

A gyulladásoos bélbetegségek extraintestinalis manifesztációi

Lakatos László

A gyulladásoos bélbetegségek szisztémás kórképek; a klinikum előterében általában a béltünetek állnak, de a lefolyás során számos intestinalis és extraintestinalis szövödmény fellépésével kell számolni. A szisztémás manifesztációk további jelentős morbiditást jelenthetnek, és kedvezőtlen hatásúak az életminőségre. A szisztémás tünetek egy része valószínűleg a közös patomechanizmussal függ össze; egyes tünetek a bélbetegség következtében kialakult táplálkozási hiány, anyagcsere- és endokrin zavar következményei, más tünetek a lokális gyulladás környezetében kialakuló ártalmakkal, valamint a kezelés mellékhatásaival hozhatók kapcsolatba. A patomechanizmusban elsősorban genetikai és immunológiai tényezők szerepét támasztják alá az ismert adatok. Komolyabb extraintestinalis tünet a betegek mintegy 20-25%-ánál alakul ki, Crohn-betegségben gyakrabban, mint colitis ulcerosában. A legfontosabb szisztémás megjelenési formák: perifériás és axialis arthritis, osteoporosis, uveitis, erythema nodosum, pyoderma gangraenosum, primer szklerotizáló cholangitis, nem alkoholos steatohepatitis, anaemia, thromboembolia, vesekő, húgyúti szövödmény. Az eredményes diagnosztikához és kezeléshez az érintett társszakmák bevonása szükséges. A gyulladásoos bélbetegségben szenvedő betegek gondozása során figyelni kell az extraintestinalis manifesztációkra is.

gyulladásoos bélbetegségek, colitis ulcerosa, Crohn-betegség, extraintestinalis manifesztációk

EXTRAIESTINAL MANIFESTATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Inflammatory bowel diseases (IBD) are systemic disorders. Bowel symptoms are the predominant manifestations, however during the course of the disease a lot of intestinal and extraintestinal complications may occur. Systemic complications are responsible for substantial co-morbidity and they have negative influence on the quality of life. A part of the extraintestinal symptoms seem to have common pathogenetic background with IBD, while others are the consequences of subsequent metabolic and endocrine abnormalities or may relate to local complications and adverse effects of treatment. Growing evidence is available on the role of genetic and immunologic factors in the pathogenesis of extraintestinal manifestations. Most important systemic complications are: peripheral and axial arthritides, osteoporosis, uveitis, erythema nodosum, pyoderma gangraenosum, primary sclerosing cholangitis, non-alcoholic steatohepatitis, different types of anaemia, thromboembolism, kidney stones and urinary complications. Cooperation with the specialists is very important in the diagnosis and treatment of these complications. During follow-up of IBD patients special attention is needed to monitor possible extraintestinal manifestations.

inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn-disease, extraintestinal manifestations

dr. Lakatos László (levelezési cím/correspondent): Csolnoky Ferenc Kórház, I. Belgyógyászat, Gasztroenterológia/Csolnoky Ferenc Hospital, 1st Department of Internal Medicine, Div. of Gastroenterology; H-8200 Veszprém, Kórház u. 1. E-mail: lakatosvmkgastro@hotmail.com

Érkezett: 2003. március 4. Elfogadva: 2003. április 2.

A gyulladásoos bélbetegségek (IBD) – a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség – szisztémás kórképek. A klinikai kép előterében általában a béltünetek állnak, azonban a betegség lefolyása során több – intestinalis és extraintestinalis – szövödmény fellépésével is számolni kell. Ez utóbbiak általában a béltünetek kezdete után jelentkeznek, ám azokat akár meg is előzhetik; előfordul, hogy az extraintestinalis tünetek komolyabb problémát jelentenek, mint az alapbetegség. Az extraintestinalis tünetek jelentőségét többek között az adja, hogy további, komoly morbiditást okozhatnak, ugyanakkor közelebb vihetnek a betegség feltételezett (immun)patogenezisének megismeréséhez.

tást okozhatnak, ugyanakkor közelebb vihetnek a betegség feltételezett (immun)patogenezisének megismeréséhez.

Az extraintestinalis tünetek patomechanizmusa

Bár a gyulladásoos bélbetegségek *etiopatogenezisééről* nagyon sok ismeret áll rendelkezésünkre, a pontos mechanizmus még nem tisztázott. Genetikailag fogékony

egyénekben a mucosalis barrier funkciózavara és bizonyos környezeti, elsősorban luminaris antigénekre (étrendi? bélbaktérium-alkotórész?) adott diszregulált immunválasz következtében tartós, immunmediált gyulladás alakul ki. Az immunválasz bizonyos lokális tünetek mellett szisztémás választ is jelent, ezért is érthető a szisztémás tünetek jelenléte. Intenzív kutatás tárgya a gyulladással járó bélbetegségek *genetikai háttere*. A hasonló súlyosságú és megjelenésű gyulladással járó bélbetegségben szenvedő betegek csupán kisebb részében alakul ki extraintestinalis tünet, ez genetikai tényezők, úgynevezett *host faktorok* szerepére utal. Azoknál a betegeknél fordul elő extraintestinalis tünet gyakrabban, akiknek a családjában is előfordul gyulladással járó bélbetegség (1, 2).

