

ЕКСТРАИНТЕСТИНАЛНИ ПРОЯВИ ПРИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЧРЕВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

П. Пенчев

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” – София

EXTRAIESTINAL MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

P. Penchev

Clinic of Gastroenterology, University Hospital “Tsaritsa Yoanna” – Sofia

Резюме. През последните години като екстраинтестинални прояви при възпалителни чревни заболявания (ВЧЗ) освен добре познатите артралгии/артрити, изменения в очите, кожата и хепатобилиарната система все по-често се описват тромбоемболии, остеопороза с фрактури, промени в дихателната и нервната система. Тяхното познаване е необходимо условие за навременна диагностика и правилно лечение.

Ключови думи: болест на Крон, екстраинтестинални прояви

Адрес за кореспонденция: П. Пенчев, Клиника по гастроентерология, УМБАЛ “Царица Йоанна – ИСУЛ”, ул. „Бяло море” 8, 1527 София, тел.: 9432-519, e-mail: penchev.dr@gmail.com

Summary. In recent years, in addition to the well-known extraintestinal manifestations of Inflammatory Bowel Disease (IBD) like arthralgia/arthritis, eye changes, skin changes, and hepatobiliary system changes thromboembolic events, osteoporosis with bone fractures, changes in respiratory and nervous systems have been more frequently described. Their recognition is a prerequisite for timely diagnosis and proper treatment of inflammatory bowel disease, Crohn's Disease and ulcerative colitis.

Key words: extraintestinal IBD, Crohn's disease

Address for correspondence: P. Penchev, MD, Clinic of Gastroenterology, University Hospital “Tsaritsa Yoanna”, 8 Byalo more, str., Bg-1527 Sofia, tel.: 9432-519, e-mail: penchev.dr@gmail.com

Измененията в органите извън храносмилателната тръба при болестта на Крон (БК) и улцерозния колит (УК) са познати като екстраинтестинални прояви на ВЧЗ [28]. Обикновено се развиват по време на активността, но могат с години да предшестват чревната симптоматика или да се проявят във фаза на ремисия [7, 15]. Като мултисистемни заболявания при ВЧЗ най-често се засягат ставите, кожата, очите и хепатобилиарната система [15, 27, 28]. Наред с тях през последните години се описват тромбоемболии, остеопороза, засягане на дихателните пътища, централната и периферната нервна система [7, 30, 34, 37].

Честотата на екстраинтестиналните изменения е от 21 до 40%. По-чести са при болестта на Крон в сравнение с улцерозния колит [15, 20].

От ставните прояви типични са артрити, сакроилеит и анкилозиращ спондилоартрит. Периферната артропатия е по-честа при БК с локализация в дебелото черво. Тя е остра, самоограничаваща се и се установява сравнително лесно, докато за диагнозата на сакроилеита и анкилозиращия спондилит съществено е наличието на остеонекроза (особено при предшест-

ваща стероидна терапия), която се визуализира чрез рентгенографии на гръбначния стълб/сакроилиачните стави и компютърна томография [15, 24, 29].

ВЧЗ се асоциират с висока честота на остеопороза, която се характеризира с намалена костна плътност и повишен риск от фрактури. Предсказващи фактори за развитие на остеопороза са: лечение с кортикостероиди, хипогонадизъм, малабсорбция, малнутриция, дефицит на витамин D, наличие на системно възпаление [5, 11, 20, 39]. В патогенезата голяма роля имат TNF- α , IL-1 β , IL-6, INF- γ , рецептор-активаторът на нуклеарния фактор карпа-В (RANK), неговият лиганд RANKL и остеопрогеринът, които са едновременно медиатори на чревното и костното увреждане. Според С. Bernstein и сътр. пациентите с ВЧЗ имат 40% по-висока честота на фрактури в сравнение с общата популация [6]. Еднакво са засегнати мъже, жени и млади пациенти. Типични са фрактурите на торакалните и лумбалните прешлени, включително във възрастта под 30 г., по-чести са при БК в сравнение с УК. Терапията е трудна, защото младите жени и мъже не са за хормонозаместване. Избира-

телно обаче може да се предписват естрогени и тестостерон в случаи с хипогонадизъм, а стероидите, където е възможно, трябва да се прилагат в минимални дози. Необходими са спиране на тютюнопушенето, ограничение на алкохола и антивъзпалителна терапия [5, 21]. Широко приложение намират продукти с калций и витамин D, включително в профилактичната "bone-saving" стратегия на всеки гастроентеролог [12, 36].

