

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:

www.medicisciences.com



Extraintestinal manifestations of Crohn`s disease and ulcerative colitis

Agne Timinskaite¹, Goda Denapienė^{1,2}

¹Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania.

²Center of Hepatology, Gastroenterology and Dietetics, Vilnius University Hospital "Santaros Klinikos", Vilnius, Lithuania

Abstract

Inflammatory bowel disease is a group of conditions, which includes ulcerative colitis and Crohn's disease, is associated with frequent and varied extraintestinal manifestations. Which not only increase patients' mortality but also impair their quality of life and require specific treatment. These diseases can affect many organs, most often the musculoskeletal system, skin, eyes and hepatopancreatobiliary system. In rare cases inflammatory bowel disease can damage lungs, liver, pancreas and any other organs. Approximately 36% of patients with inflammatory bowel disease present with at least one extraintestinal manifestation. Patients with perianal Crohn's disease have been reported to have a higher incidence of extraintestinal manifestations than other types of inflammatory bowel disease. Some manifestations, such as erythema nodosum, aphthous ulceration of the mouth, episcleritis, are more commonly associated with the active bowel disease, whereas other extraintestinal manifestations such as uveitis, ankylosing spondylitis occur independently from the activity of inflammatory bowel disease. The association with disease activity is unclear due to some extraintestinal manifestations such as pyoderma gangrenosum, primary sclerosing cholangitis. Early diagnosis and treatment of extraintestinal manifestations leads to better outcomes and a better quality of life. Therefore, in such cases, the multidisciplinary team approach is significantly important to ensure effective and optimal management and therapy of critical conditions. This work describes four clinical cases of patients with inflammatory bowel disease and severe extraintestinal manifestations. Cases are reviewed on the basis of recent literature data, diagnostic criteria, and treatment options.

Keywords: Crohn`s disease, extraintestinal manifestations, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis.

Krono ligos ir opinio kolito ekstraintestinės manifestacijos

Agne Timinskaite¹, Goda Denapienė^{1,2}

¹Medicinos fakultetas, Vilniaus Universitetas, Vilnius, Lietuva.

²Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centras, Vilniaus Universiteto ligoninė Santaros klinikos, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Uždegiminės žarnų ligos, kurioms priklauso opinis kolitas ir Krono liga, siejamos su dažnomis ir įvairiomis ekstraintestinėmis manifestacijomis, kurios ne tik padidina pacientų mirštamumą, bet ir pablogina jų gyvenimo kokybę bei reikalauja specifinio gydymo. Šios ligos gali pažeisti daugybę organų sistemų. Dažniausiai pažeidžiama muskuloskeletinė sistema, oda, akys bei hepatobiliarinė sistema, retesniais atvejais galimos manifestacijos plaučiuose, inkstuose, kasoje ir kituose organuose. Bent viena ekstraintestinė ligos apraiška pasireiškia apie 36% sergančiųjų uždegiminėmis žarnų ligomis. Pastebėta, kad sergantiesiems perianaline Krono ligos forma yra būdingas dažnesnis ekstraintestinių apraiškų dažnis nei kitoms uždegiminių žarnų ligų formoms. Kai kurios manifestacijos kaip mazginė eritema, aftinės burnos opos, akių episkleritas dažniau siejamos su aktyvia žarnų liga, o kiti ekstraintestiniai pasireiškimai kaip uveitas, ankilozinis spondilitas manifestuoja nepriklausomai nuo uždegiminės žarnų ligos aktyvumo. Taip pat yra ekstraintestinių manifestacijų tokių, kaip gangreninė pioderma, pirminis sklerozuojantis cholangitas, kurių sąsajos su ligos aktyvumu nėra iki galo aiškios. Ankstyvas ekstraintestinių ligos pasireiškimų diagnozavimas ir jų gydymas lemia geresnius gydymo rezultatus ir geresnę pacientų gyvenimo kokybę. Todėl tokiais atvejais ypatingai svarbus multidisciplininės komandos darbas, kad būtų užtikrinamas efektyvus ir optimalus ligos valdymas ir kritinių būklių gydymas. Šiame darbe aprašomi keturi klinikiniai atvejai pacientų, sergančių uždegiminėmis žarnų ligomis, kuriems pasireiškė įvairios ekstraintestinės manifestacijos. Atvejai apžvelgiami pagal naujausioje literatūroje pateikiamus duomenis, diagnostikos kriterijus, gydymo rekomendacijas.

Raktažodžiai: ekstraintestinės manifestacijos, Krono liga, opinis kolitas, uždegiminės žarnų ligos.

1. Įvadas

Uždegiminių žarnų ligų (UŽL) atvejais ekstraintestinės manifestacijos (EIM) ir komplikacijos yra dažnas reiškinys. EIM pasireiškia apie 5-50% pacientų, sergančių Krono liga (KL) arba opinio kolitu (OK) (1). EIM paveikia daugybę skirtingų organų sistemų ir išlieka svarbi problema gydytojų

gastroenterologų darbe. Bendrai UŽL sukeltas ekstraintestines apraiškas galime skirstyti į dvi pagrindines grupes: ekstraintestines manifestacijas ir ekstraintestines komplikacijas. Ekstraintestinių komplikacijų grupei priskiriamos būklės kaip malabsorbcija ir dėl to išsivystančių mikroelementų trūkumas,

osteoporozė, periferinė neuropatija, inkstų ir tulžies pūslės akmenligė. Taip pat komplikacijoms priskiriami ir UŽL gydymui skirtų vaistų sukelti nepageidaujami poveikiai. Ekstraintestinės manifestacijos dažniausiai paveikia sąnarius, odą, akis bei hepatobiliarinę sistemą, retesniais atvejais galimi pažeidimai plaučiuose, inkstuose, kasoje ir kituose organuose (1 lentelė) (2). Apie 29% pacientų, sergančių UŽL, ekstraintestinės manifestacijos pasireiškia ~ 15 metų po ligos pasireiškimo (3). Šveicarijos UŽL tyrėjų grupės duomenimis, kohortinės studijos metu nustatyta, kad iki ketvirtadalio EIM paveiktų pacientų, sergančių OK ar KL turi polinkį ir didesniam ekstraintestinių apraiškų (iki 5) kombinacijų pasireiškimui (4). Ekstraintestines apraiškas galime klasifikuoti pagal jų ryšį su uždegiminės žarnų ligos aktyvumu. Pirmajai grupei priskiriamos ekstraintestinės apraiškos, kurios susijusios su aktyvia OK ar KL eiga. Šiai grupei priskiriamas burnos aftinis stomatitas, akių episkleritas, I tipo (pauciartikulinis) periferinis artritas ir mazginė eritema (erythema nodosum).

