

Izvancrijevne manifestacije upalnih bolesti crijeva

Višić, Marin

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:783144>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Marin Višić

IZVANCRIJEVNE MANIFESTACIJE UPALNIH BOLESTI

CRIJEVA

DIPLOMSKI RAD

Rijeka, 2021

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Marin Višić

IZVANCRIJEVNE MANIFESTACIJE UPALNIH BOLESTI

CRIJEVA

DIPLOMSKI RAD

Rijeka, 2021

Mentor rada: doc.dr.sc. Vanja Licul, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na

_____, pred

povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Brankica Mijandrušić-Sinčić, dr.med.

2. Prof.dr.sc. Sanja Klobučar-Majanović, dr.med.

3. Doc.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.

Rad sadrži 46 stranica, 0 slika, 2 tablice, 50 literaturnih navoda.

Zahvaljujem se svom mentoru doc.dr.sc. Vanji Liculu, dr.med. na pristupačnosti, strpljenju i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji i najbližnjima na razumjevanju i nesebičnoj potpori kako u životu, tako i za vrijeme studiranja.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. EPIDEMIOLOGIJA.....	2
4. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA.....	3
4.1. Genetika	3
4.2. Čimbenici rizika	4
4.3. Imunološki odgovor.....	5
4.4. Crijevna mikrobiota	6
5. KLINIČKA PREZENTACIJA I DIJAGNOZA	6
5.1. Ulcerozni kolitis	6
5.1.1. Simptomi i znakovi.....	7
5.1.2. Akutne komplikacije	7
5.1.3. Kasne komplikacije i rizik od pojave kolokrektalnog karcinoma.....	8
5.1.4. Dijagnostičke pretrage.....	9
5.1.5. Procjena aktivnosti bolesti.....	10
5.2. Crohnova bolest	11
5.2.1. Simptomi i znakovi.....	12
5.2.2. Komplikacije.....	13
5.2.3. Rizik od pojave karcinoma	14
5.2.4. Dijagnostičke pretrage.....	14
5.2.5. Procjena aktivnosti bolesti.....	16
6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA.....	17
7. TERAPIJA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA.....	18
7.1. Farmakoterapija	18
7.1.1. Aminosalicilati.....	18
7.1.2. Kortikosteroidi	19
7.1.3. Imunomodulatorni lijekovi	19
7.1.4. Biološka terapija	20
7.2. Liječenje ulceroznog kolitisa	21
7.3. Liječenje Crohnove bolesti.....	22
8. IZVANCRIJEVNE MANIFESTACIJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA.....	23

8.1. Mišićno-koštane manifestacije	24
8.1.1. Periferna artropatija	24
8.1.2. Aksijalna artropatija.....	25
8.1.3. Entezitis i daktilitis	26
8.2. Kožne manifestacije	26
8.2.1. Nodozni eritem	27
8.2.2. Gangrenozna pioderma	27
8.2.3. Akutna febrilna neutrofilna dermatosa	28
8.3. Oralne manifestacije	28
8.4. Oftalmološke manifestacije.....	29
8.4.1. Episkleritis i skleritis.....	29
8.4.2. Uveitis	30
8.5. Hepatobilijarne manifestacije.....	31
8.5.1. Primarni sklerozirajući kolangitis	31
8.6. Pankreatične manifestacije	32
8.7. Plućne manifestacije.....	33
8.7.1. Upala velikih dišnih puteva	33
8.8. Ostale izvancrijevne manifestacije upalnih bolesti crijeva	34
9. RASPRAVA	36
10. ZAKLJUČAK	37
11. SAŽETAK.....	37
12. SUMMARY.....	38
13. LITERATURA	40
14. ŽIVOTOPIS.....	46

Popis skraćenica i akronima

UBC - upalne bolesti crijeva

UK - ulcerozni kolitis

CB - Crohnova bolest

EIM - ekstraintestinalne manifestacije

Ig - imunoglobulin

TNF- α - faktor tumorske nekroze alfa

CRC - kolorektalni karcinom

CRP - C reaktivni protein

CT - kompjuterizirana tomografija

MR - magnetska rezonanca

CMV - citomegalovirus

NSAR - nesteroidni antireumatici

IL - interleukin

HLA - humani leukocitni antigen

PSK - primarni sklezozirajući kolangitis

GGT - gama-glutamiltransferaza

ERCPC - endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

MRCPC - kolangiopankreatografija magnetskom rezonancom

1. Uvod

Idiopatske upalne bolesti crijeva (UBC) su genetski, imunološki i histopatološki heterogena skupina upalnih bolesti koje su karakterizirane kroničnom ili relapsnom imunološkom aktivacijom i upalom u gastrointestinalnom traktu. U spektru upalnih bolesti crijeva spadaju ulcerizni kolitis (UK), Crohnova bolesti (CB) i neklasificirana upalna bolest crijeva.

Ulcerozni kolitis je karakteriziran kontinuirajućom kroničnom upalom sluznice rektuma i kolona. Crohnova bolest je upalna bolest kroničnog tijeka koja može zahvatiti svaki dio probavne cijevi od usne šupljine do anusa. Crohnovu bolest karakterizira transmuralna upala stijenke organa i diskontinuitet zahvaćanja probavne cijevi. Neklasificirana upalna bolest crijeva je termin koji se koristi kada bolest ne zadovoljava uobičajne kriterije za ulcerozni kolitis ili Crohnovu bolest uz ponavljane konoloskopije i biopsije (1).

Upalne bolesti crijeva su sistemske bolesti koje nisu ograničene na gastrointestinalni trakt jer mogu utjecati na mnoge organske sustave te imati negativan utjecaj na funkcionalni status i kvalitetu života bolesnika. Izvancrijevni simptomi se mogu podijeliti u izvancrijevne manifestacije (ekstraintestinalne manifestacije – EMI) i izvancrijevne komplikacije bolesti. Izvancrijevne manifestacije najčešće zahvaćaju muskuloskeletni sustav, kožu, hepatobilijarni trakt, oči, sluznice te nešto rjeđe pluća, gušteraču, bubreg, živčani i kardiovaskularni sustav. Izvancrijevne komplikacije su reperkusija upalnih bolesti crijeva i njihove terapije na druge organske sustave (malapsorpcijski sindrom, osteoporoza, periferna neuropatija, nefrolitijaza i dr.) (2) te nisu glavna tema ovog diplomskog rada.

2. Svrha rada

Svrha rada je prikazati upalne bolesti crijeva kao sistemske bolesti koje zahvaćaju mnoge organske sustave u obliku izvancrijevni manifestacija. U ovom diplomskom radu su opisane glavne značajke upalnih bolesti crijeva s uvidom u izvancrijevne manifestacije koje je važno prepoznati i tretirati u svrhu poboljšanja funkcionalnog statusa i kvalitete života bolesnika koji pate od upalnih bolesti crijeva.

3. Epidemiologija

Od upalnih bolesti crijeva oboljevaju ljudi širom svijeta. Postoje značajne razlike u incidenciji i prevalenciji bolesti između i unutar različitih zemljopisnih regija. Najveća incidencija se bilježi u sjeverozapadnom dijelu Europe i u Sjevernoj Americi. Postoji trend porasta incidencije upalnih bolesti crijeva u djece i odraslih, naročito u nekim regijama s nekada izuzetno niskom incidencijom (Azija, Južna Amerika, južni i istočni dio Europe). U Europi se stope incidencije kreću od 0,9 do 24/100 000 za UK i od 0 do 11,5/100 000 za CB.

Prevalencija u Europi je za od 2,4 do 294/100 000 za UK, a za CB od 1,5 do 213/100 000 s najvećim stopama u sjevernoj Europi. Slično je stanje i u Sjevernoj Americi gdje je incidencija od 0 do 19/100 000 za UC i od 0 do 20,2/100 000 za CB, a prevalencije iznose od 37,5 do 248,6/100 000 za UC i od 25,9 do 318,5/100 000 za CB. Australija bilježi incidenciju od 7,3/100 000 za UC i 14,0 za CB.

Značajne razlike u incidenciji i prevalenciji unutar Europe prate geografski sjeverno-južni i istočno-zapadni gradijent gdje su u sjevernijim i zapadnijim dijelovima brojke više nego u južnijim i istočnijim (3). Međutim, posljednjih nekoliko desetljeća zabilježen je značajan porast u incidenciji na području istočne i južne Europe pa se ta razlika sve više smanjuje. Nažalost, Hrvatska također prati taj trend porasta incidencije(4). U posljednja dva desetljeća incidencija se na području Azije značajno povisuje (Indija, Kina, Koreja, Tajvan i dr.),

naročito za Crohnovu bolest. Primjerice, incidencija CB u Koreji je porasla s gotovo 0 na 1,68/100 000 od 1986. do 2005. godine (3).

Iako se upalne bolesti crijeva mogu pojaviti u bilo kojoj dobi, Crohnova bolest se najčešće javlja u dobi između 20 i 30 godina, a ulcerozni kolitis između 30 i 40 godina. Također, česta je pojava bolesti u dobi između 60 i 70 godina, što vrijedi naročito za ulcerozni kolitis (5).

Crohnova bolest je češća među ženama na područjima visoke incidencije, no može biti češća kod muškaraca na nekim geografskim područjima. Smatra se da kod ulceroznog kolitisa nema razlika po incidenciji među spolovima, iako su neke populacije ustanovile blago prevladavanje muškog spola (3). Bijelci češće obolijevaju od drugih rasa, međutim bilježi se porast incidencije među drugim rasama (6).

4. Etiologija i patogeneza

Upalne bolesti crijeva su idiopatske bolesti. Smatra se da se u patogenezi bolesti nalaze kompleksne interakcije između genetike, čimbenika rizika, crijevne mikrobiote i imunološkog odgovora organizma. (7)

4.1. Genetika

Tijekom posljednjih desetljeća je došlo do napretka u razumijevanju doprinosa genetike na nastanak UBC. Do sada je otkriveno više od 200 genskih lokusa povezanih s UBC, a od toga 70% njih pridonose povišenom riziku UBC općenito, a 30% njih su specifični za pojedinu bolest. Crohnova bolest u podlozi ima jaču genetsku predispoziciju od ulceroznog kolitisa. Također, geni imaju ulogu u nastanku izvancrijevnih manifestacija upalnih bolesti crijeva. (8) Geni imaju ulogu na različitim kontrolnim točkama upalnog odgovora u smislu prepoznavanja patogena, klirensa patogena i mogućnosti obrane od invazije bakterija kroz barijeru crijevne sluznice (8). Primjerice, prva otkrivena regija humanog genoma koja se zasigurno veže s

pojavom Crohnove bolesti je IBD1 lokus 16. kromosoma. U tom lokusu su indetificirane promjene gena NOD2/CARD15 povezane s nastankom Crohnove bolesti. Taj gen je uključen u prepoznavanje bakterijskog muramilpeptida te može potaknuti sekreciju antimikrobnih peptida koji štite domaćina od invazije bakterija kroz sluznicu. Ukoliko je gen NOD2/CHARD15 mutiran na način da dolazi do pogrešnog prepoznavanja crijevne mikrobiote, nastaje nesvrhsihodni upalni odgovor koji dovodi do promjena u probavnoj cijevi (9). Iako je dokazana važnost ovih gena, njihova prisutnost ne znači da će osoba razviti jednu od upalnih bolesti crijeva (10). Važnost genetike nije samo u razjašnjavanju poremećaja u nastanku upalnih bolesti crijeva, već imaju i drugu važnu ulogu. Potvrđeno je da prisutnost pojedinih gena interferira s metabolizmom lijekova te tako utječu na klinički odgovor i toksičnu reakciju na lijekove (azatioprin, kortikosteroidi, infliksimab). (11)

