

İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Mukokutanöz Manifestasyonları

Cem ŞAHAN

Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

İnflamatuvar barsak hastalıkları seyri sırasında ekstraintestinal manifestasyonlar %21 ile %36 sıklıkta oluşur (1-5). Bir çok organı etkileyebilir. Kutanöz manifestasyonlar sıklıkla görülen ekstraintestinal tutulumlardır. Kutanöz tutulum sıklığı Samitz ve arkadaşlarının çalışmasında %34 olarak bildirilmiştir (6). Gegory'nin çalışmasında bu oran %9-19 arasındadır (7). Diğer bir çalışmada kutanöz tutulum %15 sıklıkta rapor edilmiştir (2). Fissür ve fistüller, oral manifestasyonlar, metastatik Crohn hastalığı spesifik lezyon grubunu oluşturur (8). Eritema nodosum, pyoderma gangrenosum (PG), aftöz ülserler, pyoderma vegetans, nekrotizan vaskülit ve kutanöz poliarteritis nodosa (PAN) reaktif lezyonlar grubuna girer (8). Sweet sendromu, psoriasis, clubbing, epidermolizis bullosa, vitiligo, akne fulminans, vaskülit, sekonder amiloidoz vakaları da nadir görülen birlikteliklerdir (Tablo 1).

SPESİFİK LEZYONLAR

Fissür ve fistüller, oral Crohn hastalığı ve metastatik Crohn hastalığı inflamatuvar barsak hastalığının spesifik kutanöz lezyonlarını oluştururlar.

Oral Crohn Hastalığı: İlk kez 1969 yılında Dudeney tarafından tanımlanmıştır (9). 1973 yılında Varley intestinal hastalık olmadan oral lezyonların varlığını rapor etmiştir (10). Basu ve arkadaşları Crohn hastalığında oral manifestasyonların sıklığını %4

Tablo 1. İnflamatuvar barsak hastalıklarının kutanöz manifestasyonları (Kaynak 8'den değiştirerek)

SPESİFİK LEZYONLAR

- Fissür ve fistüller
- Oral Crohn hastalığı
- Metastatik Crohn hastalığı

REAKTİF LEZYONLAR

- Eritema nodosum
- Pyoderma gangrenosum
- Aftöz ülserler
- Pyoderma vegetans
- Nekrotizan vaskülit
- Kutanöz PAN

ÇEŞİTLİ BİRLİKTELİKLER

- Sweet sendromu
- Psoriasis
- Clubbing
- Edinsel epidermolizis bullosa
- Vitiligo
- Akne fulminans
- Sekonder amiloidoz

ile %14 arasında bildirmişlerdir (11). Oral Crohn hastalığının oral kavitedeki iki klasik bulgusu ülserasyon ve kalcınm taşı manzarasıdır. Bu ülserler

sıklıkla küçük herpetiform, bazen lineer ve aftöz lezyonlardır. Oral Crohn hastalığı terimi sıklıkla, fasiyal ve labial şişlikler, oral ülserasyon, oral mukozal hiperplazi ve bazı vakalarda 7. sinir felci şeklinde tanımlanır. Wiessenfeld ve arkadaşları orafasiyal granülomatozis terimini kullanmışlardır (12). Dupuy daha çok erkeklerde ve erken yaşta başlayan hastalıkta sıklığının arttığını belirtmektedir (13). Oral Crohn hastalığı sıklıkla anal ve özofageal mukozaya tutulumu ile birlikte görülür. Plauth ve arkadaşları 1991 yılında 79 oral Crohn hastasının klinik özelliklerini rapor etmişlerdir (14). Ortalama yaş 22, E/K oranı 1.85/1 olarak bildirmişlerdir. Yüz ve dudaklarda ödematöz diffüz şişlik, angüler şelitis, mukozada kaldırım taşı manzarası, lineer ülserasyon, mukozal şişme, hiperplastik gingivitis, aftöz ülserasyonları oral Crohn hastalığının belirtileri olarak rapor belirtmişlerdir (14).