Antrajai grupei priklauso ekstraintestinės manifestacijos, kurios pasireiškia nepriklausomai nuo UŽL aktyvumo, joms priklauso ankilozinis spondilitas ir uveitas. Literatūroje išskiriama ir trečioji grupė, kai apraiškos gali būti ir susijusios arba nesusijusios su UŽL aktyvumu. Šiai grupei priskiriama gangreninė pioderma (*pyoderma gangrenosum*) ir pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC) (5). Atsižvelgiant į tai, kad ekstraintestinės apraiškos dažnai siejamos su ypatingai pablogėjusia pacientų gyvenimo kokybe, didėjančiu sergamumu, išaugusiu hospitalizacijų dažniu ir padidėjusiu mirštamumu, labai svarbu greitai nustatyti diagnozę, įtarti galimas ekstraintestines apraiškas ir skirti tinkamą gydymą bei multidisciplininės komandos priežiūrą (6). 2 lentelėje pateikiamos apibendrintos ekstraintestinių manifestacijų gydymo galimybės, sergant UŽL. Šiame darbe pateikiamos pagrindinės ir dažniausios UŽL ekstraintestinės manifestacijos ir jų valdymo būdai.

1 lentelė. Dažniausios uždegiminių žarnų ligų ekstraintestinės manifestacijos (2)(7).

Pažeistos sritys:	Ekstraintestinės manifestacijos:
Muskuloskeletinė sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Periferinis artritas (I ir II tipo) • Ašinio skeleto pažeidimas (ankilozinis spondilitas, sakroileitas) • Įvairios kitos apraiškos (osteoporozė, aseptinė nekrozė, polimiozitas)
Oda	<ul style="list-style-type: none"> • Mazginė eritema • Gangreninė pioderma • Burnos aftinis stomatitas • Svyto (<i>Sweet</i>) sindromas
Akys	<ul style="list-style-type: none"> • Uveitas/iritas • Episkleritas • Skleritas
Hepatopankreatobiliarinė sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Pirminis sklerozuojantis cholangitas • Metabolinės manifestacijos (tulžies pūslės akmenligė, nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga) • Uždegiminės manifestacijos (lėtinis autoimuninis hepatitas, pericholangitas)
Metabolinė sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Vaikų ir paauglių augimo sulėtėjimas • Lytinio brendimo atsilikimas
Inkstai	<ul style="list-style-type: none"> • Kalcio oksalato akmenų kaupimasis

2. Literatūros paieškos metodai

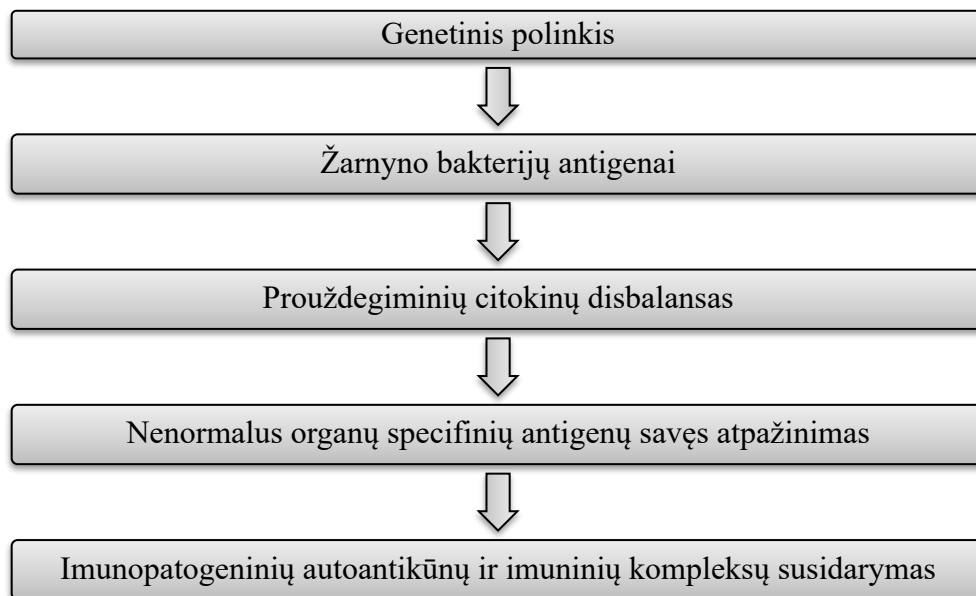
Mokslinės literatūros apžvalga ir paieška buvo atlikta naudojantis *Pubmed*, *Medline*, *Medscape* bei *Google Scholar* duomenų bazėmis. Paieška atlikta remiantis MeSH (Medical Subject Headings) strategija, naudojant raktažodžius: *inflammatory bowel disease*, *extraintestinal manifestations*, *Crohn's disease*, *ulcerative colitis*. Paieška atlikta anglų kalba, literatūros ažvalgoje įtrauktos publikacijos, atitinkančios darbo temą.

3. Patogenezė

Uždegiminių žarnų ligų etiologija yra mutlifaktorinė ir ne iki galo aiški. Ekstraintestiniai simptomai gali atsirasti prieš UŽL diagnozę, kartu su UŽL simptomais ar netgi po ligos pažeistų žarnų segmento chirurginio pašalinimo (8). Manoma, kad pažeisto virškinamojo trakto dalies gleivinė gali inicijuoti adaptacinį imuninį atsaką ekstraintestinėje kūno srityje dėl bendrų epitopų. Translokavusios žarnyno bakterijos sukelia imuninį atsaką ir inicijuotos imuninės ląstelės nesugeba atskirti žarnyno bakterijų nuo sąnarių ar odos ląstelių epitopų ir taip pradeda

veikti kitose kūno srityse (9). Perianalinė Krono ligos forma, storosios žarnos įtraukimas bei rūkymas padidina ekstraintestinių apraiškų tikimybę (10). Be to, pacientams, kuriems pasireiškė bent viena ekstraintestinė manifestacija, padidėja kitų galimų apraiškų išsivystymo rizika. Genetinis polinkis ir genetinės variacijos turi didelę įtaką ekstraintestinių apraiškų atsiradimui. Buvo nustatyta, kad UŽL EIM pasireiškimas turi sąsają su audinių suderinamumo kompleksų lokusais. Krono ligos atveju dažniau nustatomasi ŽLA-A2, ŽLA-DR1 ir ŽLA-DQw5 leukocitų antigenų serotipai, o pacientams, sergantiems OK dažniau nustatomas ŽLA-DR103 antigenas (9). Pacientams, kuriems

nustatomas teigiamas ŽLA-B27 antigenas, žymiai padidėja ankilozinio spondilito išsivystymo tikimybė. Jis yra nustatomas 50-90% UŽL sergančiųjų (6), tačiau pats ŽLA-B27 antigenas nėra siejamas su UŽL pasireiškimu (11). EIM pasireiškimas taip pat siejamas ir su autominuniniais veiksniais. Autoimuninių mechanizmų vaidmenį patvirtina nustatytas didelis p-ANCA (perinuklearinių antikūnų prieš neutrofilų citoplazmos antigenus) paplitimas. Šie antikūnai dažniau nustatomi sergantiems opiniu kolitu, kuris siejamas su tokiomis ekstraintestinėmis apraiškomis kaip pirminis sklerozuojantis cholangitas, uveitas ir mazginė eritema (12)(13). Pagrindiniai EIM patogenezės mechanizmai pateikti 1 paveiksle.



1 paveikslas. Mechanizmai, kurie susiję su ekstraintestinių manifestacijų išsivystymu.

