Učestalost ekstraintestinalnih manifestacija kronične upalne bolesti crijeva u djece

Brezovec, Edita

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:731838

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Edita Brezovec

Učestalost ekstraintestinalnih manifestacija kronične upalne bolesti crijeva u djece

DIPLOMSKI RAD

Zagreb,2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, pod vodostvom doc. dr. sc. Irene Senečić-Čala i predan je je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

Mentor rada: doc. dr. sc. Irena Senečić-Čala

POPISI I OBJAŠNJNJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

CB - Crohnova bolest

UC - Ulcerozni kolitis

NC - Nespecifični kolitis

IBD- Inflammatory bowel disease

EIM - ekstraintestinalne manifestacije

PUCAI - Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index

PCDAI - Pediatric Crohnn Disease Activity Index

pANCA - Perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitijela

ASCA - Antitijela na Saccharomyces cerevisiae

BMD – Mineralna gustoća kostiju

BMC - Niski mineralni sadržaj kostiju

BMI - Body Mass Indeks ili Indeks tjelesne mase

p-ANCA - Perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska protutijela

MRCP - Kolangiopankreatografija magnetskom rezonancijom

ERCP - Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. Uvod 1

1.1 Epidemiologija 2

1.2 Etiologija ……..2

1.3 Kliničke značajke.....3

1.4 Dijagnostika 5

1.5 Liječenje 6

2.Ekstraintestinalne manifestacije kronične upalne bolesti crijeva u djece…….....9

2.1 Muskuloskeletne manifestacije.....10

2.2 Oralne manifestacije.....12

2.3 Kožne manifestacije……..…14

2.4 Oftalmološke manifestacije.....17

2.5 Hepatobiliijarne manifestacije.....19

2.6 Nefrolitijaza……...……..……22

2.7 Pankreatitis……...……..……..23

2.8 Plućne manifestacije.....24

3. Psihosocijalni aspekti upalne bolesti crijeva u pedijatrijskoj populaciji……...25

4.Učestalost i karakteristike ekstraintestinalnih manifestacija u djece sa upalnom bolešću crijeva liječene u Zavodu za gastroenterologiju, Klinike za pedijatriju, KBC Zagreb……...…27

4.1 Cilj……...…….27

4.2 Materijali i metode……...27

4.3 Rezultati.....27

4.4 Rasprava……..……32

5. Zaključak……...…….33

6. Zahvale 34

7. Literatura 35

8. Životopis.....42

9. Prilog……..……..……43

SAŽETAK

„Učestalost ekstraintestinalnih manifestacija kronične upalne bolesti crijeva u djece “,Edita Brezovec.

Upalne bolesti crijeva su najčešće i najznačajnije kronične bolesti u pedijatrijskoj gastroenterologiji. One nisu samo poremećaj jednog organskog sustava već su multisistemske bolesti. Upalne bolesti crijeva zajedno sa terapijom koja se koristi, te drugim medicinskim i kirurškim intervencijama, imaju štetan učinak na rast u visinu, razvoj tijekom puberteta i nutritivni status. Procjenjuje se da je u približno 25% svih novootkrivenih pacijenata sa upalnim bolestima crijeva dijagnoza postavljena prije njihove 20 godine života, a 35% od njih će se prezentirati tijekom života s barem jednom ekstraintestinalnom manifestacijom (1,2). Intestinalne manifestacije se najčešće očituju kao bol u abdomenu, gubitak na tjelesnoj težini, dijareja, palpabilna abdominalna masa, hematohezija te kao pojava perianalne fistule ili apscesa. S druge strane, ekstraintestinalne manifestacije uključuju očitovanje na koži, očima, zglobovima, hepatobilijarnom i respiratornom sustavu, a povećavaju i rizik venske tromboze. Važno je osvijestiti postojanje ekstraintestinalnih manifestacija jer se bolest može prezentirati prije nego se razviju gastrointestinalne tegobe. Važno je naglasiti da ekstraintestinalne manifestacije ne koreliraju dosljedno s stupnjem instestinalne upale, ali ukoliko se jave zajedno sa intestinalnom upalom povećavaju mortalitet u djece. Upalne bolesti crijeva mogu doprinijeti i većem riziku razvitka različitih psihosocijalnih problema. Svi navedeni problemi mogu interferirati sa njihovim mogućnostima da sudjeluju u svakodnevnim životnim aktivnostima.

Cilj ovog članka je informirati kliničare o učestalosti ekstraintestinalnih manifestacija u pedijatrijskoj populaciji te opisati značajke upalnih bolesti crijeva jedinstvene za tu populaciju. Te značajke bi mogle imati značajni utjecaj i doprinositi daljnjim istraživanjima i pomoći u kliničkom ophođenju s pacijentima koji boluju od upalnih bolesti crijeva.

Ključne riječi: ekstraintestinalne manifestacije, pedijatrijska populacija, učestalost

SUMMARY

„Frequency of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children.“,Edita Brezovec.

Inflammatory bowel diseases are the most common and most significant chronic disorders in pediatric gastroenterology. They are not just a disorder of one organ system, but a multisystemic diseases. Inflammatory bowel disease together with medications that are used and other medical or surgical interventions can have adverse effects on linear growth, pubertal development and nutritional status. It has been estimated that approximately 25% of all new patients with inflammatory bowel disease are diagnosed before 20 years of age and 35% of them will be presented during their lifetime with at least one extraintestinal manifestations (1,2). Intestinal manifestations are most commonly manifested as abdominal pain, weight loss, diarrhea, a palpable abdominal mass, hematochezia and appearance of perianal fistulae or abscesses On the other hand, extraintestinal manifestations may involve skin, joints, eyes respiratory and hepatobiliary systems, as well as increased risk for venous thrombosis. It is important to be aware of exstraintesinal manifestations because it could be the first presentation of the disease even before gastrointestinal symptoms develop. It is important to emphasize that extraintestinal manifestations do not consistently correlate with the degree of intestinal inflammation but if they occur together with the intestinal disease, then they will increase mortality in this children. Inflammatory bowel disease can also contribute to a greater risk for the development of a variety of psychosocial problems. All these mentioned problems can interfere with their ability to participate in their daily life activities.

The aim oft this review is to inform clinicans about the frequency of exstraintestinal manifestations in the pediatric population and to describe some of the features of inflammatory bowel disease unique to this population. These features could potentially have a significant impact both in the further research as well as clinical management of patients with inflammatory bowe diseases.

Keywords: exstraintestinal manifestation, pediatric population, frequency

1.UVOD

Pod terminom upalne bolesti crijeva podrazumijevaju se ulcerozni kolitis i Crohnova bolest. Ukoliko nije moguće razlikovanje ova dva entiteta, tada bolest nazivamo nedeterminiranim kolitisom. Upalne bolesti crijeva definirane su kao idiopatske, upalne, kronične bolesti, nepredvidljiva tijeka. One su prije svega sistemne bolesti zbog zahvaćanja drugih organskih sustava, ne samo gastrointestinalnog sustava. Rezultat su poremećena imunološkog odgovora u genetski predisponiranih bolesnika što dovodi do nekontroliranog i prolongiranog upalnog odgovara, primarno u sluznici crijeva. Osim genetskih čimbenika, važnu ulogu imaju i faktori okoliša kao "okidači" bolesti. Uz upalu probavne cijevi, mogu se prezentirati i ekstraintestinalnim manifestacijama (EIM) na drugim organima kao što su koža, jetra, oči, zglobovi. EIM-e znatno su češće kod Crohnove bolesti (1). 35% pedijatrijske populacije prezentirat će se barem jednom EIM-om (2). 6-20% pedijatrijske populacije prezentirat će se ekstraintestinalnim manifestacijama prije samog postavljanja dijagnoze (3,4).

EIM-e koje koreliraju s intezitetom upale crijeva jesu periferni artritis, nodozni eritem, pioderma gangrenosum i episkleritis. EIM-e koje su vezane uz promjene HLA- sustava jesu primarni sklerozirajući kolangitis, uveitis, ankilozirajući spondilitis i sakroileitis.Uz to se mogu razviti metabolička bolest kostiju, oksalatni nefroliti i žučni kameci (3). Važno je prepoznati EIM-e kao mogući način očitovanja upalnih bolesti crijeva jer u nekim slučajevima bolest ima podmukli tijek sa nejasnom kliničkom slikom.

Tijekom postavljanja dijagnoze važno je isključiti crijevne infekcije uzrokovane : šigelom, kampilobakterom, jersinijom, enteroinvazivnom E.coli, klostridijom dificile, lamblijazom, amebijazom i dr (5).

Prethodna istraživanja ukazala su da raniji nastup CB ima teži klinički tijek i raniji nastup komplikacija upalnih bolesti crijeva. Novija istraživanja kao što je retrospektivno kohortno istraživanje provedeno na pedijatrijskoj populaciji od 79 pacijenata u razdoblju od 2000.-2012. u Hong Kongu, naglašava dulju vremensku odgodu komplikacija CB zbog ranije upotrebe imunosupresivne terapije te izbjegavanje pušenja kao signifikantnog vanjskog faktora (6).

Upalne bolesti crijeva u pedijatrijskoj populaciji češće se manifestiraju zakašnjelim pubertetom, zastojem u rastu, nejasnim febrilnim stanjima, gubitkom težine, te boli u abdomenu. Smatra se da su navedeni simptomi povezani s ranijim nastupom, duljim trajanjem bolesti te samom malapsorpcijom tijekom tjelesnog rasta i razvoja. S druge strane, u odraslih se bolest najprije očitavala simptomima kao što su gastrointestinalno krvarenje, intestinalna opstrukcija te peritonitis, kao rezultat slabije osviještenosti te prekasnog javljanja liječniku (6).

1.1 Epidemiologija

Incidencija pojavnosti UC u pedijatrijskoj populaciji Europe je 0,2-8,5 na 100 000 stanovnika u jednoj godini, dok za CB incidencija je 0,5-4,3 na 100 000 stanovnika. Dosadašnja istraživanja ukazala su na tendenciju rasta incidencije upalnih bolesti crijeva u proteklih nekoliko desetljeća i to prvenstveno CB, dok UC uglavnom stagnira i pokazuje stabilniji model pojavnosti (2).

Postoji bimodalni način distribucije pojavnosti s najvećom incidencijom u drugoj i trećoj dekadi života i manjom u šestoj dekadi života (7). Većina upalnih bolesti crijeva otkriva se u doba adolescencije i rane odrasle dobi. U ⅓ do ¼ djece dijagnoza će biti postavljena tijekom djetinjstva (4). Manje od 1% djece ima zabilježen početak u prvih 12 mjeseci života (8).

Osim toga postoji jasna obiteljska sklonost s vjerojatnošću većom od 35% ako oba roditelja imaju upalnu bolest crijeva, te vjerovatnošću od 7-22% da će se razboliti bliži rođak oboljelog (5). Pojavnost u monozigotnih blizanaca je u 44,4% slučajeva, a u dizigotnih u 3,8% slučajeva (2). Incidencija upalne bolesti crijeva pokazuje pravilnu distribuciju prema geografskoj slici. Zabilježen je pad incidencije upalne bolesti crijeva kretajući se od sjevera prema jugu. Učestalost CB je 80% viša na sjeveru nego na jugu. Sličan obrazac distribucije pokazuje i UC sa većom učestalosti od 40 % na sjeveru Europe. Takva je raspodjela rezultat složene interakcije klimatskih uvjeta, genske osnove, načina prehrane te stupnja ekonomskog razvoja (7). Učestalost upalne bolesti crijeva se može promatrati i prema pripadnicima različitih rasa. Prednjači u bijele rase u odnosu na crnu i latinoameričku populaciju. Također su epidemiološka istraživanja pokazala veću pojavnost upalne bolesti crijeva u Askhenazi židova u odnosu na bijelačku populaciju (7). Što se tiče spolne distribucije CB prednjači u dječaka, dok UC podjednako zahvaća oba spola (7).

1.2 Etiologija

Unatoč brojnim istraživanjima uzrok upalnih bolesti crijeva još nije do kraja poznat. Upalna bolest crijeva nastaje kao rezultat međudjelovanja genetskih i okolišnih čimbenika. U podlozi nastanka EIM-e važnu ulogu imaju autoimunosni procesi vezani uz genetske promjene.Za Crohnovu bolest odgovoran je lokus IBD1 na 16. kromosomu gdje je identificiran gen NOD2/CARD15. NOD2 kodira antimikrobijalne peptide, primarno defenzin. Gubitkom defenzina smanjena je zaštita organizma od bakterijske invazije što rezultira neodgovarajućom obranom organizma te razvojem upale kao potencijalnog pokretača bolesti. Istovremeno, abnormalna intestinalna epitelna popustljivost dovodi do lakše translokacije bakterijskih antigena kroz crijevnu stjenku te pokretanja Th1 stanično posredovanog odgovora, koji inducira transluminarnu granulomatoznu upalu. S druge strane, ulcerozni kolitis se dovodi u vezu sa Th2 imunosnim odgovorom koji je pretežito humoralni imunosni odgovor

te se zbog toga češće javlja s drugim autoimunosnim bolestima poput Hashimotova tireoiditisa, sistemskog eritemskog lupusa i dr (5).

Određenu ulogu u nastanku bolesti imaju i promjene HLA sustava. Dok se HLA-A2, HLA-DR1, HLA- DQw5 dovode u vezu sa EIM-om kod Crohnove bolesti, prisutnost HLA-DR103 u genotipu osobe pogoduje nastanku EIM-e kod ulceroznog kolitisa. Osim toga, dokazana je povezanost između određenog HLA sustava i pojave specifične EIM-e, kao npr. HLA B27 genotipa koji se dovodi u vezu sa ankilozantnim spondilitisom (9).

Istovremeno i okolišni čimbenici pogoduju ispoljavanju bolesti. Pušenje cigarete je jedini sigurno dokazani čimbenik koji se dovodi u vezu s pojavnosti bolesti. Konzumacija cigareta 1,7 puta povećava vjerojatnost pojave CB, dok s druge strane uzrokuje 40% manji rizik od pojave UK (7). Pozitivni efekt pušenja cigareta povezan je s povećanim stvaranjem sluzi na sluznici debelog crijeva koja djeluje kao zaštitni čimbenik. Provođene meta-analize dovodi i druge rizične čimbenike u vezu sa upalnim bolestima crijeva kao što je korištenje oralne kontracepcije, gastroenteritisi tijekom prvih 6 mjeseci života, prenatalne i postanatalne infekcije, učestalija upotreba antibiotika te veća životna dob majke. Kao protektivni čimbenik navodi se dojenje. Dojenje izravno utječe na razvoj, ali i floru gastrointestinalnog trakta. Sadrži bifidus faktor koji je neophodan za razvoj Lactobacillusa bifidusa koji čuva crijevo novorođenčeta i dojenčeta od naseljavanja patogenih bakterija (10).

1.3 Kliničke značajke

Kliničko očitovanje bolesti u djece u mnogim karakteristikama odudara od odrasle populacije. Za pedijatrijsku populaciju upalnih bolesti crijeva svojstven je zastoj u rastu koji se može javiti kao prvi simptom bolesti. Osim toga primijećeno je češće zahvaćanje gornjega dijela probavnog sustava i to u 22-31% bolesnika kod CB. Kod upalne bolesti crijeva kod djece zamijećen je proširenji tijek bolesti u odnosu na adultni oblik (4).

Klinička prezentacija upalne bolesti crijeva ovisi o intezitetu upale, prisutnosti komplikacija i proširenosti bolesti. Karakterizirana je kroničnim tijekom uz učestale egzacerbacije i remisije. Sistemsko očitovanje bolesti javlja se kao temperatura, umor, zaostajanje u rastu, gubitak na težini, i dr. Gastroenterološka prezentacija obično uključuje abdominalne bolove i dijareju. Bol kod CB nalikuje po lokalizaciji simptomima apendicitisu, dok kod UC zahvaća pretežito cijeli donji hemiabdomen. Za razliku od CB, glavna klinička značajka UC je pojava krvavih stolica pomiješanih sa sluzi i gnojem (5). Druga signifikantna razlika je vremenski raspon od početka simptoma do postavljanja dijagnoze. Kod CB iznosi 7-11 mjeseci, kod UC 5-8 mjeseci, a kod nedeterminiranog kolitisa 14 mjeseci. Vremenski raspon odgode kod odrasle populacije je duži i računa se u mjesecima, čak i godinama (2).

Općenito CB ima podmukliji tijek nastupa s većom latencijom, pogotovo ako zahvaća proksimalnije dijelove crijeva uz izostanak dijareje te kad se očituje samo EIM-ma (2) CB se definira diskontinuiranošću i segmentalnosti upale poznate kao „ skip lesions“. CB može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, s time da u 90% slučajeva zahvaća terminalni ileum. Sluznica probavne cijevi koja okružuje lezije kod CB je normalna dok je kod UC uvijek promijenjena. Specifičnost CB je i prisutnost granuloma u patohistološkom nalazu sluznice crijeva u 50-60% , što ga razlikuje od UC (3).