4.2. Čimbenici rizika

Čimbenici rizika imaju značajnu ulogu u patogenezi upalnih bolesti crijeva. Stil života (pušenje, fizička aktivnost, prehrambene navike), infekcije, lijekovi, apendektomija, psihološki stres i pretilost se smatraju najvažnijima čimbenicima rizika (7). Pušenje je čimbenik rizika za Crohnovu bolest, ali ne i za ulcerozni kolitis. Nikotin i ostali spojevi iz duhana imaju utjecaj na imunološki sustav, tonus glatkog mišićja, crijevnu permeabilnost i mikrovaskularnu cirkulaciju (12). Također, pušenje povećava rizik od nastanka komplikacija Crohnove bolesti i posljedičnih operativnih zahvata. Prestanak pušenja ima pozitivan utjecaj kod pacijenata s Crohnovom bolešću u smislu ublažavanja aktivnosti bolesti (13). Nasuprot tome, čini se da pušenje može smanjiti rizik za nastanak ulceroznog kolitisa, a prestanak pušenja je jedan od čimbenika rizika. Prestanak pušenja kod oboljelih od ulceroznog kolitisa povezan je s povećanom aktivnošću bolesti i češćom hospitalizacijom (14). Sjedilački način života predstavlja čimbenik rizika za Crohnovu bolest ali ne i za ulcerozni kolitis. Tjelesna aktivnost je povezana sa manjom aktivnošću Crohnove bolesti, dok veza s ulceroznim

kolitisom nije pronađena (15). Što se tiče prehrambenih navika, konzumacija adekvatne količine vlakana, naročito putem voća i povrća, dovodi se u vezu s manjom aktivnošću upalnih bolesti crijeva. Pronađena je korelacija između povećanog ukupnog unosa masti i incidencije upalnih bolesti crijeva. Konzumacija margarina predstavlja faktor rizika za ulcerozni kolitis, ali ne i za Crohnovu bolest. Čini se da unos omega-3 masnih kiselina smanjuje rizik, a unos omega-6 masnih kiselina povisuje rizik za pojavu upalnih bolesti crijeva. Česta konzumacija crvenog mesa i mesnih preradevina predstavlja rizik za pojavu Crohnove bolesti, ali ne i ulceroznog kolitisa (16). Što se tiče infekcija, smatra se da akutni gastroenteritis može biti okidač za nastanak upalne bolesti crijeva (17). Među lijekovima s kojima se veže češća pojava upalnih bolesti crijeva istuču se antibiotici, nesteroidni antireumatici, oralni kontraceptivi i izotretinoin (18). Smatra se da apendektomija zbog akutnog apendicitisa smanjuje rizik za pojavu ulceroznog kolitisa u budućnosti, dok se za Crohnovu bolest apendektomija smatrala okidačem bolesti, iako se to meta-analizom nije dokazalo (19,20). Psihološki stres i debljina se povezuju s povećanom aktivnošću upalne bolesti crijeva (5).

4.3. Imunološki odgovor

Epitel crijevne sluznice čini barijeru između mikrobiote i limfnog tkiva crijeva te ima važnu ulogu u oblikovanju imunskog odgovora (21). Dodatnu zaštitnu komponentu čini sluz koja tvori matriks u kojemu se nalaze antimikrobne molekule (defanzini, IgA protutijela). Kod upalnih bolesti crijeva postoji povećana propusnost sluznice epitela kroz paracelularni prostor čime je narušena zaštitna uloga epitela. Također, broj vrčastih stanica u bolesnika s upalnom bolešću crijeva je smanjen te dolazi do posljedičnog smanjenog lučenja mucina koji je važan za proizvodnju sluzi (22).

Kod aktivne upalne bolesti crijeva dolazi do infiltracije upalnih stanica u lamina propriu koji luče upalne medijatore kao što su TNF- α , interleukin-1 β , interferon- γ i citokini interleukin-

23/Th17 signalnog puta. Tada dolazi do narušavanja imunološke ravnoteže između proupalnih Th1 i Th17 stanica s njihovim medijatorima upale i regulatornih T stanica što rezultira upalom. Tada upalni odgovor uzrokuje oštećenje epitela te nastaju erozije, ulceracije i pad razine defanzina u sluzi. (21)

4.4. Crijevna mikrobiota

Utvrđena je povezanost promjena u crijevnoj mikrobioti i upalnih bolesti crijeva. Dokazano je da postoji značajno smanjena raznolikost i nestabilnost u mikrobiomu kod bolesnika s upalnom bolesti crijeva u usporedbi sa zdravom populacijom. U zdravim crijevima prevladavaju bakterije koljena Firmicutes i Bacteroidetes koji doprinose stvaranju metaboličkih supstrata za stanice epitela. Suprotno, relativni manjak bakterija roda Firmicutes i Bacteroidetes i prevelika zastupljenost enterobakterija su obilježja Crohnove bolesti, a manjak bakterija koljena Clostridium uz preveliku zastupljenost bakterije *Escherichia coli* karakteristika je ulceroznog kolitisa. Nije razjašnjeno da li su promjene mikrobiote primarno uzrok ili sekundarno posljedica upalnih bolesti crijeva. (7)

5. Klinička prezentacija i dijagnoza

5.1. Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je kronična upalna bolest sluznice debelog crijeva koja zahvaća rektum i varijabilno ostatak kolona s ralepsno-remitentnim tijekom bolesti. Upala je prvenstveno ograničena na površinu sluznice iako može zahvatiti dublje slojeve u teškom obliku bolesti. Upalni proces započinje u rektumu i može se širiti u kontinuitetu proksimalnije na cijelo debelo crijevo. (23)

Izvancrijevne manifestacije bolesti su opisane u posebnom poglavlju.

5.1.1. Simptomi i znakovi

Simptomi ulceroznog kolitisa ovise proširenosti i težini upale u debelom crijevu. Glavni klinički simptom ulceroznog kolitisa su pojava krvavih stolica. Stolica često mogu biti sluzave i gnojne. Popratni simptomi uključuju bolne abdominalne grčeve, urgenciju, inkontinenciju stolice i tenezme. Urgencija i tenezmi često ne rezultiraju defekacijom te se takva stanja nazivaju lažnim pozivima na stolicu, a praćeni su osjećajem nekompletnog pražnjenja. Također, pacijenti mogu imati mučninu i povraćanje. Ovisno o zahvaćenosti debelog crijeva prisutni su proljevi i bol u truhu. Pacijenti s ograničenom distalnom upalom (proktitis, proktosigmoiditis) mogu imati opstipaciju s čestim krvavo-sluzavim stolicama (9,23). Kada se bolest proširi od rektuma prema proksimalno, krv se miješa sa stolicom i može doći do pojave krvavih proljeva. Motilitet upalom zahvaćenog dijela crijeva je promjenjen u smislu ubrzanog prolaska crijevnog sadržaja. U teškom obliku bolesti pacijenti imaju tekuće stolice koje sadržavaju fekalije pomješane sa krvi, sluzi i gnojem. Proljevi su javljaju često tijekom noći i postprandijalno (24). Pojava simptoma je najčešće postupnog tijeka, a simptomi se pogoršavaju tijekom nekoliko tjedana. Epizoda ograničenog rektalnog krvavrenja može prethoditi svim ostalim simptomima tjednima ili mjesecima ranije. Ovisno o težini bolesti, pacijenti mogu imati sistemske simptome u obliku vrućice, umora i gubitka na težini. (23)

Fizikalni pregled je često uredan, naročito kod pacijenata s blažim oblikom bolesti. Pacijenti s umjerenim do teškim oblikom ulceroznog kolitisa mogu imati bol pri palpaciji trbuha, digitorektalni nalaz mekanog analnog kanala i prisutnosti krvi na rukavici, povišenu tjelesnu temperaturu, hipotenziju, tahikardiju, bljedilo, atrofiju mišića, pothranjenost i edeme. (23)

5.1.2. Akutne komplikacije

Akutne komplikacije ulceroznog kolitisa su masivno krvarenje, fluminantni kolitis, toksični megakolon i perforacija debelog crijeva. Oko 3% bolesnika s ulceroznim kolitisom doživi

epizodu masivnog krvarenja iz debelog crijeva i rektuma koje u nekim slučajevima zahtijeva hitni operativni zahvat (23). Fulminantni kolitis je karakteriziran s više od 10 krvavih stolica u danu, kontinuiranim krvarenjem, bolovima u truhu, distenzijom te znakovima toksemije (vrućica, anoreksija) (25). Fulminantni kolitis se najčešće javlja tijekom prve manifestacije bolesti, a doživi ga manje od 10% bolesnika s ulceroznim kolitisom. Kako upala napreduje u dublje slojeve crijevnih stijenki do mišićnog sloja postoji visok rizik od razvoja toksičnog megakolona. Toksični megakolon nastaje u teškim slučajevima kada je promjer poprečnog kolona >6 cm ili promjer cekuma >9 cm uz znakove toksemije i povećan rizik od perforacije. Perforacija je najčešće posljedica toksičnog megakolona, ali može nastati i u odsutnosti istog. Perforacija s posljedičnim peritonitisom je teško stanje koje može završiti smrću. (23)

5.1.3. Kasne komplikacije i rizik od pojave kolorektalnog karcinoma

U kasne komplikacije ulceroznog kolitisa spadaju strikture, displazije i kolorektalni karcinom. Striktore su kasne komplikacije ulceroznog kolitisa koje se javljaju u 5-10% pacijenata. Mogu nastati zbog neoplastičnog procesa ili zbog kronične upale i fibroze. Ukoliko tijekom kolonoskopije nije moguće proći kolonoskopom kroz strukturu, takva striktura se treba smatrati malignom dok se ne dokaže suprotno. (25).

Pacijenti s ulceroznim kolitisom imaju nedvojbeno veći rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma (CRC). Trajanje i proširenost bolesti su najvažniji čimbenici rizika za pojavu karcinoma. Najveći rizik za kolorektalni karcinom imaju pacijenti s pankolitisom. Pacijenti s proktitisom i proktosigmoiditisom vjerojatno nemaju povišen rizik za kolorektalni karcinom bez obzira na trajanje bolesti. Rizik od CRC-a se počinje povećavati nakon 8-10 godina od pojave simptoma u bolesnika s pankolitisom (23). Pacijenti s lijevostranim kolitisom imaju gotovo jednak rizik za pojavu karcinoma kao i oni s pankolitisom, ali rizik raste tek nakon 15 do 20 godina bolesti. U jednoj prospektivnoj studiji, kumulativna incidencija kolorektalnog karcinoma među bolesnicima s ulceroznim kolitisom je bila 2,5% nakon 20 godina bolesti,

7,6% nakon 30 godina bolesti i 10,8% nakon 40 godina bolesti (26). Primjećeno je kako se posljednjih godina rizik za pojavu CRC-a kod bolesnika s ulceroznim kolitisom smanjuje, vjerojatno zbog bolje kontrole upale, čestog kolonoskopskog nadzora, češćih kolektomija i redovitim uzimanjem terapije (24). Ostali čimbenici koji se povezuju s rizikom za CRC su intezitet upale, pozitivna obiteljska anamneza, postinflamatorni pseudopolipi i primarni sklerozirajući kolangitis(23).

5.1.4. Dijagnostiče pretrage

Pretrage koje služe u dijagnostici upalnih bolesti crijeva su laboratorijske, endoskopske i radiološke pretrage koje se dopunjuju uz patohistološku analizu bioptičkog ili kirurškog materijala (9). Dijagnoza se temelji na anamnezi, kliničkoj slici, negativnom nalazu stolice na bakterije, toksine *C.difficile* i parazite, endoskopiji i patohistološkom pregledu bioptata rektuma i debelog crijeva (24).