4. Ekstraintestinės apraiškos

4.1. Muskuloskeletinės ekstraintestinės manifestacijos

Sąnarių ir raumenų sistemos skausmas ir pažeidimas yra dažniausia UŽL ekstraintestinė apraiška ir, literatūros duomenimis, pažeidžia iki 33-40% pacientų (14)(4). Taip pat nustatyta artralgių įtaka pacientų gyvenimo kokybės pablogėjimui (15). Todėl ypatingai svarbu muskuloskeletines apraiškas anksti diagnozuoti ir skirti tinkamą gydymą. *Periferinės artropatijos* pasireiškia apie 17-20% pacientų, sergančių UŽL, ši apraiška dažnesnė Krono ligos atveju (16). Dažniausiai būdingas staigus sponatininis skausmas, sąnarių paraudimas bei patinimas. Periferinis artritas, priešingai nei reumatoidinis ir psoriazinis artritas, pasireiškia be ar su nežymia sąnarių destrukcija (17). Periferinės artropatijos skirstomos į dvi subgrupes. I tipo (pauciartikulinis) periferinis artritas dažniau būna ūmus ir migruojantis, pasireiškia asimetriškai ir pažeidžia ≤ 5 didžiuosius galūnių sąnarius tokius, kaip čiurnų, kelių, riešų, klubų, alkūnių ir pečių sąnariai, simptomai nesukelia nuolatinio sąnarių pažeidimo. Ši artrito forma paprastai trunka iki 10 savaičių ir yra susijusi su UŽL aktyvumu, todėl gydymas nukreiptas būtent į žarnyno ligos gydymą. II tipo (poliartikuliniams) periferiniams artritui būdinga sunkesnė ir nepriklausoma nuo UŽL aktyvumo eiga, būdingas simetriškas daugiau nei 5 sąnarių pažeidimas, dažniausiai pasireiškia viršutinių galūnių sąnariuose, simptomai gali tęstis mėnesius ar net metus (1)(18). I ir II tipo periferinio artrito diagnostika pagrįsta paremta klinikiniais simptomais. Pacientai skundžiasi sąnarių skausmu ir patinimu, sąnarių sonoskopijos metu stebimi sinovito požymio.

Radiografiniai diagnostiniai tyrimai dažniausiai būna normalūs be žymaus uždegimo ar sąnarių destrukcijos požymių (19). *Ašinės artropatijos*, kurioms priskiriamas ankilozinis spondilitas ir izoliuotas sakroileitas taip pat būdingos sergantiesiems UŽL, tačiau yra retesnės nei periferinis artritas (9). Ašinės artropatijos dažniau pažeidžia pacientus sergančius Krono liga (5-22%) nei sergančius opiniu kolitu (2-6%) (20). Ankilozinis spondilitas, dažniausiai būna asocijuotas su ŽLA-B27 antigenais, pasireiškia labai stipriu ir staigiu nugaros skausmu bei rytiniu susitingimu jauname amžiuje. Ši liga paprastai progresuoja ir sukelia nuolatinį stuburo slankstelių pažeidimą. Auksinis ašinių artropatijų diagnostikos standartas- magnetinio rezonanso tomografija (MRT), kurios metu galima nustatyti uždegimą dar nesant struktūrinių anomalijų (5). Radiografiškai ligos pradžioje pažeidimų nestebima, kartais matoma tik minimali sklerozė. Ligai progresuojant, stebimi slankstelių kūnų pakitimai, sindesmofitai, kaulinio audinio proliferacija. Kai kuriems pacientams visi aukščiau aprašyti pokyčiai sukelia visišką stuburo slankstelių susiliejimą, vadinamąjį „*bambuko stuburą*“ (9). Izoliuoto sakroileito atveju dažniausiai nėra asociacijos su ŽLA-B27 antigenais, liga dažnai būna besimptomė ir neprogresuojanti, tačiau jei pasireiškia bilateralinis sakroileitas, yra didesnė ankilozinio spondilito išsivystymo tikimybė (9)(19). Kalbant apie muskuloskeletinių manifestacijų gydymą, I tipo artropatijų gydymo taktika nukreipta į UŽL valdymą, tačiau II tipo artropatijos ir ašinės artropatijos pasireiškia nepriklausomai nuo UŽL aktyvumo, todėl pagrindinis gydymas- kineziterapija ir fizioterapija. Gydymas nesteroidiniais vaistais

nuo uždegimo ir ciklooksigenazių-2 (COX-2) inhibitoriais yra efektyvus, tačiau šiuos vaistus rekomenduojama skirti atsargiai dėl galimos žarnyno uždegiminės būklės pablogėjimo (21). Kai ašinių artropatijų gydymas kineziterapija/fizioterapija ar NVNU/COX-2 inhibitoriais neveiksmingas, rekomenduojamas gydymas TNF- α inhibitoriais (infliksimabu ir adalimumabu), kurie, literatūros duomenimis, lemia geresnius gydymo rezultatus (8). Muskuloskeletinės EIM paveikia pacientų darbingumą, pablogina jų gyvenimo kokybę, todėl ypatingai svarbus reumatologų ir gastroenterologų bendradarbiavimas skiriant gydymą ir kontroliuojant ligos eigą.

4.2 Metabolinės kaulų ligos

Sumažėjusi kaulinė masė ir osteoporozė pažeidžia 20-50% pacientų, sergančių uždegiminėmis žarnų ligomis. Osteopenijos ir osteoporozės išsivystymą UŽL metu lemia lėtinis uždegimas, kurio metu padidėja citokinų (IL-1, IL-6 ir TNF) kiekis, vitamino D ir kalcio malabsorbcija, mitybos nepakankamumas. Retesniais atvejais osteoporozės išsivystymą sukelia UŽL sukeltas antrinis hipogonadizmas. Svarbu paminėti, kad ilgalaikis gydymas sisteminiais gliukokortikosteroidais, rūkyimas bei žemas fizinis aktyvumas taip pat lemia kaulų tankio sumažėjimą (8). Osteoporozės profilaktinė patikra rekomenduojama pacientams, kurie ilgai vartoja sisteminius gliukokortikosteroidus, moterims po

menopauzės, pacientams, kurie anksčiau patyrė sturburo slankstelių lūžį bei vyrams > 50 m., sergantiems hipogonadizmu (22). Suaugusiems osteoporozė diagnozuojama kaulų mineralų tankio (KMT) matavimu DXA metodu, kai nustatomas T-lygmuo ≤ 2.5 . Kaulų tankio išlaikymas, osteoporozės profilaktika ir gydymas yra labai svarbus pacientams, sergantiems UŽL, dėl bendros būklės ir tolesnės gyvenimo kokybės. Pacientams skiriamas osteoporozės gydymas, vengiama sisteminių gliukokortikosteroidų vartojimo, pasirenkant kitus galimus gydymo būdus. Tyrimų duomenimis, UŽL gydymas TNF- α inhibitoriais sumažina lėtinį uždegimą, ko pasekoje didėja kaulų mineralų tankis (8). Taip pat buvo tiriamas imunologinis vitamino D vaidmuo (23), kurio trūkumas buvo nustatytas ne tik ilgai sergantiems UŽL pacientams, bet ir naujai nustatytais ligų atvejais. Tikėtina, kad vitamino D trūkumas lemia ne tik kaulų mineralų tankio pokyčius, bet ir padidėjusią UŽL susirgimo ar ligos paūmėjimo riziką (24). Svarbu atkreipti dėmesį, kad visiems pacientams, kuriems skiriamas gydymas sisteminiais gliukokortikoidais, rekomenduojamas reguliarus vitamino D (800-1000 TV/d.) ir kalcio papildų (1200 mg/d.) vartojimas (25). Pacientams, kuriems nustatyta osteoporozė, gydymo rekomendacijos nesiskiria nuo bendros populiacijos osteoporozės gydymo rekomendacijų.