UC je bolest koja zahvaća rektum te se širi proksimalno kontinuirano zahvaćajući dio ili cijelo debelo crijevo. U djece je pankolitis češći nego u odraslih. Obzirom da je zahvaćeno samo debelo crijevo , za razliku od CB, moguće je i kirurško izlječenje UC (5).UC se očituje upalom sluznice te submukoze dok mišićni slojevi i seroza nisu zahvaćeni zbog čega se ne zapažaju fisure kao kod CB. S druge strane transmuralnost upale kod CB dovodi do stvaranja upalnih striktura, fistula te abdominalnih apcesa. Transmuralnost upale odgovorna je i za intraabdominalnu upalnu kolekciju sa formiranjem apscesa. Fistule se mogu formirati između vijuga crijeva(enteroenteralne), između crijeva i kože(enterokutane) te mogu prodirati u ostale organe uz crijevo(rektovaginalne, enterovezikalne) ili se mogu očitovati kao perianalna bolest ukoliko kanal fistulira na područje perianalne regije (5). Perianalna bolest se javlja u 11-18% djece sa CB (2). Kod UC karakteristična je oštra granica između upalno promijenjene i zdrave sluznice. Osnovne značajke akutne upale kod UC su kriptalni apcesi, dok su pseudopolipi odraz cijeljenja prethodnih lezija gdje dolazi do hipertrofije preostalih dijelova sluznice. Promjene uzrokovane UC pokazuju visoku tendenciju k malignoj alteraciji. Od ostalih komplikacija treba spomenuti anemiju, hipoproteinemiju, toksični megakolon. Toksični megakolon nastaje kao rezultat dubljeg prodiranja upale sa afekcijom neuralnih elemenata, dilatacije te moguće perforacije zahvaćenog crijeva (5).

Što se tiče fenotipskih obilježja najčešći fenotip CB je ileokolični oblik bolesti, dok je za UC karakterističan ekstenzivni kolitis (4). U mlađe djece koja oboljevaju od CB češće je zahvaćeno debelo crijevo, dok je u adolescenata zamijećeno češće zahvaćanje terminalnog ileuma. U slučaju UC u adolescenata se učestalije javlja proktitis u odnosu na mlađu djecu (4) Proširenost bolesti utječe na sam način liječenja te određuje potrebu za sistemnom ili topičkom terapijom. Topička terapija će biti prvi izbor ako je bolest lokalizirana na rektum(supozitorije) ili sigmu(klizma) dok je u slučaju pankolitisa te svake proširenosti bolesti iznad lijenalne fleksure, uz topičku, potrebna i oralna ili parenteralna terapija (3).

Težinu bolesti te klinički tijek nakon provedenog liječenja može se procijeniti prema indeksu aktivnosti upalne bolesti crijeva. Indeksi aktivnosti bolesti u pedijatrijskoj populaciji obuhvaćaju Pediatric ulcerative colitis activity index(PUCAI) i Pediatric Chron disease activity index(PCDAI). Njihovo određivanje je preduvjet objektivne procjene aktivnosti bolesti te racionalnog odabira terapije. PCDAI CB dijeli u tri kategorije. Zbrojem od 0 – 40 određuje se stupanj aktivnosti bolesti i razlikuje

se: neaktivna bolest (<15), blaga aktivna bolest (15-30), umjereno teška bolest (30-40) te teška bolest (>40). Podjela je bazirana na 6 varijabli, a to su: postojanje abdominalnih kolika, dnevni broj stolica, opće stanje pacijenta, vrijednost hematokrita, sedimentacije eritrocita, albumina u serumu, visina kod postavljanja dijagnoze, visina tijekom praćenja, težina, palpatorni nalaz abdomena, perirektalna bolest te postojanje ekstraintestinalnih manifestacija. U slučaju UC primjenjuje se PUCAI indeks. Njegove vrijednosti kreću se od 0-85 bodova. Prema dobivenim rezultatima bolest se kategorizira u tri stupnja: blaga aktivnost bolesti (10-30), srednja aktivnost bolesti (40-60) te jaka aktivnost bolesti (70-80). U tome indeksu bodovano je 6 parametra: postojanje bolova u trbuhu, jačina rektalnog krvarenja, konzistencija stolice, broj stolica dnevno, postojanje noćne stolice te razina aktivnosti pacijenta.

1.4 Dijagnostika

Budući da ne postoji patognomoničan test za dijagnozu bolesti, ona proizlazi iz kombinacije pretraga. Temelji se na kliničkoj prezentaciji te rezultatima dijagnostičkih pregleda. Dijagnostički pregled uključuje:anamnezu, fizikalni pregled, laboratorijske kriterije, slikovne metode, ileokolonoskopiju te ezofagogastroduadenoskopiju sa patohistološkom analizom bioptata ili kirurškog materijala.

Fizikalni pregled važan je kod sistemnog očitovanja bolesti (vrućica, anemija i dr.) te otkrivanja ekstraintestinalnih manifestacija upalne bolesti crijeva.

Od laboratorijskih parametara nalazimo povišene vrijednosti C reaktivnoga proteina, fibrinogena, ubrzanu sedimentaciju eritrocita. Nadalje kliničku dijagnozu možemo upotpuniti nalazom anemije, leukocitoze, trombocitoze te biokemijskim pretragama kao što je hipoalbuminemija te povišeni jetreni enzimi. Perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitijela (pANCA) nalaze se u manje od 10% slučajeva s CB., dok su antitijela na Saccharomyces cerevisiae (ASCA)pozitivna u 60% slučajeva s CB. Kombinacija pANCA-e i ASCA se mogu naći u 71, 4% slučajeva CB. YKL-40 protutijelo na glikoprotein 39 humane hrskavice ukazuje na pojavnost fibrostenozirajućeg oblika CB.[5] Prilikom proučavanja imunološkog odgovora dokazan je različiti profil citokina u različitim stadijima bolesti te u adultnom i juvenilnom obliku CB. Tijekom akutne faze svi pacijenti sa CB imaju povišeni CXCL10, koji ostaje povišen i tijekom remisije. Primijećeno je da su povišene vrijednosti TNF- α te IL-6 tijekom akutne faze juvenilne CB, dok su za adultni oblik CB zamijećene povišene vrijednosti IFN- γ te GM-CSF (11). Međutim, ove se imunološke pretrage ne rade rutinski.

U pregledu stolice važno je obratiti pozornost na moguće uzročnike kao što su Salmonella, Campylobater, Clostridium difficile i dr. kako bi se isključila postojeća infekcija koja može oponašati upalnu bolest crijeva ili dokazala superinfekcija koja se očituje paralelno sa upalnom bolesti crijeva. U uzorku stolice se može tražiti i fekalni kalprotektin i laktoferin koji ukazuju na akutne upalne procese crijeva (12).

Zlatni standard u dijagnostici čine endoskopske pretrage kao što su kolonoskopija s ileoskopijom, ezofagogastroduadenoskopija, enteroskopija s uzimanjem multiplih uzoraka stolice, te njihova patohistološka analiza. Za evaluaciju crijeva kada to endoskopski nije moguće učiniti, kao kod striktura, primjenjuju se radiološke pretrage. Metoda izbora je enterografija magnetskom rezonancijom koja može dijagnosticirati upalne promjene u crijevnom zidu, ali i komplikacije bolesti kao što su fistule, apcesi, stenoze (4). Dodatna radiološka pretraga koja se koriste za evaluaciju zbivanja u debelom crijevu je irigografija, dok se za tanko crijevo primjenjuje pasaža tankog crijeva i enterokliza. Od dodatnih metoda koristan je CT za isključivanje upalnih kolekcija u abdomenu, zatim MR za isključenje perianalnih bolesti(fistula i apcesa u području male zdjelice), te ultrazvuk za isključenje komplikacija na mokraćnom i bilijarnom traktu. U hitnim komplikacijama bolesti od presudne je važnosti nativna snimka abdomena koja isključuje ili potvrđuje stanja kao što je ileus, perforacija crijeva, toksični megakolon (5).

Važne su i dodatne laboratorijske pretrage koje mogu zaokružiti cijelu sliku postavljene dijagnoze kao što je mjerenje folne kiseline i vitamina B12 koji ukazuju na malapsorpciju na području terminalnog ileuma , mjerenje kalcija, fosfata, vitamina D koji mogu ukazati na lošu mineralizaciju kostiju, određivanje elemenata u tragovima čiji manjak ukazuje na loš nutritivni status (12).

1.5 Liječenje

Liječenje upalnih bolesti crijeva može biti medikamentno, nutritivno i kirurški. Zbog raspodjela lezija CB se ne može kirurški izliječiti. Prilikom odabira terapije treba u svakoga pacijenta procijeniti: aktivnost bolesti(blaga, umjerena, teška), ekstenziju bolesti(ileum,ileokolon, kolon, gornji dio probavne cijevi), tip bolesti(inflamatorni, stenozirajući, fistulirajući), dosadašnji tijek bolesti, prethodni odgovor na terapiju, prisutnost EIM i dr. (5). Cilj terapije je ublažiti simptome bolesti te spriječiti egzacerbacije, a danas se to postiže uporabom: aminosalicitata, kortikosteroida, imunomodulatora(azatioprin, metotreksat, ciklosporin, 6-merkaptopurin), antibiotika(metronidazol, ciprofloksacin) te biološkom terapijom(infliksimab, adalimumab) (3).

Kao terapiju prvog izbora za indukciju remisije Chronove bolesti upotrjebljuje se enteralna prehrana, dok se za održavanje remisije primjenjuju imunomodulatori. Primjena oralnih kortikosteroida je isključivo u slučaju kada enteralna prehrana nije opcija, ali nikako se ne smiju primjenjivati kao terapija održavanja jer remete rast djeteta (4). Isključiva enteralna prehrana nema nuspojva te uzrokuje bolje cijeljenje sluznice pa joj se daje prednost pred ostalim lijekovima. Ona se može koristiti i kao dodatak prehrani te se primjenjuje i kod UC. Enteralna prehrana postiže svoj učinak na način da mijenja crijevnu floru te smanjuje imunološku reakciju i posljedično upalu. Primjenjuje se 6-8 tjedana, a nakon toga pacijent prelazi na normalnu hranu prema posebno izrađenom jelovniku još 6 tjedana, da bi nakon toga mogao uzimati hranu koju je ranije konzumirao. U bolesnika

(15-20%) u kojih enteralna prehrana ne djeluje za indukciju remisije primjenjuju se kortikosteroidi (13).

Primarno mjesto među imunomodulatorima ima azatioprin. Unatoč učinkovitosti azatioprina u supresiji imuniteta, njegov učinak nastupa sa odgođenim djelovanjem. Naime, djelovanjem enzima tiopurin metiltransferaze njegova forma 6-MP se konvertira u 6-tiogvanin u eritrocitima koji ima dugo poluvrijeme pa je potrebno i do 3 mjeseca da se postigne metabolička ravnoteža (4,13).

U slučaju UC lijek izbora za indukciju i održavanje remisije su aminosalicilati, dok u djece koja su refraktorna na tu terapiju dolaze u obzir oralni kortikosteroidi (4). Od aminosalicilata kao primarna terapija kod liječenja ulcerozne bolesti najčešće se primjenjuje mesalazin ili sulfasalazin kao oralna terapija ili lokalna terapija(supositoriji, klizme). Aminosalicilati djeluju protuupalno inhibicijom proizvodnje citokina i inflamatornih medijatora, ali ne remete imunost organizma. Njihovo djelovanje na bolesno crijevo je prvenstveno topičko. Njihov lokalni učinak se postiže otapanjem lijeka kod odgovarajućeg pH lumena crijeva, postupnim otpuštanjem duž čitavog debelog i tankog crijeva te u formi azo-konjugata kojeg razgrađuju bakterijske azo-reduktaze (5).

Biološka terapija poprima značaj za indukciju i održavanje remisije ukoliko pacijenti imaju kroničnu aktivnu bolest refraktornu na klasičnu terapiju. Opravdana je primjena i ukoliko postoje komplikacije ili nuspojave na klasičnu terapiju. Dokazano je manja učinkovitost u slučaju UC, ali ukoliko primjena kortikosteroida nije rezultirala poboljšanjem tada se ordinira adalimumab kao druga linija terapije. Adalimumab i infliksimab su registrirani za primjenu u djece (14). Primarno djelovanje ovih lijekova očituje se inhibiranjem faktora tumorske nekroze. Blokiranjem te molekule neće se u potpunosti izliječiti bolest, ali će se zaustaviti upalni proces te samim time i simptomi bolesti (13). Pokazalo se da je odgovor na terapiju infliksimaba bolji ukoliko se primjenjuje paralelna imunosupresija (Azatioprin, 6-MP) jer se samim time smanjuje nastanak antitijela na infliksimab kao jedne od mogućih komplikacija (5). Primjenom infliksimaba postiže se remisija u 55 – 85% pedijatrijske populacije, a na isti se način i adalimumab pokazao učinkovitim pogotovo ako se primjenjuje kao prvi biološki lijek, dok prijelaz s jedne na drugu biološku terapiju nije pokazao bolje rezultate (14) Studije su procijenile da će nakon dvije godine primjene infliksimaba terapiju kolektomije izbjeći 60% djece s teškim akutnim oblikom UC (14). S obzirom da biološka terapija smanjuje imunološki odgovor, pacijenti će biti skloniji učestalijim i ozbiljnim bolestima te je važno prije uvođenja te terapije provesti probir na oportunističke infekcije te isključiti postojanje abdominalnih apcesa (13).Unatoč pretpostavci da se biološkom terapijom remisija postiže u malog broja pedijatrijske populacije (20-37%), zbog nedostatka druge konzervativne terapije, biološka terapija tada predstavlja najbolju soluciju zbog intolerancije ili rezistencije na standardnu terapiju (14).

Ukoliko je nemoguća kontrola bolesti primjenom lijekova tada se pribjegava kirurškom zahvatu. Kirurški zahvat je u slučaju CB česti, ali nije kurativni. Međutim unatoč nemogućnosti potpunog ozdravljenja kirurškim zahvatom, kod CB se na taj način postiže dugotrajnija remisija te bolja kvaliteta života. 70% bolesnika s CB zahtijeva tijekom života barem jedan kirurški zahvat. 80% pacijenata sa afekcijom tankog crijeva, u slučaju CB, treba tijekom života kirurški zahvat, dok oni koji imaju samo kolitis zahtjevaju kirurški zahvat u 50% slučajeva (5). Zbog velike incidencije ponovnog recidiva bolesti na mjestu anastomoza nakon resekcija, prednost imaju minimalne resekcije i strikturoplastike (1). Indikacije za operaciju CB jesu: opstrukcije refraktorne na medikamentoznu terapiju, strikture, fistule, apscesi, masivna krvarenja, displazije i karcinomi debelog crijeva. Tada se resecira zahvaćeni segment crijeva i najčešće radi primarna anastomoza ili se postavlja primarna ileostoma. Za razliku od CB, UC se može kirurški izliječiti. Operacija izbora je proktokolektomija s ileoanalnom anastomozom i formiranje zdjeličnog rezervoara(poucha) s mogućim kasnijim komplikacijama u vidu pouchitisa (3).

Nutritivni status kod bolesnika s upalnom bolesti crijeva diktira parametre rasta te spolni razvoj. Zbog dijagnoze gotovo četvrtina svih bolesnika u dječjoj i adolescentnoj dobi, točnije u razdoblju ubrzanog rasta i razvoja, trebaju dodatnu nutritivnu potporu (4). U trenutku dijagnoze upalne bolesti crijeva kod većine pacijenata zabilježen je određeni stupanj malnutricije. 85% djece sa CB i 65% djece sa UC u trenutku dijagnoze ima poremećaj rasta (2). Smanjeni unos hrane, uz povećani katabolizam te malapsorpciju doprinosi pothranjenosti. Smanjena potreba za unosom hrane veže se uz loše opće stanje praćeno mučninom, nadutosti, dijarejom, povraćanjem te bolovima u trbuhu. Studije provedene na pacijentima uzrasta od 5-25 godine života pokazuju da većina djece s upalnom bolešću crijeva nikad ne postigne očekivanu visinu, posebice muški spol (2). Deficit težine i visine može se izračunati prema omjeru aktualne visine i težine te očekivane vrijednosti prema 50-toj percentili za dob. Samom dobivenom vrijednošću može se odrediti trajanje malnutricije. U slučaju kraćeg trajanja malnutricije očekuje se gubitak u težini, dok dugotrajnija malnutricija nepovoljno utječe na rast u visinu (2).Osim afekcije težine i visine, dolazi i do zakašnjelog puberteta te zastoja u spolnom razvoju. Ukoliko je pacijent razvio sekundarna spolna obilježja,a nije postigao svoj maksimalni potencijal rasta u visinu, ireverzibilno će ostati smanjenog rasta, dok će pacijenti, koji su postigli remisiju prije razvoja sekundarnih spolnih obilježja postići očekivanu visinu (2). Pristup pacijentu u određivanju nutritivne potpore je individualan, budući da pacijentima neke namirnice odgovaraju, dok druge provociraju simptome. O značaju nutritivne prehrane govori činjenica da enteralna prehrana ima ulogu primarne standardne terapije u liječenju bolesnika od CB. Posebna pozornost u nutritivnoj prehrani se pridaje protuupalnom djelovanju kratkolančanih masnih kiselina, posebice butiratu, zatim probioticima te omega-3 masnim kiselinama. Od novijih strategija terapijskog pristupa primjenjuje se enteralna prehrana sa dodatkom transformirajućeg čimbenika rasta (1).

