

NOTA CLÍNICA

Enfermedad de Crohn y síndrome de Sweet: una asociación infrecuente

I. Catalán Serra¹, L. Martín Moraleda¹, L. Navarro López¹, R. Gil Borrás¹, V. Pont Sanjuán², J. Ferrando Marco³, L. Herrera García¹, L. Durbán Serrano¹, V. Hontangas Pla¹, S. Benlloch Pérez¹, A. Escudero Sanchis¹, J. M. Gonzalvo Sorribes¹ y M. Bixquert Jiménez¹

Servicios de ¹Aparato Digestivo, ²Dermatología y ³Anatomía Patológica. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

RESUMEN

El síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica febril aguda (SS) se caracteriza por la aparición brusca de lesiones eritematosas, (pápulas, nódulos y placas) dolorosas, junto con fiebre y neutrofilia, siendo de presentación poco frecuente. Las lesiones se localizan preferentemente en manos, brazos, parte superior del tronco, cuello y cara, con distribución asimétrica. Suele haber elevación de reactantes de fase aguda y en las biopsias cutáneas se identifica una infiltración dérmica de neutrófilos sin vasculitis. Se considera un marcador de enfermedad sistémica en más de la mitad de los casos, asociándose a infecciones, enfermedad inflamatoria intestinal, conectivopatías autoinmunes y diversas neoplasias.

Su asociación con la enfermedad de Crohn (EC) es poco habitual, asociado sobre todo a afectación colónica. Se han publicado menos de 50 casos en la literatura médica desde su primera descripción en 1964, algunos de ellos simultáneos con el primer brote de la EC. Presentamos dos pacientes con enfermedad de Crohn y síndrome de Sweet diagnosticados en nuestro servicio en el momento del diagnóstico de la EC, así como su respuesta al tratamiento, evolución posterior y revisión de la literatura científica.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn. Síndrome de Sweet. Dermatosis neutrofílicas.

ABSTRACT

The uncommon Sweet's syndrome or acute febrile neutrophilic dermatosis (SS) is characterized by the sudden onset of painful erythematous lesions (papules, nodules, and plaques) together with fever and neutrophilia. The lesions are typically located on hands, arms, upper trunk, neck and face, showing an asymmetric distribution. Acute phase reactants are usually elevated and dermal infiltration of neutrophils without vasculitis is seen on skin biopsies. It is considered as a marker of systemic disease in over

half of the cases, and is associated with infections, inflammatory bowel disease, autoimmune connective tissue disorders and various neoplasias.

Its association with Crohn's disease (CD) is unusual and it appears mainly in association with colonic involvement. Fewer than 50 cases have been published in the medical literature since its first description in 1964, some concurrent with the first episode of CD. We present two patients with Crohn's disease and Sweet's syndrome diagnosed in our department at the time of CD diagnosis, as well as their response to treatment, subsequent course of the disease, and a review of the scientific literature.

Key words: Crohn's disease. Sweet's syndrome. Neutrophilic dermatosis.

Catalán Serra I, Martín Moraleda L, Navarro López L, Gil Borrás R, Pont Sanjuán V, Ferrando Marco J, Herrera García L, Durbán Serrano L, Hontangas Pla V, Benlloch Pérez S, Escudero Sanchis A, Gonzalvo Sorribes JM, Bixquert Jiménez M. Enfermedad de Crohn y síndrome de Sweet: una asociación infrecuente. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 331-336.

INTRODUCCIÓN

El *síndrome de Sweet* (SS) o dermatosis neutrofílica febril aguda fue descrita por primera vez en 1964 por R.D. Sweet (1). Se caracteriza por la aparición brusca de lesiones eritematosas (placas, nódulos o pápulas), dolorosas, acompañadas de fiebre, malestar general y leucocitosis con neutrofilia. Se localizan con mayor frecuencia en cara, cuello, parte superior del tronco, brazos y manos, de manera asimétrica. El patrón histológico característico es la presencia de un denso infiltrado de neutrófilos en la mitad superior de la dermis, acompañado de intenso edema, con leucocitoclastia y sin vasculitis (2,3). Para su caracterización se han propuesto una serie de criterios diagnósticos, siendo los publicados por Su y cols. los más utilizados (4) (Tabla I).

