

Dermatološke manifestacije upalnih bolesti crijeva

Miletić, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:184:618860>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#) / [Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-03**



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

Tea Miletić

DERMATOLOŠKE MANIFESTACIJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

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

Tea Miletić

DERMATOLOŠKE MANIFESTACIJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Sandra Peternel, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u / na _____,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr.sc. Marija Kaštelan, dr.med.
2. Prof. dr.sc. Larisa Prpić - Massari, dr.med.
3. Doc. dr.sc. Vanja Licul, dr.med.

Rad sadrži 28 stranica, 4 slike, 31 literaturni navod.

Zahvala

Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv.prof.dr.sc. Sandri Peternel, dr.med. na suradnji i pomoći prilikom izrade diplomskog rada.

Hvala svim prijateljima i kolegama uz koje je studentsko razdoblje bilo ljepše i zabavnije.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima, bratu Paolu i dečku Patriku na stalnoj podršci i bezuvjetnoj ljubavi tijekom studiranja te motivaciji za ostvarenje mojih ciljeva.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	2
3.1. Ekstraintestinalne manifestacije upalnih bolesti crijeva	2
3.2. Etiopatogeneza ekstraintestinalnih manifestacija upalnih bolesti crijeva	3
3.3. Dermatološke manifestacije IBD-a	6
3.3.1. Erythema nodosum	7
3.3.2. Pyoderma gangrenosum	9
3.3.3. Aftozni stomatitis	12
3.3.4. Akutna febrilna neutrofilna dermatoza	13
3.3.5. Sindrom dermatoze-artritisa povezan sa crijevima	17
3.3.6. Metastatska Crohnova bolest	18
3.3.7. Stečena bulozna epidermoliza	18
4. RASPRAVA	20
5. ZAKLJUČAK	20
6. SAŽETAK	21
7. SUMMARY	22
8. LITERATURA	23
9. ŽIVOTOPIS	28

POPIS SKRAĆENICA I SINONIMA

BADAS - sindrom dermatoze-artritisa povezan sa crijevima (engl. *Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome*)

CD - Crohnova bolest (engl. *Crohn's disease*)

EBA - stečena bulozna epidermoliza (lat. *Epidermolysis bullosa acquisita*)

EIM - ekstraintestinalne manifestacije

EN - nodozni eritem (engl. *Erythema nodosum*)

G-CSF - čimbenik stimulacije kolonije granulocita (engl. *Granulocyte colony-stimulating factor*)

HLA - sustav humanog leukocitnog antigena (engl. *Human leukocyte antigen*)

IBD - upalna bolest crijeva (engl. *Inflammatory bowel disease*)

IFN- γ - interferon gama

IL - interleukin

MCD - metastatska Crohnova bolest (engl. *Metastatic Crohn's disease*)

NOD2/CARD15 - engl. *nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2/ caspase recruitment domain-containing protein 15*

PG - pioderma gangrenosum (engl. *Pyoderma gangrenosum*)

SS - Sweetov sindrom (engl. *Sweet syndrome*)

TGF- β - transformirajući faktor rasta β (engl. *Transforming growth factor β*)

Th1 - pomoćnički T1 limfocit (engl. *Type 1 T helper cell*)

Th2 - pomoćnički T2 limfocit (engl. *Type 2 T helper cell*)

Th17 - pomoćnički T17 limfocit (engl. *Type 17 T helper cell*)

TLR - *Toll-like* receptor

TNF- α - čimbenik nekroze tumora alfa (engl. *Tumor necrosis factor alpha*)

UC - ulcerozni kolitis (engl. *Ulcerative colitis*)

1. UVOD

Upalna bolest crijeva (IBD, od engl. *inflammatory bowel disease*) definira se kao kronično, idiopatsko stanje karakterizirano nepredvidivim, ponavljajućim epizodama gastrointestinalne upale. U skupini upalnih bolesti crijeva razlikujemo ulcerozni kolitis (UC, od engl. *ulcerative colitis*) i Crohnovu bolest (CD, od engl. *Crohn's disease*) te intermedijarni oblik bolesti koji čini 10% do 15% svih slučajeva koji ne zadovoljavaju kriterije za UC ili CD (1). Lokalizacija patološkog procesa te različita zahvaćenost stijenke probavnog sustava među glavnim su razlikama ovih bolesti. Crohnova bolest može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi od usne šupljine do anusa u obliku diskontinuiranih upalnih lezija koje zahvaćaju sve slojeve stijenke terminalnog ileuma. Nasuprot tome, ulcerozni kolitis započinje u rektumu te se kontinuirano može širiti prema proksimalnijim dijelovima debelog crijeva, a upalni proces je ograničen na sluznicu i podsluznicu (2).

Incidencija IBD-a je u porastu na svjetskoj razini te je broj oboljelih porastao sa 3,7 milijuna 1990. godine na 6,8 milijuna 2017. godine (3). Najviša je u sjevernozapadnom dijelu Europe i u Sjevernoj Americi gdje je vidljiv trend porasta i u djece i odraslih. U Europi se godišnje stope incidencije za UC kreću od 1,7 do 13,6/100 000, a za CD oko 12/100 000. Slično je i u Americi gdje je incidencija od 7,6 do 19,5/100 000 za UC, a oko 20/100 000 za CD (4). Hrvatska također prati trend porasta incidencije te ona za UC iznosi 4,3/100 000, a za CD 7,0/100 000 (1).

Iako su brojna istraživanja proteklih godina dovela do značajnog napretka u razumijevanju bolesti, etiopatogeneza IBD-a i dalje nije u potpunosti jasna. Radi se o složenoj interakciji između genetike, čimbenika rizika, crijeвне mikrobiote te abnormalnog imunološkog odgovora u predisponiranog organizma (5).

Iako je IBD definirana gastrointestinalnom upalom koja primarno zahvaća probavni sustav, treba je smatrati sustavnom bolešću koja može zahvatiti bilo koji organski sustav. Zahvaćenost organa izvan gastrointestinalnog trakta nazivamo ekstraintestinalnim manifestacijama (EIM)

upalne bolesti crijeva i javljaju se u 25% do 40% oboljelih (6). EIM se mogu pojaviti prije ili nakon postavljanja dijagnoze osnovne bolesti, a značajno utječu na kvalitetu života oboljelih. Otprilike 40% bolesnika sa IBD-om razvija jednu ili više EIM-a tijekom života s prevalencijom nešto većom kod CD-a u usporedbi sa UC-om. Najčešće ekstraintestinalne manifestacije IBD-a zahvaćaju zglobove, kožu, oči te hepatobilijarni trakt (6). Rjeđe su to mokraćni, kardiovaskularni i živčani sustav (7). Dermatološke manifestacije javljaju se u 10-15% oboljelih od IBD-a, a najčešće su erythema nodosum i pyoderma gangrenosum te aftozni stomatitis kao orokutana manifestacija. Ostale rjeđe, kožne manifestacije su Sweetov sindrom, sindrom dermatoze-artritisa povezan sa IBD-om, te stečena bulozna epidermoliza (8).