Crohn hastalığında oral manifestasyonlar ağızın değişik lokalizasyonlarında yerleşir. Genellikle ilk bulgu orafasiyal doku ve dudaklarda unilaterale veya bilateral şişliklerdir. Bukkal mukozada sıklıkla kaldırım taşı manzarası mevcuttur. Gingival ve alveolar mukozada ince nodüler büyümeler mevcuttur (15). Dudaklar kuru, kabuklu, ağrıdır. Sıklıkla angüler şelitis eşlik eder. Angüler şelitis genellikle anal fissür ile analogdur. Bukkal sulkusta lineer, derin ülserler oluşabilir (6). Oral ülserlerle birlikte epiglot ve larenkste inflamasyon ve ülserasyon mevcuttur.

Orafasiyal hastalığın aktivitesi genel olarak intestinal hastalığın aktivitesinden bağımsızdır. Kontrast olarak aftöz ülserasyon aktive intestinal hastalık ile birlikte görülür (16). Aftöz ülserasyon %4-20 sıklıkta oluşur (16-17). UCEDS çalışmasında 569 hastanın 5'inde (%1) başlangıçta aftöz ülserasyon varken, sistemik tedavi sırasında 23'ünde (%4) aftöz lezyonlar mevcuttu (4).

Oral Crohn hastalığının ayırıcı tanısına bir çok hastalık girmektedir (Tablo 2). Hipersensitivite reaksiyonları, Melkerson-Rosenthal sendromu, şelitis granülomatoza, sarkoidoz ve mikobakteriyel infeksiyonlar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Scully ve arkadaşları oral Crohn hastalığına benzeyen lezyonları olan T-hücreli lenfoma vakası rapor etmiştir (18). Şelitis granülomatoza dudaklarda şişme ve kalıcı makroşelia ile karakterize progressif bir hastalıktır. Genellikle ani bir başlangıç ile karakterizedir. Genellikle üst dudaktan başlar. Melkerson-Rosenthal sendromu tekrarlayıcı fasiyal paralizi, gode bırak-

Tablo 2. Oral Crohn hastalığında ayırıcı tanı

Hipersensitivite reaksiyonları
Melkerson-Rosenthal sendromu
Şelitis granülomatoza
Sarkoidoz
Mikobakteriyel infeksiyonlar
T-hücreli lenfoma
Aktinik şelitis
Plazma hücreli şelitis

mayan dudak ödemi ve şişmiş dil triadından oluşur. İnflamatuvar barsak hastalıklarında oral Crohn hastalığı dışında diğer oral lezyon sıklıkları da artmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. İnflamatuvar barsak hastalıklarında oral lezyonlar (Kaynak 19'dan değiştirilerek)

	Crohn Hastalığı (n = 77)	Ülseratif Kolit (n = 121)	Kontrol (n = 89)
TRAVMATİK	14 (%18.2)	19 (%15.7)	16 (%17.9)
LEZYONLAR			
NON-TRAVMATİK	31 (%40.2)	39 (%32.2)	21 (%23.5)
LEZYONLAR			
Angüler şelitis	6	6	0
Aftöz lezyon	4	7	5
Kandidiazis	4	1	0
Benign tümör	4	0	7
Lökoplaki	4	11	3
Glossit	3	4	2
Herpes	1	3	1
Liken	5	7	3

Pyostomatitis vegetans mukozal eritem ve ödemle birlikte küçük san pistüllerle karakterize İnflamatuvar barsak hastalıklarının nadir görülen bir manifestasyonudur. Özellikle ülseratif kolitle ilişkilidir, bir kaç vaka Crohn hastalığında tanımlanmıştır (20-21). Tedavisinde sistemik kortikosteroidler seçilir.

Metastatik Kutanoz Crohn Hastalığı: Crohn hastalığının non-kazeifiye granülomları ile karakterize cilt lezyonlarıdır. Kutanoz Crohn hastalığı çok nadirdir. Ülseratif ve eritema nodosum benzeri lezyonlara yol açabilir (22-24) "Büyük taklitçi" denilen metastatik crohn hastalığı faktitial dermatitis, intertrigo, akne, hidradenitis suppurativa, kronik sellülit, eritema nodosumu taklit edebilir (25).