Recibido: 18-01-10.

Aceptado: 03-02-10.

Correspondencia: Ignacio Catalán Serra. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Arnau de Vilanova. C/ San Clemente, 12. 46015 Valencia. e-mail: ignaciocatalan76@hotmail.com

Tabla I. Criterios diagnósticos del síndrome de Sweet*Criterios mayores:*

- Aparición súbita de placas o nódulos eritematosos o violáceos y dolorosos
- Infiltración dérmica de polimorfonucleares neutrófilos sin vasculitis leucocitoclástica

Criterios menores:

- Precedido de infecciones, vacunación, inflamación o asociado con inflamación, trastornos hemoproliferativos, tumores sólidos o embarazo
- Periodos de fiebre (más de 38 °C)
- Leucocitosis con neutrofilia, aumento de PCR y VSG
- Buena respuesta a los esteroides sistémicos

Se considera diagnóstico de SS cuando están presentes dos criterios mayores y al menos dos de los criterios menores

Modificado de Su et al. (4).

El SS se vincula con frecuencia a otras enfermedades: infecciones, enfermedades inflamatorias, conectivopatías y diversas neoplasias, sobre todo de origen hematológico (5). La asociación con la enfermedad de Crohn (EC) es poco frecuente en la mayoría de los casos en pacientes con afectación colónica de la enfermedad, siendo predominante en el sexo femenino (6). Se han descrito casos en pacientes con EC de larga evolución y con menor frecuencia en pacientes al debutar la enfermedad (7-9). Algunos autores consideran que debe tenerse en cuenta, a pesar de su baja frecuencia, como una de las manifestaciones extraintestinales cutáneas de la EC (6,10).

Presentamos dos casos diagnosticados en nuestro Servicio en los que la presencia de SS coincidió con el primer brote de EC, así como los tratamientos empleados y su evolución.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Varón de 56 años con antecedentes de úlcus duodenal a los 18 años, EPOC (no fumador desde hace tres años, previamente dos paquetes de cigarrillos/día). Intervenido de papila anal hipertrófica en 2007 con fístula perianal y recidiva precoz.

Ingresa por presentar diarrea de 8-10 deposiciones diarias, blandas-líquidas, algunas con sangre, de carácter diurno y nocturno de dos meses de evolución, que cedieron parcialmente tras el tratamiento con ciprofloxacino vía oral. En los días previos al ingreso aparece empeoramiento clínico con mucorrea sanguinolenta (6-8 deposiciones/día), dolor hipogástrico y proctalgia intensa. En el último mes aqueja astenia creciente y picos febriles de hasta 38,5 °C de predominio vespertino en la última semana. No presentaba fístulas perianales activas ni supuración.

Desde su ingreso evidencia la aparición brusca de lesiones inflamatorias eritematosas de aspecto pustuloso sobre placas, en los brazos y el dorso de ambas manos, con centro umbilicado, dolorosas, de distribución asimétrica (Fig. 1). En la inspección rectal destaca la presencia de enfermedad perianal complicada con dos orificios fistulosos inactivos, mariscas hemorroidales y fisura aguda en la línea media posterior.



Fig. 1. Nódulos eritematosos subcutáneos en palmas.

Analíticamente se objetiva anemia microcítica hipocroma ferropénica sin leucocitosis y coagulación normal, destacando GGT de 203 mU/ml, PCR: 248 mg/l y VSG: 120 mm/h. Hemocultivos y coprocultivos fueron negativos.

La ecografía abdominal describe un engrosamiento de las paredes del rectosigma, confirmada por TC abdominal, que también revela engrosamiento de colon transversal y ciego, con múltiples adenopatías en territorio de los vasos ilíacos, sin líquido libre. En la colonoscopia la mucosa rectal aparece edematosa y eritematosa con formaciones pseudopolipoideas que se extienden por la mayor parte del colon, intercalando áreas con mucosa conservada. El íleon es macroscópicamente normal. Las biopsias colónicas confirman la presencia de ulceración e inflamación crónica, sin evidencia de granulomas.