Laboratorijske pretrage. Aktivnu bolest prati povišenje razine proteina akutne faze (CRP, fibrinogen), rast broja trombocita, ubrzanje sedimentacije eritrocita i smanjenje razine hemoglobina (24). Pacijenti s teškim ulceroznim kolitisom mogu imati anemiju, snižene razine albumina i elektrolitni disbalans zbog proljeva i dehidracije (23). Leukocitoza može biti prisutna, međutim nije specifični pokazatelj aktivnosti bolesti. CRP može biti povišen, ali proktitis i proktosigmoiditis rijetko uzrokuju njegov porast. U akutnoj fazi bolesti često se nađe hipoalbuminemija s povišenim jetrenim enzimima (9). Fekalni laktoferin je glikoprotein koji je prisutan u aktiviranim neutrofilima, a služi kao biomarker visoke osjetljivosti i specifičnosti za otkrivanje upale u crijevima. Fekalni kalprotektin je protein prisutan u neutrofilima i monocitima, također služi kao upalni biomarker visoke osjetljivosti. Njegove vrijednosti dobro koreliraju s intezitetom upale. Fekalni laktoferin i kalprotektin su vrijedni biomarkeri koji pomažu diferencijalno dijagnostički u razlikovanju aktivne upalne i sindroma

iritabilnog kolona. Također, odrađivanje njihovih razina u stolici se koristi za praćenje bolesnika s upalnim bolestima crijeva.

Endoskopske pretrage. Sigmoidoskopija se koristi za procjenu aktivnosti i opsega bolesti, a obično se radi prije provođenja terapije (24). U akutnoj fazi ulceroznog kolitisa se rektoskopijom procjenjuje stupanj upalne aktivnosti, a nakon smirivanja upale je potrebno endoskopski evaluirati cijeli probavni trakt (kolonoskopija, ezofagogastroduodenoskopija). Najranije endoskopske promjene u ulceroznom kolitisu su hiperemija, edem i gubitak vaskularnog crteža(9). Umjerenu bolest karakterizira izraženi eritem, gubitak vaskularnog crteža, granuliranost, frijabilnost, krvarenja i erozije sluznice. Teška bolest je karakterizirana spontanim krvarenjima, ulceracijama, pseudopolipima i strikturama (9,24).

Radiološke pretrage. Nativna snimka abdomena je važna pretraga u teškim oblicima bolesti kada se mora isključiti ili potvrditi ileus, perforacija i toksični megakolon. Irigografija je važna za evaluaciju cijelog debelog crijeva kada to nije moguće napraviti endoskopijom. Ultrazvučne pretrage mogu biti korisne za praćenje bilijarnog trakta zbog mogućih komplikacija bolesti (9).

Patohistološka analiza. Kod ulceroznog kolitisa su promjene većinom ograničene na sluznicu. Najranije lezije upalnih bolesti crijeva su kriptalna upala i kriptalni apsces. Sluzica između ulkusa je patološki promjenjena za razliku od Crohnove bolesti gdje ulceracije (afte) okružuje normalna sluznica (9). Stupanj neutrofilne infiltracije smatra se najvažnijim pokazateljem aktivnosti bolesti. Kripte su izvijugane, proširene i razgranate. Uz mnoštvo patohistoloških karakteristika ulceroznog kolitisa, niti jedan nalaz nije patognomoničan (27).

5.1.5. Procjena aktivnosti bolesti

Postoji više indeksa mjerenja aktivnosti ulceroznog kolitisa. Jedan od indeksa koji se često koristi u praksi je Montrealska klasifikacija aktivnosti bolesti u ulceroznim kolitisu. Ona dijeli

aktivnost bolesti na remisiju, blagu, umjerenu i tešku aktivnost na temelju parametara prikazanih u tablici 1 (34).

Tablica 1. Montrealska klasifikacija aktivnosti bolesti u ulceroznim kolitisu

	S0	S1	S2	S3
	Remisija	Blagi	Umjereni	Teški
Broj stolice/dan	Bez simptoma Bolesti	≤ 4	> 4	≥ 6
Krv u stolici		Može biti prisutna	Prisutna	Prisutna
Puls		Sve Normalno	Nedostaju ili su minimalni znaci sistemne toksičnosti	$> 90/\text{min}$ ili
Temperatura				$> 37.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ili
Hemoglobin				$< 10.5\text{ g/dL}$ ili
SE				$> 30\text{ mm/h}$ ili
ili CRP				$> 30\text{ mg/L}$

Preuzeto s: Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. Acta medica Croatica

[Internet]. 2013;67(2):93-109. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/111460>

5.2. Crohnova bolest

Crohnovu bolest ja karakterizirana transmuralnom upalom koja može zahvatiti bilo koji dio lumena gastrointestinalnog trakta od usne šupljine do perianalnog područja. Što se tiče područja koje je zahvaćeno bolesti, 80% bolesnika ima zahvaćeno tanko crijevo, najčešće u

području distalnog ileuma, trećina bolesnika ima samo ileitis, 50% bolesnika ima ileokolitis, 20% bolesnika ima bolest ograničenu na debelo crijevo, 30% bolesnika ima zahvaćenu perianalnu regiju, a 5-15% bolesnika ima zahvaćenu usnu šupljinu ili želudac s dvanaesnikom. Rijetko je zahvaćen jednjak i proksimalni dio tankog crijeva. Simptomi bolesti često ovise o području koje je zahvaćeno upalom (28).

Izvancrijevne manifestacije bolesti su opisane u posebnom poglavlju.

5.2.1. Simptomi i znakovi

Glavni simptomi Crohnove bolesti su bolovi u trbuhu, proljev, umor i gubitak na tjelesnoj težini. Bol u trbuhu je najčešći simptom bez obzira na područje zahvaćenosti bolesti. Pacijenti s terminalnim ileitisom imaju bolove u donjem desnom kvadrantu. Transmuralnost upale vodi u razvoj striktura zahvaćenog područja. Striktura remete prohodnost sadržaja kroz lumen te mogu uzrokovati opstrukciju i posljedično bolove u trbuhu po tipu grčeva s distenzijom, opstipacijom i povraćanjem. Neki bolesnici nemaju simptoma sve dok luminalno suženje ne dovede do abdominalne boli i znakova opstrukcije. Proljev je uobičajni simptom koji često varira tijekom vremena u intezitetu. Uzroci proljeva mogu biti višestruki, neki od njih su pretjerano lučenje tekućine i smanjena apsorpcija u zahvaćenim područjima, malapsorpcija žučnih soli (zbog terminalnog ileitisa), steatoreja zbog gubitka žučnih soli te enteroenterične fistule kroz koje tekućina zaobilazi apsorpcijsku površinu. Ozbiljno rektalno krvarenje je rijetko osim kod bolesnika koji imaju opsežno zahvaćeno debelo crijevo (29). Ostali lokalizirani simptomi ovise o zahvaćenom mjestu: afte kod zahvaćanja usne šupljine, odinofagija i disfagija kod zahvaćenosti jednjaka, bol u gornjem dijelu abdomena, mučnina i povraćanje kod zahvaćanja želuca i dvanaesnika, malapsorpcija kod izraženog zahvaćanja tankog crijeva (28). Gubitak kilograma je uobičajni simptom Crohnove bolesti. Veže se s smanjenim unosom hrane jer pacijenti s strikturama imaju manje simptoma kada manje jedu, naročito kada je zahvaćeno područje želuca i dvanaesnika. Također, gubitak na tjelesnoj težini

može biti posljedica malapsorpcije. Vrućica kao simptom može biti posljedica upalnog procesa, prisutnog intraabdominalnog apscesa ili rjetko zbog perforacije crijeva (29).

Crohnova bolest je karakterizirana čestim stvaranjem fistula, apscesa i flegmona koji su odraz transmuralnosti upale. Fistule su komunikacijski kanali koji povezuju dva organa obložena epitelom, a nastaju zbog širenja upale kroz seroznu ovojnici. Fistule mogu biti vanjske (enterokutane i perianalne) i unutarnje (npr. enteroenterične, enterokolične, enterovezikalne/rektovezikalne, enterovaginalne/rektovaginalne, fistule s retroperitoneumom).

Fistule se javljaju kod 35% bolesnika. Klinička manifestacija fistula ovisi o području zahvaćenosti i veličini fistule. Enteroenterične fistule mogu biti asimptomatske ili se prezentirati kao palpabilna masa u abdomenu. Enterokolične fistule mogu dovesti do malapsorpcije i teških proljeva. Enterovezikalne fistule uzrokuju česte urinarne infekcije, pneumaturiju i fekaluriju. Fistule prema retroperitoneumu mogu uzrokovati apsces psoasa ili opstrukcije uretera s hidronefrozom. Enterovaginalne fistule uzrokuju fekulentni iscjedak iz rodnice i dispareuniju. Enterokutane fistule su povezane s većim morbiditetom i mortalitetom zbog septičkih komplikacija, metaboličkih i elektrolitnih disbalansa, upalama kože i psihološkim smetnjama. Simptomi i znakovi povezani s perianalnim fistulama i apscesima javljaju se kod 40% pacijenata s Crohnovom bolešću. Simptomi su perianalna bol, vrućica i gnojni iscjedak (30).

5.2.2. Komplikacije

Perforacija se javlja kod 1-2% pacijenata koji imaju Crohnovu bolest. Najčešće perforira ileum, ali moguće su perforacije jejunuma ili kolon kao posljedica komplikacije toksičnog megakolona. Intraabdominalni i zdjelični apscesi se javljaju kod 10-30% pacijenata.

Perkutana drenaža apscesa uz kontrolu CT-a je standardna terapija, ali usprkos adekvatnoj drenaži većina pacijenata imaju potrebu za resekcijom zahvaćenog dijela crijeva. Ostale

komplikacije su intestinalna opstrukcija, masivno krvarenje, malapsorpcijski sindrom i teška perianalna bolest (24).

5.2.3. Rizik od pojave karcinoma

Rizik za karcinom kod bolesnika koji pate od Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa je vjerojatno jednak za slično trajanje bolesti i stupanj zahvaćenosti debelog crijeva. Međutim, nisu sve studije suglasne oko stupnja rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma kod pacijenata s Crohnovom bolesti pa je tako stupanj rizika zasada neutvrđen (28). Smatra se da su čimbenici rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma: dugotrajna i opsežna bolest, strikture, primarni sklerozirajući kolangitis i pozitivna obiteljska anamneza (24). Također, zabilježena je povećana učestalost skvamocelularnog karcinoma anusa i kože, neoplazije dvanaesnika, karcinoma testisa, leukemije, limfoma i mijelodisplastičkog sindroma kod bolesnika koji pate od Crohnove bolesti (28,24).

5.2.4. Dijagnostičke pretrage

Pretrage koje služe u dijagnostici upalnih bolesti crijeva su laboratorijske, endoskopske i radiološke pretrage uz patohistološku analizu bioptičkog ili kirurškog materijala (9).

Dijagnoza se temelji na anamnezi, kliničkoj slici, endoskopskim, radiološkim i patohistološkim nalazima koji upućuju na segmentalnu i transmuralnu upalu luminalnog dijela probavnog trakta (28).

Laboratorijske pretrage. Laboratorijske pretrage krvi koje se koriste kod pacijenata sa sumnjom na Crohnovu bolest su kompletna krvna slika, određivanje razina elektrolita, bubrežnih parametara, jetrenih testova, CRP-a, sedimentacije eritrocita, glukoze u krvi, razine željeza, vitamina D i vitamina B12. Laboratorijske pretrage često otkrivaju povišenu razinu CRP-a i ubrzanu sedimentaciju eritrocita. U težim slučajevima bolesti može se naći hipoalbuminemijska, anemija i leukocitoza. Pretrage uzorka stolice uključuju mikrobiološko

ispitivanje i određivanje upalnih biomarkera u stolici. Mikrobiološkim testiranjem stolice se isključuje prisustvo bakterija, parazita i *C.difficile* toksina (28). Fekalni kalprotektin i laktoferin su povišeni te se koriste za razlikovanje upalne bolesti od sindroma iritabilnog kolona i za procjenu aktivnosti upalne bolesti crijeva (24,28).