Fissür ve Fistüler: Fissür ve fistülleri perianal deri lezyonları olarak değerlendirmek gerekir. Perianal Crohn hastalığının ana komponentini oluştururlar. Perianal Crohn hastalığı cilt plisi, hemoroid, fissür ve anal ülser, rektovajinal fistül, perianal fistül, abses, striktür, kanser patolojilerinden oluşur. Cilt plileri aktif Crohn hastalığında belirgin olan, asemptomatik, ödemli ya da mor renkli sıklıkla "fil kulağı" şeklinde tarif edilen, tromboze hemoroidler ile kanşabilen cilt lezyonlarıdır. Bu cilt plilerinden biyopsi yapılırsa granülomatöz reaksiyon saptanabilir (26). Fissürler cilt plileri ile birlikte en sık görülen patolojilerdir. Derin, ağrısız ve bazen de atipik yerleşimlidir. Rankin'in 569 Crohn hastasında yaptığı çalışmada perianal fissür ve fistül sıklığı %36 olarak bulunmuştur (4).

REAKTİF LEZYONLAR

Eritema Nodosum: Yuvarlak, sert ve duyarlı, sıklıkla tibial ön yüzünde yerleşen, 1, 5-2 cm çapında deri altı nodülleri olarak tanımlanır. Yağ alt dokusunun septal pannikülitisi olarak tanımlanır. İki formu mevcuttur: akut ve kronik. Akut Eritema nodosum daha çok kadınlarda ve 20-30 yaş arasında oluşur. Erupsiyon genellikle bilateral, simetrik, derin, 1-10 cm'lik nodüllerdir. Lezyonların ilk oluşum aşamasında üşüme, titreme, ateş, halsizlik, iştahsızlık gibi belirtiler olabilir. Lezyonlar 3-6 hafta içinde söner. Lezyon üzerinde ve çevresinde ödem vardır.

Eritema nodosuma neden olan bir çok durum vardır (Tablo 4). Özellikle sarkoidoz, Crohn hastalığı ile ayrıca tanıya girer. Sulfonamid kullanım, oral kontraseptifler eritema nodosuma neden olabilir.

Eritema nodosum prevelansı inflamatuvar barsak hastalıklarında %10 ile %20 arasında rapor edilmektedir (2). Eritema nodosum barsak hastalığının aktivitesi ile koreledir. Sıklıkla periferik artrit ile birlikte görülür. Daha çok ülseratif kolit ile birlikte.

Tablo 4. Eritema nodosum nedenleri

Sarkoidoz
İnflamatuvar barsak hastalıkları
İlaç reaksiyonu
Behçet Hastalığı
Gebelik
İnfeksiyonlar
(Tüberküloz, lepra Yersinia, B-hemolitik streptokoklar)
Takayasu artrit
İlaçlar (sulfonamid, oral kontraseptifler)

Eritema nodosum Crohn hastalığı için iyi bir gösterge değildir. Metastatik Crohn hastalığı eritema nodosum benzeri lezyon yapabilir. Ayrıca tanı patoloji ile yapılır. İlginç bir bulguda ülseratif kolitli çocuklarda en sık gözlenen ekstraintestinal manifestasyondur (6).

Pyoderma Gangrenosum: Pyoderma gangrenosum (PG) patogenezi belli olmayan, non-infeksiyöz kutanöz lezyonlardır. Bu lezyonlar tipik olarak alt ekstremitenin ekstansör yüzlerinde oluşurlar. Fakat travma bölgelerini de içeren başka yerlerde de oluşabilir. PG 4 ayrı variantı tanımlanmıştır. Ülseratif tip, klasik PG lezyonudur. İnflamatuvar barsak hastalıklarında daha çok bu tip görülür. Bu lezyon daha çok hızla parçalanmış papülo-püstüler lezyonlar olarak başlar. Tipik olarak ağrılıdır. Bullöz tip ülseratif tipten daha süperfisyal yerleşir. Bu lezyonlar atipik Swett sendromu ile overlap yapabilir. Genellikle lösemi ve polisitemia veralı hastalarda görülür. Vegetatif tip PG en az agresif olan formudur. Genellikle gövdenin cribriform kronik süperfisyal ülseratif lezyonlarıdır. Ağrılı değildir. Püstüler PG primer püstüler lezyonlardır. Ülseratif lezyonlara progresyon göstermezler.