2 lentelė. Uždegiminių žarnų ligų ekstraintestinių manifestacijų gydymo pasirinkimas (26)(9).

EIM paveiktas organas	Specifinė EIM	Pirmo pasirinkimo gydymas	Antro pasirinkimo gydymas
Šnariai	Periferinis artritas <ul style="list-style-type: none"> • I tipo • II tipo 	Intranasariniai/oraliniai GKK*, imunomodulatoriai, COX-2 inhibitoriai, UŽL gydymas	Infliksimabas, Adalimumabas
	Ašinės artropatijos <ul style="list-style-type: none"> • Ankilozinis spondilitas • Sakroileitas 	Kineziterapija/fizioterapija, COX-2 inhibitoriai, metotreksatas, sulfasalazinas	Infliksimabas, Adalimumabas
Oda	Pyoderma gangrenosum	Oraliniai gliukokortikoidai, ciklosporinas, imunosupresantai	Infliksimabas, Adalimumabas
	Erythema nodosum	UŽL paūmėjimo gydymas	Infliksimabas, Adalimumabas
	Svyto (<i>Sweet</i>) sindromas	Vietiniai/sisteminiai GKK	Infliksimabas
	Aftinis stomatitas	UŽL paūmėjimo gydymas, vietiniai/oraliniai GKK, lidokainas	Infliksimabas
Kepenys	Pirminis sklerozuojantis cholangitas	Dilatacija ERCP metu, Ursodeoksicholio r. iki 15 mg/kg	Kepenų transplantacija
Akys	Uveitas	Vietiniai/sisteminiai GKK, ciklosporinas	Infliksimabas
	Episkleritas	UŽL paūmėjimo gydymas, vietiniai GKK	Infliksimabas

*GKK- gliukokortikosteroidai

4.3. Odos ekstraintestinės manifestacijos

Sergant UŽL ekstraintestinės manifestacijos odoje pasireiškia iki 15% pacientų. Odos EIM diagnostika dažniausiai pagrįsta klinikiniais požymiais, diferencijuojant nuo kitų galimų specifinių odos ligų. Pažeidimai odoje gali atsirasti ir dėl UŽL komplikacijų: malabsorbcijos, mitybos nepakankamumo, taip pat ir dėl specifinio gydymo TNF- α inhibitoriais (8).

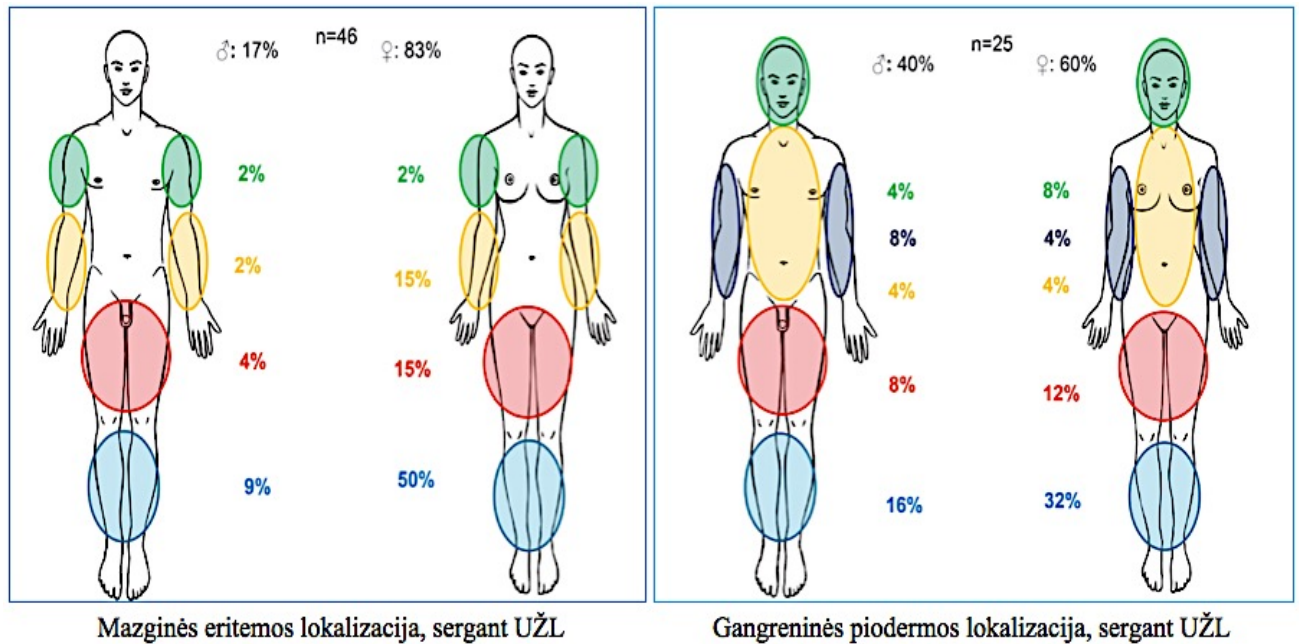
Mazginė eritema (erythema nodosum) yra pati dažniausia odos ekstraintestinė manifestacija, kuri paveikia iki 10-15% sergančiųjų UŽL (27). Literatūros duomenimis, liga yra dažnesnė pacientėms moterims bei sergantiesiems Krono liga nei opiniu kolitu (28). Mazginė eritema paprastai pasireiškia kaip pakilę, kieti, skausmingi, rausvi ar violetiniai 1-5 cm diametro mazgeliai, įtraukiantys ir poodžio riebalinį sluoksnį. Dažniausiai bėrimai atsiranda abiejų kojų blauzdų priekinėse dalyse, kiek rečiau bėrimai gali būti stebimi veido, kaklo, liemens ar rankų srityse (29). *2 paveiksle* pavaizduotos dažniausios vyrų ir moterų mazginės eritemos lokalizacijos. Ligos diagnostika remiasi klinikinio ištyrimu, odos biopsija atliekama ypatingai retai. Mazginės eritemos atsiradimas susijęs su UŽL aktyvumu, todėl skiriant gydymą UŽL, dažniausiai stebimas ir mazginės eritemos būklės gerėjimas. Gydymo eigoje bėrimai išnyksta be opėjimo ar randų susiformavimo. Taip pat veiksmingas mazginės eritemos gydymas analgetikais, kompresinėmis kojineėmis, kalio jodidu bei pakelta kojų padėtimi (elevacija). Jei mazginė eritema yra atspari gydymui, reikėtų įtarti ir kitas galimas bėrimų priežastis kaip streptokokinė infekcija, sifilis, piktybiniai navikai ar odos tuberkuliozė. Atmetus kitas