2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je prikazati upalne bolesti crijeva kao sistemske bolesti koje zahvaćaju brojne organske sustave u obliku ekstraintestinalnih manifestacija. U ovom diplomskom radu opisane su najčešće dermatološke manifestacije upalnih bolesti crijeva s odgovarajućom patogeneza, kliničkom slikom, dijagnostikom i liječenjem.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. Ekstraintestinalne manifestacije upalnih bolesti crijeva

U uvodu je spomenuto kako upalne bolesti crijeva treba smatrati sustavnim bolestima koje nisu ograničene isključivo na probavni trakt jer mogu zahvatiti gotovo bilo koji organski sustav sa posljedičnim štetnim utjecajem na kvalitetu života pacijenta. Izvancrijevni simptomi IBD-a mogu se podijeliti na ekstraintestinalne manifestacije i ekstraintestinalne komplikacije. Ekstraintestinalne komplikacije su izravna ili neizravna posljedica same bolesti, a obuhvaćaju

stanja poput osteoporoze, periferne neuropatije, malapsorpcijskog sindroma, nefrolitijaze te žučnih kamenaca (9).

Ekstraintestinalne manifestacije IBD-a javljaju se u 25% do 40% oboljelih s većom učestalošću kod CD-a u usporedbi sa UC-om (8). Najčešće zahvaćaju zglobove, kožu, hepatobilijarni trakt te oči (6). Rjeđe budu zahvaćeni bubrezi, srce, pluća, gušterača ili krvožilni sustav. EIM se mogu pojaviti prije ili nakon postavljanja dijagnoze upalne bolesti crijeva. Prema švicarskoj studiji, 25% pacijenata imalo je prvu EIM prije postavljanja dijagnoze upalne bolesti crijeva (7). Erythema nodosum te aftozni stomatitis su EIM koje su izravno povezane s aktivnošću osnovne bolesti, dok anikilozantni spondilitis te uveitis imaju neovisan tijek. Neke EIM mogu i ne moraju biti povezane s aktivnošću bolesti, poput pyoderme gangrenosum (9).

Najčešće ekstraintestinalne manifestacije vidljive i u CD i u UC uključuju mišićno-koštani sustav te se prezentiraju perifernim/aksijalnim artritisom ili entezitisom. Nakon mišićno-koštanog sustava slijede dermatološke manifestacije IBD-a, zatim hepatobilijarne te očne manifestacije bolesti (7).

3.2. Etiopatogeneza ekstraintestinalnih manifestacija upalnih bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva su idiopatske bolesti u čijoj podlozi nalazimo interakcije između okolišnih rizičnih čimbenika, gena, crijevne mikrobiote i abnormalnog imunološkog odgovora organizma. Patogeneza EIM-a nije dovoljno jasna, ali se smatra da isti čimbenici koji sudjeluju u nastanku IBD-a utječu i na pojavu ekstraintestinalnih manifestacija bolesti (7). Posljednjih godina postignut je napredak u razumijevanju doprinosa genetike u nastanku IBD-a i EIM-a. Crohnova bolest ima jaču genetsku predispoziciju u odnosu na ulcerozni kolitis. Prva regija humanog genoma koja se sigurno povezuje s nastankom CD-a je IBD1 lokus 16. kromosoma u kojem su identificirane promjene gena NOD2/CARD15 koji sudjeluje u prepoznavanju

bakterijske stanice i lučenju defenzina, antimikrobnog peptida koji štiti domaćina od bakterijske invazije. Dakle, bolesnici sa mutacijom tog gena razvijaju abnormalan imunološki odgovor na crijevne antigene što dovodi do upalnog procesa u crijevima (1).

U patogenezi IBD-a važni su i TLR receptori koji također imaju ulogu u prepoznavanju bakterijskih antigena. U zdravom tkivu dominantna je ekspresija TLR3 i TLR5 receptora. Kod Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa vidljiva je pojačana ekspresija TLR4 receptora, dok je u zdravom organizmu ona gotovo suprimirana. Moguće da prekomjerna ekspresija TLR4 receptora dovodi do intenzivnog imunološkog odgovora i oštećenja tkiva (5).

Dokazana je povezanost EIM-a u IBD-u s genima HLA sustava pa se tako ekstraintestinalne manifestacije CD-a češće opažaju u bolesnika s HLA-A2, HLA-DR1 i HLA-DQw5, dok je vjerojatnije da će se EIM u bolesnika s UC-om pojaviti kada je prisutan genotip HLA-DR103. HLA-B27 pozitivan je u 25-78% bolesnika sa IBD-om i aftoznim stomatitisom (9).

Poremećaj regulacije limfocita T povezuje se s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom. Smatralo se da je Th1 odgovor dominantan imunološki obrazac u pacijenata sa Crohnovom bolešću, dok se ulcerozni kolitis povezivao s abnormalnim Th2 odgovorom i prekomjernom produkcijom IL-4 i IL-13. Međutim, novija istraživanja dokazuju prisutnost povišenih vrijednosti IFN- γ u sluznici obje skupine bolesnika čineći ulogu Th2 odgovora u ulceroznom kolitisu upitnom.

U patogenezi IBD-a, poremećaj regulatornih limfocita T, posebice Th17 ima važnu ulogu. Pod utjecajem TGF- β i IL-6 dolazi do ekspresije receptora za IL-23 na Th17 stanicama. Vezanje IL-23 za receptore dovodi do produkcije IL-17, ključnog citokina Th17 stanica važnog za poticanje migracije neutrofila, sazrijevanje dendritičkih stanica te proizvodnju mnogih drugih citokina (5,8).

Okolišni čimbenici nedvojbeno sudjeluju u patogenezi IBD-a. Pušenje udvostručuje rizik za nastanak CD-a, dok kod UC-a ima protektivni učinak. Pokazalo se da je pušenje povezano s ranijim pojavljivanjem CD-a, težom kliničkom slikom i češćim recidivima, dok prestanak pušenja kod UC-u može pogoršati simptome bolesti. Mogući mehanizmi koji objašnjavaju ulogu pušenja uključuju oštećenje sluznice nikotinom i drugim spojevima iz duhana, promjene u lučenju sluzi i promjene u imunološkom odgovoru crijevne sluznice (10). Također, pušenje je povezano sa 10% većom učestalošću EIM-a kože i zglobova (7). Osim pušenja, smanjena tjelesna aktivnost te pretilost, stres i manjak vitamina D mogu pridonijeti razvoju upalne bolesti crijeva.