PG olan hastaların %50'sinde ikincil bir hastalıkla birlikte (Tablo 5). PG inflamatuvar barsak hastalığında sıklığı %1-10 arasında rapor edilmektedir (6). Daha çok ülseratif tip, inflamatuvar barsak hastalığı ile birlikte. Genellikle hastalık aktivitesinden bağımsızdır. Fakat püstüler tip PG barsak hastalığının aktivitesi ile ilişkili gibi görünmektedir. Mir-Madjlessi ve arkadaşları kolektomiden 1 yıl sonra PG oluşumu rapor etmişlerdir (27). Ülseratif kolitte Crohn hastalığından 3 kat daha fazla

Tablo 5. Pyoderma gangrenosum ile birlikte olan hastalıklar

Divertiküloz
Gastrit ve gastrik ülser
İntestinal polipozis
Lösemi
Multipl myelom
Monoklonal gammopati
Kronik aktif hepatit
HIV enfeksiyonu
SLE
Gebelik
Kolon ve meme kanseri
PAPA sendromu (PG + pyojenik artrit)

görülür (28). Fakat Paller'in serisinde Crohn hastalığında yaklaşık %8 sıklık bildirilmiştir (29). PG sapta- nan hastaların %50'sinde ülseratif kolit mevcuttur (6, 29). Patolojisinde belirgin derecede nötrofil infiltrasyonu, venöz ve kapiller tromboz, steril abse, hemoraji, nekroz mevcuttur. Kronik formlarda mononükleer hücreler egemendir. Pyoderma gangrenosum bulunan ülseratif kolitli hastaların üçte birinde asimetrik, seronegatif, büyük eklemlerin monoartiküler artrit görülür. Monoklonal gammopati ile birlikte dir Daha çokta Ig A yükselmesi şeklindedir.

Hızla ilerleyebilen, sepsise bağlı ölüme yol açabileceği bilinen ve barsak hastalığı ile ilişkili olmadığı için PG tedavisinin iyi bilinmesi ve uygulanması gerekir. Sistemik steroid tedavisi sıklıkla başvuru- lan birinci basamak tedavidir. Sulfopiridin, sulfosa- lazin ve dapson tek başlarına veya steroid ile kom- bine kullanılabilirler. Diğer immünosüpresif ajan- lar, steroide direnç veya refrakter vakalarda de- nebilir (30, 31). Tedavide hiperbarik oksijen tedavi- si denenmiştir (32). Dwarakonoth ve arkadaşları heparin ile ülseratif kolitli bir hastada PG tedavisini rapor etmişlerdir (33). Anti-TNF tedavisi ile refrakter PG 'da başarılı iyileşme rapor edilmiştir (34).

Pyoderma Vegetans: Pyoderma vegetans, derma- titis vegetans ya da pemfigus vegetans olarak da adlandırılır. Büllerin olmadığı benign püstuler le- zyonlar ile karakterizedir. Mukozal tutulum oluşabi- lir. Pyoderma vegetans ile ülseratif kolit birlikteliği tanımlanmıştır (35-36).

Kutanöz Vaskülit ve PAN: Deri ile sınırlı PAN veya lökositoklastik vaskülit şeklinde görülür. Deri ile sınırlı PAN sistemik vaskülitte viseral arter tutuluşu- nun olmayışı ile ayrılır. Ancak yalnız deriye sınırlı kalmaz. Ateş, artralji, nöropati ve miyopati gibi de- ri dışı tutulumlar gösterir. Sistemik PAN'daki erkek üstünlüğüne karşın, her iki cinsiyette eşit sıklıkla görülür. Öncelikle derialtında, ağnı, 0, 5-3 cm çap- lı olabilen deri altı nodülleri ile karakterizedir. Ba- sınç gören vücut bölgelerinde daha sık görülür. Bu lezyonlar klinik olarak eritema nodosum, metasta- tik Crohn hastalığı ya da pyoderma gangrenosum ile karışabilir. Sınırlı PAN daha çok Crohn hastalığı- nda olmak üzere, vena kava trombozları ve HBV enfeksiyonları ile birlikte gözükabilir. Kutanöz PAN sıklıkla kronik gidiş sergiler ve barsak hastalığının aktivitesinden bağımsızdır (37-38). Kutanöz PAN genellikle Crohn hastalığı teşhisinden sonra bulu- nur ancak teşhisten öncede oluşabilir (37-40).