El paciente es valorado por Dermatología. Una biopsia cutánea de la eminencia hipotética de la mano demuestra la presencia de infiltrado neutrofilico con edema dérmico sin evidencia de vasculitis, confirmándose el diagnóstico de dermatosis neutrofilica (DN) (Fig. 2).

Por tanto se diagnostica al paciente de: a) enfermedad de Crohn colónica con brote de actividad moderada con CDAI: 345 (debut de la enfermedad) y enfermedad perianal (EPA), clasificación de Montreal: A3 L2 B1p; y b) síndrome de Sweet, cumpliendo los criterios aceptados.

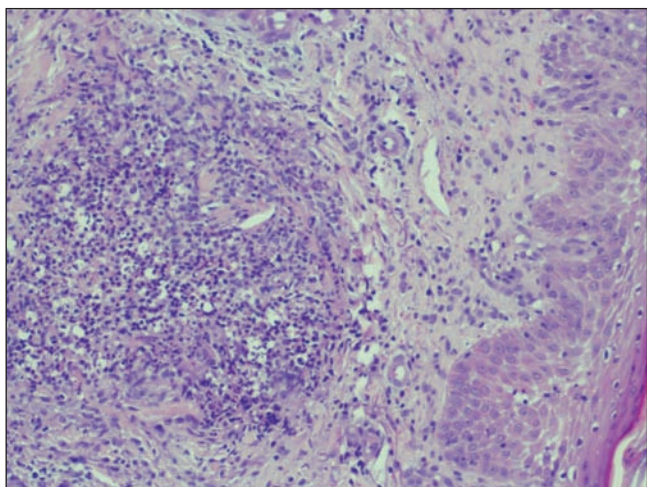


Fig. 2. Biopsia piel (X100). Epidermis con espongiosis e infiltrado inflamatorio predominantemente perivascular y en el que destacan neutrófilos.

Se inició tratamiento con fluidoterapia, metilprednisolona (60 mg/i.v./24 h), antibioterapia (ciprofloxacino 400 mg/i.v./12 h y metronidazol 1.500 mg/i.v./24 h), nutrición enteral y mesalazina (3 g/v.o./24 h), con muy buena respuesta clínica. La fiebre desapareció en 48 h, mejorando en pocos días las molestias abdominales y la diarrea.

Como tratamiento de las lesiones cutáneas se asoció beclometasona tópica. Estas fueron reduciéndose de tamaño, disminuyendo las molestias locales tras 3 días de tratamiento. El paciente fue dado de alta con dosis descendentes de prednisona por vía oral, comprobándose la desaparición de las pápulas a las 6 semanas, sin dejar cicatriz ni secuelas cutáneas.

Caso 2

Mujer de 34 años, fumadora de 10 cigarrillos/día, amigdalectomizada. Ingreso previo en Medicina Interna por pérdida de peso, malestar general y fiebre, con anemia normocítica, elevación de reactantes de fase aguda y fosfatasas alcalinas e hipoalbuminemia, que se etiquetó como fiebre de origen desconocido.

Previamente asintomática, ingresa en Digestivo en abril de 2009 por dolor abdominal de un mes de evolución con 4-6 deposiciones diarias semilíquidas, sin sangre ni moco, ocasionalmente nocturnas. Pérdida de 6 kg de peso en ese mes y fiebre de hasta 39 °C con quebrantamiento del estado general.

En los 10 días previos al ingreso aparecen lesiones eritematosas, pruriginosas de hasta 2 cm de diámetro, con evolución a pústulas umbilicadas en miembros superiores y tronco (Figs. 3 y 4). No presenta manifestaciones articulares ni oculares. En la analítica destacan anemia normocítica normocrómica, leucocitosis con neutrofilia y elevación de VSG (84 mm/h) y PCR (168 mg/l). Los coprocultivos y el parasitológico en heces fueron negativos.



Fig. 3. Ampollas extensas rellenas de líquido claro rodeadas de halo inflamatorio.



Fig. 4. Pápulas eritematosas y ampollas en escote.