Crijevni mikrobiom odnosi se na cjelokupnu populaciju mikroorganizma koji nastanjuju crijeva te sadrži 100 bilijuna različitih mikroorganizma, uključujući bakterije, viruse, gljive i protozoe. Oko 99% crijevnih bakterija pripada koljenima Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria i Actinobacteria, a u zdrave odrasle osobe dominiraju koljena Bacteroidetes i Firmicutes. Disbioza označava neuravnoteženost sa promjenama u sastavu, raznolikosti i brojnosti crijevnog mikrobioma. Mnoga su istraživanja ispitivala sastav crijevnog mikrobioma u bolesnika s IBD-om te otkrila da je bioraznolikost značajno smanjenja u usporedbi sa zdravom populacijom (11).

Crijevni mikrobiom reduciran je u prosjeku za 25% u usporedbi sa zdravim osobama i skloniji je promjenama (12). Najznačajnija promjena je smanjenje broja i raznolikosti koljena Firmicutes te povećanje broja bakterija iz koljena Proteobacteria i Bacteroidetes. Prevelika zastupljenost *Escherichiae coli* izolirana je iz crijeva bolesnika sa UC-om. Osim bakterija, gljive i virusi mogu utjecati na razvoj IBD-a. Norovirusi su mogući okidač za razvoj i relaps bolesti dok je porast gljiva *Aspergillus clavatus*, *Candida albicans* i *Cryptococcus neoformans* zabilježen kod CD-a (11). Još nije u potpunosti jasno jesu li promjene u crijevnog mikrobiomu primarni uzrok ili sekundarna posljedica upalne bolesti crijeva (5).

3.3. Dermatološke manifestacije IBD-a

Koža je jedan od najčešće zahvaćenih izvancrijevnih organa te su dermatološke manifestacije IBD-a prisutne u oko 15% bolesnika (13). Najčešće se prezentiraju kao erythema nodosum i pyoderma gangrenosum, dok je aftozni stomatitis najčešća mukokutana manifestacija bolesti.

Mukokutane manifestacije relativno su česte u bolesnika sa IBD-om, a ponekad mogu biti i prvi znak upalne bolesti crijeva. Rjeđe se javlja akutna febrilna neutrofilna dermatoza (Sweet sindrom), sindrom aseptičkog apscesa, sindrom dermatoze-artritisa povezan sa crijevima, stečena bulozna epidermoliza (EBA, od lat. *Epidermolysis bullosa acquisita*) te metastatska Crohnova bolest (14). Iako je patogeneza bolesti nejasna, brojne studije ukazale su na višestruke imunološke mehanizme u kožnim manifestacijama IBD-a. Međutim, nedavni dokazi animalnih studija smatraju da je IL-23 kojeg produciraju Th17 stanice glavni medijator upale u patogenezi dermatoloških manifestacija upalnih bolesti crijeva (8).

Dermatološke manifestacije IBD-a mogu se prema patogenezi klasificirati u nekoliko skupina:

1. Dermatološke manifestacije s istim histološkim značajkama kao i temeljna bolest crijeva: metastatska Crohnova bolest
2. Reaktivne dermatološke manifestacije zbog aktivacije imunoloških mehanizama na iste antigene crijeva i kože: erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, akutna febrilna neutrofilna dermatoza, sindrom dermatoze-artritisa povezan sa IBD-om
3. Mukokutane manifestacije povezane sa IBD-om: aftozni stomatitis
4. Kožni poremećaji ili dermatoze povezane sa IBD-om: stečena bulozna epidermoliza (5,14)

3.3.1. Erythema nodosum

Nodozni eritem (EN, od lat. *Erythema nodosum*) najčešća je reaktivna dermatološka manifestacija upalne bolesti crijeva koja se javlja u 3-10% pacijenata sa UC-om i 4-15% pacijenata s CD-om (8). Karakterizira ga iznenadna pojava eritematoznih areala, toplijih od okolne kože, smještenih na ekstenzornim stranama donjih ekstremiteta koje može pratiti povišena tjelesna temperatura, umor, malaksalost, glavobolja, artralgiya te povraćanje. Ispod eritema palpiraju se bolni potkožni čvorovi, neoštro ograničeni od okoline, veličine 1 do 5 cm (Slika 1). U početku su čvorovi jarko crvene boje i blago uzdignuti iznad kože. Nakon nekoliko dana eritem postaje lividan, potom zeleno-žut te smečkast, što je posljedica raspada hemoglobina. Iako su pretibijalne površine najčešće mjesto pojavljivanja EN-a, koljena, gležnjevi, ruke ili trup također mogu biti zahvaćeni. Lezije većinom cijele bez ožiljka i spontano regrediraju kroz 3-6 tjedana, ali se recidivi javljaju u 20% slučajeva (8,14).



Slika 1. Nodozni eritem na pretibijalnoj površini potkoljenice

Izvor: S. Peternel, Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

Patogeneza bolesti nije do kraja razjašnjena, ali je najvjerojatnije riječ o obliku reakcije preosjetljivosti nakon izlaganja različitim antigenima koja dovodi do stvaranja

imunokompleksa i njihovog taloženja u i oko venula vezivnotkivnih pregrada potkožnog masnog tkiva. Patohistološki, nodozni eritem je primjer septalnog panikulitisa bez vaskulitisa u kojem su pregrade potkožnog masnog tkiva zadebljane i infiltrirane upalnim stanicama. Upalni infiltrat se proteže do periseptalnih područja masnih lobula, a sastav varira ovisno o starosti lezije. U ranim lezijama su limfociti, histiociti, eozinofili te brojni neutrofili uz edem i krvarenje odgovorni za zadebljanje pregrada, dok su histiociti s multinuklearnim divovskim stanicama, fibroznim pregradama vidljivi u kasnijim lezijama. Miescherovi radijalni granulomi mogu se pronaći u svim stadijima razvoja lezija EN-a, a sastoje se od malih, dobro definiranih nodularnih nakupina histiocita raspoređenih oko središnjeg zvjezdastog rascjepa te su relativno specifični, ali ne i patognomonični nalaz nodoznog eritema (15).

Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici te je biopsija kožne promjene indicirana u nejasnim slučajevima. Kako bi se utvrdio eventualni temeljni uzrok, početna obrada mora sadržavati detaljnu anamnezu i fizikalni pregled, dok laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku, brzinu sedimentacije eritrocita, C-reaktivni protein (CRP), titar antistreptolizina O, te kulturu brisa grla. U svih bolesnika sa nodoznim eritemom potrebno je učiniti radiogram prsnog koša kako bi se isključile plućne bolesti kao mogući uzrok kožnog reaktivnog procesa (15,16).