Endoskopske pretrage. Kod Crohnovog kolitisa je rektum često pošteđen tako da je domet rektosigmoidoskopije ograničen pa se bolest treba procjeniti totalnom kolonoskopijom i ileoskopijom. Endoskopske promjene su u pravilu diskontinuirane, a mogu varirati od aftoznih promjena na sluznici do ulceracija i fisura s posljedičnim kaldrmastim izgledom sluznice. U kasnijoj fazi bolesti, moguća je pojava pseudopolipa, stenoza i fistula (9). Tijekom kolonoskopije se uzimaju biopsije iz desnog kolona, lijevog kolona i rektuma čak i ako je endoskopski nalaz normalan u svrhu histološke procjene upale (24).

Ezofagogastroduodenoskopija s uzimanjem biopsija se provodi kod bolesnika sa sumnjom na Crohnovu bolest koji imaju simptome gornjeg probavnog sustava (nelagoda u gornjem abdomenu, mučnina, povraćanje). Endoskopija kapsulom se može koristiti za vizualizaciju sluznice tankog crijeva kod bolesnika bez striktura (28).

Radiološke pretrage. Nativna snimka abdomena se koristi kod teških akutnih stanja u svrhu isključenja ileusa, perforacije ili toksičnog megakolona. Za procjenu tankog crijeva primjenjuje se pasaža tankog crijeva ili enterokliza s kojima se određuje anatomska proširenost bolesti, stenoze i fistule. Za potvrdu ili isključivanje upalnih kolekcija u abdomenu koristi se CT. Za evaluaciju apscesa i fistula u maloj zdjelici koristi se magnetska rezonancija (MR) (9).

Patohistološka analiza. Upalni infiltrati su prisutni u svim slojevima stijenke crijeva. Najranije značajke su nakupljanje polimorfonukleara u sluznici. Patohistološke karakteristike Crohnove bolesti su: kriptalni apscesi, nepravilne razgranate kripte, atrofične resice tankog

crijeva, ulceracije s oštrom granicom prema zdravom tkivu, limfoidni agregati i nekazeozni granulomi. Odsutnost nekazeoznih granuloma ne isključuje dijagnozu (27).

5.2.5. Procjena aktivnosti bolesti

Harvey-Bradshawov je jedan od jednostavnijih indeksa koji je pogodan za rutinsku primjenu.

Prednost mu je jednostavno izračunavanje, međutim nedostatak je problem objektivnog vrednovanja općih kliničkih varijabli. Zbroj od 0 do 4 znači remisiju, od 5-7 blago aktivnu bolest, od 8 do 16 srednje tešku aktivnu bolest te iznad 17 tešku aktivnu bolest prema parametrima prikazanim u tablici 2 (35).

Tablica 2: Znakovi i simptomi za izračunavanje Harvey & Bradshawog indeksa

Br. parametra	Klinički nalaz	Harvey & Bradshaw index
1	Opće stanje	
	Dobro	0
	Srednje	1
	Loše	2
	Vrlo loše	3
2	Izrazito loše	4
	Bol u trbuhu	
	Nema	0
	Blaga	1
	Umjerena	2
3	Ozbiljna	3
	Palpatorna rezistenca	
	Nema	0

	Nesiguran nalaz	1
	Siguran nalaz	2
	Siguran nalaz uz bolnost	3
4	Broj stolica na dan	
	Svaka stolica	1
5	Komplikacije	
	artralgija, uveitis, eritema nodozum, afte, pioderma gangrenozum, analne fistule, nove fistule, apscesi	
	Svaka komplikacija	1
	HBI zbroj (score)	

Preuzeto s: Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. Acta medica Croatica [Internet]. 2013;67(2):93-109. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/111460>

6. Diferencijalna dijagnoza upalnih bolesti crijeva

Diferencijalna dijagnoza upalnih bolesti crijeva je široka i uključuje upalne bolesti koje oponašaju Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis. Infekcije koje mogu oponašati upalne bolesti crijeva su infekcija *C.difficile*, intestinalna tuberkuloza, jersinioza, aktinomikoza, spolno prenosive bolesti (klamidija, gonoreja, sifilis, herpes simplex virus), CMV infekcija, histoplazmoza, amebijaza, infestacija parazitima. Od vaskularnih uzroka ileokolitisa u diferencijalnu dijagnozu spadaju ishemijski kolitis, vaskulitisi velikih i malih krvnih žila i Behçetov sindrom. Enteritis i kolitis mogu biti uzrokovani korištenjem lijekova kao što su

NSAR, mikofenolat mofetil, kontraceptivi i inhibitori imunološke kontrolne točke (npr. ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab). Druge bolesti koje mogu oponašati upalne bolesti crijeva su divertikulitis, diverzijski kolitis, radijacijski enteritis ili kolitis, maligne bolesti, celijakija, apendicitis, sarkoidoza (9,31).

7. Terapija upalnih bolesti crijeva

Temeljni cilj terapije upalnih bolesti crijeva su kontrola simptoma, brzo postizanje remisije te održavanje stabilne remisije u svrhu sprječavanja progresivnog razaranja tkiva, razvoja komplikacija bolesti, smanjenja broja hospitalizacija i operacija te poboljšanja kvalitete života bolesnika (9).

7.1. Farmakoterapija

Glavni lijekovi koji se rabe za liječenje upalnih bolesti crijeva su 5-aminosalicilna kiselina, kortikosteroidi, imunomodulatori i biološki lijekovi.

7.1.1. Aminosalicilati

Mesalazin (5-aminosalicilna kiselina) predstavlja aktivnu supstanciju koja ima protuupalno djelovanje na bolesno crijevo. Aminosalicilati imaju topikalno djelovanje što znači da aktivna molekula mora doseći bolesne djelove crijeva. Oralno primjenjen, mesalazin se apsorbira u proksimalnom dijelu tankog crijeva i ne doseže distalne bolesne segmente. Brojni oralni i topikalni pripravci su dizajnirani na način da isporuče 5-aminosalicilnu kiselinu u bolesne segmente crijeva uz minimaliziranje apsorpcije. Uobičajni pripravci 5-aminosalicilne kiseline su sulfasalazin, olsalazin i belsalazid. Mesalazin se može primjeniti topikalno u obliku supozitorija i klizmi kod distalno upaljenog crijeva uz minimaliziranje nuspojava. Nuspojave se javljaju u 10-45% bolesnika i ovise o dozi, a uključuju glavobolju, mučninu, povraćanje,

proljev, oligospermiju i deficit folata. Ostale teške nuspojave su na sreću rijetke (pankreatitis, Steven-Johnsonov sindrom, hemolitička anemija, hepatitis, pneumonitis) (9,32).

7.1.2. Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su snažni protuupalni lijekovi. Djeluju inhibitorno na niz proinflamatornih puteva. Služe za kratkotrajno liječenje umjerene do teške upalne bolesti crijeva. Mogu se primjenjivati orlano (prednizon, prednizolon), intravenski (hidrokortizon, metilprednizolon) i topički u obliku supozitorija, pjena i klizmi. Zbog vrlo čestih nuspojava sistemskih kortikosteroida sve se više koriste nesistemske kortikosteroidi (budezonid) s jakim lokalnim protuupalnim djelovanjem i sa znatno manje nuspojava. (9,32)

7.1.3. Imunomodulatorni lijekovi

U imunomodulatorne lijekove spadaju tiopurini (azatioprin, merkaptopurin), metotreksat i inhibitori janus kinaza (tofacitinib) (32).

Tiopurini. Azatioprin i merkaptopurin se koriste kod bolesnika s umjerenom do teškom upalnom bolesti crijeva. Mogu se koristiti samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Djelovanje im počinje nakon nekoliko tjedana. Koriste se kod pacijenata ovisnim o kortikosteroidima, kod onih rezistentnih na kortikosteroide te onih koji imaju proširenu bolest tankog crijeva. Nuspojave se javljaju kod 15% bolesnika, a uključuju mučninu, povraćanje, pankreatitis, hepatotoksičnost, supresiju koštane srži, infekcije, vrućicu, osip i artralgiu.

Metotreksat. Koristi se u niskim dozama jer tada ima protuupalno djelovanje. Primjenjuje se za iste indikacije kao i tiopurini. Može se uzimati oralno u kombinaciji s biološkim agensima. Nuspojave uključuju mučninu, povraćanje, stomatitis, infekcije, supresiju koštane srži i fibrozu jetre. Uz terapiju je poželjno uzimati folnu kiselinu. (9,32)

Inhibitori janus kinaza. Tofacitinib je nebiološki inhibitor janus kinaza, enzima uključenih u signalne puteve koji moduliraju otpuštanje brojnih interleukina i utječu na upalni odgovor.

Koristi se za liječenje umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa kod pacijenata koji ne reagiraju biološku terapiju. Najčešće nuspojave su učestale infekcije, poremećaj lipidograma te tromboza (32).

7.1.4. Biološka terapija

Dostupan je niz bioloških lijekova koji ciljaju na različite komponente imunološkog odgovora. Biološki lijekovi su vrlo učinkoviti kod pacijenata s umjerenim do teškim oblikom bolesti. Negativne strane ovih lijekova su visoka cijena i rizik od potencijalno opasnih nuspojava pa se stoga moraju koristiti oprezno i racionalno.

Anti-TNF lijekovi. TNF je jedan od ključnih proupalnih citokina odgovornih za pokretanje proupalnih signalnih puteva koji dovode do ekspresije gena odgovornih za upalu. Za liječenje upalnih bolesti crijeva dostupni su infliksimab, adalimumab, golimumab i certolizumab koji vežu i neutraliziraju učinak TNF-a na efektorskim upalnim stanicama koje tada podliježu apoptozi. Ovi lijekovi su TNF antitijela (humana i kimerična) koja se primjenjuju parenteralno. Uz anti-TNF lijekove može doći do imunogenične reakcije te stvaranja protutijela na ove lijekove što smanjuje klinički odgovor na terapiju i povisuje rizik od reakcija preosjetljivosti. Primjena ovih lijekova se povezuje s oportunističkim infekcijama, hepatotoksičnim djelovanjem, pogoršanjem srčane funkcije kod srčanih bolesnika, višim rizikom od karcinoma kože i limfoma(32).

Anti-integrini. Anti-integrini (vedolizumab) djeluju tako da blokiraju integrine koji sudjeluju u adheziji i naseljavanju upalnih stanica u tkivo. Vedolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo sa selektivnim djelovanjem na $\alpha 4\beta 7$ integrin koji je pretežno prisutan na T limfocitima koji migriraju u probavni sustav i uzrokuju upalu. Vedolizumab je odobren za bolesnike s umjerenom do teškom upalnom bolesti crijeva kod kojih izostaje adekvatan odgovor na kortikosteroide, imunomodulatore ili anti-TNF terapiju. Čini se da vedolizumab ne povisuje rizik od infekcija ili malignih bolesti (33).

Anti-IL-12/23 antitijela. Ustekinumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje veže p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, ometajući njihovo vezanje za receptore na limfocitima T, NK stanicama i antigen-prezentirajućim stanicama. Odobren je za liječenje bolesnika s umjerenom do teškom upalnom bolešću crijeva. Čini se da ustekinumab ne povisuje rizik od infekcija i malignih bolesti, a druge ozbiljne nuspojave su rijetke (32).