La colonoscopia reveló áreas parcheadas eritematosas desde los 35 cm del margen anal hasta el colon derecho, con puentes mucosos y úlceras serpiginosas con mucosa sana entre ellas. La TC abdominal confirmó inflamación de la pared colónica, y un engrosamiento circunferencial del íleon terminal con adenopatías reactivas. La histopatología mostró intensa actividad inflamatoria crónica, sin granulomas.

Las biopsias cutáneas evidenciaron intenso edema de la dermis papilar, cambios espongióticos en la epidermis y un denso infiltrado inflamatorio en la dermis reticular con predominio de leucocitos, todo ello compatible con dermatosis neutrofilica (Fig. 5).

Por tanto la paciente fue diagnosticada de enfermedad de Crohn ileocólica con patrón inflamatorio (clasificación de Montreal: A2L3B1), actividad moderada (CDAI:310) y síndrome de Sweet.

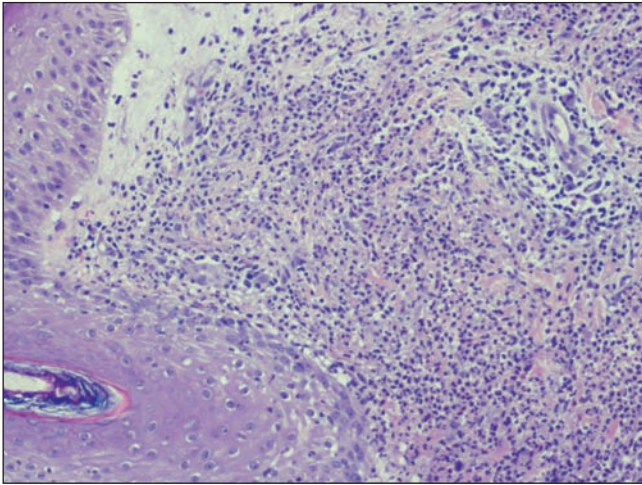


Fig. 5. Biopsia piel x100: espongiosis epidérmica, edema en dermis e intenso infiltrado neutrofilico.

Tras la instauración de corticoides (metilprednisolona 60 mg/i.v./24 h), antibioterapia (ciprofloxacino 400 mg/i.v./24 h y metronidazol 1.500 mg/i.v./24 h), mesalazina (3 g/v.o./día) y medidas habituales, la paciente mejora significativamente de sus síntomas durante el ingreso, haciéndose las lesiones cutáneas más isocromas, indoloras y de menor tamaño a los 7 días de tratamiento. En el seguimiento en Consultas Externas se objetivó la desaparición de estas a los 2 meses del tratamiento con corticoides en dosis descendentes, quedando la paciente en remisión clínica completa.

Tras 6 semanas asintomática vuelve a notar empeoramiento progresivo del estado general, con fiebre alta, dolor abdominal, astenia, pérdida de 5 kg de peso y diarrea sin productos patológicos. Presentó de nuevo lesiones cutáneas de similares características, con pápulas sobre elevadas sobre placas bien delimitadas, eritematosas, dolorosas, de distribución asimétrica, en cuello, pecho y brazos, destacando una pápula-pústula de 2 cm, bien delimitada, con ligera excavación central en la mejilla izquierda. Aquejaba artromialgias generalizadas en la última semana, con enrojecimiento, edema, aumento del calor local e impotencia funcional en el codo derecho. Valorada por Reumatología, se confirmó la monoartritis de codo, pautando medidas locales y tratamiento sintomático.

Se evidenció anemia normocítica (Hb: 10,3 g/dl), leucocitosis con desviación izquierda y trombocitosis, VSG de 40 mm/h y PCR de 194 mg/l, con el factor reumatoide negativo. La ecografía abdominal confirmó incremento del grosor parietal colónico de predominio en colon derecho y ciego, e importante aumento de la vascularización. Los coprocultivos y la toxina de *Clostridium difficile* fueron negativos y la biopsia cutánea demostró un importante infiltrado leucocitario con edema dérmico, compatibles con dermatosis neutrofilica.