2. EKSTRAINTESTINALNE MANIFESTACIJE KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA U DJECE

Tablica 1. Ekstraintesintestinalne manifestacije kronične upalne bolesti crijeva

Mišićno-koštane manifestacije
Ankilozantni spondilitis
Sakroileitis
Periferni artritis
Smanjena mineralizacija kostiju
Entezitis
Osteonekroza glave femura
Hipertrofična osteoartropatija
Kronični rekurentni multifokalni osteomijelitis
Oralne manifestacije
Aftozni stomatitis
Orofacijalna granulomatoza
Pyostomatitis vegetans
Kožne manifestacije
Nodozni eritem
Gangrenozna pioderma
Sweetov sindrom
Psorijaza
Pyodermatitis vegetans
Oftalmološke manifestacije
Episkleritis
Uveitis
Skleritis
Keratopatija
Glaukom
Katarakta
Hepatobilijarne manifestacije
Poremećene vrijednosti jetrenih enzima
Primarni sklerozirajući kolangitis
Autoimunosni hepatitis
Autoimunosni sklerozirajući kolangitis
Kolangiokarcinom
Hepatosplenični T-stanični limfom
Apscesi jetre
Portalna tromboza
Kolelitijaza
Nefrolitijaza
Pankreatitis
Plućne manifestacije
Bronhiektazija
Bronhitis
Bronhiolitis
Obliterirajući bronhiolitis sa organiziranom pneumonijom
Plućna embolija
Pleuralni izljev
Pneumotoraks
Pleurits
Enteričko-pulmonalne fistule

2.1 Mišićno-koštane manifestacije

Mišićno-koštane manifestacije prednjače po učestalosti pred ostalim ekstraintestinalnim manifestacijama. Javljaju se u odrasloj i u pedijatrijskoj populaciji. Njihov slijed pojavnosti može biti prije ili poslije nastupa crijevnih simptoma. Bilježe se u četvrtine djece sa upalnim bolestima crijeva (15). Artritisi se javljaju u dvije glavne forme. Razlikuje se aksijalna forma koja obuhvaća zglobove kralježnice i sakroilijakalni zglob te periferna forma koja zahvaća veće periferne zglobove kao što je koljeno, lakatni zglob, rameni zglob i dr.(15).

Aksijalna forma se očituje kao ankilozantni spondilitis te sakroileitis. Aksijalna forma za razliku od periferne, nije vezana za upalne epizode intestinalnih manifestacija (9). Ankilozantni spondilitis se dovodi u vezu sa HLA – B27 antigenom te se javlja u 2% djece s ulceroznim kolitisom (15). Pacijenti se žale na bol lumbosakralne regije, mišićni spazam, a kasnije dolazi do ankiloze zglobova kralježnice. Terapija ankilozirajućeg spondilitisa je prije svega fizikalna uz puno tjelesne aktivnosti kako bi se prevenirale deformacije kralježnice (9). S druge strane sakroileitis ima tendenciju učestalijeg javljanja kod ljudi s upalnim bolestima crijeva pri čemu zahvaća njih 10-52% (15).

Periferna forma artritisa vezana je češće uz CB. Očituje se sa eritemom, edemom, ograničenim opsegom pokreta dok su deformiteti zglobova rijetki (15). Razlikuju se dvije podskupine. Dok je prva karakterizirana akutnim nastupom simptoma vezanih za asimetričnu i migratornu sklonost afekcije manje od 5 većih zglobova ovisno o aktivnosti crijevnih manifestacija, u trajanju do 10 tjedana, druga podskupina vezana je uz simetričnu afekciju više od 5 manjih zglobova neovisno o upalnoj aktivnosti crijeva te može trajati godinama (9). Stoga je periferna forma, za razliku od aksijalne forme, češće praćena progresijom kliničke slike paralelno s pojavnosti crijevnih manifestacija te drugih ekstraintestinalnih manifestacija (9).

Primarna terapija upalne bolesti crijeva s 5- aminosalicitatima, kortikosteroidima i imunomodulatorima je ujedno i terapija artritisa. Rezolucija simptoma javlja se unutra 8 tjedana (15). Zbog mogućeg dodatnog gastrointestinalnog oštećivanja sluznice ne preporučuje se primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova te COX-2 inhibitora (15). U refraktornim slučajevima u obzir dolazi i primjena intraartikularnih kortikosteroidnih injekcija, metotreksata te infliksimaba (15).

U djece s upalnim bolestima crijeva u 70% slučajeva javlja se i smanjena mineralizacija kostiju. Pretežito je vezana uz CB (16). Rezultat je različitih čimbenika kao što su: pothranjenost, kortikosteroidna terapija, povišena razina protuupalnih faktora, povećani gubitak nutrijenata, povećani metabolički zahtjevi, nedostatak kalcija i vitamina D zbog promjena u mikroflori kolona. Kortikosteroidi pridonose povećanoj resorpciji kosti, smanjenom stvaranju kosti, smanjenoj apsorpciji kalcija iz crijeva, povećanom gubitku kalcija mokraćom, smanjenoj produkciji hormona rasta i spolnih

hormona. Studije su ustvrdile da djeca koja prime više od tri ciklusa sustavno primijenjenog kortikosteroida imaju 20% veću mogućnost prijeloma kostiju u odnosu na svoje vršnjake (16).

U patogenezi smanjene mineralizacije kostiju u djece s upalnim bolestima crijeva, važnu ulogu imaju i proinflamatorni citokini koji su nađeni u sluznici crijeva(TNF- α, IL-1 β) te u perifernoj krvi(IL-6). Učinak TNF-α je poticanje aktivnosti osteoklasta, inhibicija njegove apoptoze, suprimiranje diferencijacije osteoblasta te stimulacija apoptoze osteoblasta. Djelovanjem TNF-α potiče se lučenje IL-6 iz osteoblasta i samim time aktivnost osteoklasta. Paganelli i suradnici utvrdili su kliničku važnost upale kao provokativnog čimbenika u nastanku osteoporoze djece s upalnom bolesti crijeva. Ustanovili su visoku povezanost IL-6 u serumu bolesnika sa UC i smanjenu mineralnu gustoću kostiju. Nisu ustvrdili povezanost između serumskih razina TNF-α i mineralne gustoće kostiju, što govori da serumska razina TNF-α ne odgovara koncentraciji citokina u sluznici crijeva. Istovremeno su dokazali zaštitnu ulogu infliksimaba za nastanak osteoporoze kod upalne bolesti crijeva što govori u prilog ključne uloge upale (16).

Srastanje epifiznih pukotina se odigrava u različitim kostima u različito vrijeme stoga mjesto najvećeg oštećenja kosti ovisi o fazi razvoja djeteta u trenutku nastanka bolesti. Bilo kakve promjene tijekom rasta i razvoja kosti odrazit će se na samo modeliranje kosti te će posljedično doći do smanjene koštane mase, promjene arhitekture kosti i povećanog rizika za prijelom kosti. Mineralni sadržaj gustoće kosti može se procijeniti kvantitativnom kompjuteriziranom tomografijom, kvantitativnom ultrasonografijom te osteodenzitometrijom. Osteodenzitometrija kao česta korištena metoda procjenjuje BMD(mineralnu gustoću kostiju) pri čemu njegova Z vrijednost manja od -2 SD definira nisku koštanu masu te dvostruko viši rizik za prijelom kosti posebice distalnoga dijela podlaktice kao najčešćeg u pubertetu. Osteodenzitometrija se provodi u djece s povećanim rizikom za prijelome kao što je obiteljska anamneza prijeloma kostiju (60-80% uzrokovano genetskim čimbenicima), upotreba lijekova sa nepovoljnim djelovanjem na kosti(kortikosteroidi), izloženost zračenju, te djeca sa klinički značajnim prijelomom (prijelom 1 duge kosti nogu, 2 prijeloma duge kosti ruku ili kompresivni prijelom kralješka nakon minimalne traume ili bez nje). Terapijske opcije su opće mjere liječenja koje obuhvaćaju eliminaciju čimbenika rizika. Preporučuje se unos adekvatne količine kalcija koja za djecu starosti od 1-3 godina iznosi 500 mg/dan, za djecu od 4-8 godina 800 mg/dan, dok za dob od 9-18 godina taj iznos je 1 300 mg/dan. Savjetuje se izbjegavanje imobilizacije, ali i pretjerane tjelesne aktivnosti. Istovremeno se ne preporučuje nedovoljna tjelesna aktivnost,a s druge strane niti pretjerana. Ukoliko prethodne mjere nisu rezultirale poboljšanjem kliničke slike, pribjegava se farmakoterapiji pri čemu su bifosfonati jedini lijekovi koji dolaze u obzir kod liječenja značajnije poremećaje mineralizacije djece (16).

Od ostalih EIM-a muskuloskeletnoga sustava treba spomenuti osteonekrozu glave femura vezanu uz kroničnu upotrebu kortikosteroidne terapije, zatim hipertrofičnu osteoartropatiju vezanu uz

CB i afekciju tankog crijeva te kronični rekurentni multifokalni osteomijelitis koji pretežito zahvaća duge kosti i klavikulu (15).

Zabilježeni su slučajevi i entezitisa u pedijatrijskoj populaciji djece s upalnim bolestima crijeva. Entezitis se definira kao upalom zahvaćena insercija ligamenta, tetive ili facije za kost. Entezitis ne dovodi samo do funkcionalnih već i strukturalnih promjena kao što su erozija kosti, kalcifikacije mekog tkiva, formiranje nove kosti i dr. Očituje se pojačanom mišićno -koštanom boli, bolnom osjetljivosti na dodir kod fizičkog pregleda ili samo subkliničkom manifestacijom, vidljivom slikovnim pretragama, koja može progredirati do artritisa. U presječnom istraživanju koje je provedeno na 43 djece u dobi od 4-21 godine rezultati su pokazali da njih 21% ima zabilježen jedan entezitis, dok njih 12% ima tri ili više entezitisa. Najčešće mjesto pojavnosti entezitisa bio je patelarni ligament na području njegove insercije na inferiorni dio patele, zatim na mjestu gdje se ekstenzor kuka veže za veliki trohanter te na mjestu gdje mišić supraspinatus inserira na veliki tuberkul humerusa. Istraživanje je ukazalo da će 1 od 5 djece s upalnom bolesti crijeva imati entezitis kao jednu od mogućih ekstraintestinalnih manifestacije te bolesti (17).

2.1 Oralne manifestacije

Oralne manifestacije su česte uz prisutnu aktivnu upalnu bolest crijeva i javljaju se s većom učestalošću u pedijatrijskoj populaciji (15). U 60% slučajeva oralne manifestacije prethode intestinalnim te mogu ukazivati na moguću upalnu bolest crijeva. Istovremeno oralne manifestacije nastaju kao rezultat ekspanzije intestinalne upale ili kao satelitske lezije te pokazuju isti makroskopski kaldrmasti reljef kakav se javlja i na intestinalnoj sluznici kod upalne bolesti crijeva (18).

Najčešća oralna lezija je aftozni stomatitis koji se javlja s učestalosti od 8-14% u pedijatrijskoj populaciji te pokazuje obrazac učestalijeg pojavljivanja uz CB (15). Prema istraživanju provedenom u Iranu aftozni stomatitis je zabilježen u 13% populacije s CB te 6% populacije s UC (19). Očituje se različito, od lagane nelagode i blagog pečenja do jače boli. Aftozne lezije su najčešće lokalizirane na bukalnoj i labijalnoj sluznici, ali mogu zahvatiti i jezik i orofarinks (9). Nije nađena korelacija između pojavnosti aftoznog stomatitisa i inteziteta bolesti. Aftozne erupcije se mogu naći i u zdravoj populaciji, te drugim bolestima kao što je HIV/AIDS, Reiterov sindrom, celijakija i dr. (19).

Uz CB se često javlja orofacijalna granulomatoza. Glavno obilježje orofacijalne granulomatoze je prisutni kronični edem usana i donje polovice lica kombiniran sa oralnim ulceracijama te prisutnošću hipertrofičnog gingivitisa. Zamijećeno je da se prilikom oticanja usana javljaju često i vertikalne ulceracije. Etiologija orofacijalne granulomatoze može biti vezana i uz druge uzročnike kao što je reakcija na strano tijelo, tuberkuloza, sarkoidoza, te druga idiopatska stanja (15). Studije su pokazale da će 4 od 6 djece s orofacijalnom granulomatozom naposljetku razviti CB što može biti jedan od pokazatelja moguće dijagnoze CB (19).

Druga rjeđa oralna manifestacija je pyostomatitis vegetans koja osim oralne šupljine zahavaća i kožu (Pyodermatitis vegetans). Češće se javlja uz UC. Promjene kože su najčešće prisutne u području genitalne regije, aksile i lopatice. Očituje se multiplim pustulama na eritematoznoj podlozi koje erodiraju te stvaraju ulceracije. Najčešće zahvaća labijalnu i bukalnu sluznicu, a najrjeđe se javlja na jeziku i dnu usne šupljine (15). Pokazalo se da se pyostomatitis vegetans u potpunosti povlači nakon totalne kolektomije (20).

Oralne lezije u sklopu upalne bolesti crijeva mogu se pripisati i malnutriciji zbog nedostatka cinka, folne kiseline, niacina te vitamina B12. Zbog hipovitaminoze se češće javlja glositis i angularni heilitis (15). Visoke doze kortikosteroida u terapiji predisponiraju pacijente s upalnim bolestima crijeva za sklonost bakterijskim i gljivičnim infekcijama oralne šupljine, od kojih je najznačajnija kandidijaza. Za vrijeme aktivacije simptoma, često dolazi do krvarenja iz probavnog trakta, razvitka anemije te bljedoće sluznice usne šupljine (20).

Promjene u citokinskoj aktivnosti očituju se u cijelome gastrointestinalnom traktu uključujući i usnu šupljinu. Dokazano je postojanje povišene razine pro-inflamatornih citokina kao što su IL-6,IL-1 β, te TNF-α u slini pacijenta oboljelih od CB sa prisutnim oralnim manifestacijama. Nadalje, potvrđeno je postojanje reduciranih razina antioksidativnih rezervi u slini pacijenata sa CB. Te razine pro-inflamatornih citokina te parametara oksidativnog stresa mogu poslužiti kao biomarkeri iz sline za postojanje upalne bolesti crijeva, prvensteveno CB (18).

Mnoge studije su pokazale veću prevalenciju karijesa i periodontalnih lezija u pacijenata sa upalnim bolestima crijeva u odnosu na zdrave kontrole. Tome idu u prilog brojni dokazi postojanja velikog broja periodontopatogeničnih bakterija, kao što je Campylobacter rectus, Porphyromonas gingivalis i Tannerella forsythia, u sulkusu zubiju pacijenata. Povišena prevalencija karijesa je povezana sa brojnim rizičnim čimbenicima. Oni uključuju povećanu konzumaciju šećera zbog dijetskih mjera prehrane, smanjenu sekreciju sline, malapsorpciju te dokazano više razine Lactobacilla i Streptococcus mutansa u slini koje pogoduju pojavnosti karijesa. Pokazalo se da manji stomatološki zahvati provociraju bakterijemiju, pri čemu u slučaju oralnih manifestacija te drugačije bakteriološke flore u ustima, dolazi do porasta IFN- γ koji precipitira intestinalnu inflamaciju te pojačava simptome upalnih bolesti crijeva (18).

Prvi korak u liječenju uključuje kontrolu osnovne bolesti, pri čemu do involucije dolazi prilikom uzimanja standardne terapije. Liječenje uključuje topičku primjenu lijekova kao što su kortikosteroidi, aminosalicitati u spreju, dok se u slučaju rezistentnijih slučajeva primjenjuju intralezijski ili sistemni preparati. Učinkovitom se pokazala i restriktivna dijeta, sa smanjenim unosom određene hrane koja bi mogla biti okidač aktivnosti bolesti (glutamat, benzoatni aditivi i dr.) (18).

2.3 Kožne manifestacije

Zahvaćenost kože je među najčešćim ekstraintestinalnim manifestacijama upalne bolesti crijeva. Javlja se i do u 15% pacijenata (21). Etiološki kožne manifestacije polaze od tri mogućnosti. Razlikujemo sekundarne, reaktivne te granulomatozne oblike kožnih manifestacija. Reaktivni oblici nastaju kao rezultat ukrižene reakcije pri čemu imunološki mehanizam ne stvara protutijela samo na epitope antigena u crijevu, nego i na jednake epitope prisutne u koži. Kao rezultat toga javljaju se, neovisno o crijevnoj upali, subdermalni noduli i ulceracije pretežito na donjim ekstremitetima i u području genitalne regije. Velike su mogućnosti liječenja, a one uključuju:kortikosteroide, antibiotike, azatioprin, metotreksat te infliksimab (15). Najčešće granulomatozne promjene su nodozni eritem i gangrenozna pioderma. Unatoč činjenici da su obje kožne manifestacije česte, nodozni eritem prednjači u pedijatrijskoj populaciji i to češće vezan uz CB (15).