galimas ligos priežastis, sunkiais mazginės eritemos atvejais galimas gydymas sisteminiais gliukokortikosteroidais, imunosupresantais ar TNF- α inhibitoriais (9). *Gangreninė pioderma (pyoderma gangrenosum) (PG)* yra daug retesnė ir sunkesnė ekstraintestinė apraiška odoje, kuri pažeidžia 1-5% sergančiųjų opiniu kolitu ir apie 0,1-0,2% sergančiųjų Krono liga, dažniau pasireiškia moterims nei vyrams (30). Šiai ligai būdingas patergijos fenomenas, kuomet bėrimai atsiranda buvusiose traumuose odos vietose, tai gali būti ir praeityje buvusios minimalios odos traumos kaip venos punkcijos ar biopsijos vieta (9). Visų pirma, stebima nedidelė eritematozinė pustulė ar papulė, kuri greitai didėja ir tampa gilia skausminga opa, kurios centre matoma sterili nekozė, o aplink ją rausvos stebimas violetinės spalvos neapibrėžtas kraštas. Opos gali būti įvairaus dydžio, gali atsirasti viena ar daugybinės, vienoje ar abiejose kūno pusėse. Dažniausia PG lokalizacija- apatinių galūnių tiesiamieji paviršiai, tačiau gali atsirasti viso kūno odoje, taip pat ir galvos bei genitalijų srityse, kartais PG atsiranda stomos srityje po žarnos rezekcijos operacijos (31). *2 paveiksle* pavaizduota dažniausios vyrų ir moterų PG pasireiškimo lokalizacijos. Norint išvengti patergijos fenomeno ir odos traumavimo, diagnostika paprastai remiasi klinikinio vaizdu, tačiau kartais tikslios diagnozės nustatymui būtina odos biopsija ir histologinis ištyrimas, kad būtų galima atmesti kitas galimas ligas tokias, kaip įvairios infekcinės odos ligos, vaskulitai ar piktybiniai odos navikai (odos plokščialąstelinė karcinoma, odos T- limfoma) (29). Jei visgi atliekama odos biopsija, histologiniame tyrime stebima difuzinė neutrofilų infiltracija ir dermolizė, tačiau nėra

patognominių gangreninei piodermai būdingų histologinių požymių. Nors PG dažniausiai nėra susijusi su OK ar KL ligos aktyvumu, tačiau skiriant gydymą UŽL, odos bėrimas gali pagerėti ar visiškai išgyti (9). Lengvesniais ligos atvejais veiksmingas vietinis gydymas hidroaktyviais tvarsčiais, natrio kromoglikatu, gliukokortikoidų injekcijomis pažeidimų vietose (32). Plačiai išplitusios ligos atveju būtinas gydymas sisteminiais gliukokortikosteroidais, taip pat galimas gydymas sulfasalazinu, dapsonu ar imunomodulatoriais (azatioprinu, metotreksatu, takrolimu, ciklosporinu, mikofenolato mofetiliu). Visgi yra nemažai atvejų, kuomet gangreninė pioderma yra atspari minėtam gydymui, todėl sunkios, gydymui rezistentiškos PG atveju rekomenduojamas gydymas TNF- α inhibitoriais (adalimumabu ar infliksimabu) (31).

Svyto (Sweet) sindromas (ūmi febrili neutrofilinė dermatozė) yra reta dermatologinė manifestacija, susijusi su KL ir OK. Liga pasireiškia kaip papuloskvamozinė egzantema ar mazgeliai rankų, kojų, delnų, liemens ar veido odoje. Bėrimas skausmingas, susijęs su

karščiavimu, sąnarių skausmu ir leukocitoze bendro kraujo tyrime, histologiniame tyrime stebima neutrofilų infiltracija odoje. Sweet sindromas yra susijęs su UŽL aktyvumu. Stebimi geri gydymo rezultatai vietiniais ar sisteminiais gliukokortikosteroidais (8) (33). *Burnos pažeidimai* stebimi iki 10% pacientų, sergančių uždegiminėmis žarnų ligomis. Dažniausiai manifestuoja *burnos aftinis stomatitas* dar vadinamas burnos opomis ar burnos gleivinės erozijomis, retesniais atvejais pasireiškia *pyostomatitas vegetans* (34). Abi šios apraiškos yra susijusios su UŽL aktyvumu ir turi teigiamą atsaką į pagrindinės ligos gydymą. Dažniausia aftinių burnos pažeidimų lokalizacija- lūpų ir žandų gleivinė, retesniais atvejais gali atsirasti ir liežuvio ar burnaryklės srityse. *Pyostomatitis vegetans* opos ir hemoraginės erozijos gali atsirasti visoje burnos ertmėje ir yra sunkesnės eigos nei aftinis stomatitas. Abiem atvejais pacientams skiriamas vietinis gydymas antiseptiniais burnos skalavimo skysčiais ir vietiniais gliukokortikosteroidais (35).



2 paveikslas. Mazginės eritemos ir gangreninės piodermos pasireiškimo lokalizacija UŁL metu. Adaptuota pagal nepublikuotą Šveicarijos UŁL kohortinę studiją (9).

4.4. Akių ekstraintestinės apraiškos

Pažeidimai akyse būdingi 2-6% pacientų, sergančių UŁL, ir taip pat yra glaudžiai susiję su muskuloskeleolinių ekstraintestinių manifestacijų pasireiškimu (8). Dažniausiai akyse manifestuoja episkleritas, skleritas ar uveitas. Uveitai skirstomi į: *priekinį uveitą*, kuomet pirminė uždegimo vieta yra priekinėje akies kameroje; *tarpinį uveitą*, kai pirminis uždegimas yra stiklakūnyje; *užpakalinį uveitą*, kai uždegimo vieta yra tinklainėje ir gyslainėje, bei *panuveitą*, kuris apima priekinę akies kamerą, stiklakūnį, tinklainę ir gyslainę. Kadangi akių pažeidimai gali sukelti sunkų regos sutrikimą ar visišką regos praradimą, svarbu pacientus, kuriems pasireiškia ašarojimas, deginimas, niežėjimas, skausmas akyse ar regos pokyčiai, skubiai nukreipti pas gyd. oftalmologus. *Episkleritas* yra pati dažniausia apraiška akyse, kuri apibūdinama kaip kraujagyslinio akies sluoksnio uždegimas, pasireiškiantis kaip

neskausminga junginės ir odenos hiperemija be virusinio uždegimo požymių, dažnai yra susijusi su UŁL aktyvumu. Episkleritas dažnesnis pacientams, sergantiems KL nei OK (17). Antra dažniausia EIM, pažeidžianti akis, yra *priekinis uveitas*, kuris atsiranda nepriklausomai nuo žarnyno ligos aktyvumo (9). Pasireiškia ūmia rainelės hiperemija, akių jautrumu, deginimu ir sudirgimu. Šiai patologijai specifinio gydymo nereikia, svarbus pagrindinės UŁL gydymas. Dar viena galima akių EIM- *skleritas*, kuris pažeidžia gilesnius akių sluoksnius ir, anksti nediagnozavus, gali sukelti regėjimo sutrikimus. Pasireiškia ūmiu stipriu skausmu, kuris atsiranda net švelniai palpuojant akį (36). Pasikartojantys skleritai gali sukelti skleromaliaciją, tinklainės atšoką ar optinio nervo edemą. Šios patologijos gydymui skiriami vietiniai gliukokortikosteroidai ir kaip visom EIM yra svarbus pagrindinės uždegiminės žarnų ligos gydymas (9). *Uveitas* yra retesnė