Ante la sospecha de brote de enfermedad de Crohn, monoartritis y un nuevo episodio de síndrome de Sweet se inició corticoterapia parenteral (metilprednisolona 60 mg/i.v./24 h) y ciprofloxacino más metronidazol i.v., con respuesta sintomática a las 48 h. Las manifestaciones articulares y las lesiones cutáneas mejoraron progresivamente, aunque la desaparición total de las lesiones cutáneas se objetivó a las 4 semanas, persistiendo sólo un leve enrojecimiento descamativo en la base lesional que desapareció completamente con posterioridad.

DISCUSIÓN

El síndrome de Sweet (SS), también conocido como dermatitis neutrofilica febril aguda, es una enfermedad poco frecuente de causa desconocida descrita en 1964 (1). Su importancia reside en su marcada expresividad clínica y su frecuente asociación con otras enfermedades sistémicas. Su patogenia es desconocida aunque se han postulado ciertos mecanismos responsables: a) reacción de hipersensibilidad de tipo III; b) disfunción de los linfocitos T; c) alteración de la función de los neutrófilos en la respuesta inmune; o d) asociaciones con determinados antígenos de histocompatibilidad como el Bw54 (2,11,20). Se han demostrado alteraciones regulatorias de ciertas citocinas proinflamatorias (IFN gamma, IL1, IL3, IL6 o IL8) (3). La aparición de casos de SS tras la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y la presencia de niveles séricos elevados de esta en algunos pacientes con SS ha puesto de relieve el posible papel de esta citocina en el desarrollo del SS (12).

Clínicamente se caracteriza por la aparición brusca de múltiples lesiones eritematosas (placas, nódulos o pápulas), sensibles o dolorosas, acompañadas de fiebre y quebrantamiento del estado general, con leucocitosis neutrofilica. En ocasiones estas lesiones pueden presentar una apariencia pálida en su centro por el intenso edema o evolucionar a pseudovesículas o verdaderas pústulas. Se localizan con mayor frecuencia en cara, cuello, parte superior del tronco, brazos y manos, de manera asimétrica (5). Su patrón histológico característico es la presencia de un denso infiltrado de neutrófilos localizado en la mitad superior de la dermis que se acompaña de un edema importante con leucocitoclastia, sin vasculitis (3). La descripción de las alteraciones cutáneas de ambos pacientes coincide con este espectro de lesiones, siendo de aparición brusca, múltiple y asimétrica, con predominio en hemicuerpo superior. Es frecuente la afectación articular (37-51% de los casos) en forma de artralgiyas o más infrecuentemente como artritis. Puede haber afectación ocular en forma de conjuntivitis o epiescleritis y se ha descrito patergia de manera similar a lo que ocurre con el pioderma gangrenoso en el 8% de los casos (2). Además de la leucocitosis con neutrofilia, hay elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y PCR), que es más notable cuan-

do se asocia a EC, asociando en estos casos un aumento relativo de la PCR.

Se han descrito 5 subgrupos de SS: a) idiopático (70% de los casos); b) parainflamatorio (16%); c) paraneoplásico (sobre todo en leucemias mieloides agudas u otras neoplasias malignas hematológicas); d) farmacológico (el fármaco más frecuentemente implicado es el G-CSF); y e) SS asociado al embarazo (3). Para el diagnóstico definitivo de SS se emplean los criterios propuestos por Su y cols. (4) (Tabla I).

El SS se asocia raramente a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Benton y cols. describieron por primera vez su asociación con colitis ulcerosa (CU) en 1985 (15). Desde entonces varios autores han reproducido esta asociación en forma de publicaciones de casos aislados (16-18). La asociación con enfermedad de Crohn es aún menos frecuente, con menos de 40 casos descritos en la literatura. Kemmet y cols. describieron por primera vez dos mujeres con SS y colitis granulomatosa.