Erythema nodosum je samolimitirajuća bolest koja spontano prolazi unutar nekoliko tjedana uz potpunu terapiju koja uključuje mirovanje, elevaciju udova te hladne obloge. Medikamentno liječenje često nije potrebno, međutim ako je prisutna značajna nelagoda, opsežnost zahvaćene kože ili je u podlozi kronična i rekurentna bolest, liječenje je indicirano (16). Kada je u podlozi upalna bolest crijeva, terapija usmjerena na IBD obično dovodi do remisije kožnih promjena s obzirom da je nodozni eritem povezan s aktivnom fazom bolesti. Ako lezije duže vremena potraju, kalijev jodid je pogodan za ubrzanje regresije jer stimulira otpušanje heparina iz mastocita i inhibira kemotaksiju neutrofila čime suzbija reakciju

odgođene preosjetljivosti. U težim slučajevima bolesti koji ne reagiraju na prethodnu terapiju, sistemski kortikosteroidi su lijekovi izbora. Druge učinkovite terapijske opcije uključuju imunomodulatore poput kolhicina, dapsona i talidomida te imunosupresive kao što je ciklosporin, azatioprin i metotreksat. U rezistentnim ili često relapsirajućim slučajevima koriste se antagonisti TNF-a s uspješnim rezultatima (8,16).

3.3.2. Pyoderma gangrenosum

Pyoderma gangrenosum (PG) je druga najčešća dermatološka manifestacija upalnih bolesti crijeva. Javlja se u 1-3% svih bolesnika sa IBD-om, nešto češće u ulceroznom kolitisu i u ženskog spola. PG ima tendenciju javljanja nakon postavljanja osnovne dijagnoze UC-a i obično se očituje u vrijeme egzacerbacije osnovne bolesti. U samo nekoliko slučajeva, PG prethodi početku upalne bolesti crijeva (8).

Radi se o neutrofilnoj dermatizi koja se manifestira kao upalni i ulcerozni poremećaj kože. Najčešća klinička manifestacija PG-a je upalna, eritematozna papula, pustula ili vezikula koja nekrozom napreduje do bolnog ulkusa uzdignutih i lividnih rubova, promjera 2 do 20 cm (Slika 2). Dubina ulkusa se često proteže u potkožno masno tkivo, a povremeno doseže i fasciju. Lezije su vrlo bolne, mogu biti pojedinačne ili multiple te jednostrane ili obostrane. Mogu sadržavati gnojni sekret koji je obično sterilan. Promjene se najčešće javljaju na ekstenzornim površinama donjih udova ili trupu te zacjeljuju karakterističnim atrofičnim kribriformnim ožiljcima. Pridruženi simptomi mogu uključivati povišenu tjelesnu temperaturu, malaksalost, mialgije i artralgije (17,18).



Slika 2. Pyoderma gangrenosum potkoljenice, klasični ulcerozni oblik

Izvor: S. Peternel, Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

Osim klasičnog ulceroznog oblika, PG se može javiti u drugim kliničkim podtipovima. Bulozna pyoderma gangrenosum je atipična varijanta bolesti koja se najčešće javlja u hematoloških bolesnika, a karakterizira je nagla pojava sivo-plavih bula po licu i gornjim ekstremitetima, čijim pucanjem nastaju površinski ulkusi. Pustularni oblik bolesti se obično javlja u bolesnika s upalnom bolesti crijeva i ima tendenciju nastajanja tijekom razdoblja akutnih egzacerbacija crijevnih bolesti. Razvijaju se brojne bolne pustule okružene eritemom koje ne progrediraju u ulkuse. Peristomalna pyoderma gangrenosum je poseban oblik PG-a vidljiv u bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću koji imaju postavljenu stому. Karakterizira ju razvoj klasičnih lezija uz stому koje se mogu javiti mjesecima do nekoliko godina nakon postavljanja stome. Patergija, odnosno trauma uzrokovana održavanjem stome ili iritacija njezinim izlučevinama može pogodovati nastanku ovog oblika PG-a. Vegetativni podtip PG-a je rijedak i prezentira se jednim, blago bolnim plakom ili površinskim ulkusom bez gnojne baze i okolnog eritema (19).

Patogeneza bolesti nije u potpunosti razjašnjena, ali najvjerojatnije uključuje genetske mutacije, disfunkciju neutrofila te imunološku disregulaciju (17). Područje kože zahvaćeno PG-om ima povećanu ekspresiju IL-1 α , IL-2 β , IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-23, IL-36 te TNF- α , što dovodi do proupalnog stanja, disregulacije urođenog imunosnog sustava i aktivacije neutrofila (19). Budući da je upalna bolest crijeva najčešći temeljni poremećaj koji dovodi do PG-a, križno reagirajući antigeni u crijevima i koži mogu biti odgovorni za sekundarnu kožnu manifestaciju bolesti (8).

Ostali najčešći sistemski poremećaji koji se povezuju sa PG-om jesu reumatoidni artritis i hematološki poremećaji, sarkoidoza ili malignitet (19).

Dijagnoza se postavlja klinički nakon isključivanja drugih kožnih bolesti sličnih karakteristika. Nema dostupnih laboratorijskih parametara za PG, a histološki nalaz je nespecifičan i mijenja se stadijem lezije. Početne lezije pokazuju perifolikularnu upalu i stvaranje intradermalnog apscesa. Napredovanjem lezije do ulkusa, otkrivaju se epidermalna i površinska dermalna nekroza s gustim neutrofilnim infiltratom. Leukocitoklastični vaskulitis je prisutan u oko 40% slučajeva (19,20). Prema dijagnostičkim kriterijima iz 2004. godine, za postavljanje dijagnoze potrebno je imati glavne kriterije te dva sporedna kriterija. Glavni kriteriji uključuju brzu progresiju bolnog, nekrotičnog, kožnog ulkusa te isključenje ostalih uzroka kožnih promjena na temelju histološkog nalaza. Sporedni kriteriji uključuju postojanje sistemske bolesti povezane s PG-om, nalaz kribriformnih ožiljaka ili podatak o patergiji, patohistološki nalaz te dobar odgovor na kortikosteroidnu terapiju (17).

Pažljivo isključivanje drugih poremećaja koji mogu uzrokovati slične kožne promjene, prvi je korak u liječenju pyoderme gangrenosum. Ako postoji podležeća sistemska bolest, treba je liječiti iako ne postoji prihvaćena korelacija između težine temeljne sistemske bolesti i težine pyoderme gangrenosum. Općenito, pacijenti se liječe kombinacijom topikalnih i/ili sistemskih terapija koje suzbijaju upalni proces te mjerama za njegu rana koje optimiziraju cijeljenje

lezija. Blagi oblici PG se liječe lokalnom terapijom kortikosteroidima ili inhibitorima kalcineurina, dok je sistemska terapija kortikosteroidima potrebna u bolesnika sa težim oblicima bolesti. Sistemska primjena ciklosporina koristi se kao alternativa prve linije terapije za bolesnike koji ne podnose terapiju kortikosteroidima ili ne reagiraju na standardno liječenje. Infliksimab, inhibitori TNF- α , metotreksat i azatioprin su lijekovi druge linije za liječenje pyoderme gangrenosum (21).