7.2. Liječenje ulceroznog kolitisa

Glavni ciljevi liječenja su zaustavljanje i preveniranje akutnih napadaja simptoma. Liječenje ovisi o opsegu zahvaćenosti debelog crijeva i težini bolesti. Pacijenti kojima je bolest ograničena na rektum i rektosigmoidnu regiju mogu se liječiti lokalnom primjenom mesalazina, lokalnim kortikosteroidima ili oralnim aminosalicilatima ovisno o osobnim preferencijama. Topička primjena mesalazina u obliku supozitorija ili klistira je lijek izbora. Ukoliko se postigne remisija s aminosalicilatima, treba nastaviti s terapijom u svrhu prevencije recidiva bolesti. U slučaju manjka odgovora na topičku ili oralnu terapiju mesalazinom mogu se razmotriti kombinacije topičkog lijeka s oralnim aminosalicilatima, dodavanje lokalnog kortikosteroida ili dodavanje prednizolona oralno. Ukoliko se bolest proširila iznad sigmoidnog kolona, terapija izbora je kombinacijom oralnih i rektalnih aminosalicilata. Pacijenti s blagom do umjerenom bolešću koji nemaju adekvatan odgovor na terapiju aminosalicilatima trebaju dobiti oralnu terapiju kortikosteroida (budezonid). Za pacijente s umjerenim do teškim kolitisom prva linija terapije su oralni kortikosteroidi (prednizon ili metilprednizolon). U slučaju manjka adekvatnog odgovora na kortikosteroide u terapiju se dodaju tiopurini (azatioprin ili merkaptopurin). Ako se tada ne postigne kontrola bolesti može se razmotriti ordiniranje biološke terapije. Infliksimab se smatra najsuperijornijim anti-TNF lijekom za indukciju i održavanje remisije te odobren je za liječenje bolesnika koji ne odgovaraju na uobičajnu terapiju. Često se uz infliksimab dodaje imunomodulator (azatioprin, merkaptopurin ili metotreksat) kako bi se smanjila šansa za

recidiv bolesti te smanjila mogućnost stvaranja protutijela na infliksimab te posljedičnim gubitkom odgovora na terapiju. Ukoliko bolesnici nisu reagirali ili su izgubili terapijski odgovor na dosadašnju anti-TNF terapiju tada se razmatra uvođenje vedolizumaba, tofacitiniba ili ustekinumaba (32).

Kiruršku terapiju zahtijeva oko 25% pacijenata. Indikacije za kirurški zahvat su teška krvarenja, perforacija, displastične lezije, kolorektalni karcinom, fulminantni kolitis, toksični megakolon koji se ne poboljšavaju na terapiju u periodu od 72 sata te kod bolesnika koji zahtijevaju dugotrajnu kortikosteroidnu terapiju za kontrolu simptoma. Totalna proktokolektomija s ileostomijom pruža potpuno izlječenje (32).

7.3. Liječenje Crohnove bolesti

Cilj liječenja Crohnove bolesti je postizanje i održavanje remisije. Izbor terapije ovisi o proširenosti i aktivnosti bolesti, dobi i komorbiditetima. Aminosalicilati su učinkoviti u poboljšanju simptoma i indukciji remisije u bolesnika s blagim oblikom bolesti koja zahvaća debelo crijevo. Otprilike polovica bolesnika s Crohnovom bolešću u jednom periodu zahtijevaju primjenu kortikosteroida. Kortikosteroidi suzbijaju akutne simptome u većine pacijenata s bolešću tankog i debelog crijeva. Za bolesnike s blago do umjereno teškom Crohnovom bolešću koja zahvaća terminalni ileum ili ascendentni kolon preporučuje se početno liječenje budezonidom. Ukoliko se postigne remisija, budezonid se postepeno ukida. Ukoliko dođe do relapsa bolesti, budezonid se ponovno uvodi uz dodatak imunomodulacijske terapije (azatioprin, merkaptopurin ili metotreksat) u svrhu indukcije i dugotrajnog održavanja remisije. Prednizon ili metilprednizolon se koriste kod blage do umjerene bolesti koja zahvaća debelo crijevo, blage do umjerene bolesti koja zahvaća ileum i kolon bez odgovora na budezonid i kod pacijenata s umjerenom do teškom bolešću kod kojih se razmatra uvođenje biološke terapije. Preporuča se postepeno snižavanje doza kortikosteroida uz dodatak imunomodulatorne terapije kako bi se pokušalo dovesti bolest pod kontrolu bez

kortikosteroida. Kod pacijenata koji su ovisni o kortikosteroidima potrebno je uvođenje imunomodulatorne i/ili biološke terapije kako bi se ukinula kortikosteroidna terapija. Infliksimab, adalimumab i certolizumab se koriste za indukciju i održavanje remisije kod bolesnika s umjerenom do teškom bolešću koji imaju fistulirajuću bolest, koji su ovisni o kortikosteroidima ili su na njih rezistentni. Također, koriste se kao rana terapija kod pacijenata koji imaju visok rizik od progresije bolesti i komplikacija. Ukoliko adekvatna anti-TNF terapija ne djeluje tada ju treba zamijeniti vedolizumabom ili ustekinumabom (29.32). Indikacije za kiruršku terapiju su prisutnost intraabdominalnog apscesa, masivno krvarenje, simptomatska unutarnja ili vanjska fistula i opstrukcija. Zahvati su maskimalno poštediti. Oko 50% pacijenata budu podvrgnuti kirurškom zahvatu u periodu od 10 godina (29).

8. Izvancrijevne manifestacije upalnih bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva se trebaju promatrati kao sistemske bolesti koje nisu ograničene na gastrointestinalni trakt jer mogu zahvatiti bilo koji organski sustav s posljedičnim negativnim utjecajem na funkcionalni status i kvalitetu života pacijenata. Izvancrijevni simptomi bolesti se mogu podijeliti na izvancrijevne manifestacije (ekstraintestinalne manifestacije – EIM) i izvancrijevne komplikacije. EIM najčešće zahvaćaju muskuloskeletni sustav, kožu, hepatobilijarni trakt, oči, sluznice te rijeđe pluća, bubrege, gušteraču, živčani i kardiovaskularni sustav. Izvancrijevne komplikacije uzrokuje sama bolest, a uključuju stanja poput malapsorpcijskog sindroma, osteoporoze, periferne neuropatije, nefrolitijaze, kamenaca u žučnim putevima i nuspojava povezanih s terapijom bolesti. Neke EIM su izravno povezane s aktivnošću osnovne bolesti (artritis, aftozni stomatitis, nodozni eritem i episkleritis), neke imaju neovisni tijek (ankilozantni spondilitis, uveitis), a neke mogu i ne moraju biti vezane s aktivnošću bolesti (primarni sklerozirajući kolangitis, gangrenozna pioderma). 50% bolesnika tijekom života razvije barem jednu EIM, ponekad čak i prije postavljanja dijagnoze (2).

Prema jednoj studiji provedenoj u Švicarskoj, 25.8% pacijenata je imalo prvu EIM prije postavljanja dijagnoze upalne bolesti crijeva (36). EIM su učestalije kod Crohnove bolesti naspram ulceroznog kolitisa. Rizik za pojavu EIM je veći kod pušača, prisustva perianalne bolesti i zahvaćenosti kolona (2). Neke EIM su češće kod žena (iritis, uveitis), a neke kod muškaraca (primarni sklerozirajući kolangitis, ankilozantni spondilitis) (37). Patogeneza nastanka EIM je multifaktorijalna i nije do kraja razjašnjena. Smatra se da poremećen imunološki odgovor u crijevima može pokrenuti patološki proces u različitim tkivima. Primjećeno je da genetski čimbenici poput HLA biljega imaju ulogu u pokretanju autoimunog procesa u određenim organima. EIM kod pacijenata s Crohnovom bolešću su češće u prisustvu HLA-A2, HLA-DR1 i HLA-DQw5, a kod pacijenata s ulceroznim kolitisom u prisustvu HLA-DR103 genotipa. Čak su određeni HLA kompleksi povezani sa specifičnim EIM (npr. HLA-B8/DR3 kompleks povisuje rizik od primarnog sklerozirajućeg kolangitisa kod pacijenata s ulceroznim kolitisom) (2).

8.1. Mišićno-koštane manifestacije

Mišićno-koštane manifestacije su najčešće EIM kod upalnih bolesti crijeva. Mogu biti zahvaćeni periferni veliki i mali zglobovi, kralježnica sa sakroilijakalnim zglobovima, tetive i prsti u obliku daktilitisa (38).

8.1.1. Periferna artropatija

Periferna artropatija pogađa od 5 do 10% bolesnika s ulceroznim kolitisom i od 10 do 20% bolesnika s Crohnovom bolešću. Periferni artritis u sklopu upalne bolesti crijeva spada u seronegativne artritise. Najčešće ne uzrokuje destrukciju zglobova za razliku od reumatoidnog ili psorijatičkog artritisa. Očituje se bolnošću zglobova, edemom, efuzijom zgloba i ograničenošću pokreta. Periferni artritis klasificira se u dvije podskupine: tip I i tip II. Tip I periferni artritis obično nastupa akutno, prezentira se asimetrično i ima sklonost migraciji, a

zahvaća manje od 5 velikih zglobova od kojih je često zahvaćeno koljeno. Simptomi traju maksimalno 10 tjedana, a povezani su s aktivnošću upalne bolesti crijeva. Liječenjem osnovne bolesti pobošljavaju se simptomi artritisa. Periferni artritis tipa II je često kronični, simetrični artritis koji zahvaća 5 ili više malih zglobova od kojih su najčešće zahvaćeni metakarpofalangealni zglobovi. Artritis tipa II nije povezan s aktivnošću osnovne upalne bolesti crijeva, a može prethoditi dijagnozi. Slikovne metode kod ovih artritisa najčešće ne prikazuju erozije i destrukcije. Dijagnoza se postavlja klinički. Terapija se sastoji od liječenja upalne bolesti crijeva, analgetske terapije, fizikalne terapije i eventualno intraartikularnim apliciranjem steroida ili oralnim kortikosteroidima za kratkoročno olakšanje simptoma. Dugoročno korištenje NSAR se ne preporučuje zbog mogućeg dodatnog oštećenja sluznice probavnog trakta i pogoršanja osnovne bolesti (2,38). Općenito, periferna artropatija ima dobru prognozu.

Diferencijalna dijagnoza artroparija obuhvaća artralgiu, septički artritis, reaktivni artritis, osteonekrozu izazvana kortikosteroidima i sindrom sličan lupusu kao posljedica terapije infliksimabom. Artralgiya bez prisutne upale je često prisutna kod bolesnika koji boluju od UBC, a povezuje se s terapijom tiopurinima ili ukidanjem kortikosteroida (38,39).

8.1.2. Aksijalna artropatija

Aksijalne artropatije su rjeđe od perifernih artropatija, a zahvaćaju od 3 do 5% bolesnika s UBC, češće muškarce. Aksijalne artropatije su obično neovise o aktivnosti UBC, a dijele su u ankilozantni spondilitis i sakroileitis. Ankilozantni spondilitis se javlja kod bolesnika s UBC često u mlađoj odrasloj dobi. 25 do 75% oboljelih su pozitivni na HLA-B27. Simptomi aksijalne artropatije su bol u leđima (često tijekom noći), jutarnja zakočenost koja popušta na razgibavanje i pogoršanja simptoma u periodima fizičke neaktivnosti. Fizikalnim pregledom se otkriva ograničena pokretljivost kralježnice (Schober test) i redukcija dišne ekscurzije zbog kostovertebralnih promjena. Radiografske pretrage su u početnim fazama bolesti često

normalne ili pokazuju znakove minimalne sklerozacije. Za ankilozanti spondilitis je karakterističan progresivan tijek bolesti sa bilateralnim trajnim oštećenjem tkiva koji s vremenom rezultira deformitetima kralježnice (kvadranguliranje lumbalnih kralježaka), marginalnim sindezmoftima i ankilozom (kralježnica u obliku bambusa) (2). Radiološki nalazi sakroileitisa opažaju se kod 15 do 27% bolesnika s UBC, ali samo 3 do 10% bolesnika progrediraju u ankilozantni spondilitis (39). Dijagnoza aksijalne artropatije se temelji na magnetskoj rezonanciji ili radiografskim prikazom sakroileitisa u kombinaciji sa kliničkim nalazom (37). Terapijski cilj je kontrola simptoma sa farmakološkom i nefarmakološkom terapijom. Fizikalna terapija je temelj za dugoročno liječenje spondilitisa i održavanje fleksibilnosti kralježnice. Simptome može ublažiti primjena NSAR koji se uzimaju zajedno sa inhibitorima protonske pumbe za gastroprotekciju. Ukoliko NSAR nemaju učinka, tada se razmatra primjena biološke anti-TNF terapije na koju pacijenti obično reaguju (40).