Existe un predominio femenino en los casos descritos, que en algunas series llega a ser del 87%, siendo el rango de edad de 25 a 63 años (7). La afectación del colon es prácticamente constante, con afectación perianal en ocasiones, no habiéndose descrito hasta el momento casos de afectación exclusiva de intestino delgado. Esta observación coincide con los trabajos de Greenstein y cols. (19) que indicaron una mayor incidencia de manifestaciones extraintestinales cuando existía afectación colónica de la enfermedad. Los dos pacientes descritos presentaban lesiones en colon, uno de ellos con afectación perianal y el otro con localización ileocecal.

Con frecuencia este tipo de SS se asocia a otras manifestaciones extraintestinales. La afectación articular se ha descrito en más de la mitad de pacientes con EC y SS, siendo infrecuente la presencia de artritis franca como la descrita en nuestra paciente (25% de los casos aproximadamente) (2,13,14). Una cuarta parte de los pacientes asocian alteraciones oculares (sobre todo conjuntivitis, epiescleritis e iritis) u otras manifestaciones cutáneas, siendo la más habitual el eritema nodoso (EN) (2,6,9,10). Esta asociación tiene importancia clínica ya que debemos pensar que, en un paciente que presenta un brote de EC y lesiones cutáneas, pueden coexistir varias dermatosis neutrofílicas -p. ej. pioderma gangrenoso (PG) y SS-, o aparecer junto a otras lesiones más comunes como el eritema nodoso. La ausencia de necrosis dérmica puede distinguir entre PG y SS, así como la aparición en hemicuerpo superior de manera múltiple y asimétrica puede orientar a SS en pacientes con EN concomitante (20).

El SS aparece coincidiendo con el brote de EC (75% de los casos), aunque en un 20% de los casos el SS puede preceder a los síntomas digestivos (10) o producirse hasta 30 años después del diagnóstico de la EC (20). Nuestros pacientes presentaron el SS coincidiendo con un brote de debut de EC, lo que sucede en un tercio de los pacientes descritos en la literatura.

Tras el diagnóstico de EC y SS nuestros pacientes fueron tratados con dosis altas de corticoides por vía endovenosa y antibioterapia con ciprofloxacino y metronidazol con buena respuesta. Los esteroides a dosis equivalente a 1 mg/kg/día de prednisona, y posteriores dosis decrecientes han demostrado ser muy eficaces para el tratamiento de las lesiones cutáneas, que desaparecen a las pocas semanas sin dejar cicatriz en la práctica totalidad de los casos descritos (2,3,5). La asociación de metronidazol podría tener un efecto adicional para el tratamiento del SS, habiéndose descrito también su utilidad por vía oral (14). Nuestra paciente tuvo una recidiva de SS coincidiendo con un nuevo brote de EC. Esta posibilidad infrecuente se apunta en otros casos publicados (21,22). El retratamiento con ambos fármacos fue muy eficaz en pocas semanas.

Se han descrito otros tratamientos para el SS con peores resultados, sobre todo en casos recidivantes, como la dapsona, el yoduro potásico, la doxiciclina o la pentoxifilina (2,9). Se han publicado buenos resultados con algunos inmunosupresores como tacrolimus en casos de colitis ulcerosa refractaria a corticoides o más recientemente de agentes anti-TNF como infliximab con buena respuesta clínica (23-25). Conviene recordar que algunos fármacos empleados para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC como azatioprina pueden producir un SS inducido por fármacos, por lo que debe investigarse esta posibilidad en pacientes con lesiones dérmicas compatibles tras el inicio de este tratamiento (26,27).

Podemos concluir que el SS es una enfermedad poco frecuente que puede asociarse a la EC y debe formar parte del diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas asociadas. Cuando se asocia a EC se da con mayor frecuencia en mujeres, suele haber afectación colónica y es frecuente la coincidencia con un brote de la enfermedad. La presencia de lesiones típicas de SS en un paciente sin antecedentes de enfermedades digestivas puede plantearse la realización de estudios (sobre todo de una colonoscopia por la frecuente afectación del colon) para descartar la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal. El tratamiento con esteroides asociando metronidazol en determinados pacientes, obtiene una rápida respuesta clínica, curando las lesiones dermatológicas, sin dejar secuelas en pocas semanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964; 76: 349-56.
2. Ginarte M, Toribio J. Síndrome de Sweet. *Med Clin (Barc)* 2009; 133: 31-5.
3. Cohen P. Sweet's Syndrome -a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis-. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2: 34.
4. Su WPD, Liu HNH. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis* 1986; 37: 167-74.
5. Cohen P, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol* 2003; 42: 761-78.