Lökositoklastik vaskülit, sıklıkla palbabil purpura, ülserasyon ve nadiren gangren ile birlikte dir. Ba- cıklar ve anal bölge sıklıkla tutulur. Mikst kriyog- lobulinemi ile birlikte olabilir. Bu tür vaskülit ülsera- tif kolitli hastalarda yaygın iken, deri ile sınırlı PAN sadece Crohn hastalığında rapor edilmiştir (7).

ÇEŞİTLİ BİRLİKTELİKLER

Sweet sendromu akut febril nötrofilik dermatosis olarak da adlandırılır. Primer olarak adultları etki- ler. 4 subtipi mevcuttur. Klasik tip %71, neoplazi ile birlikte olan tip %11, inflamatuvar hastalıklarla olan tip %16 ve gebelik ile olan tip %2 oranında görülür. Artrit, ateş ve oküler manifestasyonlar bir- likte görülebilir. Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin nadir bir manifestasyonudur (41-42). Majör tanı kri- teri ani başlayan, ağnı vezikül, püstül ve büllerin- de olabildiği eritematöz plak ve nodüllerin bulun- ması, lökositoklastik vaskülit olmadan dermiste yaygın nötrofil infiltrasyonudur. Genellikle gastroin- testinal hastalığın aktivitesi ile paraleldir (43). Pac- do ve arkadaşları Crohn hastalığı olan, azathioprin kullanımı sırasında Sweet sendromu gelişen bir va- ka bildirmişlerdir (44). Sweet sendromu sistemik kortikosteroidlere iyi yanıt verir. (45). Doksosiklin ile tedavi edilmiş bir vaka bildirilmiştir (46).

Psöriasis genetik geçişli olduğu kabul edilen, çeşit- li klinik şekillerde kendini gösteren, kronik, tekrar- lara giden, inflamatuvar ve proliferatif bir deri has- talığıdır. Crohn hastalığında psöriasis sıklığı genel popülasyona göre artmıştır (47-48). Çolakoğlu ve arkadaşları ülseratif koliti pyoderma gangrenosum ve psöriasis ile izleyen 33 yaşında bir bayan olgu sunumu yapmışlardır (49). İlginç bir bulgu, Crohn hastalarının akrabaları arasında psöriasis sıklığı artmıştır (47). Psöriasis HLA bölgesinde, kro- mazon 16q, 20q, 17q bölgelerinde şüpheli lokuslar mevcuttur (50-51). 16q bölgesindeki lokus Crohn hastalığı IBD I lokusu ile overlap yapabilir (52). Bu da her iki hastalığın overlapını açıklayabilir. Ayrı- ca psöriasisli hastalarda HLA A-1, DR-7, ve HLA B17 sıklığı artmıştır (47-48). Ayrıca psöriatik artritli has- talarda HLA B27 insidansı artmaktadır. Psöriaste epidermis ve dermiste aşırı miktarda aktive T hü- cresi ve makrofajlar mevcuttur. İmmün mekanizma- yı düşündüren bu bulgular Crohn hastalığının IBD I lokusundaki NOD 2 geni, bakteri-T hücre aktivas- yonu ilişkisi hipotezi ile uyumlu olabilir.

Akiz epidermolizis bulloza başlıca diz, dirsek, el ve ayaklarda meydana gelen kronik bül oluşu- mu ile karakterize bir tablodur. Özellikle Crohn

hastalığı ile birlikteliği mevcuttur. Dermoepidermal bileşkede antikor birikimi ve immün aktivasyonla ilişkilidir. Crohn hastalığında genellikle barsak hastalığı başladıktan sonra görülür (53-54). Mc Poland ve arkadaşları kutanöz Crohn hastalığı ile progresif vitiligo seyreden olgular bildirmişlerdir (55).