Nodozni eritem se javlja u pedijatrijskoj populaciji s učestalošću od 3-15% i korelira s relapsom crijevnih manifestacija upalne bolesti crijeva (15). Procijenjuje se da 75% pacijenata s nodoznim eritemom naposljetku razvije artritis (2). U 90% slučajeva javiti će se paralelno s aktivnošću upalne bolesti crijeva, dok će u 10% slučajeva njena pojavnost biti neovisna o aktivnosti bolesti (22). Prospektivna studija provedena na 50 ljudi pokazala je da nodozni eritem rijetko prethodi upalnim bolestima crijeva, i u svega se 4 % slučajeva nađe prije postavljanja dijagnoze (23). Nodozni eritem je upalna dermatoza koja se očituje pojavom bolnih čvorića tipično na ekstenzornim stranama potkoljenice, iako se može javiti i na bedrima i podlakticama. Smatra se da je riječ o obliku IV. reakcije preosjetljivosti na provocirajući antigen kao što je: streptokokna infekcija ždrijela, infekcija Yersinijom praćena proljevom,sarkoidoza, tuberkuloza te određeni lijekovi(oralni kontraceptivi, penicilini, sulfonamidi, penicilin, antipiretici, analgetici…). U 50% slučajeva etiološki se čimbenik nikada ne ustvrdi. U kliničkoj slici inspekcijom dominiraju eritematozni areali, dok se palpacijski očituju kao bolni, topli potkožni čvorovi neoštro ograničeni od okoline. Veličinom variraju od 1 - 5 centimetara u promjeru. Često su praćeni i povišenom tjelesnom temperaturom. Nodozni eritem može biti zamijenjen hematomom budući da se u upalnom infiltratu nalaze ekstravazati eritrocita koji nakon nekoliko dana zbog raspada hemoglobina uzrokuju promjenu boje eritema koji postoje lividan, zatim zeleno-žut te smećkast. Prolazi unutar 6 tjedana uz mirovanje,uklanjanje provocirajućih čimbenika i primjenom odgovarajuće terapije (24). Nodozni eritem se može javiti i simultano na više mjesta, a vjerovatnost ponovnog vraćanja iznosi 20% (23). U terapiji su indicirani acetilsalicilna kiselina, indometacin, sustavni kortikosteroidi u rezistentnim slučajevima te je u djece zabilježen dobar odgovor na infliksimab. Mogu se primijeniti i kortikosteroidi lokalno pod okluzivnim zavojem (24). Retrospektivno istraživanje koje je provedeno u Izraelu u 24 djece s dijagnozom nodoznog eritema u razdoblju od 10 godina(1989. – 1998.) ukazalo je na važnost etiološke uloge upalnih bolesti crijeva kao jedne od tri najčešća uzroka. Srednja procijenjena duljina trajanja bolesti iznosila je 18 dana. Najviše slučajeva nodoznog eritema bilo je povezano sa streptokoknom upalom ždrijela (25%), zatim

Epstein-Barr virusnom infekcijom (18%) te na trećem mjestu po učestalosti našle su se i upalne bolesti crijeva. Unatoč povećanom morbiditetu od tuberkuloze u navedenom razdoblju u Izraelu, nije pronađena poveznica pojavnosti tuberkuloze i nodoznog eritema (25).

Poveznica između relapsa crijevne bolesti i gangrenozne pioderme je varijabilna te se u pojedinim slučajevima javlja u korelaciji s reaktivacijom crijevnih manifestacija, a u drugima perzistira duže vrijeme prije nego crijevni simptomi postanu manifestni. Incidencija gangrenozne pioderme iznosi 2% u pacijenata pedijatrijske populacije s UC te se puno rjeđe javlja uz CB (15). Očitovanje gangrenozne pioderme vezano je uz pojavu lezija na potkoljenicama, baš kao i u slučaju nodoznog eritema. Mehanizam nastanka je pretjerani odgovor na sekundarnu kožnu leziju nakon traume. Kao tip traume u obzir dolazi široki opus od postkirurških rana do minornih rana nakon venepunkcije. Navedeni mehanizam kao mogući okidač zbivanja pokazao se u 30% pacijenata sa gangrenoznom piodermom (23). Stopa pojavnosti gangrenozne pioderme među upalnim bolestima crijeva je dosta mala, tome u prilog ide studija provedena na 2402 pacijenta s upalnom bolešću crijeva od kojih je tek 0,75% pacijenata prezentiralo sa gangrenoznom piodermom (26). U kliničkoj se slici javljaju bolne pustule i noduli koji brzo evoluiraju u bolne, nepravilne kronične ulkuse. Za razliku od nodoznog eritema, gangrenozna pioderma ima prolongirani tijek, dok su relapsi mogući u 35% slučajeva (23). Kao primarna terapije primjenjuju se oralni kortikosteroidi, a kao alternativna u obzir dolaze ciklosporin i takrolimus. U liječenju gangenozne pioderme pokazala se važna uloga i anti-TNF lijekova (15). U 30 % pacijenata neće doći do poboljšanje gangrenozne pioderme nakon liječenja upalne bolesti crijeva. Također kolektomija zbog upalne bolesti crijeva nije značajno učinkovita za gangrenoznu piodermu, ali sa druge strane doprinosi regresiji nodoznog eritema (23). Jedna je retrospektivna studija pokazala učinkovitost infiksimaba u liječenju refraktornih slučajeva gangrenozne pioderme. U studiji svi su bolesnici odgovorili na liječenje infliksimabom, a srednje vrijeme do odgovora bilo je 11 dana, dok je srednje vrijeme do potpunog zacijeljenja bilo 86 dana (28). Istraživanja druge studije čiji rezultati idu u prilog važnosti primjene biološke terapije kod gangrenozne pioderme provedena je na 324 pacijenta sa upalnom bolesti crijeva u razdoblju od 2012.-2016.godine. Od ukupnog broja pacijenata troje (1%) se prezentiralo sa gangrenoznom piodermom. Primjenom indukcijske doze postiglo se cijeljenje unutar 6 mjeseci unatoč činjenici da su neke lezije progredirale i do duboke fascije nogu te nije došlo do pojave relapsa bolesti nakon prestanka primjene terapije. Pozitivan učinak biološke terapije posebice se očituje u pacijenata s aktivnom upalnom bolešću crijeva refrakternom na kortikosteroidnu terapiju (27).

Druga rijetka kožna manifestacija koja se dovodi u vezu sa upalnim bolestima crijeva je Sweetov sindrom. Sweetov sindrom je karakteriziran naglom erupcijom bolnih eritematoznih lezija te je praćen uz visoki febrilitet i leukocitozu. Promijene se očituju na licu i udovima, ali je moguća i pojavnost ekstrakutanih manifestacija bolesti na središnjem živčanom sustavu, kostima, bubrezima i srcu. Bolest nastaje kao rezultat preosjetljivosti na nespecifične infektivne agense. Dobar odgovor se

javlja pri primjeni kortikosteroidne terapije, dok se u slučaju njihove neunčikovitosti primjenjuju ciklofosfamidi (24).

Jedan od kroničnih komorbiditeta vezan uz upalnu bolest crijeva je i psorijaza. Psorijaza je česta klinička pojavnost među osobama sa upalnim bolestima crijeva. U studiji se prezentirala na 13 od 136 pacijenata (9,6%) za razliku od kontrole gdje je nađena u 3 od 136 pacijenata (2%) (29). Psorijaza je kronično recidivirajuća upalna bolest kože koja se pojavljuje u genetskih predisponiranih osoba pod utjecajem različitih egzogenih i endogenih provocirajućih čimbenika. Kliničkom slikom dominiraju eritematopapulozna žarišta različite veličine, prekrivena svijetlo-bijelim ljuskama. Provedeno je multicentrično randomizirano, dvostruko slijepo istraživanje o učinku infliksimaba na teški oblik psorijaze s plakovima. Konačni rezultati pokazali su da u 10. tjednu liječenja 158 od 198 pacijenata ima vidljivo poboljšanje psorijaze (75% poboljšanje indeksa bolesti), dok je u slučaju pacijenata randomiziranih na placebo, poboljšanje nastupilo u svega 3 od 50 pacijenata (28). Provedena studija na danskoj populaciji u trajanju od 16 godina (1997.-2012.) obuhvatila je kohortu od 5 644 567 ljudi. Naposljetku je obuhvaćeno 5 544 100 ljudi nakon isključenja na osnovi nedovoljnih informacija te postojanja psorijaze, CB i UC prije početka studije. Rezultati su ukazali da 10-to godišnja incidencija CB iznosi 2-5 na 1000 stanovnika, dok se incidencija UC kreće od 7-11 na 1000 stanovnika. Glavni cilj studije bio je otkriti povezanost između pojavnosti psorijaze te upalnih bolesti crijeva. Pacijenti koji su se prezentirali blagim oblikom psorijaze imali su djelomičan rizik za kasniju pojavu psorijaze, dok su oni sa težom varijantom psorijaze praćenom psorijatičnim artritisom imali visoki rizik za kasniji relaps. Psorijaza je praćena brojnim komorbiditetima, a ukoliko su prisutne i gastroenterološke tegobe, treba posumnjati na moguću upalnu bolest crijeva (30). Provedenom studijom na 146 osoba koje su se istovremeno prezentirale s upalnom bolesti crijeva i psorijazom te kontrolnom grupom od 146 osoba koje su se prikazale samo s psorijazom, izveden je zaključak da su u grupi ljudi sa psorijazom i upalnom bolešću crijeva bile veće stope autoimunog tiroiditisa(6,8% prema 2,1%), hepatitisa (6,2% prema 0,7%) te dijabetesa (26% prema 0,11%) (23).

Kožne manifestacije se mogu očitavati i na području vulve. Histološke analize zahvaćene vulve pokazuju nekazeozne granulomatozne promjene te pojavu displazija i karcinoma (15).

Kao rezultat neadekvatne apsorpcije minerala i vitamina mogu se javiti i druge kožne promjene kao što je pelagra (manjak niacina), skorbut (manjak askorbinske kiseline) te akrodermatitis enteropatika(manjak cinka) (15).

Kožne manifestacije se mogu javiti i kao posljedica anti-TNF terapije. One uključuju infekciju kože, maligne kožne promjene te autoimunosne reakcije vezane uz kožu. Psorijatiformne promjene koje se javljaju tokom korištenja anti- TNF terapije zabilježene su u 1,6-8,8% slučajeva. Veća učestalost vezana je za CB, nego za UC. Veću predispoziciju imaju pušači, oni sa većim indeksom tjelesne mase (BMI- engl. body mass index), ženski spol, pacijenti s kraćim trajanjem bolesti te oni s

pozitivnom obiteljskom anamnezom inflamatorne bolesti kože. Najčešća predilekcijska mjesta psorijatiformnih lezija su dlanovi šaka, tabani stopala, intertriginozna područja te skalp. U slučaju lokaliziranih promjena, kao terapija primjenjuju se topički kortikosteroidi i analozi vitamina D, dok su se kod sistemnog očitovanja uspješnim pokazali kortikosteroidi, ciklosporini te metotreksat. Potrebu za prekidom anti-TNF terapije zahtjevat će 30% pacijenata, pritom do poboljšanja dolazi u 24-88% pacijenata. Nakon rezolucije kožnih lezija preporučuje se nastaviti sa anti-TNF terapijom. Zabilježene su i maligne kožne promjene prilikom primjene anti-TNF terapije i tiopurina. Rizik razvoja maligni kožnih promjena je niski i to ne bi trebalo sputavati u korištenju anti-TNF terapije zbog svih njezinih prednosti (22).

2.4 Oftalmološke manifestacije

Oftalmološke manifestacije javljaju se u 2-5% bolesnika sa upalnom bolesti crijeva (28). Zahvaćenost očiju često zahtijeva promptnu evaluaciju i intervenciju kako ne bi došlo do trajnog gubitka vida (15). Očne manifestacije mogu biti rezultat terapije koja se primjenjuje kod liječenja upalne bolesti crijeva ili kao posljedica same bolesti (31). Korištenje kortikosteroida se dovodi u vezu s nastankom katarakte(posebice stražnje subkapsularne katarakte) i glaukoma, resekcija crijeva i posljedična hipovitaminoza A vitamina dovode u vezu sa suhoćom oka, primjena antikolinergika u slučajevima abdominalnih grčeva dovodi do dilatacije zjenica i posljedičnog glaukoma uskog kuta, a primjena ciklosporina može provocirati nastanak optičke neuropatije, oftalmoplegije, nistagmusa (3).

Episkleritis i prednji uveitis su najčešće oftalmološke manifestacije upalne bolesti crijeva i često se javljaju simultano s drugim ekstraintestinalnim manifestacijama kao što su artritis i nodozni eritem (15). Stražnji i intermedijarni uveitis te skleritis su rjeđe okularne manifestacije i javljaju se u svega 1% pacijenata s upalnim bolestima crijeva, ali ukoliko se ne tretiraju, dovode do progresivnog gubitka vida (31).

Paralelno s aktivnošću upalne bolesti crijeva javlja se episkleritis. Episkleritis se prezentira kao crvenilo i pečenje očiju bez ispada vida. Ukoliko se jave smetnje vida treba posumnjati na skleritis koji se javlja uz protrahiranu intestinalnu bolest. Svako zamućenje vida ili pojava skotoma indikacija su za promtno regiranje i obraćanje oftalmologu kako bi se isključila ablacija retine ili edem papile (15).

Rjeđa okularna manifestacija, koja u pravilu ne prethodi postavljenoj dijagnozi upalne bolesti crijeva, je keratopatija. U kliničkoj slici prevladava bol u oku, iritacija sa osjećajem stranog tijela te smanjena vidna sposobnost. Dolazi do nakupljanja točkastog infiltrata ili formiranja ožiljkastog tkiva. Progresija bolesti vezana je uz stanjivanje rožnice te moguću perforaciju. Dovoljna je primjena sistemne imunosupresivne terapije prilikom tretiranja same upalne bolesti crijeva (32).

Pacijenti sa skleritisom žalit će se na tupu, konstantnu bol, koja ima tendenciju pogoršavanja noću i rano ujutro. Bol kod skleritisa potencirat će gibanje oka s obzirom da ekstraokularni mišići inseriraju na skleru. Bol je često praćena glavoboljom, epiforom, eritemom oka, fotofobijom (33). U 50% slučajeva će se skleritis javiti s nekom sistemnom bolešću, pri čemu je prioritet isključiti druge sistemne bolesti ukoliko se ne radi o upalnoj bolesti crijeva,a to mogu biti: lupus, sifilis, Wegenerova granulomatoza, tuberkuloza, reumatoidni artritis i dr. (32).

Neovisno o aktivnosti upalne bolesti crijeva javit će se uveitis. Prednji uveitis zahvaća šarenicu i cilijarno tijelo. Pacijenti se tuže na akutnu bol u oku, fotofobiju, glavobolju, oslabljeni vid ili se prezentiraju asimptomatski. Važna je rana dijagnoza uveitisa jer može progredirati i razviti: glaukom, kataraktu, atrofiju šarenice, sinehije, depozite pigmenata i gubitak vida. Terapija uveitisa uključuje dilataciju zjenice, topičku ili sistemnu primjenu kortikosteroida te pokrivanje oka kako bi se reducirala bol i fotofobija. U slučaju episkleritisa dovoljna je primjena topičkog kortikosteroida (15). Na uzorku od 147 djece s upalnom bolešću crijeva koja nisu imala subjektivne smetnje, nađen je uveitis u 6,1% pacijenta s CB, dok kod UC nije bio zabilježen niti jedan slučaj. Iz navedenog zaključujemo da je važno tražiti simptome u ranom stadiju uveitisa kada se može naći stanični ili proteinski eksudat upalnih stanica u prednjoj komori oka (15).

Što se tiče liječenja, episkleritis često prolazi spontano s rezolucijom podležeće upalne bolesti crijeva (31). Ukoliko se javi rezistentnost na kortikosteroide, uspješnom alternativom pokazao se ciklosporin A (28). U liječenju su se pokazali učinkoviti i anti-TNF lijekovi (adalimumab, infliksimab) osim u prezentaciji optičkog neuritisa čije stanje mogu pogoršati ili optički neuritis može nastati kao posljedica liječenja anti-TNF lijekovima (28).

Studija kojoj je bio cilj utvrditi učestalost okularnih manifestacija upalnih bolesti crijeva provedena je u Kini na 645 pacijenata sa upalnim bolestima crijeva (517 pacijenata s UC, 128 s CB) u vremenskom rasponu od 1995.-2014. godine. Konačni ishod studije pokazao je da je u navedenom uzorku nađeno 13 pacijenata (2%) koji su razvili okularne manifestacije. Od toga 7 pacijenata je imalo CB(5,5%), a 5 pacijenata UC (1,2%). Okularne manifestacije uključivale su episkleritis (7 pacijenata) te uveitis (5 pacijenata). Episkleritis se očitavao prvenstveno kod pacijenata s CB (5 pacijenata), dok je uveitis prevladavao kod UC (3 pacijenta). Prevalencija okularnih manifestacija prednjačila je u ženskoj populaciji (34).

2.5 Hepatobilijarne manifestacije

Opseg hepatobilijarnih manifestacija varira od izoliranog porasta jetrenih enzima pa do različitih jetrenih bolesti koje naposljetku zahtijevaju transplataciju jetre. Jetrene bolesti koje se mogu javiti u pacijenata s upalnom bolesti crijeva su: primarni sklerozirajući kolangitis, autoimunosni hepatitis, autoimunosni sklerozirajući kolangitis, kolelitijaza, nealkoholna masna jetra, hepatosplenični

T- stanični limfom, apscesi jetre, amiloidoza, portalna tromboza, bolesti gušterače i dr. Istovremeno lijekovi koji se primjenjuju u tretiranju upalne bolesti crijeva mogu uzrokovati značajnu hepatotoksičnost (35).