6. Rappaport A, Shaked M, Landau M, Doley E. Sweet's syndrome in association with Crohn's disease. Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1526-9.
7. Anglada JC, Michán A, Silva A, Zapata A, Alcaraz S, Riande P, et al. Síndrome de Sweet y enfermedad inflamatoria intestinal. Aportación de un nuevo caso y revisión de la literatura. *An Med Interna* 2002; 19: 419-22i.
8. Baty V, Rocca P, Tavan D, Koeb MH, Bory RM. Vesiculo-pustular eruption and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 293-5.
9. Mendoza JL, García-Paredes J, Peña AS, Cruz-Santamaría DM, Iglesias C, Díaz-Rubio M. A continuous spectrum of neutrophilic dermatoses in Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 229-36.
10. Travis S, Innes N, Davies MG, Daneshmend T, Hughes S. Sweet's syndrome: an unusual cutaneous feature of Crohn's disease or ulcerative colitis. The South West Gastroenterology Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 715-20.
11. Mizoguchi M, Matsuki K, Mochizuki M, Watanabe R, Ogawa K, Harada S, et al. Human leukocyte antigen in Sweet's syndrome and its relationship to Behcet's disease. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1069-73.
12. Thompson DF, Montarella KE. Drug induced Sweet's syndrome. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 802-11.
13. Goicoetxea U, Eguiluz A, Lobo C, Cosme A, Ojeda E, Bujanda L. Síndrome de Sweet y artritis en un paciente con colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 102: 2865-6.
14. Banet DE, McClave SA, Callen JP. Oral Metronidazole, an effective treatment for Sweet's syndrome in a patient with associated inflammatory bowel disease. *J Rheumatol* 1994; 21: 1766-8.
15. Benton EC, Rutherford D, Hunter JA. Sweet syndrome and pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 77-80.
16. Díaz-Peromingo JA, García-Suárez F, Sánchez-Leira J, Saborido-Froján J. Sweet's syndrome in a patient with ulcerative colitis: presentation of a case and review of the literature. *Yale J Biol Med* 2001; 74: 165-8.
17. Malheiros AP, Teixeira MG, Takayashi MD. Sweet syndrome associated with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1583-4.
18. Kang W, Hao C, Nie Q. Clinical challenges and Images in GI. Sweet syndrome in association with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2009; 137: 393.
19. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Medicine* 1976; 55: 401-12.
20. Mustafa N, Lavizzo M. Sweet's syndrome in a patient with Crohn's disease: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2008; 2: 221-4.
21. Actis GC, Lagget M, Ciancio A, Rocca G, Tomasini C, Puiatti O, et al. Recurrent Sweet's syndrome in reactivated Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: 317-9.
22. Villanueva C, Monés J, Pujol R, Puig L, Such J, Sancho FJ. Erupción vesiculopustulosa y Síndrome de Sweet asociado con 2 exacerbaciones de colitis ulcerosa en un hombre de 76 años. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 298-300.
23. Fellerman K, Rudolph B, Witthöf T, Herrlinger KR, Tronnier M, Ludwig D, et al. Sweet syndrome and erythema nodosum in ulcerative colitis, refractory to steroids: successful treatment with tacrolimus. *Med Klin (Munich)* 2001; 96: 105-8.
24. Vanbiervliet G, Anty R, Schneider S et al. Sweet syndrome and erythema nodosum associated with Crohn's disease treated by infliximab. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 295-7.
25. Rahier JF, Lion L, Dewit O, Lambert M. Regression of Sweet's syndrome associated with Crohn's disease after anti-tumor necrosis factor therapy. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 376-9.
26. El-azhary R, Brunner KL, Gibson LE. Sweet's syndrome as a manifestation of Azathioprine activity. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1026-30.
27. Treton X, Joly F, Alves A. Azathioprine-induced Sweet's syndrome in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1757-8.