8.1.3. Entezitis i daktilitis

Entezitis je upala insercijskog dijela tetive, fascije ili ligamenta na kost koja se prezentira u obliku boli i otečenosti tetive. Najčešće zahvaćena mjesta su insercija ahilove tetive na petu i plantarne fascije na petnu kost. Daktilitis je upala cijelog prsta s difuznim zadebljanjem, a prezentira se pojavom kobasičastih prstiju. Javlja se kod 2 do 4% pacijenata s UBC. Liječenje entezitisa i daktilitisa nije dobro definirano, a najčešće se koriste NSAR i fizikalna terapija. Pacijentima koji su na terapiji s anti-TNF lijekovima može doći do značajnog poboljšanja simptoma (39,40).

8.2. Kožne manifestacije

Kožne manifestacije prisutne su u oko 15% pacijenata s UBC, a uključuju nodozni eritem, gangrenoznu piodermu i akutnu febrilnu neutrofilnu dermatozu (2).

8.2.1. Nodozni eritem

Nodozni eritem je karakteriziran pojavom uzdignutih, bolnih, crvenih ili ljubičastih potkožnih čvorova veličine od 1 do 5 cm, najčešće na području prednje tibijalne površine ili povremeno na drugim mjestima uključujući trup i ruke. Nodozni eritem je najčešća kožna EIM koja se javlja kod 15% bolesnika s CB i 10% bolesnika s UK. Češće se javlja kod ženskog spola. Nodozni eritem često prethodi drugim EIM kao što je artropatija. Dijagnoza je klinička, a ponekad je potrebna biopsija za potvrdu dijagnoze. Nodozni eritem je povezan s aktivnošću osnovne UBC pa se terapija uglavnom provodi liječenjem UBC. Blaži oblici se većinom liječe elevacijom noge, upotrebom analgetika, kalijevog jodida i kompresijskih čarapa. U težim slučajevima bolesti koje ne odgovaraju na terapiju treba isključiti druge uzroke nodoznog eritema (jersinioze, sifilis, streptokokne infekcije, sarkoidoza, Behçetov sindrom i reakcije na lijekove). Ukoliko se tada isključe drugi uzroci nodoznog eritema, u težim slučajevima terapijske opcije su sistemski kortikosteroidi, infliksimab, azatioprin ili adalimumab. Nodozni eritem većinom cijeli bez ožiljka, a prognoza je uglavnom dobra (41).

8.2.2. Gangrenozna pioderma

Gangrenozna pioderma je mnogo rjeđa, opasnija i iscrpljujuća kožna EIM. Javlja se kod 0,4 do 2% bolesnika s UBC, češće kod ženskog spola i kod UK. Karakterizirana je pojavom kožne papule ili pustule koja vrlo brzo nekrozom napreduje u ulkus lividnih rubova promjera 2 do 20 cm. Ulceracije mogu biti pojedinačne ili multiple, jednostrane ili obostrane te mogu sadržavati gnojni sektor koji često bude sterilan. Najčešće se javlja u području potkoljenica i u blizini stome iako se može pojaviti bilo gdje na tijelu. Pojavi gangrenozne pioderme može prethoditi lokalna trauma tkiva. Dijagnoza se postavlja klinički nakon isključivanja drugih kožnih bolesti sličnih karakteristika, a ponekad je potrebna biopsija s periferije lezije. Pojava gangrenozne pioderme većinom ne ovisi o aktivnosti UBC premda terapija osnovne bolesti ponekad ima pozitivan učinak na cijeljenje rane. Tijek bolesti je nepredvidljiv pa je rano i

intenzivno liječenje u svrhu zacjeljivanja lezije opravdano. Blagi oblici bolesti mogu se pokušati liječiti lokalnom terapijom kortikosteroida, takrolimusa, natrijevim kromoglikatom i njegom rane. Teži oblici se liječe sistemskim oralnim kortikosteroidima, oralnim takrolimusom te oralnim ili intravenskim ciklosporinom uz obavezno isključivanje infekcije. Također, anti-TNF terapija se pokazala korisna u teškim slučajevima (2, 37, 38, 41).

8.2.3. Akutna febrilna neutrofilna dermatitoza

Akutna febrilna neutrofilna dermatitoza (Sweetov sindrom) je dermatološka EIM upalnih bolesti crijeva, iako može nastati u sklopu drugih sistemskih bolesti. Manifestira se pojavom brojnih papula ili čvorića na području lica, trupa te gornjih i donjih ekstremiteta uz pojavu leukocitoze. Pojava ovih simptoma često je udružena s vrućicom, artritisa i konjunktivitisom. Sweetov sindrom je povezan s aktivnošću UBC. Postizanje remisije UBC je temelj terapije iako većina slučajeva dobro reagira na lokalnu ili sistemsku terapiju kortikosteroidima. Promjene na koži većinom cijele bez ožiljka (2,41).

8.3. Oralne manifestacije

Oralne manifestacije pogađaju 5 do 50% bolesnika s UBC, češće kod Crohnove bolesti, mlađe dobi i muškog spola. Oralne manifestacije većinom ovise o aktivnosti osnovne UBC, a mogu zahvatiti bilo koji dio usne šupljine. Ukjučuju specifične oralne promjene u orofacijalnoj Crohnoj bolesti (kaldrmast izgled bukalne sluznice, duboke ulceracije, fisure jezika i usana, edem orofacijalnog područja i mukogingivitis) i nespecifične oralne lezije u UBC (aftozni stomatitis, piostomatitis vegetans i još mnoga stanja koja se javljaju kao posljedica kronične upale, deficita nutrijenata i nuspojave lijekova).

Aftozni stomatitis se manifestira pojavom plitkih okruglih ulceracija, a obično zahvaća labijalnu i bukalnu sluznicu te nešto rjeđe jezik i orofarinks. Iako se može pogoršati u aktivnoj fazi UBC, pojava aftoznog stomatitisa nije povezana s aktivnošću bolesti. Terapija se sastoji

od liječenja UBC, antiseptičkih otopina za usnu šupljinu, topikalnih kortikosteroida i lokalnih anestetika, a u težim slučajevima se primjenjuju sistemski ili intralezijski kortikosteroidi (42).

Piostomatitis vegetans je kronični mukokutani ulcerozni poremećaj kojeg karakterizira pojava bijelih ili žutih pustula na eritematoznoj i edematoznoj sluznici. Predilekcijska mjesta su labijalna gingiva te labijalna i bukalna sluznica ali katkad pustule mogu zahvatiti cijelu usnu šupljinu. Od ostalih simptoma pacijenti mogu imati vrućicu i otečene submandibularne limfne čvorove. U 90% slučajeva laboratorijske pretrage otkrivaju eozinofiliju. Češće se javlja kod bolesnika s UK i kod muškog spola. Piostomatitis vegetans je izrazito povezan s aktivnošću UBC. Dijagnoza se temelji na kliničkim značajkama, eozinofiliji, patohistološkoj analizi i isključivanju infekcije. Terapija se najviše temelji na liječenju UBC. Topički kortikosteroidi i antiseptičke otopine većinom nemaju efekta pa se često poseže za sistemskim kortikosteroidima i azatioprinom (42).

8.4. Oftalmološke manifestacije

Očne manifestacije se prezentiraju kod 2 do 5% bolesnika s UBC, a naročito su povezane s istodobnim muskulo-skeletnim EIM. Javljaju se kod 3.5 do 6.3% bolesnika s CB i 1.6 do 4.6% bolesnika s UK, a češće su kod ženskog spola. Najčešće očne manifestacije su episkleritis i uveitis.

8.4.1. Episkleritis i skleritis

Episkleritis je upala vanjskog sloja bjeloočnice koja uzrokuje nelagodu, osjetljivost i crvenilo jednog ili oba oka s edemom episklernalnog tkiva. Upala je često rekurentna te se može proširiti na bjeloočnicu uzrokujući skleritis. Često prati aktivnost osnovne UBC, a povlači se liječenjem aktivne faze bolesti. Diferencijalna dijagnoza uključuje uveitis i skleritis, a odsutnost umjerenih do jakih bolova u očima, fotofobije i zamućenja vida sugerira na episkleritis. Osim liječenja osnovne UBC, episkleritis najčešće ne zahtijeva specifičnu

terapiju, a katkad se primjenjuju hladni oblozi, kapi za ovlaživanje, lokalni NSAR i lokalni kortikosteroidi.

Skleritis je upala bjeloočnice koja može dovesti do trajnog gubitka vida. Mnogo je rjeđi od skleritisa, a javlja se kod manje od 1% bolesnika s UBC. Uzrokuje hiperemiju i bol koja se širi na lice i tjeme, a pogoršava se na palpaciju. Simptomi se često pogoršavaju tijekom noć. Ponavljajući skleritis može dovesti do skleromalacije, ablacije mrežnice i edema vidnog živca pa je od izuzetne važnosti rana dijagnoza i odgovarajuća terapija. Terapija UBC i primjena lokalnih kortikosteroida obično dovodi do povlačenja simptoma. Neki stručnjaci favoriziraju upotrebu imunomodulatora i bioloških lijekova. Kod rezistentnih slučajeva primjenjuju se azatioprin, metotreksat, infliksimab ili adalimumab na koje pacijenti obično dobro odgovore (37, 43).

8.4.2. Uveitis

Uveitis je upala srednjeg sloja oka, a uključuje upalu šarenice, cilijarnog tijela i žilnice. Simptomi su bol u očima, zamagljen vid, fotofobija i glavobolja. Klasificira se u prednji, srednji, stražnji i panuveitis. Javlja se kod 0.5 do 3% bolesnika s UBC. Kod bolesnika s UBC najčešći je prednji uveitis koji ima podmucao početak i zahvaća oba oka. Čini se da je povezan samo s aktivnošću CB, ali ne i UK. Uveitis se može zakomplicirati raznim očnim poremećajima koji na koncu mogu rezultirati sljepoćom. Važno je brzo uspostaviti dijagnozu i započeti terapiju topičkim i sistemskim kortikosteroidima kako bi se zaustavila progresija bolesti. Uveitis kroničnog tijeka zahtijeva imunosupresivnu terapiju. Ciklosporin, tiopurini, metotreksat, sulfasalazin i anti-TNF lijekovi pokazali su se učinkovitim u suzbijanju uveitisa kod bolesnika s UBC (2, 42).

8.5. Hepatobilijarne manifestacije

Oko 50% bolesnika s UBC ima hepatobilijarne manifestacije. Hepatobilijarne manifestacije su širokog raspona, od stanja koja zatijevaju samo promatranje do teških stanja kao što je akutno zatajivanje jetre s potrebom za transplataciju. Mogu nastati kao izvancrijevne manifestacije UBC (primarni sklerozirajući kolangitis) ili kao posljedica metaboličkih i fizioloških promjena uzrokovanih UBC (nealkoholni steatohepatitis, kolelitijaza, sekundarna amiloidoza, apsces jetre, tromboza portalne vene i dr.) i kao nuspojave lijekova (lijekovima induciran hepatitis, ciroza, reaktivacija virusnog hepatitisa zbog imunosupresije). Najčešća hepatobilijarna EIM je primarni sklerozirajući kolangitis (44).

8.5.1. Primarni sklerozirajući kolangitis

Primarni sklerozirajući kolangitis (PSK) je kronična i progresivna kolestatska bolest jetre nepoznate etiologije koja je karakterizirana kroničnom upalom i fibrozom intrahepatičnih i/ili ekstrahepatičnih žučnih vodova s potencijalnom progresijom do terminalnog stadija ciroze jetre. Bolest se češće javlja kod pacijenata s UK nego kod onih s CB. Otprilike 2.4 do 7.5% pacijenata s UK imaju dijagnozu PSK. Obrnuto, 75% bolesnika s PSK imaju dijagnozu UBC (70 do 80% UK, a 15 do 20% CB). Dijagnoza je češća kod muškog spola. PSK nije ovisan o aktivnosti UBC (44). Bolesnici s UBC i PSK imaju pet puta veći rizik od kolorektalnog karcinoma nego bolesnici bez PSK, a sam PSK povisuje rizik za razvoj kolangiokarcinoma (kumulativna desetogodišnja incidencija od 7 do 9%) (45). Oko 50% bolesnika s PSK nemaju simptome bolesti. Mogući simptomi su pruritus, abdominalni bolovi u desnom gornjem kvadrantu, žutica, gubitan na težini i umor. Fizikalnim pregledom se može otkriti žutica, hepatomegalija, splenomegalija i ogrebotine na koži koje su posljedica pruritusa. Vrućica, noćno znojenje i bol ispod desnog rebrenog luka s elevacijom jetrenih enzima najčešće sugerira na epizodu kolangitisa uzrokovanog opstukcijom žučnih puteva. Na PSK se najčešće posumnja nakon evidentiranja povišenih jetrenih enzima u laboratorijskim nalazima.