Jedan od čestih nalaza u pacijenata sa upalnim bolestima crijeva je abnormalna vrijednost jetrenih enzima. U odraslih pacijenata sa UC 40% njih će se prezentirati s povišenim jetrenim enzimima (36). Provedena studija na uzorku od 786 odraslih pacijenata sa upalnim bolestima crijeva je pokazala da je 15% njih razvilo povišene jetrene enzime, a od toga 2,5% primarni sklerozirajući kolangitis, 42,3% hepatotoksičnost zbog korištenja azatioprina i 6-merkaptopurina, 40,8% razvilo je masnu jetru, dok je 28% njih razvilo bolesti nepovezane sa jetrom (37). Slična studija koja je obuhvatila 46 djece sa upalnim bolestima crijeva izdvojila je 24 pacijenta (52%) koji su razvili povišene jetrene enzime tijekom praćenja od 5,2 godine. 9 pacijenata s jetrenom bolešću je imalo tri puta veću vrijednost jetrenih enzima od normale. Od toga se 8 pacijenata podvrgnulo biopsiji i histološkoj verifikaciji gdje su nađene portalna upala i fibroza. U 4 od 8 navedenih pacijenata je naposljetku nađen primarni sklerozirajući kolangitis (38). Iz navedenih studija izvodi se zaključak da će do polovice pacijenata s upalnim bolestima crijeva imati povišene vrijednosti jetrenih enzima tijekom njihove bolesti. U većini slučajeva radi se o prolaznim promjenama koje su definirane kao povišene vrijednosti jetrenih enzima do dva puta iznad normalne granice u kratkom periodu vremena (do 4 tjedna) (35).

Primarni sklerozirajući kolangitis je autoimunosna bolest jetre s intrahepatičnim i ekstrahepatičnim perikolangitisom te sklonošću razvoju striktura žučnih vodova, jetrene ciroze, fibroze i komplikacija portalne hipertenzije (39). Od svih navedenih hepatobilijarnih manifestacija najčešće se prepoznaje baš primarni sklerozirajući kolangitis, vezan za povećani rizik od karcinoma debelog crijeva i kolangiokarcinoma (39). Učestalost primarnog sklerozirajućeg kolangitisa kao ekstraintestinalne manifestacije dovodi se u vezu s CB u 3,5% slučajeva te s UC u 5% slučajeva (39). Fenotip upalne bolesti crijeva najčešće povezane s primarnim sklerozirajućim kolangitisom je pankolitis kod UC (35). U kanadskoj studiji na 49 slučajeva primarnog sklerozirajućeg kolangitisa incidencija je iznosila 0.23 slučajeva na 100 000 osoba-godišnje u pedijatrijskoj populaciji te 1.11 slučajeva na 100 000 osoba-godišnje u odrasloj populaciji (41). Što se tiče prevalencije primarnog sklerozirajućeg kolangitisa među pedijatrijskom populacijom s upalnim bolestima crijeva, ona se kreće u američkoj studiji od 1,5% na 1009 djece te u španjolskoj studiji od 2,6% na 786 djece (42,37). Primarni sklerozirajući kolangitis podjednako zahvaća oba spola za razliku od odrasle populacije gdje pokazuje predilekciju za osobe muškog spola (43). Klinička prezentacija iste bolesti može biti dosta varijabilna. Proučavana na 47 djece pokazala je da je njih 40% imalo hepatomegaliju, 36% bol u trbuhu, 23% splenomegaliju, 19% pruritus, 17% žuticu, dok je 19% njih bilo asimptomatsko (44).

Dijagnoza primarnog sklerozirajućeg kolangitisa polazi od laboratorijskih parametara (bilirubin, albumin, alanin-aminotransferaza, aspartat - aminotransferaza, gama - glutamiltranspeptidaza, alkalna fosfataza), a potom MR kolangiografije i biopsije jetre. Pokazalo se da je nalaz gama - glutamiltranspeptidaze u serumu djece najznačajniji izolirani pokazatelj bilijarne bolesti budući da se povećana vrijednost alkalne fosfataze u djece može pripisati rastu kosti tijekom njihovog intezivnog perioda rasta i razvoja. Pritom je perzistentno povišenje jetrenih enzima, a posebice gama - glutamiltranspeptidaze jedna od indikacija za biopsiju jetre (39). Dijagnozu može upotpuniti serologija s nalaskom perinuklearnih antineutrofilnih citoplazmatskih protutijela (p-ANCA) koja se javljaju sa prevalencijom 67-87% u pacijenata s primarnim sklerozirajućim kolangitisom (45,46). Studija provedena na 73 odrasla pacijenta pokazala je da nema signifikantne razlike u p-ANCA pozitivnim protutijelima u pacijenata sa upalnom bolesti crijeva (81%) i bez nje (93%) (47). Slikovne metode su jedne od krucijalnih stavki u dijagnozi primarnog sklerozirajućeg kolangitisa. One uključuju kolangiopankreatografiju magnetskom rezonancijom (MRCP) te endoskopsku retrogradnu kolangiopankreatografiju (ERCP). U nalazu histološkog preparata jetre vidljiva je proliferacija žućnih kanalića, periduktalna fibroza, upala, gubitak žućnih vodova, a sa progresijom bolesti dolazi do širenja fibroze izvan portalnih prostora te bilijarne ciroze (35).

Od terapije se uspješnim pokazala primjena ursodeoksikolne kiseline, antibiotika (vankomicin, minociklin, metronidazol), kortikosteroida, penicilamina te azatioprina (35). Ukoliko je medikamentozna terapija neunčinkovita, preostaje transplataciji jetre kao jedini način liječenja. Prema jednoj pedijatrijskoj studiji jednogodišnje preživljenje nakon transplantacije jetre, u djece s primarnim sklerozirajućem kolangitisom bilo je u 98,7% bolesnika, a petogodišnje 86,6%, dok je kod transplatacije jetre zbog druge etiologije iznosilo 94,3% bolesnika za jednogodišnje te 88,2% za petogodišnje preživljenje (35).

Uz primarni sklerozirajući kolangitis se češće javlja i kolangiokarcinom pri čemu u prilog ide studija koja je provedena na 1274 pacijenata sa UC. Njegova je prevalencija bila 13%, dok je ona bez primarnog sklerozirajućeh kolangitisa bila 0,13%. Iz navedenog se zaključuje da upalne bolesti crijeva pridonose razvoju kolangiokarcinoma ukoliko osoba već ima postavljenu dijagnozu primarnog sklerozirajućeg kolangitisa (48).

Druga česta hepatobilijarna manifestacija je autoimunosni hepatitis. Podijela automunosnog hepatitisa polazi od nalaza serumskih protutijela. Pritom u autoimunosnome hepatitisu tipa 1 nalazimo antinuklearna protutijela te protutijela protiv glatkih mišića, dok u tipu 2 bilježimo nalazak protutijela na mikrosome jetre i bubrega (35). Pedijatrijska populacija pacijenata se često prezentira kao seronegativna ili ima niži titar protutijela od odraslih pacijenata. Kod njih je značajan nalaz titra protutijela 1:20 za antinuklearna protutijela i protutijela protiv glatkih mišića te 1:10 za protutijela na mikrosome jetre i bubrega. U odraslih je klinički relevantan nalazak titra protutijela u vrijednosti 1:40

(49). Pacijenti sa autoimunosnim hepatitisom tipa 2 češće se javljaju u mlađoj dobi (7,4 godine prema 10, 5 godina) (50). Klinička slika je varijabilna pa može uključivati nespecifične simptome kao što je umor, bolovi u abdomenu, artralgija, dok će se drugi prezentirati žuticom, hepatitisom ili čak zatajenjem jetre. Samim time je ključno učiniti biopsiju jetre kako bi se potvrdila dijagnoza ili isključili drugi uzroci abnormalnih jetrenih nalaza (50).

Internacionalno udruženje za autoimunosni hepatitis je razvilo sustav bodovanja koji uključuje sljedeće parametre: jetrenu biokemiju, protutijela, status virusne serologije, konzumacija alkohola ili droge te patohistološki nalaz nakon jetrene biopsije. Ukoliko se na temelju bodovanja prethodnih parametara postigne više od 15 bodova može se sa sigurnošću postaviti dijagnoza autoimunosnog hepatitisa, a ukoliko je zbroj bodova od 10-15, dijagnoza je moguća te zahtijeva dajnju obradu i praćenje (51). Standardna terapija djece u zbrinjavanju autoimunosnog hepatitisa je imunosupresivna terapija. Nakon 2-3 godine konstantnog primanja terapije, remisija se potvrđuje jetrenom biopsijom (35).

Kada se značajke autoimunosnog hepatitisa i primarnoga sklerozirajućeg kolangitisa isprepliću tada se postavlja dijagnoza autoimunosnog sklerozirajućeg kolangitisa. Njihove karakteristike podudaraju se u slikovnim metodama te patohistološkom nalazu jetrene biopsije (35). Pacijenti s dijagnozom autoimunosnog sklerozirajućeg kolangitisa imaju veću učestalost pojave konkomitantne upalne bolesti crijeva (44%) za razliku od pacijenata koji se posebno prezentiraju dijagnozom autoimunosnog hepatitisa ili primarnog sklerozirajućeg kolangitisa (50).

Od 76 pedijatrijskih pacijenata koji su bili uključeni u ispitivanje u razdoblju od 1984.-1997., na osnovi jetrene biopsije i kolangiografije,u konačnici je 55 njih bilo uključeno u ispitivanje. 27/55 (49%) pacijenata očitovalo se autoimunosnim sklerozirajućim kolangitisom, a 28/55 (51%) autoimunosnim hepatitisom. Nije bilo značajne razlike u srednjoj dobi pojavnosti bolesti (10,5 godina za autoimunosni sklerozirajući kolangitis te 11,8 za autoimunosni hepatitis) niti u spolnoj predilekciji (55% pacijenata sa autoimunosnim sklerozirajućim kolangitisom su bile ženskog spola, dok je u slučaju primarnog sklerozirajućeg kolangitisa njih bilo 79%). U kliničkoj prezentaciji dominirale su žutica, hepatomegalija i splenomegalija Jedino je značajno veće odstupanje bilo zabilježeno u slučaju pruritusa uz dijagnozu autoimunosnog hepatitisa (24% prema 7% kod primarnog sklerozirajućeg kolangitisa). U histološkim karakteristikama zabilježena je veća učestalost akutnog/kroničnog kolangitisa u pacijenata s autoimunosnim sklerozirajućim kolangitisom u odnosu na autoimunosni hepatitis (35% prema 12%), no smanjena učestalost upale portalnog prostora (58% prema 92%). U pacijenata s autoimunosnim sklerozirajućim kolangitisom u 74% slučajeva (20/27 pacijenata) nađena su pozitivna antinuklearna protutijela te protutijela protiv glatkih mišića, dok su u njih 4% (1/27 pacijenata) nađena protutijela na mikrosome jetre i bubrega. Kao odgovor na imunosupresivnu terapiju, 100% pacijenata s autoimunosnim hepatitisom pokazalo je normalizaciju jetrene biokemije,

dok je u slučaju autoimunosnog sklerozirajućeg kolangitisa 73% pacijenata postiglo normalizaciju vrijednosti bilirubina, a 83% normalizaciju aspartat – aminotransferaze. Tijekom kasnijeg praćenja nije bilo većeg odudaranja u učestalosti relapsa između dvije prethodno navedene dijagnoze(medijan pojavnosti relapsa bio je 35%). Tijekom praćenja nikome od pacijenata oboljelih od autoimunosnog hepatitisa nije bila potrebna transplantacija jetre, dok je u slučaju autoimunosnog sklerozirajućeg hepatitisa ona bila potrebna u njih 15% (4/27 pacijenata). Iz navedenih rezultata proizlazi da bi pacijenti s upalnom bolesti crijeva i podležećim autoimunosnim hepatitisom trebali provesti probir kako bi isključili mogući konkomitantni primani sklerozirajući kolangitis koji je vezan za lošiju prognozu i slijed bolesti (51).

Uz upalnu bolest crijeva veže se i veća učestalost pojavnosti hepatospleničnog T-staničnog limfoma. Limfom je vezan uz agresivniji tijek te je rezistentan na većinu dostupne terapije. Medijan dobi javljanja hepatospleničnog T staničnog limfoma je 32 godine, s predominacijom muškog spola u 70% slučajeva. Budući da dolazi do infiltracije sinusoida jetre, slezene te koštane srži, u kliničkoj slici dominira hepatomegalija, splenomegalija, žutica, sistemski „B simptomi“, trombocitopenija i anemija (35).

Kao rezultat pojačane enterohepatične cirkulacije bilirubina u pacijenata s upalnim bolestima crijeva može doći do razvoja kolelitijaze. Značajni faktori koji mogu pridonijeti razvoju kolelitijaze su: starija životna dob, dulje trajanje bolesti, veća proširenost bolesti te prethodni kirurški zahvati probavnog trakta (35). Studije provedene na odrasloj populaciji pokazuju da je prevalencija kolelitijaze u CB 13-28%, a u UC 4,6% (35). U prilog rijetkoj pojavnosti kolelitijaze u pedijatrijskoj populaciji pacijenata sa upalnim bolestima crijeva govori provedena američka studija u kojoj je učestalost kolelitijaze bila 2,3% na 1649 djece sa upalnim bolestima crijeva (53).

2.6 Nefrolitijaza

Osim kolelitijaze u pedijatrijskih pacijenata sa upalnim bolestima crijeva zabilježena je i pojava nefrolitijaze, prije svega kalcij oksalatnih i uričnih kamenaca (15). Prethodne su studije zabilježile prevalenciju nefrolitijaze u populaciji pacijenta s upalnim bolestima crijeva od 7 do 15% (54). Predispozicijski faktori koji pogoduju nastanku bubrežnih kamenaca su dijareja i malapsorpcija koje su jedne od glavnih značajki upalnih bolesti crijeva. Rizik je veći ukoliko su te iste osobe imale operaciju, bilo da se radi o totalnoj kolektomiji sa postavljenom ileostomom, resekciji tankoj crijeva ili postavljanju intestinalne premosnice. Naime, operacija pogoduje nastanku steatoreje i samim time hiperoksaluriji jer u tim okolnostima dolazi do gubitka bakterije Oxalobacter formigens te kelatnih kompleksa lipida koji odstranjuju slobodne kalcijeve ione (55).Studija provedena u razdoblju između 2009.-2012. godine uključila je 168 pacijenata sa upalnim bolestima crijeva (93 s CB, 75 s UC). Rezultati studije su pokazali da se nefrolitijaza javila u 36 pacijenata s CB te 28 pacijenata s UC. U

studiji je zabilježen obrazac učestalijeg javljanja bubrežnih kamenaca u pacijenata sa CB te ileokoličnim fenotipom te bolesti (55).

2.7 Pankreatitis

U bolesnika s upalnim bolestima crijeva, zabilježena je povećana učestalost akutnog i kroničnog pankreatitisa, u odnosu na zdravu populaciju. U pedijatrijskoj populaciji incidencija se kreće od 4,8 do 38/100 000 stanovnika, tj.0,7-1,6%. Pojavnost pankreatitisa je za 1,2% -3,1% veća u CB u odnosu na UC (15,56). Četverogodišnja studija provedena na više od 100 djece s CB i UC pokazala je incidenciju akutnog pankreatitisa od 4,5% u CB i 5,1% u UC (57).

Simptomi pankreatitisa se često isprepliću sa simptomima upalne bolesti crijeva, zbog čega akutni pankreatitis može proći nezapažen i progredirati u kronični pankreatitis. Progresija u kronični pankreatitis je zabilježena u 50% slučajeva odraslih pacijenata (58). Istovremeno je kod pacijenata s upalnom bolešću crijeva utvđeno postojanje kriptogene hiperlipazemije bez prisutnog podležečeg pankreatitisa, a pritom se normalizacija vrijednosti pankreatične lipaze javlja u remisiji upalne bolesti crijeva. Kriptogena hiperlipazemija dovodi se u vezu sa većom permeabilnošću inflamiranog crijeva i samim time većeg istjecanja pankreatičnih enzima u krvotok. Istovremeno otpušteni inflamatorni medijatori i citokini mogu djelovati na tkivo pankreasa te ga oštetiti, a postojanje inflamatornog ili mehaničkog (granulom) oštećenja vodova gušterače može uzrokovat retrogradnu akumulaciju pankreatičnih enzima i dajnje oštećenje gušterače. Iz svega navedenog se smatra da bi pankreatični enzimi bili povezani s tijekom i opsegom upalne bolesti crijeva. U prilog navedenom ide studija u kojoj je nakon tri mjeseca terapije CB došlo do snižavanja pankreatičnih enzima(amilaza, lipaza) te poboljšanja indeksa aktivnosti bolesti (PCDAI) (58).