3.3.3. Aftozni stomatitis

Aftozni stomatitis je najčešća mukokutana manifestacija IBD-a koja se javlja u oko 10% bolesnika s upalnom bolesti crijeva s većom zastupljenošću u Crohnovoj bolesti (8,14). Klinički je karakteriziran dobro ograničenim, ovalnim i bolnim ulkusima na bukalnoj ili labijalnoj sluznici. Ulkusi su eritematoznih rubova, prekriveni pseudomembranoznom bazom te su povezani sa aktivnošću osnovne bolesti. Ulkusi do 1 cm u promjeru su najčešći oblik aftoznog stomatitisa koji zacijeljuje unutar 2 tjedna. Veći i dublji ulkusi, promjera 2 do 3 cm mogu imati nepravilne uzdignute rubove te je vrijeme zacjeljivanja nekoliko tjedana do mjeseci, ponekad sa stvaranjem ožiljaka. Mnogo su rjeđe herpetiformne, rekurentne afte promjera 1 do 2 mm koje se javljaju u skupinama od 10 do 100 po cijeloj usnoj šupljini te obično zacijele unutar nekoliko tjedana (22). Patogeneza aftoznog stomatitisa u bolesnika s IBD-om nedovoljno je istražena, ali oralne lezije su općenito povezane s aktivnom bolešću i HLA-B27 (14). Dijagnoza je klinička u bolesnika s poznatom upalnom bolesti crijeva, dok je biopsija rubova lezije te patohistološki nalaz koristan kod perzistentnih i rekurentnih lezija (22).

Prvi korak u liječenju aftoznog stomatitisa je kontrola aktivnosti IBD-a što često dovodi do remisije bolesti. Topikalne mogućnosti liječenja uključuju lokalne anestetike, antiseptičke

vodice za ispiranje usne šupljine te lokalne kortikosteroide. U težim, rekurentnim oblicima bolesti liječenje uključuje sistemske kortikosteroide i imunomodulatore (14,22).

3.3.4. Akutna febrilna neutrofilna dermatitoza

Akutna febrilna neutrofilna dermatitoza, poznata kao Sweetov sindrom (SS), upalni je poremećaj karakteriziran naglom pojavom bolnih, edematoznih i eritematoznih papula, plakova ili čvorića na koži koji su praćeni vrućicom i leukocitozom (8).

Sweetov sindrom se prema etiologiji klasificira na klasični oblik SS-a, SS povezan s malignitetom te SS izazvan lijekovima. Klasični Sweetov sindrom je idiopatski, čini većinu slučajeva te bolesti i definira se kao Sweetov sindrom koji zadovoljava utvrđene dijagnostičke kriterije i nije povezan sa zloćudnom bolesti ili izloženošću lijekovima. Najčešće se javlja kod odraslih žena u dobi od 30 do 50 godina. Osim što se može pojaviti u sklopu upalne bolesti crijeva, prisutan je i u drugim stanjima poput infekcija dišnog sustava i probavnog trakta. Sweetov sindrom povezan sa malignom bolešću čini značajan dio slučajeva Sweetovog sindroma u starijoj životnoj dobi. On može prethoditi tumoru, slijediti ga ili se pojaviti istodobno s malignom bolešću. Vjerojatnije je da će se Sweetov sindrom pojaviti kod hematoloških bolesnika nego kod bolesnika sa zloćudnim solidnim tumorom. Prema istraživanju koje je provedeno 1998. godine na 79 pacijenata sa zloćudnom bolesti i Sweetovim sindromom, 69 pacijenata (87%) imalo je hematološku zloćudnu bolest, a 12 (15%) pacijenata solidni tumor. Akutna mijeloična leukemija je najčešća zloćudna hematološka bolest koja se povezuje sa Sweetovim sindromom, a slijede je mijeloproliferativni poremećaji. Među solidnim tumorima, karcinomi genitourinarnih organa, dojke, gastrointestinalnog sustava najčešće su povezani sa Sweetovim sindromom. Sweetov sindrom može biti izazvan različitim lijekovima i obično se javlja dva tjedna nakon početka primjene u bolesnika koji prethodno nije bio izložen tom lijeku. Popis lijekova koji se povezuju sa SS-om uključuje antibiotike,

antikonvulzive, antihipertenzive, imunosupresive, kontraceptive i brojne druge lijekove. Međutim, SS izazvan lijekovima najčešće se javlja nakon primanja čimbenika stimulacije kolonije granulocita (G-CSF) (23,24,25).

Patogeneza Sweetovog sindroma nedovoljno je istražena iako se smatra da bi reakcija preosjetljivosti na bakterijske, virusne, tumorske ili druge antigene mogla utjecati na razvoj bolesti stimulacijom proizvodnje citokina koji potiču aktivaciju neutrofila. Također poremećaj regulacije citokina, koji može biti izazvan lijekovima, dovodi do povećanja cirkulirajućih neutrofila i manifestacije bolesti (23,25).

Kožne promjene sastoje se od eritematoznih do ljubičastih, osjetljivih papula koje se povećavaju i tvore plakove s nepravilnim pseudovezikularnim površinama koje su posljedica dermalnog edema (Slika 3). Mogu se pojaviti i prave pustule i mjehurići te uzrokovati bol i pečenje, ali ne izazivaju svrbež. Iako se kožne promjene mogu pojaviti bilo gdje na tijelu, najčešće se nalaze na licu, vratu i gornjim ekstremitetima, osobito na dorzumima šaka (25,26).

Rjeđi oblici kožnih manifestacija Sweetovog sindroma jesu bulozni Sweetov sindrom, subkutani Sweetov sindrom te neutrofilna dermatoza dorzalne strane šaka. Bulozni Sweetov sindrom prezentira se vezikulama i bulama na eritematoznim plakovima. Zbog mogućih ulceracija, bulozni SS može podsjećati na pyodermu gangrenosum. Kod subkutanog Sweetovog sindroma mjesto neutrofilne infiltracije nalazi se u potkožnom masnom tkivu, a ne u dermisu. To rezultira stvaranjem eritematoznih čvorića promjera nekoliko centimetara nalik nodoznom eritemu. Neutrofilna dermatoza šaka je lokalizirani poremećaj u kojem bolesnici razvijaju pustule na dorzalnim stranama šaka.



Slika 3. Bolesnik sa Sweet sindromom

Izvor: S. Peternel, Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

Uz nagli početak kožnih promjena koje karakteriziraju Sweetov sindrom, mogu se razviti i dodatne kliničke, ekstrakutane manifestacije bolesti koje zahvaćaju oči, pluća, srce, mišićno-koštani i živčani sustav (23). Osim navedenih kožnih lezija, Sweetov sindrom karakterizira vrućica iznad 38°C i periferna leukocitoza s >70% neutrofila (23,8) Neutrofilija je prisutna u velike većine bolesnika s klasičnim oblikom bolesti te u značajnom udjelu bolesnika s postojećom hematološkom zloćudnom bolesti i u kojih je bolest uzrokovana lijekovima. Nespecifični upalni markeri kao što su brzina sedimentacije eritrocita i razina CRP-a također su često povišeni u bolesnika sa SS-om (26).