Laboratorijski nalazi većinom pokazuju povišenje alkalne fosfataze (ALP) i gama-glutamil transferaze (GGT), a aminotransferaze mogu i ne moraju biti povišene. Normalne razine alkalne fosfataze ne isključuju PSK. Za potvrdu dijagnoze potrebno je napraviti slikovne metode koje evidentiraju abnormalnosti žučnih puteva. Slikovne metode prikazuju multifokalna suženja i proširenja intrahepatičnih i/ili ekstrahepatičnih žučnih kanala s nepravilnim prstenastim suženjima, a provode se endoskopskom retrogradnom kalangiopankreatografijom (ERCP), kolangiopankreatografijom magnetskom rezonancom (MRCP) ili perkutanom transhepatičnom kolangiografijom. Od slikovnih pretraga se najviše preferira MRCP zbog manje invazivnosti uz visoku osjetljivost i specifičnost. Biopsija većinom nije potrebna za dijagnozu bolesti. Primjena ursodeoksikolne kiseline može smanjiti razinu jetrenih enzima ali ne utječe na prognozu bolesti. Nema dokaza da farmakološko liječenje smanjuje progresiju bolesti pa transplatacija jetre ostaje kao zadnja opcija liječenja kod terminalne bolesti jetre. (44,45).

8.6. Pankreatične manifestacije

Pacijenti s UBC imaju povišen rizik za razvoj akutnog i kroničnog pankreatitisa. Iako pankreatitis može biti izvancrijevna komplikacija povezana s žučnim kamencima, Crohnovom bolešću dvanaesnika, granulomatoznom upalom gušterače ili lijekovima za liječenje UBC, često se patohistološki ne dokazuje takva etiologija kod bolesnika s UBC. Zasad ostaje nejasno da li je pankreatitis ekstraintestinalna manifestacija UBC. Povišene razine serumske amilaze su prisutne kod 5.8 do 15.8% bolesnika s UBC. Najčešća pankreatična manifestacija je akutni pankreatitis (44).

Akutni pankreatitis je akutna upala parenhima gušterače. Dijagnoza se postavlja na temelju prisutnosti bolova u truhu, minimalno trostrukom povišenju serumskih amilaza i lipaza od gornje granice referentnih vrijednosti uz potvrdu upale slikovnom metodom. Terapija

akutnog pankreatitisa se ne razlikuje između bolesnika s UBC i opće populacije, a uključuje ranu i agresivnu intravensku nadoknadu tekućine u skladu s diurezom, ispravljanje elektrolitnog disbalansa te analgeziju. Ako postoji sumnja da je pankreatitis uzrokovan nekim lijekom potrebno ga je što prije ukinuti (46).

Kronični pankreatitis je kronična upala gušterače koja također može biti povezana s UBC, nešto češće s CB. Kronični pankreatitis se klinički očituje kod 2% bolesnika s UBC, međutim obdukcijama se utvrdilo da se patohistološki nalaz kroničnog pankreatitisa dokazuje kod 38 do 53% bolesnika s UBC. Autoantitijela usmjerena protiv egzokrinih stanica gušterače se nađu kod trećine bolesnika s CB i kod 4% bolesnika s UK, a u korelaciji su s egzokrinom funkcijom gušterače (37, 46).

8.7. Plućne manifestacije

Iako je klinički značajna zahvaćenost pluća u UBC relativno rijeka, otkrile su se mnoge klinički značajne pluće EIM koje mogu ostati neprepoznate. Iako se kod 37 do 55% pacijenata s UBC nađe subklinička zahvaćenost pluća koja se očituje izvođenjem plućnih funkcijskih testova i kompjuterskom tomografijom visoke rezolucije (HRCT), od njih samo 10% pokazuje simptomatologiju. Najčešća plućna manifestacija bolesti je neinfektivna upala velikih dišnih puteva, dok su ostale manifestacije poput parenhimskih bolesti rijetke (47).

8.7.1. Upala velikih dišnih puteva

Najčešća plućna manifestacija je neinfektivna upala velikih dišnih puteva koja se razvija godinama nakon početka UBC, a tipično se očituje u remisiji UBC. Češća je kod kod ženskog spola i oboljenih od UK. Većina pacijenata s upalom velikih dišnih puteva pokazuju neku simptomatologiju uključujući dispneju, piskanje, produktivni kašalj ili bol u prsima. Najčešće manifestacije su bronhiektazije od kojih pate dvije trećine pacijenata sa zahvaćenim plućima. Druga najčešća manifestacija je kronični bronhitis dok su ostale manifestacije rijetke. Prvi

simptomi upale velikih dišnih puteva obično počinju za vrijeme remisije UBC, a zanimljivo je da se mogu javiti kod pacijenata nakon recentne kolektomije. Kada se posumnja na plućnu patologiju, početna dijagnostika uključuje slikovne metode kojima se mogu otkriti peribronhijalna zadebljanja, bronhiektazije i hiperinflacija pluća. Bronhoskopija može služiti za vizualizaciju dišnih puteva, uzimanje bioptata i bronhoalveolarnog lavata. Bronhoskopski se prikazuju eritematozni upalno promjenjeni dišni putevi, a u bronhoalveolarnom lavatu se često nađe povišen broj stanica na račun limfocita i neutrofila. U slučaju blagih simptoma liječenje se započinje inhalacijskim kortikosteroidima, dok se sistemski kortikosteroidi koriste kao prva linija liječenja teških oblika bolesti (47).

8.8. Ostale izvancrijevne manifestacije upalnih bolesti crijeva

Tromboembolijski događaji. Nekoliko studija su potvrdile da bolesnici s UBC imaju 2 do 4 puta veći riziku od venske tromboze od opće populacije. U bolesnika s UBC se zbog kronične upale aktiviraju sustavi koagulacije i fibrinolize što pridonosi većoj šansi za tromboembolijske događaje čak i ukoliko su bolesnici u kliničkoj remisiji. Smatra se da je opsežna zahvaćenost debelog crijeva povezana s većim rizikom od tromboembolije. Arterijske embolije javljaju se mnogo rjeđe. Zbog potencijalno ozbiljnog ishoda tromboembolijskih događaja, profilaksa niskim dozama heparina smatra se opravdanom kod hospitaliziranih bolesnika s UBC (48).

Bubrežne manifestacije. Bubrežne manifestacije i komplikacije javljaju se u 4 do 23% bolesnika s UBC s tim da su komplikacije mnogo češće (nefrolitijaza, nefrotoksičnost lijekova i dr.). Zabilježeni su slučajevi različitih vrsta glomerulonefritisa uključujući IgA nefropatiju, bolest minimalnih promjena i membranoproliferativni glomerulonefritis. Zajedničko obilježje bubrežnih EIM je opće poboljšanje bubrežne funkcije nakon indukcije i održavanja remisije UBC. Također, tubularna proteinurija je isto ovisna o aktivnosti UBC. Rijetka, ali ozbiljna manifestacija UBC, prvenstveno kod CB je amiloidoza bubrega. Karakterizirana je

izvanstaničnim taloženjem proteolitičkih fragmenata serumskog amiloida A koje je uzrokovano kroničnim upalnim stanjem. Očituje se proteinurijom, a ukoliko se ne liječi dolazi do nefrotskog sindroma i zatajenja bubrega s nepovoljnim ishodima. Glavni cilj sprječavanja napredovanja amiloidoze je adekvatno liječenje UBC (48, 49).

Neurološke manifestacije. Periferne neuropatije su najčešće neurološke manifestacije UBC. Najčešće ne prate aktivnost i ne reagiraju na terapiju UBC. Rijetke EIM centralnog živčanog sustava uključuju demijelinizirajuće boleski poput multiple skleroze i ishemične optičke neuropatije. Također su opisani slučajevi rekurentne paralize facijalnog živca. Senzoneuralni gubitak sluha se može javiti kod mnogih autoimunih bolesti, a u manjim studijima je opisana veza senzoneuralnog gubitka sluha i upalnih bolesti crijeva gdje je gubitak sluha mnogo češće ustanovljen kod bolesnika s UBC nego kod opće populacije. Gubitak sluha je najčešće obostran te može biti izražen ili češće, na subkliničkoj razini. Ipak, neurološki poremećaji u UBC su mnogo češće uzrokovani nedostatkom vitamina B12 i neurotoksičnošću lijekova (48, 50).

Anemija. 19 do 32% bolesnika s UBC ima anemiju. Uzrokovana je višestrukim patogenetskim mehanizmima i predstavlja kombinaciju izvancrijevne komplikacije i manifestacije UBC. Anemija kronične bolesti se smatra EIM koja je povezana s kroničnom upalom. Nadalje, izvancrijevne komplikacije koje pridonose pogoršanju anemije su kronični gubitak krvi u crijevima, nedovoljan unos ili malapsorpcija željeza, vitamina B12 i folne kiseline te lijekovi (azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat). Ipak, kod bolesnika s UBC najčešća je sideropenična anemija. Terapija sideropenične anemije uključuje nadoknadu željeza oralnim ili intravenskim putem, megaloblastične anemije nadoknadu folne kiseline oralno i vitamina B12 intramuskularno. U slučaju manjka odgovora na terapiju željezom, u obzir treba uzeti anemiju kronične bolesti te ju tretirati eritropoetinom (48).

Osteoporoza i osteopenija. Osteoporoza i osteopenija predstavljaju kombinaciju izvancrijevne manifestacije i komplikacije UBC. 15% bolesnika s UBC imaju osteoporozu i veći rizik od prijeloma naspram opće populacije. Čimbenici koji pridonose razvoju osteoporoze su povišene razine citokina (EIM), malapsorpcija kalcija i vitamina D, hipogonadizam uzrokovan UBC te terapija sistemskim kortikosteroidima (izvancrijevne komplikacije). Probir na osteoporozi se preporučuje kod svih bolesnika na dugotrajnoj kortikosteroidnoj terapiji, bolesnicima s prijelomima kralježaka, žena u postmenopauzi, muškaraca starijih od 50 godina te bolesnika s hipogonadizmom. Glavni cilj probira je detektirati pacijente s osteoporozom te započeti terapiju u svrhu sprječavanja daljnjeg gubitka koštane gustoće. Minimaliziranje kortikosteroidne terapije i modificiranje terapije kod pacijenata ovisnih o kortikosteroidima su od velike važnosti. U bolesnika koji su na kortikosteroidima se preporuča korištenje preparata vitamina D i kalcija radi održavanja koštane gustoće. U bolesnika s UBC i osteoporozom terapija se ne razlikuje od uobičajne, a uključuje primjenu bisfosfonata, nazalnog ili potkožnog kalcitonina i nadomjestak testosterona kod muškaraca s hipogonadizmom (48).

9. Rasprava

Upalne bolesti crijeva su sistemske idiopatske bolesti koje mogu zahvatiti bilo koje tkivo u obliku izvancrijevnih manifestacija i komplikacija bolesti. Cilj ovog rada je bio prikaz izvancrijevnih manifestacija upalnih bolesti crijeva premda nije jasno definirano za svaku manifestaciju da li se radi o izvancrijevnj manifestaciji ili komplikaciji upalnih bolesti crijeva ili njihovom međusobnom preklapanju. U pregledu literature na temu izvancrijevnih manifestacija i komplikacija upalnih bolesti crijeva, mogu se vidjeti različitosti u opsegu prikazanih manifestacija i podjela po tipu izvancrijevnih manifestacija i komplikacija te njihovih preklapanja po pojedinim autorima radova.