Najčešća etiologija pankreatitisa su žučni kamenci te medikamentozna terapija (5 – aminosalicitati, 6-merkaptopurin) (15). U nekim se slučajevima uzrok pankreatitisa navodi kao idiopatski, pri čemu u prilog idu pankreatična protutijela koja su nađena u 40% pacijenata s CB, ali njihova uloga još nije do kraja razjašnjena (15). U jednoj je studiji u pacijenata s CB, utvrđena učestalost najčešćih uzroka pankreatitisa, a to su: bilijarni kamenci (21%), konzumacija alkohola (15%), medikamentozna terapija (12%), sama CB s afekcijom duodenuma (13%) te idiopatski uzrok (8%) (59). Toksični pankreatitis koji se pripisuje najčešćoj etiologiji pankreatitisa u pedijatrijskoj populaciji javlja se tipično u prvim tjednima terapije,ali ne smije se isključiti mogućnosti javljanja u bilo kojoj fazi primjene terapije. Studija provedena na 510 pacijenata sa upalnom bolešću crijeva (338 sa CB,117 sa UC, 15 sa nespecifičnim kolitisom) rezultirala je pojavnošću pankreatitisa u njih 37 (7,3%). Oni su se prezentirali povraćanjem (24%), vrućicom (14%) te peripankreatičnim nakupljanjem tekućine (10%) (60).

2.8 Plućne manifestacije

Slično drugim ekstraintestinalnim manifestacijama, plućne manifestacije mogu mjesecima i godinama prethoditi ili se javiti nakon postavljanja dijagnoze upalne bolesti crijeva (15). Zbog toga se i većina slučajeva previdi, posebice ako su se prezentirali prije postavljanja dijagnoze upalne bolesti crijeva (61). U studiji provedenoj na 52 pacijenata s upalnom bolešću crijeva, abnormalni testovi plućne funkcije nađeni su prvenstveno kod pacijenata s CB (25%), u odnosu na UC (6%), dok su abnormalne promjene pluća na kompjuteriziranoj tomografiji nađene u njih 50% (62). Abnormalni testovi plućne funkcije česti su nalaz u pacijenata s upalnim bolestima crijeva u odnosu na njihove kontrole i javljaju se bez prisutnih respiratornih simptoma te patoloških nalaza na slikovnim metodama (61).

Afekcija plućnog tkiva može se očitovat kao upala manjih ili većih dišnih puteva, serozitis, plućna embolija ili se može prezentirati sa zahvaćanjem plućnog parenhima (63).

Budući da intestinalni i respiratorni trakt dijele isto embriološko podrijetlo, pokazuju sličnu sklonost imunološkog reagiranja na iste antigene, bilo da su oni unijeti inhalacijom ili ingestijom (61). Osim podležeće upalne bolesti crijeva, medikamentozna terapija može pridonijeti pogoršanju plućne funkcije, a uključuje: sulfasalazin, 5- aminosalicilnu kiselinu, metotreksat, azatioprin i infliksimab (61). Što se tiče liječenja, većina plućnih manifestacija pokazuje adekvatni odgovor na inhalacijske ili sistemne kortikosteroide (61).

Najčešće se javljaju bronhitis i bronhiektazije u obliku kroničnog kašlja i purulentnog sputuma. Bronhiektazije koje se najčešće dovode u vezu s UC, mogu se javiti od nekoliko dana do nekoliko tjedana nakon kolektomije (64). U upalama manjih dišnih putova prednjači bronhiolitis. On se javlja u ranijem stadiju upalnih bolesti crijeva te pokazuje veću sklonost zahvaćanja mlađih pacijenata (61). Parenhimatozna afekcija najčešće se očituje kao obliterirajući bronhiolitis s organiziranom pneumonijom. On se dovodi u vezu sa inhalacijskom ozljedom ili može nastati kao reakcija na infekciju ili primjenjenu medikamentoznu terapiju. Najčešći simptomi su povišena temperatura, bolovi u prsištu, kašalj i dispneja (61). Što se tiče plućne embolije, studije su pokazale da se tromboembolični incidenti javljaju sa tri – četiri puta većom učestalošću nego u njihovim kontrolnim grupama (61). Protrombotični rizik u pacijenata s upalnom bolešću crijeva povezan je s aktivnom upalom, imobilizacijom, kirurškim zahvatom, kortikosteroidnom terapijom i nasljedstvom. Procijenjeno je da će se u 80% pacijenata s upalnom bolešću crijeva tromboebolična epizoda desiti tijekom aktivne intestinalne upale, pritom se duljina antikoagulantne terapije određuje indvidualno ovisno o riziku intestinalnog krvarenja (61). Manifestacija pleuralne bolesti uključuje: pleuralni izljev, pleuritis i pneumotoraks. Najčešće je vezana uz UC i dominira u osoba muškog spola (61). Jedna od mogućih plućnih manifestacija je i formiranje enteričko-pulmonalnih fistula. Njihova pojavnost vezana je uz CB i nađena je u 33% pacijenata (66). Zabilježeni su slučajevi kolobronhijalnih,

ileobronhijalnih te ezofagobronhijalnih fistula. U prilog tome govori studija provedena na 400 pacijenata sa upalnim bolestima crijeva.,a nađeno je pet pacijenata s kolobronhijalnom fistulom. U njihovoj kliničkoj slici je dominirala pneumonija praćena febrilitetom, pleuralnim izljevom te rastom kulture enteričkih bakterija izoliranih iz sputuma (67).

3. Psihosocijalni aspekti upalne bolesti crijeva u pedijatrijskoj populaciji

U odnosu na opću populaciju kvaliteta života ljudi s upalnim bolestima crijeva daleko je lošija. Kada se uzme u obzir da se klinička prezentacija upalne bolesti crijeva očituje u 20-25% slučajeva u dječjoj dobi, jasno je koliko je važna rana klinička i psihosocijalna intervencija te dugoročno praćenje (1).

U dječjoj dobi bolest je agresivnija, zahvaća veće površine crijeva, ali i ostavlja posljedice u aspektu psihosocijalnog i fizičkog rasta i razvoja. Pacijenti s upalnim bolestima crijeva se moraju nositi sa simptomima koji su često društveno neprihvatljivi te ih ometaju i ograničavaju u svakodnevnim aktivnostima (1). Zapreke na njihovom putu k normalnom funkcioniranju potječu od učestalijih stolica,straha od fetalne inkontinencije, odsustva iz kolektiva zbog čestih odlazaka liječniku ili boravka u bolnici, potrebe za većom odgovornošću u odnosu na vršnjake zbog uzimanja i do 10 tableta dnevno i dr. Fizičke prepreke koje mogu doprinijeti društvenoj izolaciji i otežanoj prilagodbi potječu zbog nepotpunog postizanja visine te spolnog razvoja u odnosu na svoje vršnjake. Često već prisutna stoma, nazogastrična sonda ili ožiljak od operacije mogu sputavati u najjednostavnijim oblicima društvene interakcije.

Smatra se da psihosocijalni problemi pridonose egzacerbaciji kronične upalne bolesti crijeva. Dok s jedne strane mogu maskirati realne intestinalne tegobe, s druge strane mogu prenaglašavati tegobe koje nisu povezane s realnom slikom (68). Emotivni stresovi naposljetku se razvijaju u depresiju ili anksioznost. Procjenjuje se da će 25-50% pedijatrijskih pacijenata razviti neke elemente depresije (69). Zbog svega navedenog je izuzetno važno od početka bolesti uključiti psihologa i cijelu obitelj kako bi se sagledali te prevenirali psihosocijalni utjecaji na samu bolest i kvalitetu života općenito.

Drugi važan slijed događaja kroz kojeg prolaze svi pedijatrijski pacijenti sa upalnom bolešću crijeva je tranzicija. Tranzicija podrazumijeva prelazak iz pedijatrijske skrbi u adultnu medicinu pod okriljem interniste gastroenterologa. Izazovi na tom putu uključuju preuzimanje odgovornosti i brige za sebe. U pedijatrijskoj skrbi dominira multidisciplinarni pristup u čijem su fokusu roditelji i uz čiji se pristanak sve odvija, dok je u području rada interniste, u glavnom fokusu pacijent i očekuje se od njega da bude neovisan. Da bi tranzicija bila uspješna važno je da je pacijent upoznat sa svojom bolešću i načinom kako se ophodi s njom, da zna režim uzimanja svojih lijekova, da prepozna simptome te čimbenike koji bi mogli provocirati te simptome i dr. (70). Primjer loše provedene

tranzicije pokazala je studija koja je provedena 2009. Rezultati su pokazali da 51% djece primljene na odjel internističke gastroenterologije nije imalo adekvatnu medicinsku dokumentaciju, 55% njih nije raspolagalo znanjem o vlastitoj bolesti,a 69% njih nije bilo upoznato s režimom njihove medikamentozne terapije (71). Zbog svega navedenog se smatra da bi adekvatna edukacija trebala započeti u dobi od 12-14 godina kako bi stekli dovoljno autonomije i pripremili se za izazove koje nosi bolest (70).

4.UČESTALOST I KARAKTERISTIKE EKSTRAINTESTINALNIH MANIFESTACIJA U DJECE S UPALNOM BOLEŠĆU CRIJEVA LIJEČENE U ZAVODU ZA GASTROENTEROLOGIJU, KLINIKE ZA PEDIJATRIJU, KBC REBRO

4.1 Cilj

Budući da su ekstraintestinalne manifestacije kronične upalne bolesti crijeva u djece slabije istražene, cilj je utvrditi njihovu učestalost,vrijeme očitovanja, distribuciju prema dobi i spolu, te povezanost s drugim specifičnim značajkama koje bi mogle pogodovati njihovom razvoju kao što je uhranjenost (BMI), fenotipske karakteristike bolesti te primijenjena terapija.

4.2 Materijali i metode

Podaci su prikupljeni retrospektivno na osnovi elektroničkih podataka BIS-a (Bolničkog informacijskog sustava) u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu. Sagledani podaci prikupljeni su unatrag 6,5 godina od 1. siječnja 2011. do 1.svibnja 2017. godine. U istraživanje su uključeni pacijenti s definiranom dijagnozom Chronove bolesti(CB), ulceroznog(UC) ili nespecifičnog kolitisa (NC). Uključeno je 56 pacijenata s upalnom bolesti crijeva prije 18-te godine. Razrađeni podaci razvrstani s obzirom na dob pacijenta prilikom postavljanja dijagnoze ,spol, postojanje ekstaintestinalnih manifestacija, njihove pojavnosti u odnosu na vrijeme postavljanja dijagnoze (prije, tijekom ili nakon dijagnoze) te vrijeme od pojavnosti prvih simptoma do prve hospitalizacije. Na osnovi tih podataka određena je zastupljenost Crohnove bolesti te nespecifičnog i ulceroznog kolitisa u pojedinim grupama. Što se tiče razdiobe podataka prema dobnoj strukturi, ona uključuje tri gupacije: od 0-5 godine, od 6-11 godine te od 12-18 godine. Na osnovi tjelesne težine i visine izračunati je indeks tjelesne mase (BMI) te određene BMI percentile u ovisnosti o dobi i spolu. Prije svega se pozornost obratila na pojedince sa definiranom BMI percentilom manjom od 5 zbog potrebe za njihovom daljnjom obradom i promptnom intervencijom. Prikupljeni su podaci o vrsti terapije koja je bila potrebna za uvođenje u remisiju i održavanje remisije te fenotipske karakteristike bolesti. Terapija koja je uzeta u obzir prilikom prikupljanja podataka je korištenje: eneteralne prehrane, imunomodulatora, aminosalicitata, kortikosteroida ili biološke terpaije. Fenotip bolesti je okarakteriziran kao proširenost bolesti te u slučaju ulceroznog kolitisa obuhvaća: proktitis, lijevostrani te ekstenzivni kolitis, dok je u pacijenata sa Crohnovom bolešću definiran kao: ileokolična forma, kolon, terminalni ileum, zahvaćenost gornjeg dijela probavnog trakta, perianalna bolest ili stenoza.

4.3. Rezultati

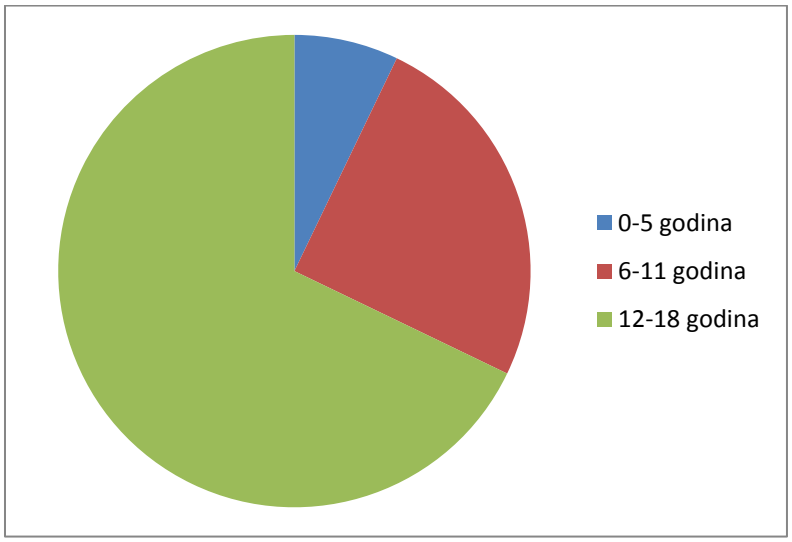
Provedenim retrospektivnim istraživanjem utvrđena je učestalost ekstraintestinalnih manifestacija kronične upalne bolesti crijeva u djece te njihova distribucija i očitovanje ovisno o drugim kliničkim značajkama kao što je spol, dob, dijagnoza bolesti (CB, UC,NC), vrijeme

očitovanja u odnosu na postavljenu dijagnozu (prije, za vrijeme ili nakon) te druge osobitosti kao što je češća zastupljenost u pojedinim fenotipskim odlikama bolesti ili grupi pacijenta ovisno o indeksu tjelesne mase.

Temeljem prikupljenih i analiziranih podataka uključeno je 56 djece s postavljenom dijagnozom kronične upalne bolesti crijeva. Od toga se njih 33 (58,93%) prezentiralo Crohnovom bolešću, 19 (33,93%) ulceroznim kolitism, a njih 4 (7,14%) nespecifičnim kolitisom. Na osnovi prikupljenih podataka u svih pacijenata, srednja vrijednost trajanja simptoma do prve hospitalizacije iznosila je 38 tjedana.

Što se tiče spolne razdiobe 32 su pacijenta bila muškog spola (57,14%), a 24 (42,85%) ženskog. U skupini pacijenata s dijagnozom ulceroznog kolitisa (n=19) većina je ženskog spola (11/19), dok je u pacijenata s dijagnozom Crohnove bolesti (n=33) više dječaka (21/33). U skupini pacijenata s nespecifičnim kolitisom (n=4) troje su bili muškog spola.

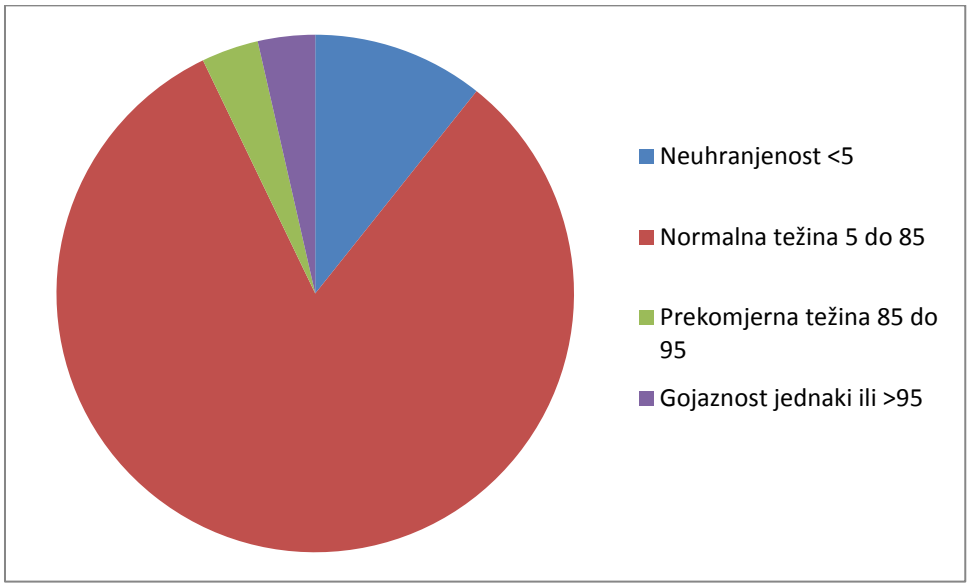
Prema dobi, pacijenti su imali od 3 do 18 godina. Pri čemu je median dobi iznosio 14 godina, jednako kao i mod dobi, a aritmetička sredina dobi imala je vrijednost od 13,14 godine. Upalna bolest crijeva je najčešća u skupini djece od 12 do 18 godina (38/56) dok ih se najmanje javilo u skupini od 0 do 5 godina (4/56) (Slika 1.). Crohnova bolest je učestalija u svim promatranim dobnim skupinama.