KAYNAKLAR

1. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull Jr RB. Clinical patterns in Crohn's disease. A statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 68: 27-35.
2. Greenstein AJ, Janowitz HB, Sacher DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. A study of 700 patients. *Medicine* 1976; 55: 401-12.
3. Monsen U, Sarstad J, Hellers G, et al. Extracolonic diagnosis in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 711-16.
4. Rankin GB, Watts HD, Melynk CS, et al. National Cooperative Chron's disease Study: Extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979; 77: 914-920.
5. Velase FT, Carvalho J, Magno F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 29-34.
6. Samitz MH, Greenberg MS. Skin lesions in association with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1951; 19: 476-9
7. Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: Part II. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 371-83.
8. Binder SW. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. In: Targon SR, Shonahon F, Karp LC. (Eds). *Inflammatory bowel disease*. (2nd Ed) Boston, Dordrecht. Kluwer Academic Publishers 2003; 752-62.
9. Dudeney TP, Todd IP. Crohn's disease of the mouth. *Proceedings of the Royal Society Of Medicine* 1969; 62: 1237-38.
10. Varley EWB. Crohn's disease of the mouth: report of three cases. *Oral surgery, oral medicine, Oral pathology* 1973; 33: 570-1.
11. Basu BK, Asquith P. Oral manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinics in Gastroenterol* 1980; 9: 307-21.
12. Wiesenfeld D, Ferguson MM, Mithcell DN, et al. Orafacial granulomatosis. A clinical and pathological analysis. *Quarterly J of Med* 1885; 54 (213): 101-3.
13. Dupuy A. Oral Crohn's disease. *Arch dermatol* 1999; 135: 439-43.
14. Plauth M, Jenss H, Meyle J. Oral manifestations of Crohn's disease. An analysis of 79 cases. *J of Clin Gastroenterol* 1991; 13: 29-37.
15. Bernstein ML, Mc Donalds JS. Oral lesions in Crohn's disease: report of two cases and update of the literature. *Oral Surg* 1978; 46: 234-45.
16. Basu MK, Asquith P, Thompson RA, et al. Oral manifestations of Crohn's disease. *Gut* 1975; 16: 249-254.
17. Kraft SC. Crohn's disease of the mouth. *Ann Intern Med* 1975; 83: 570-1.
18. Scully C, Eveson JW, Witherow H, et al. Oral presentations of lymphoma: case report of T-cell lymphoma masquerading as oral Crohn's disease and review of the literature. *Oral Oncology European J of Cancer* 1993; 29B3: 225-9.
19. Lisciandrone D, Ranzi T, Carrassi A, et al. Prevalence of oral lesions of inflammatory bowel disease. *Am Gastroenterol* 1996; 91: 7-10.
20. Cataldo F, Cavino MC, Tesone PE. Pyostomatitis vegetans. *Oral surgery, oral medicine, Oral pathology* 1981; 52: 172-7.
21. Balo FS, Camide C, Allen CM. Pyostomatitis vegetans. Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 19989; 21: 381-7.
22. Shum DT, Guenter L. Metastatic Crohn's disease: case report and review of the literature. *Arch dermatol* 1990; 126: 645-8.
23. Parks AG, Morson BC, Pegum JS. Crohn's disease with cutaneous involvement. *Proc R Soc Med* 1965; 58: 241-242.
24. Witkowski JA; Parish LC, Lewis JE. Crohn's disease non-caseating granulomatosis on the legs. *Acta Derm Venereol* 1977; 57: 181-3.
25. Burgdorf W. Cutaneous manifestations of Crohn's disease. *Am Acad dermatol* 1981; 5: 689-95.
26. Kodner IJ. Perianal Crohn's disease. In: Allan RN, Rhodes JM, Hanoner SB, et al. (eds) *Inflammatory bowel disease*. (3rd Ed) Churchill Livingstone. Edinburgh 1997; 863-72.
27. Mir-Madjlessi SH, Taylor IS, Farmer RG. Clinical course and evolution of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in chronic ulcerative colitis. A study of 42 patients. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 620-25.
28. Loeffel ED, Kaya D. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. *Cutis* 1978; 21: 852-61.
29. Paller AS. Cutaneous changes associated Inflammatory bowel disease. *Pediatr dermatol* 1986; 3: 439-45.

