(3):225-9; quiz 9-30.
99. Chen M, Kim GH, Prakash L, Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita: autoimmunity to anchoring fibril collagen. *Autoimmunity.* 2012;45(1):91-101.
100. Hunderfean G, Neurath MF, Sitaru C. Autoimmunity against type VII collagen in inflammatory bowel disease. *J Cell Mol Med.* 2010;14(10):2393-403.
101. Lehman JS, Camilleri MJ, Gibson LE. Epidermolysis bullosa acquisita: concise review and practical considerations. *Int J Dermatol.* 2009;48(3):227-35; quiz 35-6.
102. Segaert S, Hermans C. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Cutaneous Side Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(6):771-87.
103. Andrade P, Lopes S, Gaspar R, Nunes A, Magina S, Macedo G. Anti-Tumor Necrosis Factor- α -Induced Dermatological Complications in a Large Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci.* 2018;63(3):746-54.
104. Fiorino G, Danese S, Pariente B, Allez M. Paradoxical immune-mediated inflammation in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF- α agents. *Autoimmun Rev.* 2014;13(1):15-9.
105. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Duclos B, Louis E, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(12):1048-55.

106. Cleyne I, Van Moerkercke W, Billiet T, Vandecandelaere P, Vande Casteele N, Breynaert C, et al. Characteristics of Skin Lesions Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2016;164(1):10-22.
107. Gregoriou S, Kazakos C, Christofidou E, Kontochristopoulos G, Vakis G, Rigopoulos D. Pustular psoriasis development after initial ustekinumab administration in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;21(1):104-5.