Slika 1.Preraspodjela dobne strukture u djece sa kroničnom upalnom bolesti crijeva liječene na Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 1. svibnja 2017. godine

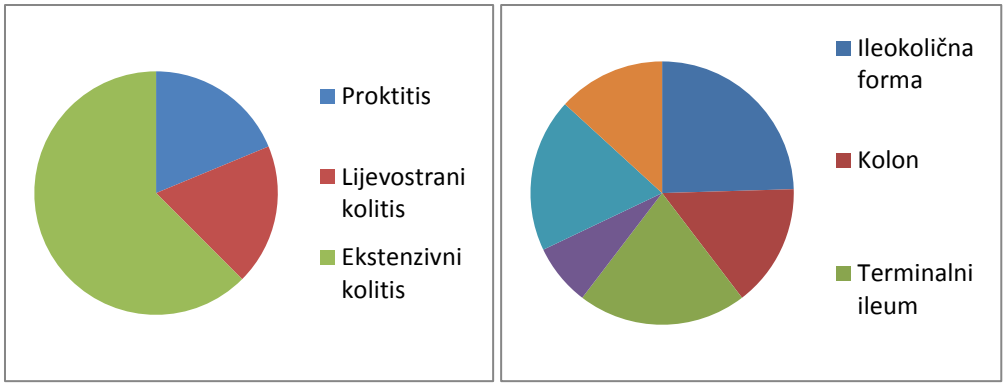
Na osnovi tjelesne težine i visine izračunati je indeks tjelesne mase (BMI) te BMI percentile u ovisnosti o dobi i spolu djeteta. Utvrđeno je da je najviše pacijenata u grupi od 5 do 85 percentile koja ujedno predstavlja i normalnu uhranjenost. U toj grupi bilo je njih 46/56 (82,14%). Najmanji udio

pacijenata je bio u grupi sa BMI manjim od 5 percentila, svega 6/56 pacijenata (10,71%). Navedena grupa predstavlja tešku pothranjenost i pokazuje podjednaku brojčanu zastupljenost pacijenata s dijagnozom Chronove bolesti i ulceroznog kolitisa. Dvoje pacijenata (3,57%) su se prezentirali kao pretili, a dvoje (3,57%) prekomjernom tjelesnom težinom. Što se tiče distribucije pacijenata sa ekstraintestinalnim manifestacijama, najviše ih je bilo u grupi sa normalnom težinom od 5 do 85 percentile(14/20, 70%).



Slika 2. Prikaz BMI percentila u djece sa postavljenom dijagnozom kronične upalne bolesti crijeva na Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 1. svibnja 2017. godine

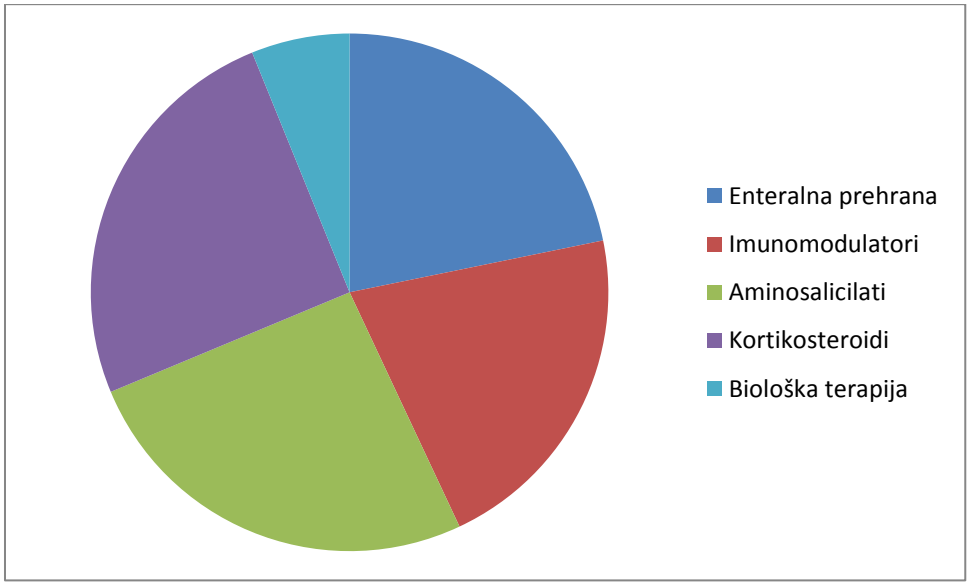
Slika 3. predstavlja udjele pacijenata prema fenotipskim obilježjima upalne bolesti crijeva. U udjelu pacijenata s ulceroznim kolitisom bolest se najčešće očitovala ekstenzivnim kolitisom u njih 10/19 (52,63%), dok je kod Crohnove bolesti prednjačila ileokolična forma u njih 13 (39,39%). U 10 pacijenata zabilježena je perianalna bolest u obliku apscesa i fistula. Što se tiče korelacije ekstraintestinalnih manifestacija i proširenja bolesti, u ulceroznom kolitisu najviše su bile vezane uz ekstenzivni kolitis, dok su u Chronovoj bolesti povezane uz zahvaćenost terminalnog ileuma.



ULCEROZNI KOLITIS **CROHNOVA BOLEST**

Slika 3.Udio pacijenata prema fenotipskim obilježjima upalnih bolesti crijeva zbrinutih na Klinici za pedijatriju KBC-a Rebro u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 1. svibnja 2017. godine

Što se tiče primijenjene terapije za indukciju i održavanje remisije u pacijenata s upalnim bolestima crijeva, prednjače aminosalicilati koje je tijekom zbrinjavanja na Klinici za pedijatriju KBC-a Rebro u razdoblju od 2011. do 2017. koristilo 82,14% pacijenata. Drugi po učestalosti su kortikosteroidi s udjelom od 80,35% , treća je enteralna prehrana sa 70%, četvrti su po svom udjelu od 67,86% imunomodulatori, a tek njih 19,64% koristi biološku terapiju. Biološka terapija koja poprima značaj u slučaju refraktornosti na klasičnu terapiju prednjačila je u pacijenata s dijagnozom Crohnove bolesti gdje je korištena u njih 8/11 (72,72%).



Slika 4.Udio pacijenata sa kroničnom upalnom bolešću crijeva prema korištenju terapije za održavanje remisije bolesti na Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 1. svibnja 2017. godine

Kao što je navedeno u Tablici 2. od ukupnog broja pacijenta (n=56) njih 20 (35,71%) se prezentiralo ekstraintestinalnim manifestacijama. Međutim utvrđeno je postojanje 27 različitih entiteta, jer se 5 pacijenata očitavalo s više od jedne ekstraintestinalne manifestacije. Prema tome, na promatranom uzorku od 56 djece otprilike se svako treće dijete prezentiralo barem jednom ekstraintestinalnom manifestacijom. Najučestalija ekstraintestinalna manifestacija je artritis koji se javio u 9/56 slučajeva (3 slučajeva je bio aksijalni i 6 periferni artritis) (16, 071%) te aftozni stomatitis koji se javio u 5/56 slučajeva (8,92%). Od ostalih ekstraintestinalnih manifestacija zabilježen je nodozni eritem u 3/56 djece (5,36%), autoimunosni sklerozirajući kolangitis u 3 /56 djece (5,36%), pankreatitis u 3/56 djece (5,36%) te po jedan slučaj (1,79%) primarnog sklerozirajućeg kolangitisa, episkleritisa, nefrolitijaze te pankreatitisa. Kao što prikazuje Tablica 2. ekstraintestinalne manifestacije su nađene u 6/56 djece (10,71%) prilikom postavljanja dijagnoze kronične upalne bolesti crijeva, 16/56 (28,57%) djece se prezentiralo simptomima ekstraintestinalnih manifestacija prije postavljanja dijagnoze, dok se njih 5/56 (8,93%) prezentiralo nakon postavljanja dijagnoze. Najveća učestalost ekstraintestinalnih manifestacija je zabilježena u muškoj populaciji s dominacijom od 85,19% (23/27), dok su se one javile u samo 14,81% pacijentica (4/27). Osim što su češće u muškog spola, ekstraintestinalne manifestacije su učestalije u Crohnovoj bolesti [15/27 (55,55%)] u odnosu na ulcerozni kolitis [10/27 (37,03%)] i nespecifični kolitis [2/27 (7,40%)]. Median dobi javljanja ekstraintestinalnih manifestacija je 13 godina, a mod dobi pri pojavnosti ekstraintestinalne manifestacije je 16 godina.

Tablica 2. Učestalost ekstraintestinalnih manifestacija u djece te njihove osobitosti s obzirom na spol, dob, dijagnozu bolesti te vrijeme očitovanja u Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb (2011.-2017.)

Ekstraintestinalna manifestacija	n	Žensko	Muško	UC	CB	NC	Prije dijagnoze	Tijekon dijagnoze	Nakon dijagnoze
Artritis	9	3	6	3	4	2	5	2	2
Nodozni eritem	3	1	2	-	3	-	2	1	-
Autoimunosni sklerozirajući kolangitis	3	-	3	3	-	-	3	-	-
Primarni sklerozirajući kolangitis	1	-	1	1	-	-	1	-	-
Episkleritis	1	-	1	-	1	-	1	-	-
Pankreatitis	3	-	3	1	2	-	-	2	1
Nefrolitijaza	1	-	1	1	-	-	-	-	1
Aftozni stomatiti	5	-	5	1	4	-	3	1	1
Psorijaza	1	-	1	-	1	-	1	-	-

4.4 Rasprava

Analizom podataka na Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 1. svibnja 2017. liječeno je 56 pacijenata s dijagnozom kronične upalne bolesti crijeva. Naposljetku se njih 20/56 (35,71%) prezentiralo ekstraintestinalnim manifestacijama. Udio od 35% koliko je nađeno prema sakupljenim podacima ide u prilog dosadašnjim istraživanjima koja navode da će se 35% pacijenata tijekom života prezentirati barem jednom ekstraintestinalnom manifestacijom (2). Na temelju dosadašnjih saznanja one se očituju u trećini pacijenta s ekstraintestinalnim manifestacijama što odgovara rezultatima dobivenim ovim radom (34). Na osnovi dobivenih podataka utvrđeno je da je najučestalija ekstraintestinalna komplikacija artritis koji se javio u 9/56 slučajeva (3 slučajeva je bio aksijalni i 6 periferni artritis) (16, 071%) te aftozni stomatitis koji se javio u 5/56 slučajeva (8,92%). Od ostalih ekstraintestinalnih manifestacija zabilježen je nodozni eritem u 3/56 djece (5,36%), autoimunosni sklerozirajući kolangitis u 3 /56 djece (5,36%), pankreatitis u 3/56 djece (5,36%) te po jedan slučaj (1,79%) primarnog sklerozirajućeg kolangitisa, episkleritisa, nefrolitijaze te psorijaze. Slični rezultati dobiveni su dvadesetogodišnjim istraživanjem (1995.-2014.) provedenim u Kini na 645 (517 s UC i 128 s CB) pacijenata s dijagnozom kronične upalne bolesti crijeva. Rezultati su pokazali da se najviše pacijenata očitavalo artritisom (periferni artritis) i to njih 60 (9,3%) te mukokutanim manifestacijama (aftozni stomatitis) njih 51 (7,9%) (34). U navedenoj studiji također se veći udio pacijenata s ekstraintestinalnim manifestacijama očitovao u populaciji s dijagnozom Crohnove bolesti kao i u ovom radu gdje je nađena pozitivna korelacija između Crohnove bolesti i pojavnosti ekstraintestinalnih manifestacija s udjelom od 55,55% (15/27). Drugo istraživanje koje ide u prilog rezultatima ovog rada o učestalosti ekstraintestinalnih manifestacija u pedijatrijskoj populaciji provedeno je u Americi u razdoblju od 2000. do 2003. godine na 1649 pacijenata (1007 s CB, 471 s UC). U rezultatima je po učestalosti prednjačio artritis (26%) te aftozni stomatitis (21%) (72). Osim toga zamijećeno je učestalije javljanje ekstraintestinalnih manifestacija u starije djece, u odnosu na mlađu kao i u rezultatima ovog rada gdje je median dobi javljanja ekstraintestinalne manifestacije iznosio 13 godina, a mod dobi 16 godina. Iako većina studija govori o većoj učestalosti ekstraintestinalnih manifestacija vezano za ženski spol, Isene i sur. (73) nisu našli razliku u učestalosti prema spolu. S druge strane, u ovom radu nađena je očita dominacija ekstraintestinalnih manifestacija u muškoj populaciji sa zastupljenošću od 85,19% (23/27). Temeljem analize drugih studija pokazalo se da određene ekstraintestinalne manifestacije kao što je aftozni stomatitis, nodozni eritem te artritis pokazuju tendenciju učestalijeg javljanja uz Crohnovu bolest (74). Isti obrazac nađen je i analizom podataka u ovom radu gdje su također artritis (4/7), nodozni eritem (3) te aftozni stomatitis (4/5) učestaliji u pacijenata s Crohnovom bolešću. Osim toga, druge studije su pokazale da se ekstraintestinalne manifestacije ne moraju javiti paralelno s aktivnošću upalne bolesti crijeva, već mogu njoj prethoditi ili se javiti mnogo godina nakon postavljanja dijagnoze (74). Sukladno tome pokazalo se u većini slučajeva da će jetrene bolesti, aftozni stomatitis te artritis prethoditi bilo kakvim

gastrointestinalnim manifestacijama. Isto očitovanje zabilježeno je i u ovome radu gdje artritis, aftozni stomatitis, primarni sklerozirajući kolangitis te autoimunosni sklerozirajući kolangitis prethode dijagnozi kronične upalne bolesti crijeva. U širem smislu, u ekstraintestinalnu manifestaciju ubrajamo i poremećaj tjelesnog razvoja Ukoliko dijete sa upalnom bolešću crijeva ima uredne laboratorijske parametre i nema evidentnih znakova aktivne gastrointestinalne bolesti, ali ne raste i pothranjeno je, tada ne možemo reći da je bolest u remisiji. Na osnovi podataka o stanju uhranjenosti, u ovome je radu nađena najveća učestalost bolesti u pacijenata u grupi s BMI od 5 do 85 percentile, koja ujedno predstavlja i normalnu uhranjenost. U toj grupi bilo je njih 46/56 (82,14%). Najmanji udio pacijenata je bio u grupi sa BMI manjim od 5 percentila, svega 6/56 pacijenata (10,71%) što upućuje na tešku pothranjenost. Ti su pacijenti bili podjednako brojčano zastupljeni s dijagnozom Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Što se tiče fenotipskog očitovanja kronične upalne bolesti crijeva, analizom podataka dobiveno je da se u udjelu pacijenata s ulceroznim kolitisom bolest najčešće očitovala ekstenzivnim kolitisom u njih 10/19 (52,63%), dok je kod Crohnove bolesti prednjačila ileokolična forma u njih 13 (39,39%). Navedena zapažanja sukladna su istraživanju provedenom na 60 djece s UC gdje ih se najviše prezentiralo ekstenzivnim kolitisom (90 %) (75). S druge strane, očita dominacija ileokolične forme među pacijentima s CB nađena je u istraživanju provedenom u Riyadhu, gdje se ona javila u 78% pacijenata (76).

5. ZAKLJUČAK

Kroničnim upalnim bolestima crijeva u djece svojstven je teži i proširenij tijek bolesti s negativnim utjecajem na rast i razvoj. Ukoliko se jave zajedno s ekstraintestinalnim manifestacijama, povećavaju mortalitet u te djece. Važno je naglasiti da ekstraintestinalne manifestacije ne moraju korelirati dosljedno sa stupnjem intestinalne upale te mogu prethoditi dijagnozi kronične upalne bolesti crijeva ili se javiti godinama kasnije. Ekstraintestinalne manifestacije koje prethode dijagnozi kronične upalne bolesti crijeva, mogu pobuditi sumnju na nju zbog čega ih je važno poznavati i u tom pogledu rano prepoznati. Budući da se ekstraintestinalne manifestacije javljaju u gotovo svakog trećeg dijeteta s upalnim bolestima crijeva, važno je prilikom svakog dijagnostičkog postupka uzeti u obzir i njihovo postojanje. Prije svega, poznavanje najučestalijih ekstraintestinalnih manifestacija te njihovih karakteristika, trebalo bi biti u domeni liječnika gastroenterologa, ali i liječnika primarne zaštite kako bi se mogao predvidjeti tijek bolesti te adekvatno reagirati. Upalne bolesti crijeva u djece zahtjevaju dugoročno praćenje od strane liječnika i cijele obitelji kako bi se na vrijeme prepoznao relaps bolesti i moglo promptno reagirati zbog mogućih posljedica na psiho-fizički razvoj djeteta. Usmjeravanje dijagnostike upalne bolesti crijeva prema otkrivanju ekstraintestinalnih manifestacija može nedvojbeno pridonijeti kvalitetnijem liječenju i boljoj prognozi bolesti.

6.ZAHVALA

Zahvaljujem doc. dr. sc. Ireni Senečić-Čali koja mi je omogućila izradu ovog rada, pomogla svojim savjetima i stručnim vodstvom, pružajući mi podršku te bila spremna odgovoriti na svako moje pitanje ili nedoumicu.

7. LITERATURA:

1. Vinter-Repalust N. Kronične upalne bolesti crijeva- specifični aspekti skrbi obiteljskog liječnika. Acta Med Croatica.2015;69:395-399

2. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence:special considerations. Gastroenterol Clin N Am.2003;32:967–995.

3. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž,Vucelić B. Interna medicina:Upalne bolesti crijeva.Zagreb:Naklada Ljevak;2008.Str.794-804.

4.Ivković L, Hojsak I, Trbojević T, Kolaček S. Uloga nacionalnog registra u zbrinjavanju djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva.Paediatr Croat. 2015;59:173-80.