Dijagnoza Sweetovog sindroma temelji se na prepoznavanju kliničkih i laboratorijskih nalaza kao i na isključivanju poremećaja koji bi mogli imati slične kliničke značajke. Glavni dijagnostički kriteriji su nagla pojava bolnih i eritematoznih papula, plakova ili čvorića te

histopatološki dokaz edema i gustog neutrofilnog infiltrata u dermisu. Manji dijagnostički kriteriji obuhvaćaju pireksiju, povezanost s postojećim hematološkim ili viscelarnim solidnim tumorom, upalnom bolešću, trudnoćom, odličan odgovor na liječenje sistemskim glukokortikoidima ili kalijevim jodidom te abnormalne laboratorijske vrijednosti. Oba glavna kriterija te dva od četiri manja kriterija su potrebna za postavljanje dijagnoze klasičnog Sweetovog sindroma i Sweetovog sindroma povezanog s malignom bolesti. Za dijagnozu Sweetovog sindroma izazvanog s lijekovima postoje zasebni kriteriji (23).

Terapija sistemskim kortikosteroidima smatra se prvom linijom liječenja SS-a. Međutim, pacijenti koji imaju nekoliko lokaliziranih kožnih promjena mogu dobro reagirati i na lokalnu primjenu kortikosteroida. U odraslih se liječenje započinje oralnim prednizonom u dozi od 0,5 do 1 mg/kg na dan. Simptomi se često poboljšavaju unutar 48 sati, a kožne lezije obično nestaju unutar jednog do dva tjedna. Nakon što se postigne kontrola bolesti, nastoji se smanjiti ili prekinuti doza prednizona tijekom četiri do šest tjedana. Lokalni kortikosteroidi obično se nanose dva puta dnevno na zahvaćeno područje dva do tri tjedna, a korištenje okluzije može ubrzati odgovor na terapiju. Alternativa terapiji kortikosteroidima jest primjena kolhicina, dapsona i kalijeva jodida koji se koriste kada je poželjno izbjegavati sistemsku terapiju kortikosteroidima zbog komorbiditeta pacijenta ili drugih razloga. Bez liječenja, trajanje Sweetovog sindroma je nepredvidivo. Moguće je spontano povlačenje bolesti iako udio takvih pacijenata nije poznat. Relaps se može javiti nakon smanjivanja doze ili prekida primjene sistemskih kortikosteroida i vjerojatnije je da će se pojaviti u bolesnika s bolešću povezanom sa malignomom. Recidivi SS-a prisutni su u približno 30% bolesnika s klasičnim Sweetovim sindromom, a puno su češći u Sweetovom sindromu povezanom s malignom bolešću (27).

3.3.5. Sindrom dermatoze-artritisa povezan sa crijevima

Sindrom dermatoze-artritisa povezan sa crijevima (BADAS, od engl. *Bowel-associated Dermatitis-arthritis syndrome*) prvi je put opisan šezdesetih godina 20.stoljeća kao posljedica operacije crijeвне prenosnice kod pretilosti. Iako se takvom operacijom postiže prosječni gubitak tjelesne težine od oko 33% unutar 5 godina, nuspojave i komplikacije bile su brojne te je postupak jejunioilealne prenosnice zamijenjen želučanom prenosnicom. Kasnije je BADAS uočen u bolesnika s upalnom bolesti crijeva, nakon Billroth II operacije peptičkog ulkusa te divertikulitisa (28).

Radi se o neutrofilnoj dermatizi koju karakteriziraju ponavljajuće epizode vrućice, malaksalosti, bolova u trbuhu, mialgija i artralgijs s artritism koje često prethode kožnim promjenama (8). Karakteristične su eritematozne makule, promjera do 1 cm koje se razvijaju u bolne papule, sa središnjim aseptičkim vezikulama ili pustulama. Promjene najčešće zahvaćaju gornje ekstremitete i trup u području deltoidnog mišića, ali se mogu pojaviti bilo gdje, izuzev lica i genitalija. Promjene cijele bez ožiljka unutar 1-2 tjedna, ali recidivi su svakih 1-6 tjedana. Artritis je asimetričan, epizodičan te zahvaća male i velike zglobove (8,29). Smatra se da patofiziologija BADAS-a uključuje stvaranje i taloženje imunokompleksa kao odgovor na antigene uzrokovane prekomjernim rastom crijevnih bakterija. Imunokompleksi uzrokuju aktivaciju alternativnog puta komplementa što privlači neutrofile u kožu i sinovijalnu tekućinu zglobova (8).

Liječenje BADAS-a podrazumijeva liječenje osnovne upalne crijeвне bolesti, kortikosteroidima. Antibiotici su korisni u inhibiciji prekomjernog rasta crijevnih bakterija, a u refraktornim slučajevima mogu biti potrebni drugi imunosupresivni lijekovi poput azatioprina ili TNF antagonista (8,28).

3.3.6. Metastatska Crohnova bolest

Metastatska Crohnova bolest (MCD, od engl. metastatic Crohn's disease) je rijetka dermatološka manifestacija Crohnove bolesti koju karakterizira proširenje nekazeozne granulomatozne upale na mjesta koja nisu u kontinuitetu s crijevom (24). Iako se može manifestirati bilo gdje na tijelu, metastatske lezije su najčešće smještene na donjim ekstremitetima i intertriginoznim područjima gdje se prezentiraju potkožnim čvorićima, eritematoznim plakovima ili nezacjeljivim ulkusima. U djece se češće javlja genitalni oblik bolesti karakteriziran edemom, eritemom, fisurama ili čirevima na vulvi, skrotumu ili penisu (8). MCD ima raznoliku kliničku sliku koja često nalikuje brojnim dermatozama poput celulitisa, pyoderme gangrenosum, gnojnog hidradenitisa ovisno o lokalizaciji kožnih lezija. To često dovodi do pogrešne dijagnoze, odgođenog liječenja te nedovoljnog prijavljivanja slučajeva zbog čega nedostaju točne procjene prevalencije i učestalosti MCD-a.

Patogeneza bolesti nije dovoljno razjašnjena, ali postoje različite hipoteze prema kojima je MCD višesistemski upalni poremećaj s potencijalom zahvaćanja više organa, uključujući kožu, te da je manje ograničen na probavni sustav. Genetska predispozicija, okolišni čimbenici, disfunkcija epitelnog sloja kože te abnormalan imunološki odgovor sudjeluju u nastanku bolesti (24). MCD nije povezan s aktivnošću osnovne bolesti i češće se viđa u bolesnika u kojih upalni proces zahvaća debelo crijevo (30). Kožne promjene mogu regredirati na lokalno liječenje i primjenu sistemskih kortikosteroida, ali je liječenje osnovne bolesti prvi korak u liječenju MCD-a. U slučaju perzistentnih lezija može biti indicirano kirurško liječenje uz oralnu primjenu cinkovog sulfata (8).