S obzirom da su simptomi izvancrijevnih manifestacija različiti od klasičnih simptomima upalnih bolesti crijeva te ih bolesnici često ne povezuju, treba uvijek iscrpno uzeti anamnezu i obaviti detaljan fizikalni pregled. Pri sumnji na izvancrijevnu manifestaciju treba isključiti druga slična stanja i uzeti u obzir mogućnost sličnih nuspojava lijekova. Na vrijeme postavljena dijagnoza i započeto liječenje mogu spriječiti potencijalno opasne i iscrpljujuće simptome izvancrijevnih manifestacija.

10. Zaključak

Upalne bolesti crijeva su sistemse bolesti koje često zahvaćaju različite organe i tkiva izvan crijeva. U nekim slučajevima se izvancrijevne manifestacije mogu pojaviti prije postavljanja dijagnoze UBC. Ponekad su simptomi EIM više iscrpljujući za pacijenta od intestinalnih simptoma. Stoga, obrada pacijenta s UBC zahtijeva od liječnika da obrati pozornost na moguće EIM jer rana dijagnoza i liječenje mogu pridonijeti smanjenju morbiditeta i mortaliteta. Kod EIM koje prate aktivnost UBC, za olakšanje simptoma često je dovoljna optimalna terapija za UBC uz pažljivo praćenje pacijenta. EIM koje nisu ovisne o aktivnosti UBC mogu zahtijevati multidisciplinarni tim i dodatnu terapiju.

11. Sažetak

U spektru upalnih bolesti crijeva (UBC) spadaju ulcerozni kolitis, Crohnova bolest i neklasificirana upalna bolest crijeva. Ulcerozni kolitis je kronična upalna bolest sluznice rektuma i debelog crijeva. Crohnova bolest je karakterizirana transmuralnom upalom koja može zahvatiti bilo koji dio lumena gastrointestinalnog trakta od usne šupljine do perianalnog područja. Neklasificirana upalna bolest crijeva je termin koji se koristi kada bolest ne zadovoljava uobičajne kriterije za ulcerozni kolitis ili Crohnovu bolest uz ponavljane kolonoskopije i biopsije. Smatra se da se u patogenezi bolesti nalaze kompleksne interakcije

između genetike, čimbenika rizika, crijevne mikrobiote i imunskog odgovora. UBC su sistemske bolesti koje nisu ograničene na gastrointestinalni trakt te utječu na mnoge organske sustave. Izvancrijevne manifestacije (EIM) najčešće zahvaćaju muskuloskeletni sustav, kožu, hepatobilijarni trakt, oči, sluznice te rijetko pluća, gušteraču, bubrege, živčani i kardiovaskularni sustav. 50% bolesnika tijekom života razvije barem jednu EIM, ponekad čak i prije postavljanja dijagnoze. Neke EIM su izravno povezane s aktivnošću osnovne bolesti (artritis, aftozni stomatitis, nodozni eritem i episkleritis), neke imaju neovisni tijek (ankilozantni spondilitis, uveitis), a neke mogu i ne moraju biti povezane s aktivnošću bolesti (primarni sklerozirajući kolangitis, gangrenozna pioderma). Simptomi EIM mogu biti vrlo iscrpljujući. Kod EIM koje prate aktivnost UBC, za olakšanje simptoma često je dovoljna optimalna terapija za UBC uz pažljivo praćenje pacijenta. EIM koje su neovisne o aktivnosti UBC mogu zahtijevati multidisciplinarni tim i dodatnu terapiju.

12. Summary

The spectrum of inflammatory bowel diseases includes ulcerative colitis, Crohn's disease, and unclassified inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease of the lining mucosa of the rectum and colon. Crohn's disease is characterized by transmural inflammation that can affect any part of the lumen of the gastrointestinal tract from the oral cavity to the perianal area. Unclassified inflammatory bowel disease is a term used when the disease does not meet the usual criteria for ulcerative colitis or Crohn's disease with repeated colonoscopies and biopsies. The pathogenesis of the disease is thought to involve complex interactions between genetics, risk factors, intestinal microbiota, and the immune response. IBD are systemic diseases that are not limited to the gastrointestinal tract and may affect many organ systems. EIM most commonly affect the musculoskeletal system, skin, hepatobiliary tract, eyes, mucous membranes, and less commonly the lungs, pancreas,

kidneys, nervous and cardiovascular systems. 50% of patients develop at least one EIM during their lifetime, sometimes even before diagnosis. Some EIMs are directly related to the activity of the underlying disease (arthritis, aphthous stomatitis, nodular erythema, and episcleritis), some have an independent course (ankylosing spondylitis, uveitis), and some may or may not be associated with disease activity (primary sclerosing cholangitis, gangrenous pyoderma). The symptoms of EIM can be very debilitating. EIM that are related to activity of disease, optimal therapy for IBD with careful monitoring of the patient is often sufficient to relieve symptoms. EIM that are independent of disease activity may require a multidisciplinary team and additional therapy.

13. Literatura

- (1) Vucelić B. Upalne bolesti crijeva. Reumatizam [Internet]. 2013;60(2):13-23. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/123330>
- (2) Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-1992. doi:10.1097/MIB.0000000000000392
- (3) Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(8):942-951. doi:10.3109/00365521.2015.1014407
- (4) Lakatos L, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe?. *Postgrad Med J*. 2006;82(967):332-337. doi:10.1136/pgmj.2005.042416
- (5) Malik TA. Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg Clin North Am*. 2015;95(6):1105-v. doi:10.1016/j.suc.2015.07.006
- (6) Aniwan S, Harmsen WS, Tremaine WJ, Loftus EV Jr. Incidence of inflammatory bowel disease by race and ethnicity in a population-based inception cohort from 1970 through 2010. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819827692. Published 2019 Feb 6. doi:10.1177/1756284819827692
- (7) Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):91-99. doi:10.3748/wjg.v20.i1.91
- (8) Younis N, Zarif R, Mahfouz R. Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota. *Mol Biol Rep*. 2020;47(4):3053-3063. doi:10.1007/s11033-020-05318-5
- (9) Vucelić B, Čuković-Čavka S. Upalne bolesti crijeva. *Medicus* [Internet]. 2006;15(1_Gastroenterologija):53-62. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/18859>
- (10) Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1704-1712. doi:10.1053/j.gastro.2011.02.046

- (11) Vermeire S, Rutgeerts P. Current status of genetics research in inflammatory bowel disease. *Genes Immun.* 2005;6(8):637-645. doi:10.1038/sj.gene.6364257
- (12) Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis [published correction appears in *Mayo Clin Proc.* 2007 Jul;82(7):890]. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(11):1462-1471. doi:10.4065/81.11.1462
- (13) Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology.* 2001;120(5):1093-1099. doi:10.1053/gast.2001.23231
- (14) Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(7):2113-2116. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03944.x
- (15) Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ.* 2013;347:f6633. Published 2013 Nov 14. doi:10.1136/bmj.f6633
- (16) Limdi JK. Dietary practices and inflammatory bowel disease. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37(4):284-292. doi:10.1007/s12664-018-0890-5
- (17) Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;135(3):781-786. doi:10.1053/j.gastro.2008.05.081
- (18) Dubeau MF, Iacucci M, Beck PL, et al. Drug-induced inflammatory bowel disease and IBD-like conditions. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(2):445-456. doi:10.1002/ibd.22990
- (19) Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbohm A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2001;344(11):808-814. doi:10.1056/NEJM200103153441104

- (20) Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2925-2931. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x
- (21) Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2066-2078. doi:10.1056/NEJMra0804647
- (22) Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):298-306. Published 2011 Jun 15. doi:10.1038/nature10208
- (23) Peppercorn MA (2020) Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults>
- (24) Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. McGraw-Hill.
<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129§ionid=192282500>
- (25) Krease M, Stroup J, Som M, Shepard B. Fulminant ulcerative colitis complicated by treatment-refractory bacteremia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2016;29(4):407-408.
doi:10.1080/08998280.2016.11929489
- (26) Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1030-1038. doi:10.1053/j.gastro.2005.12.035
- (27) Tomić S, Jakić Razumović J, Kuzmić-Prusac I, Glavina-Durdov M, Forempoher G. Upalna bolest crijeva. U: Damjanov I, Seiverth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 448-451.

- (28) Peppercorn MA, Kane SV(2020) Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults>.
- (29) Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults [published correction appears in *Am J Gastroenterol*. 2018 Jul;113(7):1101]. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481-517. doi:10.1038/ajg.2018.27
- (30) Gecse K, Khanna R, Stoker J, et al. Fistulizing Crohn's disease: Diagnosis and management. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(3):206-213. doi:10.1177/2050640613487194
- (31) Gecse KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(9):644-653. doi:10.1016/S2468-1253(18)30159-6
- (32) McQuaid KR. Inflammatory Bowel Disease. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. eds. *Current Medical Diagnosis & Treatment 2021*. McGraw-Hill; <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2957§ionid=249368502>
- (33) Scribano ML. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: From randomized controlled trials to real-life evidence. *World J Gastroenterol*. 2018;24(23):2457-2467. doi:10.3748/wjg.v24.i23.2457
- (34) Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. *Acta medica Croatica* [Internet]. 2013;67(2):93-109. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/111460>
- (35) Regueiro M (2020) Overview of the medical management of mild (low risk) Crohn disease in adults. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-medical-management-of-mild-low-risk-crohn-disease-in-adults>

(36) Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1794-1800. doi:10.1097/MIB.0000000000000429

(37) Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-254. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv213

(38) Annese V. A Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Saudi J Med Med Sci*. 2019;7(2):66-73. doi:10.4103/sjmms.sjmms_81_18

(39) RD Inman (2020) Clinical manifestations and diagnosis of arthritis associated with inflammatory bowel disease and other gastrointestinal diseases. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-arthritis-associated-with-inflammatory-bowel-disease-and-other-gastrointestinal-diseases>

(40) RD Inman (2020) Treatment of arthritis associated with inflammatory bowel disease. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-arthritis-associated-with-inflammatory-bowel-disease>

(41) Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(3):413-427. doi:10.1007/s12016-017-8617-4

(42) Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8571-8579. doi:10.3748/wjg.v19.i46.8571

(43) Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes HV Jr, Zaltman C. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(32):5836-5848. doi:10.3748/wjg.v23.i32.5836

- (44) Yarur AJ, Czul F, Levy C. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(9):1655-1667. doi:10.1097/MIB.0000000000000065
- (45) Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010;51(2):660-678. doi:10.1002/hep.23294
- (46) Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Christodoulou DK. Pancreatic Involvement in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *J Clin Med Res*. 2018;10(10):743-751. doi:10.14740/jocmr3561w
- (47) Massart A, Hunt DP. Pulmonary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Am J Med*. 2020;133(1):39-43. doi:10.1016/j.amjmed.2019.07.007
- (48) Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(10):585-595. doi:10.1038/nrgastro.2013.117
- (49) Ambruzs JM, Larsen CP. Renal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(4):699-714. doi:10.1016/j.rdc.2018.06.007
- (50) Wengrower D, Koslowsky B, Peleg U, et al. Hearing Loss in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61(7):2027-2032. doi:10.1007/s10620-016-4074-9

14. Životopis

Marin Višić je rođen 29. rujna 1995. godine u Splitu. Osnovnoškolsko obrazovanje započinje 2002. godine upisujući prvi razred Osnovne škole Pujanki u Splitu te ju završava 2010. godine. Srednjoškolsko obrazovanje započinje 2010. godine upisujući Zdravstvenu školu Split, smjer farmaceutski tehničar koju završava 2014. godine. Nakon srednje škole je odradio pripravnički staž te stječe zanimanje farmaceutskog tehničara. 2015. godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Aktivno se služi engleskim jezikom.