-
30. Petering H, Kiehl P, Breuer C, et al. Pyoderma gangrenosum. successful topical therapy with tacrolimus (FK 506) *Hautarzt* 2001; 52: 47-50.
 31. Hughes AP, Jackson JM, Callen JP, et al. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. *JAMA* 2000; 284: 1546-48.
 32. Wyrick WJ. Hyperbaric oxygen treatment of pyoderma gangrenosum. *Arch dermatol* 1978; 114: 1232-34.
 33. Dwarakanath AD, Yu LG, Brookes C, et al. "Sticky" neutrophils, pathergic arthritis and response to heparin in pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis. *Gut* 1995; 37: 585-8.
 34. Hong JJ, Merel NH, Hanaver SB. Treatment of pyoderma gangrenosum complicating Crohn's disease with infliximab. *Gastroenterology* 2001; 120: A62.
 35. Basler RSW. Ulcerative colitis and the skin. *Med Clin N Am* 1980; 64: 941-54.
 36. Johnson ML, Wilson HTH: Skin lesions in ulcerative colitis. *Gut* 1969; 10: 255-63.
 37. Kohn EI, Daum F, Aiges HW, et al. Cutaneous PAN associated with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1980; 23: 258-62.
 38. Chalverdjian A, Nethercott JR Cutaneous granulomatous vasculitis associated with Crohn's disease. *Cutis* 1982; 30: 645-55.
 39. Gosten JB, Graham W, Lazarna GS. Cutaneous PAN. a report of a case associated with Crohn's disease. *Arch dermatol* 1983; 119: 326-29.
 40. Solley GD, Winkelmann RK, Ravelstad RA. Correlation between regional enteritis and cutaneous PAN: two cases and review of the literature. *Gastroenterology* 1975; 69: 235-39.
 41. Becuwe C, Deloporte E, Colombel JF, et al. Sweet's syndrome associated with Crohn's disease. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 444-45.
 42. Benton EC, Rutherford D, Hunter JA. Sweet's syndrome and pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. *Acta Derm Venereol* 1985, 65: 77-80.
 43. Bonet DE, Mc Clove SA, Collen JP. Oral metranidazole, an effective treatment for Sweet's syndrome in a patient with associated inflammatory bowel disease. *J Rheumatol* 1994; 21: 1766-68.
 44. Padda s, Ramirez F, Berggreen PJ: Sweet's syndrome associated with the use of azathioprine in a patient with Crohn's colitis. *Am j Gastroenterol* 1998; 93: A1735.
 45. Kemmett D, Hunter JA. Sweet's syndrome: A clinicopathologic review of twenty-nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 503-7.
 46. Joshi RK. Successful treatment of Sweet's syndrome with doxycycline. *Br J Dermatol* 1993; 128: 584-6.
 47. Lee FI, Bellory SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 962-3.
 48. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1982; 106: 323-30.
 49. Çolakoğlu O, Taşkıran B, Ünsal B, ve ark. Ülseratif kolitte pyoderma gangrenosum ve psoriasis: olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Güncel Gastroenteroloji* 2003; 17: 233-37.
 50. Trembath RC, Clough RL, Rosbothom JL, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 813-20.
 51. Bhalereo J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1537-45.
 52. Hugot JP, Laurent-Puigh P, Gower-Rousseau C, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16 by genome-wide nonparametric linkage analysis. *Nature* 1996; 379: 821-23.
 53. Pegum JS, Wright JT. Epidermolysis bullosa aquatica and Crohn's disease. *Proc R Soc Med* 1973; 66: 234.
 54. Roy TL; Levine JB, Weiss W, et al. Epidermolysis bullosa aquatica and inflammatory bowel disease. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 242-52.
 55. Mc Poland Pr, Mass RL. Cutaneous Crohn's disease and progressive vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 421-27.
 56. Mc Auley D, Miller RA. Acne fulminans associated with inflammatory bowel disease. *Arch Dermatol* 1985; 121: 91-3.