3.3.7. Stečena bulozna epidermoliza

Stečena bulozna epidermoliza (EBA, od lat. *Epidermolysis bullosa acquisita*) je rijetka autoimunosna dermatoza koju karakterizira pojava subepidermalnih mjehura. Uzrokovana je

stvaranjem autoprotutijela na kolagen tip VII koji je ključna komponentna sidrenih vlaknaca unutar dermalno-epidermalnog spoja. Oko 25% bolesnika s EBA-om istodobno ima dijagnozu upalne bolesti crijeva, uglavnom Crohnovu bolest (14). Patogeneza EBA-e i IBD-a je povezana te se temelji na činjenici da kronična upala crijeva u bolesnika s IBD-om može potaknuti razvoj autoantitijela na kolagen tipa VII u crijevima. Ta bi autoantitijela reagirala s kolagenom tipa VII u dermalno-epidermalnom spoju i uzrokovala stvaranje mjehura na koži (24).

Bolesnici s klasičnim, neupalnim oblikom bolesti pokazuju krhkost kože i stvaranje napetih vezikula i bula koje pucaju ostavljajući erozije na koži. Najčešća lokalizacija lezija jesu laktovi, koljena te dorzalne strane šaka i stopala. Mjehurići često zacijeljuju ožiljcima i milijama (Slika 4). Uz klasičnu, neupalnu prezentaciju bolesti, EBA može nalikovati na bulozni pemfigoid, pemfigoid sluznice ili na linearnu IgA buloznu dermatozu. (31).

Liječenje podrazumijeva opće mjere koje uključuju njegu rane, dok su sistemski kortikosteroidi prva linija medikamentnog liječenja. Također, liječenjem osnovne crijevne bolesti dolazi do poboljšanja kožnih promjena. (14,31)



Slika 4. Epidermolysis bullosa acquisita u bolesnice s Crohnovom bolešću

Izvor: S. Peternel, Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

4. RASPRAVA

Upalne bolesti crijeva su sistemske, idiopatske bolesti koje mogu zahvatiti bilo koje tkivo u obliku ekstraintestinalnih manifestacija. Cilj ovog rada je bio prikaz dermatoloških manifestacija IBD-a s naglaskom na najčešće kožne promjene koje prate osnovnu crijevnu bolest. U pregledu literature na temu dermatoloških manifestacija IBD-a može se vidjeti glavna podjela kožnih manifestacija temeljena na patogenezi kožnih promjena s prikazom kliničke slike, dijagnostike i liječenja istih. S obzirom da se dermatološke manifestacije javljaju u oko 15% bolesnika s IBD-om te neke od njih mogu prethoditi osnovnoj bolesti crijeva, važno ih je poznavati. Pravovremeno postavljena dijagnoza upalne bolesti crijeva i njezino adekvatno liječenje može spriječiti, ali i izliječiti dermatološke manifestacije bolesti.

5. ZAKLJUČAK

Upalne bolesti crijeva su sistemske bolesti koje često zahvaćaju ekstraintestinalne organe. Zahvaćenost muskuloskeletnog sustava najčešća je ekstraintestinalna manifestacija IBD-a, a slijede ga dermatološke manifestacije bolesti koje su prisutne u oko 15% bolesnika sa IBD-om. Manifestacija jednog EIM-a povećava rizik od razvoja dodatnih ekstraintestinalnih manifestacija. Najčešće kožne manifestacije upalnih bolesti crijeva su erythema nodosum i pyoderma gangrenosum te aftozni stomatitis kao mukokutana manifestacija bolesti. Sve pacijente sa IBD-om i kožnim manifestacijama treba pomno pregledati jer neke lezije mogu biti povezane s aktivnošću crijevne bolesti. Kožne promjene mogu prethoditi, slijediti ili se pojaviti paralelno sa upalnom bolesti crijeva. S obzirom da neke lezije prethode crijevnim simptomima bolesti ili su znak njene egzacerbacije, kožne promjene upozoravaju na mogućnost podležeg IBD-a čime je omogućena rana dijagnoza bolesti i pravovremeno liječenje.

6. SAŽETAK

U spektru upalnih bolesti crijeva razlikujemo ulcerozni kolitis, Crohnovu bolest te intermedijarni oblik bolesti. Radi se o idiopatskoj, upalnoj bolesti kroničnog tijeka koja zahvaća probavni sustav uz česte ekstraintestinalne manifestacije. Incidencija upalne bolesti crijeva u porastu je na globalnoj razini. Unatoč brojnim istraživanjima, etiopatogeneza još nije u potpunosti razjašnjena. Prema dosadašnjim saznanjima, kronična upalna bolest crijeva posljedica je interakcije između genetske predispozicije domaćina, crijevnog mikrobioma, okolišnih čimbenika te abnormalnog imunološkog odgovora. Ekstraintestinalne manifestacije IBD-a javljaju se u 25% do 40% oboljelih, a najčešće zahvaćaju muskuloskeletni sustav, kožu, hepatobilijarni trakt te oči. Dermatološke manifestacije IBD-a se na temelju patogeneze mogu podijeliti u 4 kategorije: 1) dermatološke manifestacije s istim histološkim značajkama kao i temeljna bolest crijeva, 2) reaktivne dermatološke manifestacije zbog aktivacije imunoloških mehanizama na iste antigene crijeva i kože, 3) mukokutane manifestacije povezane sa IBD-om, 4) kožne poremećaje ili dermatoze povezane s IBD-om. Najčešće dermatološke manifestacije vidljive u sklopu upalne bolesti crijeva su erythema nodosum, pyoderma gangrenosum te aftozni stomatitis. Rjeđe se javljaju Sweetov sindrom, sindrom dermatoze-artritisa povezan sa crijevima, metastatska Crohnova bolest te stečena bulozna epidermoliza. Neke kožne manifestacije izravno su povezane s aktivnošću osnovne bolesti te adekvatnim liječenjem upalne bolesti crijeva dolazi do regresije kožnih promjena. Kožne manifestacije koje nisu osu neovisne o aktivnosti IBD-a zahtijevaju multidisciplinarni tim te dodatnu terapiju.

Ključne riječi: upalne bolesti crijeva, ekstraintestinalne manifestacije, dermatološke manifestacije, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, aftozni stomatitis, akutna febrilna neutrofilna dermatoza, sindrom dermatoze-artritisa povezan sa crijevima, metastatska Crohnova bolest, stečena bulozna epidermoliza

7. SUMMARY

The spectrum of inflammatory bowel diseases includes ulcerative colitis, Crohn's disease and unclassified inflammatory bowel disease. It is an idiopathic, chronic inflammatory disease that affects the digestive system with frequent extraintestinal manifestations. The incidence of IBD is increasing globally. Despite numerous studies, the etiopathogenesis is still not fully understood. According to current knowledge, chronic intestinal inflammation is the result of the interaction between the genetic predisposition of the host, the intestinal microbiota, external environmental factors and an abnormal immune response. Extraintestinal manifestations of IBD occur in 25% to 40% of patients and most commonly affect the musculoskeletal system, skin, hepatobiliary tract and eyes. Based on the pathogenesis, the dermatological manifestations of IBD can be divided into 4 categories: 1) dermatological manifestations with the same histological features of underlying IBD, 2) reactive manifestations of IBD due to immunological response to common antigens shared by gut bacteria and skin, 3) mucocutaneous manifestations associated with IBD, 4) skin disorders or dermatoses associated with IBD. The most common dermatological manifestations of inflammatory bowel disease are erythema nodosum, pyoderma gangrenosum and aphthous stomatitis. Sweet's syndrome, bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome, metastatic Crohn's disease and acquired epidermolysis bullosa occur less frequently. Some skin manifestations are directly related to the activity of the underlying disease and adequate treatment of IBD leads to regression of skin changes. Skin manifestations that are independent of IBD require multidisciplinary team and additional therapy.