ekstraintestinė apraiška nei episkleritas, dažniausiai būna abipusis ir ilgai trunkantis. Priekinis uveitas taip pat dar vadinamas iritu, pasireiškia ūmiu galvos ir akių skausmu, rainelės hiperemija, fotofobija bei sutrikusiu neryškiu matymu. Apžiūros plyšine lempa metu nustatoma perilimbinė edema, ragenos endotelio precipitatai ir uždegiminis priekinėje akies kameroje (36). Svarbu anksti diagnozuoti ir pradėti gydymą vietiniais ir sisteminiais gliukokortikosteroidais. Kai liga atspari gydymui kortikosteroidais, galimas gydymas sisteminė terapija- ciklosporinu A. Literatūroje aprašomi sėkmingi uveito, asocijuoto su UŽL, gydymo biologine terapija (infliksimabu) atvejai (36)(37).

4.5. Hepatobiliarinės sistemos ekstraintestinės manifestacijos

Net iki pusės pacientų, sergančių uždegiminėmis žarnų ligomis, ligos eigoje pasireiškia hepatobiliarinės ligos apraiškos. Šioms apraiškoms priskiriamas pirminis sklerozuojantis cholangitas, smulkių latakų pirminis sklerozuojantis cholangitas, autoimuninis hepatitas, nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga, granulomatinis hepatitas ir pirminė biliarinė cirozė (38). Taip pat gali manifestuoti ir hepatobiliarinės sistemos komplikacijos: kasos ligos, cholelitiazė, vaistų indukuotas hepatitas, vartų venos trombozė ir hepatospleninė T-ląstelių karcinoma (39). *Pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC)* yra dažniausia biliarinė ir apskritai dažna ir sunki ekstraintestinė UŽL manifestacija. PSC labiau būdinga OK nei KL, paveikia apie 2,4-7,5% sergančiųjų opiniu kolitu, (40). Niežulys, karščiavimas, naktinis prakaitavimas, svorio kritimas, bendras negalavimas ir skausmas

viršutiniame dešiniajame pilvo kvadrante yra pagrindiniai intermituojantys ir nespecifiniai ligos simptomai. Visgi klinikinėje praktikoje dažnai pasitaiko besimptomė ligos forma, kuri įtariama atsitiktinai, kai biocheminiuose kraujo tyrimuose nustatomi padidėję šarminės fosfatazės, gamagliutamiltanspeptidazės ir bendro bilirubino kiekiai kraujyje (5). Serologiniuose kraujo tyrimuose 65-88% atvejų stebimi padidėję antinuklearinių antikūnų (ANA), antikūnų prieš lygiuosius raumenis (ASMA) bei perinuklearinių antineutrofilinių citoplazmos antikūnų (p-ANCA) kiekiai (41). Pagrindinis ir svarbiausias ligos diagnostinis metodas- magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija (MRCP), kurio metu stebimos daugiažidininės tulžies latakų striktūros, maišiniai išsiplėtimai, kurie suformuoja būdingą „karolių“ vaizdą (42). Maždaug 5-10% MRCP duomenys gali būti nepakitę ir PSC nustatomas tik histopatologiškai, šis variantas apibūdinamas kaip smulkiųjų latakų pirminis sklerozuojantis cholangitas (1). PSC kartu su UŽL lemia galimas komplikacijas kaip cholestazė, steatorėja, cholangitas, cholelitiazė, cholangiokarcinoma ar kolorektalinis vėžys. PSC taip pat susijęs ir su kitomis autoimuninėmis ligomis kaip Hašimoto tiroiditas, celiakija ar I tipo cukrinis diabetas. Svarbu atkreipti dėmesį, kad pacientams, sergantiems UŽL ir PSC kartu, yra žymiai didesnė kolorektalinio vėžio tikimybė, todėl labai svarbus pacientų sekimas ir dažnesnė kolorektalinio vėžio diagnostinė kontrolė (43). Įdomu, kad PSC lemia pakitusią UŽL eigą, literatūros duomenis, pacientų, sergančių PSC ir opiniu kolitu, opinio kolito eiga yra lengvesnė ir histologiškai stebimi mažesni storosios žarnos

uždegiminiai pakitimai (44). Deja, šiuo metu PSC ligos progresavimą stabdančio gydymo nėra. Anksčiau buvo dažnai taikytas gydymas ursodeoksicholio rūgštimi, tačiau šiuo metu šis gydymas skiriamas rečiau dėl per mažo poveikio ligos eigai bei galimai sukeliama padidėjusio kepenų fermentų kiekio gydymo eigoje (45). Pacientams skiriamas dilatacinis sriktūrų gydymas endoskopinės retrogradinės cholangiopankreatografijos intervencijų metu. Galutinės stadijos PSC pirmo pasirinkimo gydymas yra ortotopinė kepenų transplantacija, išskyrus tuos atvejus, kai diagnozuota cholangiokarcinoma (39).

Kitoms hepatinėms apraiškoms priskiriamas autoimuninis hepatitas, kuris dažnesnis pacientams, sergantiems OK ir gali būti kartu su PSC ar be PSC (39). Taip pat reta hepatinė manifestacija- granulomatozinis hepatitas, kuriuo dažniau serga pacientai su KL ir pasižymi tipinių granulomų formavimusi kepenyse. Ši hepatinė apraiška siejama su UŽL aktyvumu, tačiau diagnozuojant svarbu atmesti kitas galimas kepenų ligas kaip piktybinis ar infekcinis susirgimas (41).

4.6. Pankreatinės manifestacijos ir komplikacijos

Pacientams, sergantiems UŽL, kai kurių specifinių vaistų tokių, kaip azatioprino, mesalazino, metronidazlio, 6-merkaptopurino ir, retesniais atvejais, gliukokortikosteroidų vartojimas gali sukelti ūmų vaistų sukeltą pankreatitą. Paprastai liga pasireiškia ūmiu pilvo skausmu, pykinimu ir vėmimu po gydymo pradžios ir pračina nutraukus vaistų vartojimą (39). Visgi, 1-1,5% dažniu pankreatitas gali manifestuoti kaip autoimuninė UŽL ekstraintestinė apraiška. Literatūroje aprašomi

klinikiniai atvejai, kuriuose UŽL pacientams pasireiškia ūmus ar lėtinis pankreatitas. Taip pat tyrimai rodo, kad UŽL sergančiųjų kraujyje nustatomi kasos autoantikūnai, kurie gali lemti padidėjusį egzokrininės ir endokrininės kasos funkcijų nepakankamumą (17).