Очни изменения се установяват при 5-10% от всички с ВЧЗ. Представят се от хроничен конюнктивит, склерит, еписклерит и увеит [33, 35]. Усложненията имат възпалителен произход и се проявяват успоредно с чревната активност [16, 25, 35]. За развитието им значение има доброто кръвоснабдяване на увеята, която е богата на антиген-представени клетки с отключване на автоимунни реакции вероятно от хипотетично общ антиген за дебелото черво, окото и ставите [9, 14]. Симптомите варират от болка, фотофобия, промяна в зрението до пълна загуба на зрителната острота при двустранна невропатия на n. opticus и тромбоемболия на ретиналната артерия [7, 17, 33, 35]. Терапията на чревното заболяване подобрява очните изменения и предпазва от рецидиви [13, 16].

Между кожните изменения, асоциирани с ВЧЗ, най-характерни са erythema nodosum и pyoderma gangrenosum [6, 15, 38]. Erythema nodosum е по-честа при жени. Представява болезнено подкожно зачервяване на екстензорната повърхност, отразява активността на чревното възпаление и отговаря на антивъзпалителна терапия. Pyoderma gangrenosum е разязвена лезия, независима от активността. Развитието се индуцира от травма, включително в зони около stomата или мястото на кожна биопсия. Лечението е трудно, с високи дози стероиди и инфликсимаб [15, 26, 28]. П. Пенчев и С. Стойнов описват epidermolysis bullosa acquisita по горните крайници на жена с агресивно протичаща БК, локализирана в дебелото черво, илеума, дуоденума, фистули (перианална и ентероентерална) и засягане на носа с разрушаване на носната преграда [2].

Неврологичните увреждания при БК и УК не са добре проучени. Честота им варира от 0.25 до 35.7%. Обикновено се развиват паралелно с чревното възпаление поради малабсорбция с дефицит на витамините B1, B12, D, E, фолиева киселина и никотинамид; инфекции като последица от лечение с имunosупресори; страничен ефект на медикаменти (метронидазол, сулфасалазин, стероиди, циклоспорин А, биологични

средства) и/или ятрогенни усложнения след оперативно лечение; тромбоемболизъм; имунологични нарушения. Наред с тях се изтъква влиянието на оста „мозък-черво“ със засилване/отключване на ВЧЗ при стрес. Неврологичната симптоматика е твърде разнообразна. Мозъчносъдовите изменения са между най-честите (0.12 до 4%). Развиват се във всяка възраст, в двата пола, корелират с активността и повлияват съществено морбидитета. Периферна невропатия с парестезии е характерна за пациенти, лекувани с метронидазол. Медикаментозно обусловените токсични увреждания протичат с тремор, парестезии, атаксия, афазия, припадъци, промени в съзнанието, зрителната острота и окуломоторни смущения. Казуистики са парализи на n. facialis и n. abducens при млади пациенти, които предшестват ВЧЗ [7].

От хепатобилиарните усложнения най-характерен е първичният склерозиращ холангит (ПСХ). По-чест е при УК (70%), с предпочитание към мъжкия пол. ПСХ е хроничен холестатичен синдром с неизвестна етиология, който протича с прогресивно възпаление и облитерираща фиброза на жлъчните пътища, завършващи с цироза [1, 4, 19]. В патогенезата значение има комбинацията от генетична предразположеност, имунологични изменения и портална бактериемия. В подкрепа на горецитираното е установяването на pANCA, увеличена експресия на интрацелуларни адхезионни молекули по жлъчните каналчета, повишена експресия на МНС клас II от холангиоцитите и др. При 75-80% е засегнато цялото жлъчно дърво и се диагностицира чрез ERCP, MRI холангиография и чернодробна биопсия. В 20% са ангажирани предимно големите жлъчни пътища, а до 5% са засегнати малките пътища и ПСХ може да се докаже хистологично, но не с ERCP. Клинично протича безсимптомно (20%) или с рецидивираща температура, болка, жълтеница и високи стойности на холестазиите ензими. Терапията изисква включване на урсодезоксихолева киселина към антивъзпалителните средства [1, 4, 22].