Key words: inflammatory bowel disease, extraintestinal manifestations of IBD, dermatologic manifestations of IBD, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, aphthous stomatitis, acute febrile neutrophilic dermatosis, bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome, metastatic Crohn's disease, acquired epidermolysis bullosa

8. LITERATURA

1. Vucelić B, Čuković-Čavka S. Upalne bolesti crijeva. MEDICUS. 2006;15(1):53–62.
2. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory Bowel Disease (IBD) [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470312/>
3. Peppercorn MA, Cheifetz AS. Definitions, epidemiology and risk factors for inflammatory bowel disease [Internet]. Kane SV, editor. Up to date. 2021.
Available from: https://www.uptodate.com/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease?search=epidemiology%20of%20IBD&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. Arora SS, Malik TA. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology [Internet]. www.intechopen.com. IntechOpen; 2016.
Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/51581>
5. Zhang YZ. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. World J Gastroenterol. 2014;20(1):91-9.
6. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. Prim Care. 2017;44(4):673–92.
7. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. Gastroenterology 2021;161(4):1118–32.
8. Huang BL, Chandra S, Shih DQ. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Front Physiol. 2012; 3: 13.

9. 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.
10. Rozich JJ, Holmer A, Singh S. Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(6): 832–840.
11. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*. 2019;2019:1–16.
12. Yu LCH. Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis. *Journal of Biomedical Science*. 2018;25(1).
13. Peppercorn MA, Cheifetz AS. Dermatologic and ocular manifestations of inflammatory bowel disease [Internet]. Thorne JE, Kane SV, editors. Up to date. 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/dermatologic-and-ocular-manifestations-of-inflammatory-bowel-disease?source=bookmarks_widget
14. Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, Hansel K, Stingeni L, Ardizzone S, et al. Dermatological manifestations in inflammatory bowel diseases [Internet]. Up to date. 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7835974/#:~:text=2.-,Erythema%20Nodosum,is%20positively%20affected%20by%20proctocolectomy>.
15. Blake T, Manahan M, Rodins K. Erythema Nodosum – A Review of an Uncommon Panniculitis. *Dermatology Online Journal*. 2014;20(4).
16. Kroshinsky D. Erythema nodosum [Internet]. Callen J, editor. Up to date. 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/erythema->

[nodosum?search=diagnosis%20and%20treatment%20of%20erythema%20nodosum&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](#)

17. Schmieder SJ, Krishnamurthy K. Pyoderma Gangrenosum [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482223/>
18. Annese V. A review of extraintestinal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. Saudi J Med Med Sci. 2019;7(2):66.
19. Schadt C. Pyoderma gangrenosum: Pathogenesis, clinical features and diagnosis [Internet]. Callen J, editor. 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pyoderma-gangrenosum-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?search=pyoderma%20gangrenosum&source=search_result&selectedTitle=1~106&usage_type=default&display_rank=1
20. Wollina U. Pyoderma gangrenosum – a review. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2007;2(1).
21. Schadt C. Pyoderma gangrenosum: Treatment and prognosis. Callen J, editor. Up to date. 2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pyoderma-gangrenosum-treatment-and-prognosis?search=pyoderma%20gangrenosum&source=search_result&selectedTitle=2~106&usage_type=default&display_rank=2
22. Plewa MC, Chatterjee K. Aphthous Stomatitis [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431059/>
23. Merola JF. Sweet syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis): Pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis [Internet]. Callen J, editor. Up to date. 2022.
Available from: <https://www.uptodate.com/contents/sweet-syndrome-acute->

[febrile-neutrophilic-dermatosis-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=sweet%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](#)

24. Ungureanu L, Cosgarea R, Badea M, Vasilovici A, Cosgarea I, Șenilă S. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease (Review). *Exp Ther Med.* 2020; 20(1): 31–37.
25. Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 34.
26. Vashisht P, Goyal A, Hearsh Holmes MP. Sweet Syndrome [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431050/#:~:text=Sweet%20syndrome%2C%20also%20called%20acute>
27. Merola JF. Sweet syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis): Management and prognosis [Internet]. Callen J, editor. Up to date. 2022.

Available from: https://www.uptodate.com/contents/sweet-syndrome-acute-febrile-neutrophilic-dermatosis-management-and-prognosis?search=sweet%20syndrome&topicRef=13784&source=see_link
28. Schadt C. Neutrophilic dermatoses [Internet]. Callen J, editor. Up to date. 2021.

Available from: https://www.uptodate.com/contents/neutrophilic-dermatoses?sectionName=BOWEL-ASSOCIATED%20DERMATOSIS-ARTHRITIS%20SYNDROME&search=bowel%20associated%20dermatosis%20arthritis%20syndrome&topicRef=4064&anchor=H27&source=see_link#H27

29. Patton T, Jukic D, Juhas E. Atypical histopathology in bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome: A case report. *Dermatology Online Journal* [Internet]. 2009 Mar 1;15(3).
Available from: <https://escholarship.org/uc/item/63r26501>
30. Aberumand B, Howard J, Howard J. Metastatic Crohn's Disease: An Approach to an Uncommon but Important Cutaneous Disorder. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 8192150.
31. Woodley DT, Chen M, Kim G. Epidermolysis bullosa acquisita [Internet]. Zone JJ, editor. 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidermolysis-bullosa-acquisita?search=epidermolysis%20bullosa%20acquisita&source=search_result&selectedTitle=1~28&usage_type=default&display_rank=1

9. ŽIVOTOPIS

Tea Miletić rođena je 10. srpnja 1997. godine u Puli u Republici Hrvatskoj.

Osnovnoškolsko obrazovanje završila je 2012. godine u Osnovnoj školi Poreč nakon čega upisuje opći smjer u Gimnaziji i strukovnoj školi „Jurja Dobrile“ u Pazinu. Srednjoškolsko obrazovanje završava 2016. godine te upisuje Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci, smjer fizioterapija. Godinu dana kasnije upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci.

Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja pohađala je Osnovnu glazbenu školu „Slavko Zlatić“ svirajući klavir, a završava je 2012. godine. Aktivno se služi talijanskim i engleskim jezikom.