5. Mardešić D, Barić I, Batinić D, Beck-Dvoržak M, Boranić M, Dekaris D, i sur. Pedijatrija:Kronične upalne bolesti crijeva-Chronova bolest i ulcerozni kolitis.7. izd. Zagreb:Školska knjiga; 2003. Str. 856-860.

6.Law S., LI KK. Age-related differences in the clinical course of Crohn's disease in an asian population: A retrospective cohort review. Indian Pediatr. 2013 Dec;50(12):1148-52.

7.Brinar M. Uloga alelnih varijanata MDR1 gena u patogenezi upalnih bolesti crijeva i odgovoru na liječenje glukokortikoidima [disertacija]Zagreb: Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički bolnički centar Zagreb;2011.

8. Lee WS, Ng RT. Variable outcome in infantile-onset inflammatory bowel disease in an Asian cohort. World J Gastroenterol. 2016 Dec 28;22(48):10653-10662. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10653.

9. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2015 Aug; 21(8): 1982–1992.

10. Mikhailov TA, Furner SE. Breastfeeding and genetic factors in the etiology of inflammatory bowel disease in children. World J Gastroenterol. 2009 Jan 21;15(3):270-9.

11. Vasilyeva E, Abdulkhakov S, Cherepnev G, Martynova E,Mayanskaya I, Valeeva A, i sur.Serum Cytokine Profiles in Children with Crohn's Disease.Mediators of Inflammation, vol. 2016, Article ID 7420127, 8 pages, 2016. doi:10.1155/2016/7420127

12. Crohn's & Colitis UK: National Association for Colitis and Crohn's Disease.Tests and investigation for IBD [Internet] UK.1979[Pristupljeno 15.3.2017.].Dostupno na: www.crohnsandcolitis.org.uk

13. Hojsak I, Mišak Z, Kolače S. Hrvatsko udruženje za ulcerozni kolitis i Chronovu bolest. Kronične upalne bolesti crijeva u djece[Internet] Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu.Klinika za dječje bolesti Zagreb[pristupljeno 15.3.2017.].Dostupno na: http://www.kdb.hr/wp-content/uploads/2016/09/06_kronicne_upalne_bolesti_crijeva_u_djece.pdf

14. Kolaček S. Primjena biološke terapije u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva. Acta Med Croatica. 2013;67:89-92.

15. Mamula P, Markowitz JE ,Baldassano RN. Pediatric inflammatory bowel disease: Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease.2.izd. Philadelphia,USA: Springer; 2013. Str. 87-94.

16. Dekanić K B, Crnčević-Orlić Ž, Peršić M. Osteoporoza u djece s upalnim bolestima crijeva. Medicina fluminensis. 2013;49:4-11.

17. Horton DB, Sherry DD, Baldassano RN, Weiss PF. Enthesitis is an Extraintestinal Manifestation of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Ann Paediatr Rheumatol.2012;1(4): doi: 10.5455/apr.102920121510

18. Vasovic M, Gajovic N, Brajkovic D, Jovanovic M, Zdravkovaic N, Kanjevac T. The relationship between the immune system and oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review.Cent Eur J Immunol. 2016; 41(3): 302–310. doi: 10.5114/ceji.2016.63131

19. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. World J Gastroenterol. 2013 Dec 14; 19(46): 8571–8579. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8571

20. Par M, Medojević D, Brailo V.Oralne manifestacije gastrointestinalnih bolesti.Sonda.[Internet] 2009 [pristupljeno 15.3.2017.] Dostupno na: http://sonda.sfzg.hr/wp-content/uploads/2015/04/Par-M.-et-al.-Oralne-manifestacije-gastrointestinalnih-bolesti.pdf

21. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. Medicine (Baltimore). 1976;55(5):401.

22. AG Gravina, A Federico, E Ruocco, A Lo Schiavo, F Romano, A Miranda, i sur. Crohn's disease and skin. United European Gastroenterol J. 2016 Apr; 4(2): 165–171.doi: 10.1177/2050640615597835

23. Huang BL, Chandra S, Quan Shih D. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Front Physiol. 2012; 3:13.

24.Basta-Juzbašić A, Bradamante M, Bukvić- Mokos Z, Čeović R, Dobrić I, Husar K, i sur. Dermatovenerologija:Erythema nodosum.Zagreb:Medicinska naklada;2014.Str.173-176.

25. Garty BZ, Poznanski O. Erythema nodosum in Israeli children. Isr Med Assoc J. 2000 Feb;2(2):145-6.

26. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L, i sur. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. Medicine (Baltimore). 2008;87(5):281.

27. Arivarasan K, Bhardwaj V, Sud S, Sachdeva S, Singh Puri A. Biologics for the treatment of pyoderma gangrenosum in ulcerative colitis. Intestinal Research 2016;14(4): 365-368.

28. Kujundžić M, Prka L.Uloga biološke terapije u liječenju ekstraintestinalnih manifestacija i komplikacija upalnih bolesti crijeva. Acta Med Croatica.2013; 67: 195-201.

29. Lee FI, Bellary SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. Am J Gastroenterol. 1990;85(8):962.

30. Egeberg A, Mallbris L,Warren RB, Bachelez Z, Gislason GH, Hansen RP, i sur. British Journal Of Dermatology: Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study.[Internet] 3. Izd. British Association of Dermatologists; September 2016. Str.487–492. [pristupljeno 20.3.2017.] Dostupno na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.14528/abstract;jsessionid=2D9F49331DD29F076A55D7B10F5E5851.f02t02

31. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Muri Boberg K, i sur. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis.2016; 10 (3): 239-254.

32. Mady R, Grover W, Butrus S. Ocular Complications of Inflammatory Bowel Disease. ScientificWorldJournal. 2015; vol.2015, Article ID 438402, 5 str. doi:10.1155/2015/438402

33. Petrelli EA, McKinley M, Troncale FJ. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. Ann Ophthalmol. 1982;14(4):356.

34. Ying-Chao L, Wei-Zhi L, Chang-Rui W, Feng Y, Ren L, Mi C, i sur. Prevalence and characteristics of ophthalmological extra-intestinal manifestations in Chinese patients with inflammatory bowel disease. Int J Ophthalmol. 2016; 9(10): 1476–1479.

35. Mamula P, Markowitz JE ,Baldassano RN. Pediatric inflammatory bowel disease: Liver disease in pediatric inflammatory bowel disease.2.izd. Philadelphia,USA: Springer; 2013. Str. 95-107.

36.Yamamoto-Furusho JK, Sanchez-Osorio M, Uribe M. Prevalence and factors associated with the presence of abnormal function liver test in patients with ulcerative colitis.Ann Hepatol.2010;9:397-401.

37.Gisbert JP, Luna M, Gonzalez – Lama Y, Pousa ID, Velasco M, Moreno-Otero R, i sur. Liver injury in inflammatory bowel disease: long term follow – up study of 786 patients. Inflamm. Bowel Dis.2007;13:1106- 14.

38. Nemeth A, Ejderhamn J, Glaumann H, Strandvik B. Liver damage in juvenile inflammatory bowel disease.Liver.1990;10:239-48.

39.Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B,i sur. Dignosis and management of primary sclerosing cholangitis.Hepatology.2010;51:660-78.

40. Bjarnason I, Hayee B, Pavlidis P, Kvasnovsky C, Scalori A, Sisson G, i sur. Contrasting Pattern of Chronic Inflammatory Bowel Disease in Primary and Autoimmune Sclerosing Cholangitis. EBioMedicine. 2015 Sep 2;2(10):1523-7.

41.Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS.The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population - based analysis. AmJ Gastroenterol. 2007;102:1042-9.

42.Dotson J, Hyams J, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity.J Pediatr Gastroenterol Nutr.2010.;51:140-5.

43. Mieli – Vergagni G, Vergagni D. Unique features of primary sclerosing cholangitis in children. Curr Opin Gastroenterol.2010;26:265-8.

44.Miloh T, Arnon R, Schneider B, Suchy F, Kerkar N. A retrospective single - center review of primary sclerosing cholangitis in children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:239-45.

45.Schwarze C, Terjung B, Lilienweiss P, Beuers U, Herzog V, Sauerbruch T, i sur. IgA class antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis. Clin Exp Immunol.2013;133:238-9.

46.Kerkar N, Miloh T. Sclerosing cholangitis: pediatric perspective. Curr Gastroenterol Rep.2010.;12:195-202.

47.Angulo P, Peter JB, Gershwin ME,DeSotel CK, Shoenfeld Y, Ahmed AE, i sur.Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. J Hepatol. 2000;32:182-7.

48.Broome U, Glaumann H, Hellers G, Nilsson B, Sorstad J, Hultcrantz R. Liver disease in ulcerative colitis: an epidemiological and follow up study int he country of Stockholm.Gut.1994;35:84-9.

49.Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D. Diagnosis and managment of autoimmune hepatitis.Hepatology.2015;51:2193-213.

50.Mieli-Vergagni G, Vergagni D. Autoimmune hepatitis in children. Clin Liver Dis.2002;6:623-34.

51.Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB,Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, i sur. International Autoimmune Hepatitis Group Report:review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J. Hepatol.1999;31:929-38.

52.Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, i sur. Autoimmune hepatitis/ sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16 – year prospective study.Hepatology.2001;33: 544-53.

53.Jose F, Garnett E,Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, i sur.Development of exstraintestinal manifestations in pediatric patients with inlammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis.2009;15:63-8.

54. Andersson H, Bosaeus I, Fasth S, Hellberg R, Hulten L. Cholelithiasis and urolithiasis in Crohn's disease. Scand J Gastroenterol. 1987;22(2):253–256.

55. Bismara Cury D, Moss AC, Nestor Schor N. Nephrolithiasis in patients with inflammatory bowel disease in the community. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2013; 6: 139–142.

56. Antonini F, Pezzilli R, Angelelli L, Macarri G. Pancreatic disorders in inflammatory bowel disease.World J Gastrointest Pathophysiol. 2016 Aug 15; 7(3): 276–282.

57. Stawarski A, Iwańczak F. Incidence of acute pancreatitis in children with inflammatory bowel disease. Pol Merkur Lekarski.2004;17:33–36.

58. Ray P, Van Arsdall MR. Elevated Lipase during Initial Presentation of Ulcerative Colitis in a Pediatric Patient: Do We Check for It. Case Rep Gastroenterol. 2016 Sep-Dec; 10(3): 568–573.

59. Moolsintong P, Loftus EV, Chari ST, Egan LJ, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Acute pancreatitis in patients with Crohn's disease: clinical features and outcomes. Inflamm Bowel Dis. 2005;11:1080–1084.

60. Teich N, Mohl W, Bokemeyer B, Bündgens B, Büning J, Miehlke S,i sur.Azathioprine-induced Acute Pancreatitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases--A Prospective Study on Incidence and Severity. J Crohns Colitis. 2016;10:61–68.

61. Xiao-Qing J, Wang LX, Lu DG. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease.World J Gastroenterol. 2014 Oct 7; 20(37): 13501–13511.

62. Tunc B, Filik L, Bilgic F, Arda K, Ulker A. Pulmonary function tests, high-resolution computed tomography findings and inflammatory bowel disease. Acta Gastroenterol Belg. 2006;69(3):255.

63. Mahadeva R, Walsh G, Flower CD, Shneerson JM. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. Eur Respir J. 2000;15(1):41.

64. Eaton TE, Lambie N, Wells AU. Bronchiectasis following colectomy for Crohn's disease. Thorax. 1998;53:529–531.

65. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, i sur.Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? Gut. 2004;53:542–548.

66. Singh D, Cole JC, Cali RL, Finical EJ, Proctor DD. Colobronchial fistula: an unusual complication of Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 1994;89:2250–2252.

67. Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease.Inflamm Bowel Dis. 2003;9(2):104.

68. Zimmerman LA, Srinath AI, Goyal A, Bousvaros A, Ducharme P, Szigethy E, i sur. The overlap of functional abdominal pain in pediatric Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(4):826.

69. Szigethy E, Levy-Warren A, Whitton S, Bousvaros A, Gauvreau K, Leichtner AM, i sur. Depressive symptoms and inflammatory bowel disease in children and adolescents: a cross-sectional study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;39(4):395.

70.Blum RW, Garell D, Hodgman CH. Transition from child-centered to adult health- care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper oft he Society for Adolescent medicine.J Adolesc Health.1993;14:570-6.

71.Hait EJ, Barendse RM, Arnold JH.Transition of adolescents with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care: a survey of adult gastroenterologists. J. Pediatr Gastroenterol Nutr.2009;48:61-5.

72.Heyman M. B. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2009 January;15(1):63-68.

73. Isene R, Bernklev T, Høie O, Munkholm P,Tsianos E, Stockbrügger, i sur.Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. Scand J Gastroenterol 2015;50:300–5.

74. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, i sur. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(1):63.

75. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G.,Khan F. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in wisconsin: a statewide population-based study. The Journal of Pediatrics:Elsevier; October 2003.

76. Al-Ghamdi AS, Al-Mofleh IA, Al-Rashed RS ,Saleh Al-Amri M, Abdulrahman MA, Isnani AC, i sur. Epidemiology and outcome of Crohn's disease in a teaching hospital in Riyadh. World J Gastroenterol 2004*;* 10*:* 1341–4.

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 23. lipnja 1992. u Varaždinu gdje sam završila osnovnu školu te Prvu gimnaziju Varaždin s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2011. godine, od tada sam redovita studentica.

Služim se odlično engleskim i njemačkim jezikom i pismom. U posljednje tri godine u školi stranih jezika dodatno učim njemački jezik.

U 9. mjesecu 2016. godine imala sam priliku odraditi kliničku praksu u tajanju od mjesec dana na odjelu pedijatrije u bolnici St-Antonius-Hospitals u Kleveu koja je nastavna baza Sveučilišta Düsseldorf.

Poznajem dobro rad u programskom paketu MS Office (Word, Excell i Power Point).

9. PRILOG

Tablica 3.a. Prikaz najčešćih ekstraintestinalnih manifestacija u djece i njihova obilježja

Ekstraintestinalna manifestacija	Dijagnoza (UC ili CB)	Ne prati aktivnost intestinalne bolesti	Prati aktivnost intestinalne bolesti	Obilježje
Aksijalni artritis (ankilozantni spondilitis, sakroileitis)	UC	+	-	Bol lumbosakralne regije, mišićni spazam, ankiloza zglobova
Periferni artritis (Koljeno, rameni zglob, lakatni zglob…)	CB	-	+	Eritem, edem, ograničena pokretljivost
Osteoporoza	CB i UC	+	+	Osteodenzitometrija -> Z vrijednost < -2,5 SD
Aftozni stomatitis	CB	Pojava prije intestinalne manifestacije	-	Aftozne lezije na bukalnoj, labijalnoj sluznici, jeziku i orofarinksu uz pečenje
Orofacijalna granulomatoza	CB	+	+	Edem usana i donje polovice lica sa oralnim ulceracijama i gingivitisom
Pyostomatitis vegetans	UC	+	+	Pustule na eritematoznoj podlozi sa ulceracijama na bukalnoj i labijalnoj sluznici
Nodozni eritem	CB	-	+	Eritematozni, topli, bolni čvorići na ekstenzornim stranama potkoljenice
Gangrenozna pioderma	UC	+	-	Bolni ulcerirani čvor na potkoljenici
Sweetov sindrom	UC I CB	-	+	Erupcija bolnih eritematoznih lezija na licu i udovima
Psorijaza	CB i UC	+	+	Eritematopapulozna žarišta prekrivena svijetlo-bijelim ljuskama

Tablica 3.b. Prikaz najčešćih ekstraintestinalnih manifestacija u djece i njihova obilježja

Ekstraintestinalna manifestacija	Dijagnoza (UC ili CB)	Ne prati aktivnost intestinalne bolesti	Prati aktivnost intestinalne bolesti	Obilježje
Episkleritis	CB i UC	-	+	Crvenilo i pečenje očiju bez ispada vida
Keratopatija	CB i UC	+	+	Bol, iritacija oka sa osjećajem stranog tijela, smetnje vida
Skleritis	CB i UC	+	+	Tupa, konstantna bol oka, glavobolja, epifora, fotofobija,eritem oka,smetnje vida
Uveitis	CB i UC	+	-	Bol oka, smetnje vida, fotofobija, glavobolja ili asimptomatski
Abnormalni jetreni laboratorijski parametri	UC	+	+	Povišeni jetreni enzimi
Primarni sklerozirajući kolangitis	CB i UC	Pojava prije intestinalne manifestacije	-	Hepatomegalija, splenomegalija, žutica, pruritus, bol u abdomenu
Autoimunosni hepatitis	CB i UC	Pojava prije intestinalne manifestacije	-	Umor, bol u abdomenu, žutica, pruritus, hepatitis
Kolelitijaza	CB i UC	+	+	Bol pod desnim rebrenim lukom
Nefrolitijaza	CB i UC	+	+	Grčeviti bolovi u slabinama sa širenjem u donji dio trbuha, vrućica, povraćanje
Pankreatitis	CB i UC	+	+	Vrućica, povraćanje, pojasasti bolovi u trbuhu, steatoreja, intolerancija glukoze
Bronhiektazija	UC	+	+	Kašalj i purulentni sputum
Obliterirajući bronhiolitis sa organiziranom pneumonijom	CB i UC	+	+	Temperatura, bolovi u prsištu, kašalj i dispneja
Plućna embolija	CB i UC	-	+	Bol u prsištu, dispneja, tahikardija, tahipneja