4.7. Trombemboliniai (TE) įvykiai

Klinikiniai tyrimai parodė, kad pacientams, sergantiems uždegiminėmis žarnų ligomis, yra nuo dviejų iki keturių kartų padidėjusi trombembolinių, dažniau veninių nei arterinių, įvykių rizika (46). Dėl šių įvykių didėja pacientų sergamumas ir mirštamumas. Sergant uždegiminėmis žarnų ligomis, dėl lėtinio uždegimo išsivysto koaguliacijos ir fibrinolizės disbalansas, todėl didėja veninės trombozės ir plaučių tromboembolijos rizika (8). Nors TE dažniau įvyksta pacientams, kuriems yra aktyvi ligos eiga, visgi net ir klinikinėje remisijoje esančių pacientų TE įvykių tikimybė yra didesnė nei bendroje populiacijoje. Taip pat UŽL sergantieji dažnai susiduria ir su kitais klasikiniais trombozės rizikos faktoriais kaip rūkymas, per mažas judėjimas, centrinės venos kateteriai, sisteminių gliukokortikosteroidų ar peroralinių kontraceptikų vartojimas (47). Lyginant su kontroline grupe, tyrimų metu UŽL pacientų grupėje nustatyta hiperhomocistemija. Homocisteino kiekio padidėjimą kraujo plazmoje gali sąlygoti vitamino B12 bei folio r. trūkumas bei specifinių vaistų kaip sulfasalazinas ar metotreksatas vartojimas, tačiau išlieka neaišku, ar būtent hiperhomocistinemija lemia padidėjusią trombembolinių įvykių riziką UŽL atveju (48). Taigi, visiems hospitalizuotiems ar imobilizuotiems UŽL pacientams rekomenduojama įvertinti trombozių riziką ir,

esant indikacijoms, skirti antitrombozinę profilaktiką (8).

4.8. Anemija

Sumažėjęs eritrocitų kiekis ir/ar hemoglobino koncentracija kraujyje nustatoma 19-32% sergančiųjų UŽL (8)(49). Krono ligos ir opinio kolito atveju anemija gali būti tiek ekstraintestinė manifestacija, tiek ekstraintestinė komplikacija. Uždegiminėms žarnų ligoms dažnai būdinga lėtinių ligų anemija, kuri išsivysto dėl lėtinių uždegiminių reakcijų ir inicijuotų ląstelių imuninių reakcijų. Kiti veiksniai kaip vaistų toksiskumas, mitybos nepakankamumas ir geležies, folio r., vitamino B12 malabsorbcija taip pat lemia anemijos išsivystymą ir yra laikoma UŽL ekstraintestine komplikacija. Pacientams, sergantiems UŽL, dažniausiai pasireiškia geležies stokos anemija (GSA). Jie dažnai jaučia silpnumą, nuovargį, dėmesio sutrikimus, tachikardiją, atrodo išblyškę. Teoriškai GSA galima gydyti peroraliniais geležies preparatais, tačiau aktyvios žarnų ligos metu, esant sustiprėjusiems žarnyno simptomams, rekomenduojama geležies preparatus geriau skirti intraveniniu būdu, taip pasiekiant greitą būklės pagerėjimą (8). Taip pat visada reikėtų pagalvoti apie lėtinių ligų anemijos diagnozę, jei pacientams nestebima geležies stoka ar nėra atsako į gydymą geležies preparatais. Tokiu atveju rekomenduojama papildomai skirti gydymą eritropoetinu (50). Taip pat gali pasireikšti makrocitinė megaloblastinė anemija dėl vitamino B12 ar folio rūgšties stokos, kurie rezorbuojami klubinėje žarnoje. Ši anemijų rūšis dažnesnė sergantiems Krono liga nei opinio kolito, nes būtent KL metu dažniau pažeidžiama klubinė žarna. Pacientams, kuriems yra

rezekuota dalis klubinės žarnos, yra didesnė vitamino B12 stokos anemijos tikimybė, todėl reikėtų atkreipti dėmesį ir kontroliuoti pacientų kraujo tyrimus. Esant makrocitinei megalolastinei anemijai dėl vitamino B12 stokos, rekomenduojama skirti gydymą intraraumeninėmis vit.B12 injekcijomis. Esant folio r. stokai, rekomenduojama skirti folio rūgšties (vitamino B9) preparatus tabletėmis (25).

4.9. Kitos retesnės ekstraintestinės manifestacijos.

Šiai grupei priskiriamos plautinės, neurologinės bei inkstų ir urologinės manifestacijos. Nors plautinės manifestacijos yra ganėtinai retos, tačiau plaučių funkcijos testai UŽL pacientams dažnai būna pakitę. Plaučių pažeidimai UŽL metu gali pasireikšti viršutiniuose ir apatiniuose kvėpavimo takuose, gali manifestuoti parenchiminės plaučių ligos ir vaistų sukeltos plautinės komplikacijos. Dažnai plaučių funkcijos testų metu pacientams stebimi plaučių difuzijos pakitimai. Pati dažniausia plautinė manifestacija- stambių kvėpavimo takų bronhektazės, dėl ko vėliau išsivysto lėtinis bronchitas. Dažniausia parenchiminė plaučių ekstraintestinė manifestacija yra kriptogeninė organizuojanti pneumonija, kuriai būdingas kosulys, dusulys ir karščiavimas (8). Neurologinių UŽL manifestacijų pasireiškimo paplitimas įvairiuose literatūros šaltiniuose svyruoja nuo 3 iki 39% (1). Dėl mokslinių tyrimų trūkumo bei mažos klinikinių atvejų imties nėra patikimų neurologinio pasireiškimo paplitimo duomenų. Pacientams, sergantiems UŽL, dažniausia neurologinė apraiška- periferinės neuropatijos, kurios manifestuoja nepriklausomai nuo UŽL aktyvumo. UŽL gali

manifestuoti ir centrinėje nervų sistemoje demielinizuojančių ligų forma, pvz.: išsėtinė sklerozė, išeminė optinė neuropatija. Taip pat ir Melkersono- Rosentalio sindromo sukeltas veidinio nervo paralyžius, kuris dažnesnis sergantiems Krono liga. Gydytas TNF- α inhibitoriais retais atvejais taip pat gali sukelti neurologines būklės kaip ūminė uždegiminė demielinizuojanti polineuropatija (Guillain-Barre sindromas), lėtinė uždegiminė demielinizuojanti polineuropatija ir kitas ligas. UŽL gydymui vartojami vaistai kaip sulfasalazinas, metronidazolis, kalcineurino inhibitoriai gali lemti vaistų sukeltą neurotoksiškumą ir to pasekoje periferinę neuropatiją (8).

Galiausiai, pacientams, sergantiems UŽL, gali pasireikšti inkstų ir urologinės manifestacijos. Kalcio oksalato ir uratinių akmenų kaupimasis yra dažnesnis sergantiems Krono liga. Labai reta, bet sunki ekstraintestinė apraiška inkstuose- inkstų amiloidozė, kuri taip pat dažnesnė sergantiems KL ir pasireiškia užląstelinio serumo amiloido A kaupimu, atsirandančiu dėl lėtinio uždegimo reakcijų organizme. Literatūroje aprašomi įvairūs reti klinikiniai atvejai, kai UŽL manifestuoja kaip IgA nefropatija, minimalių pokyčių nefropatija, membranoproliferacinis glomerulonefritas. Svarbu paminėti, kad UŽL metu gali manifestuoti tubulointerstinis nefritas, kuris gali būti sukeltas vaistų ar pasireikšti kaip ekstraintestinė ligos manifestacija (1)(8).