Тромбоемболизъмът е тежко усложнение на ВЧЗ. Най-честа е тромбозата на долните крайници и тазовите вени [3, 10, 18]. Рискови фактори са активността на чревното възпаление, терапията със стероиди, хиперкоагулационният статус с повишени тромбоцити, фибриноген, фибриногенпептид А, фактор V, VIII, дефицитите на антитромбин фактор III и свободен протеин S. Напоследък вниманието се фокусира върху антифосфолипидните антитела, хиперхомоцистеинемията и промените в липидния спектър,

асоциирани с тенденцията за тромбоза на мозъчните съдове при млади пациенти без атеросклероза [3, 7, 23, 32].

За първи път S. Kraft и сътр. (1976 г.) и J. Kirsner (1979 г.) описват т.нар. неочаквани белодробни изменения при ВЧЗ [34]. В следващите 20 години като отделни клинични случаи се публикуват изменения в носната кухина, трахеални стенози, облитериращ бронхиолит, белодробен васкулит, некротични белодробни нодули, серозит с плеврален излив и белодробна инфилтрация с еозинофили [2, 8, 30, 37, 40]. Патогенезата на асоциираните увреждания в дихателната система не е изяснена. Според A. Spira и сътр. в ембриогенезата червото и бронхите водят началото си от първичното черво, т.е. асоциираните увреждания на дихателните пътища и чревния тракт представляват възпаление в две от зоните на първичното черво [34]. Според R. Sartor циркулиращите проинфламаторни медиатори и реактивните кислородни радикали от възпаленото черво чрез системната циркулация попадат в дихателните пътища, където се задържат, запазват активност в продължение на години и могат да проявят ефекта си даже след колектомия [31].

Необходимо условие за установяване на асоциирани изменения в респираторния тракт е те да се познават и търсят. За акуратността при диагностицирането им имат значение [34, 37]:

- отсъствието на каквато и да е друга причина за заболяване на респираторния тракт освен ВЧЗ;

- липсата на предшествващи заболявания като синусит, гастроэзофагеален рефлукс и тютюнопушене;

- паралелно активиране на двете заболявания;

- драматично подобрене от стероидна терапия.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Кръстев, Н. Първичен склерозиращ холангит. – В: Клинична хепатология. Пловдив, 2008, 205-213.
2. Пенчев, П. и С. Стойнов. Засягане на носа – рядка екстраинтестинална проява на болестта на Крон. – Гастроентерология, **40**, 2009, № 1, 3-7.
3. Aichbichler, B. et al. Anticardiolipin antibodies in patients with inflammatory bowel disease. – *Dig. Dis. Sci.*, **44**, 1999, № 4, 2507-2512.
4. Alena, J. et J. Odin. Aethiology and Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis. – In: Disease Progression and Disease Prevention in Hepatology and Gastroenterology. (Eds.: P. Galle, W. Schmidt, G. Gerken, B. Wiedenmann). Berlin, Springer, 2006, 14-22.
5. Arden, N. et C. Cooper. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. – *Gut*, **50**, 2002, № 1, 9-10.
6. Bernstein, C. et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. – *Am. J. Gastroenterol.*, **96**, 2001, № 4, 1116-1122.
7. Zois, C. et al. Neurologic manifestations in inflammatory bowel diseases: Current knowledge and novel insights. – *J. Crohn's Colitis*, **4**, 2010, № 2, 115-124.
8. Black, H., M. Mendoza et S. Murin. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. – *Chest*, **131**, 2007, № 2, 524-532.
9. Brophy, S. et al. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors. – *J. Rheumatol.*, **28**, 2001, № 12, 2667-2673.
10. Chavoushian, A., H. Kadian et S. Stoynov. Thrombosis in ulcerative colitis. A life threatening condition. – *Falk symposium* № 147, May 6-7 2005, Birmingham (UK), Poster abstract 13.
11. Compston, S. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. – *Gut*, **53**, 2003, № 1, 63-64.
12. Cosnes, J. et al. Long-term evolution on disease behaviour of Crohn's disease. – *Inflam. Bowel Dis.*, **8**, 2002, № 4, 240-250.
13. Danese, S. et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. – *World J. Gastroenterol.*, **11**, 2005, № 46, 7227-7236.
14. Das, K. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. – *Dig. Dis. Sci.*, **44**, 1999, № 1, 1-13.
15. Evans, P. et D. Pardi. Extraintestinal manifestations of Inflammatory Bowel Disease: focus on the musculoskeletal, dermatologic, and ocular manifestations. – *Med. Gen. Med.*, **9**, 2007, № 1, 55-60.
16. Ghanchi, F. et B. Rembacken. Inflammatory bowel disease and the eye. – *Survey Ophthalmol.*, **48**, 2003, № 6, 663-676.
17. Girardin, M., K. Waschke et E. Seidman. Acute loss of vision due to severe bilateral uveitis as the presenting symptom of Crohn's disease. – *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*, **4**, 2007, № 12, 695-698.
18. Grip, O., P. Svensson et S. Lindgren. Inflammatory bowel disease promotes venous thrombosis earlier in life. – *Scand. J. Gastroenterol.*, **35**, 2000, № 6, 619-623.
19. Kadian, H. et al. Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. Results from many years of treatment with Ursafalk. – *Falk symposium* № 140, Dubrovnik, Croatia, May 7-8, 2004, 103.
20. Klaus, L. et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. – *Gut*, **51**, 2002, № 5, 654-658.
21. Lichtenstein, G., B. Sands et M. Pazianis. Prevention and treatment of osteoporosis in inflammatory bowel disease. – *Inflam. Bowel Dis.*, **12**, 2006, № 8, 797-813.
22. Mags, J. et R. Chapman. Sclerosing cholangitis. – *Curr. Opin. Gastroenterol.*, **23**, 2007, № 3, 310-316.
23. Oldenburg, B. et al. Homocystein in inflammatory bowel disease: a risk factor for thromboembolic complications. – *Am. J. Gastroenterol.*, **95**, 2000, № 10, 2825-2830.
24. Orchard, T., B. Wordworth et D. Jewell. Peripherical arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. – *Gut*, **42**, 1998, № 3, 387-391.
25. Orchard, T. et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. – *Gastroenterology*, **123**, 2002, № 3, 714-718.
26. Regueiro, M. et al. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. – *Am. J. Gastroenterol.*, **98**, 2003, № 8, 1821-1826.
27. Ricart, E. et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflam-