5. Išvados

Uždegiminių žarnų ligų ekstraintestinės apraiškos yra dažnos bei galinčios paveikti beveik kiekvieną organą, todėl ankstyvas šių apraiškų diagnozavimas ir gydymas yra labai

svarbus gerinant pacientų gyvenimo kokybę, mažinant sergamumą ir mirštamumą. Kai kuriais atvejais ekstraintestinės manifestacijos yra sunkiau valdomos ir gali sukelti sunkesnių sveikatos problemų nei pagrindinė liga. Kartais liga manifestuoja kituose organuose anksčiau nei žarnyno liga, todėl svarbu uždegimines žarnų ligas vertinti kaip sistemines. Atsižvelgiant į tai, gydytojais turėtų žinoti apie galimas ekstraintestines apraiškas, jas įtarti ir anksti diagnozuoti. Multidisciplininės komandos priežiūra ir gydymas yra ypatingai svarbus gydant šiuos pacientus, ypač turinčius labai retas ekstraintestines ar daugybines apraiškas.

Atsisakymai: Autoriai neišsako jokių interesų konfliktų. Finansavimas nebuvo gautas.

Literatūros šaltiniai

1. Annese V. A Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Saudi J Med Med Sci.* 2019;7(2):66–73.
2. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2011 Apr;7(4):235–41.
3. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Jan;15(1):63–8.
4. 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 Jan;106(1):110–9.

5. Trikudanathan G, Venkatesh PGK, Navaneethan U. Diagnosis and Therapeutic Management of Extra-Intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Drugs*. 2012 Dec 1;72(18):2333–49.
6. Mallas EG, Mackintosh P, Asquith P, Cooke WT. Histocompatibility antigens in inflammatory bowel disease. Their clinical significance and their association with arthropathy with special reference to HLA-B27 (W27). *Gut*. 1976 Nov;17(11):906–10.
7. S, Ferreira ro da C, Oliveira BBM de, Morsoletto AM, C A de L, Martinelli O, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Clinical aspects and pathogenesis. *J Gastroenterol Dig Dis* [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 2];3(1). Available from: <https://www.alliedacademies.org/abstract/extraintestinal-manifestations-of-inflammatory-bowel-disease-clinical-aspects-and-pathogenesis-9942.html>
8. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;10(10):585–95.
9. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1982–92.
10. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008 Jul 1;40:S253–9.
11. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005 Dec 14;11(46):7227–36.
12. Salmi M, Jalkanen S. Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2001 Apr 1;166(7):4650–7.
13. Grant AJ, Lalor PF, Salmi M, Jalkanen S, Adams DH. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jan 12;359(9301):150–7.
14. Brakenhoff LKPM, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TWJ, Fidder HH. The joint–gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2010 Sep 1;4(3):257–68.
15. Schirbel A, Reichert A, Roll S, Baumgart DC, Büning C, Wittig B, et al. Impact of pain on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2010 Jul 7;16(25):3168–77.
16. Sofí T, Rodrí A, guez-Reyna CM, nez-Reyes J, Kazú S, Yamamoto-Furusko O. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009 Nov 28;15(44):5517–24.
17. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006 Aug 14;12(30):4819–31.
18. Fornaciari G, Salvarani C, Beltrami M, Macchioni P, Stockbrügger RW, Russel MG. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2001 Jun;15(6):399–403.

19. Brakenhoff LKPM, van der Heijde DM, Hommes DW. IBD and arthropathies: a practical approach to its diagnosis and management. *Gut*. 2011 Oct;60(10):1426–35.
20. Bourikas LA, Papadakis KA. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Dec;15(12):1915–24.
21. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Oct;65(10):963–70.
22. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2003 Mar;124(3):791–4.
23. Garg M, Lubel JS, Sparrow MP, Holt SG, Gibson PR. Review article: vitamin D and inflammatory bowel disease--established concepts and future directions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Aug;36(4):324–44.
24. Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jun;103(6):1451–9.
25. Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Oct;18(10):1961–81.
26. 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.
27. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L, et al. Significance of Erythema Nodosum and Pyoderma Gangrenosum in Inflammatory Bowel Diseases: A Cohort Study of 2402 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Sep;87(5):281–93.
28. Erythema Nodosum and Pyoderma Gangrenosum in 50 Patients with Crohn's Disease [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/cjgh/2005/323914/>
29. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease - Journal of the American Academy of Dermatology [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(12\)01171-1/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(12)01171-1/fulltext)
30. Juillerat P, Christen-Zäch S, Troillet F-X, Gallot-Lavallée S, Pannizzon RG, Michetti P. Infliximab for the Treatment of Disseminated Pyoderma Gangrenosum Associated with Ulcerative Colitis. *Dermatology*. 2007;215(3):245–51.
31. Wollina U, Haroske G. Pyoderma gangraenosum. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jan;23(1):50–6.
32. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16143688>
33. Ali M, Duerksen DR. Ulcerative colitis and Sweet's syndrome: A case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol*. 2008 Mar;22(3):296–8.
34. Vavricka SR, Manser CN, Hediger S, Vögelin M, Scharl M, Biedermann L, et al. Periodontitis and gingivitis in inflammatory

- bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Dec;19(13):2768–77.
35. Timani S, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol.* 2008 Jun;26(3):265–73.
36. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004 Mar;10(2):135–9.
37. Fries W, Giofré MR, Catanoso M, Lo Gullo R. Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab. *Am J Gastroenterol.* 2002 Feb;97(2):499–500.
38. Yarur AJ, Czul F, Levy C. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Sep;20(9):1655–67.
39. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Sep;16(9):1598–619.
40. Broomé U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis.* 2006 Feb;26(1):31–41.
41. Venkatesh PG, Navaneethan U, Shen B. Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease. *J Dig Dis.* 2011 Aug;12(4):245–56.
42. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol.* 2017;67(6):1298–323.
43. Fevery J, Henckaerts L, Van Oirbeek R, Vermeire S, Rutgeerts P, Nevens F, et al. Malignancies and mortality in 200 patients with primary sclerosing cholangitis: a long-term single-centre study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2012 Feb;32(2):214–22.
44. Joo M, Abreu-e-Lima P, Farraye F, Smith T, Swaroop P, Gardner L, et al. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol.* 2009 Jun;33(6):854–62.
45. Chandok N, Hirschfield GM. Management of primary sclerosing cholangitis: Conventions and controversies. *Can J Gastroenterol.* 2012 May;26(5):261–8.
46. Di Fabio F, Lykoudis P, Gordon PH. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: an insidious association requiring a high degree of vigilance. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Apr;37(3):220–5.
47. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut.* 2004 Apr;53(4):542–8.
48. Meta-analysis: hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967576>
49. Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswang H, et al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol.* 2011 Mar;46(3):304–9.
50. Kent AJ, Blackwell VJ, Travis SPL. What is the optimal treatment for anemia in inflammatory bowel disease? *Curr Drug Deliv.* 2012 Jul;9(4):356–66.