- matory bowel disease: a case control study. – *Inflam. Bowel Dis.*, **10**, 2004, № 3, 207-214.
28. Rothfuss, K., E. Stange et K. Herrlinger. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease. – *World. J. Gastroenterol.*, **12**, 2006, № 30, 4819-4831.
29. Salvarini, C. et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. – *Scand. J. Gastroenterol.*, **36**, 2001, № 12, 1307 – 1313.
30. Sari, S. et al. Nasal Septal Perforation in an Adolescent girl with Crohn's disease: a rare extraintestinal manifestation. – *Dig. Dis. Sci.*, **52**, 2007, № 5, 1285-1287.
31. Sartor, R. Pathogenetic and clinical relevance of cytokines in inflammatory bowel disease. – *Immunology*, **10**, 1991, № 3-4, 465-471.
32. Singh, G. et al. Cerebral venous thrombosis in acute inflammatory bowel disease. – *Gut*, **53**, 2004, № 2, 161.
33. Sobrin, L. et al. Infliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease. – *Arch. Ophthalmol.*, **127**, 2007, № 7, 895-900.
34. Spira, A., R. Grossman et M. Balter. Large Airway Disease associated with Inflammatory Bowel Disease. – *Chest*, **113**, 1998, № 6, 1723-1726.
35. Taylor, S. et al. The Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. – *Curr. Opin. Ophthalmol.*, **17**, 2006, № 6, 538-544.
36. Tilg, H. et al. Gut, inflammation, and osteoporosis: basic and clinical concept. – *Gut*, **57**, 2008, № 5, 684-694.
37. Ulnic, K. et J. Perkins. Extraintestinal Crohn's disease: case report and review of the literature. – *Ear Nose Throat J.*, **80**, 2001, № 2, 97-100.
38. Velloso, F. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. – *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **20**, 2004, Suppl. 4, 50-53.
39. Vestergaard, P. et al. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. – *Gut*, **46**, 2000, № 2, 176-181.
40. Xia, K. et al. Granulomatous tracheobronchitis associated with Crohn's Disease. – *Medscape Gen. Med.*, **6**, 2004, № 1, e12.

Постъпила – 3 август 2010 г.