A legtöbbet vizsgált kandidáns gének az immunválasz regulációjával kapcsolatos MHC-HLA komplexbe tartoznak. Colitis ulcerosában, illetve Crohn-betegség esetén különböző HLA-allélek gyakoribb, illetve ritkább előfordulásáról számoltak be; ez hajlamosító, illetve védőszerepként is értelmezhető. Bizonyos gének a betegség fenotípusát befolyásolják. Összefüggést mutattak ki a perifériás arthritis 1. típusa és a HLA-B*27, -B*35, és a -DR103 (3), valamint a 2. típus és a HLA-B*44 között (4). Egyre többet tudunk a szemészeti, ízületi és bőrszövődmények genetikai kapcsolatairól is (5).

A gyulladással járó bélbetegségek és az extraintestinalis tünetek patomechanizmusában régóta kutatják az *autoimmunitás* szerepét. Egyelőre bizonytalan a colon ellen kimutatott antitestek, illetve a tropomiozin-családba tartozó autoantitestek szerepe. A perinuclearis antineutrophil cytoplasmaticus antitest (pANCA) a colitis ulcerosás betegek szérumában 50-60%-ban mutatható ki; primer szklerotizáló cholangitis (PSC) egyidejű jelenlétekor az előfordulás 80% körüli (6).

Az extraintestinalis tünetek gyakrabban fordulnak elő a colont érintő gyulladással járó bélbetegségben, mint ileumlokalizáció esetén. A colon gyulladása tovább fokozza a mucosa permeabilitását, emiatt több luminaris antigén jut be és egyre több gyulladással járó mediátor termelődik. A portális keringésbe jutott immunkomplexelek, gyulladással járó mediátorok, bakteriális alkotórészek – például lipopoliszacharidok – eljutnak a különböző szervekbe, s ott is gyulladást indukálnak. A szervspecifitás és a kialakult gyulladás mértéke függ a keringő antigénektől, a mediátoroktól, a helyi érstruktúrától, az adott szervet ért korábbi károsodásoktól és minden bizonnyal genetikai tényezőktől (7).

Az extraintestinalis tünetek egy része – például: erythema nodosum, perifériás arthritis, uveitis – az alapbetegség aktivitásával párhuzamos, más részük – például: sacroileitis, primer szklerotizáló cholangitis – attól független, krónikus lefolyású. Ennek a gyakorlati megfigyelésnek az elméleti háttere mostanában kezd tisztázódni.

A poliklonális lymphocyták a véráramban recirkulálva, a szervezet különböző helyein a megfelelő antigénnel találkozáskor aktiválódnak. Az aktivált lymphocyták

a központi nyirokszervbe kerül, majd – részben mint effektorsejt, részben mint memóriasejt – visszatér az eredeti aktiválódás helyére. Ez a *homing*-nak nevezett fiziológiai folyamat az immunfelügyelet (surveillance) része. A homing funkciózavara esetén sérülhet a selektivitás, és az aktivált lymphocyták más szervben – a bőrben, a synovialis hártáiban – jelennek meg és fejtik ki hatásukat.

Uveitisben, 1. típusú perifériás arthritisben valószínűleg a bélben aktiválódott és aberráns *homing* folyamatot mutató T-lymphocyták felelősek a gyulladásért. A 2. típusú arthritisben a gyulladás krónikus, a bélbetegség aktivitásától nagyrészt független. Itt keresztreakciót adó antigént tételeznek fel az ízületben, ami később aktiválja a T-sejteket.

A proctocolectomia után akár évekkel is kialakulhat primer szklerotizáló cholangitis, tehát kialakulásáért nem a gyulladt colonból a keringésbe jutó effektorsejtek vagy toxinok felelősek. *Grant* és munkatársai (8) elmélete szerint a gyulladással járó bélbetegség aktív fázisában generálódott lymphocyták évekig perzisztálhatnak mint memóriasejtek, majd mint *kettős homingot* mutató sejtek képesek aktiválódni a májban, és gyulladást okoznak.

Gyakoriság

Az irodalomban több mint 130 különböző extraintestinalis tünetet ismertettek. Gyakoriságuk megítélése nem könnyű. Ha a fontosabb, feltételezhetően közös patomechanizmus alapján kialakult tüneteket vesszük, a prevalencia 20-25% körül mozog. Ha viszont az összes következményes tünetet és gyógyszer mellékhatást is figyelembe vesszük, akkor közel 100%. Az extraintestinalis tünetek közötti prevalenciája függ a vizsgált betegcsoporttól (colitis ulcerosa, Crohn-betegség), a betegség lokalizációjától, kiterjedésétől, súlyosságától, a betegség fennállásának idejétől, a kezeléstől, valamint az alkalmazott diagnosztikus módszerektől.

Osztályozás

Számos alkalommal megkísérelték már az extraintestinalis tünetek besorolását. A legismertebb talán *Greenstein* (9) munkája, aki 700, gyulladással járó bélbetegségben szenvedő beteg – 202 colitis ulcerosában, 498 Crohn-betegségben szenvedő – hosszú távú követése kapcsán colitissel, vékonybéllel összefüggő és nem specifikus extraintestinalis tüneteket különített el (1. táblázat).

Gyakorlati fontosságú az extraintestinalis tünetek és az alapbetegség *aktivitása* közti kapcsolatra koncentrált osztályozás (2. táblázat).

Az extraintestinalis tünetek osztályozhatók egyszerűen az érintett szervek szerint (izületek, bőr, szem, hepatobiliaris traktus stb.).

Extraintestinalis tünetek

Csontrendszer

Perifériás arthritisek

Ezt a tünetet colitises vagy enteropathiás arthritiseknek is nevezik az irodalomban, ugyanis a vastagbél gyulladásához gyakrabban társul, emellett nemcsak gyulladással, hanem egyéb eredetű colitisekhez is kapcsolódhat. Akár 10-15%-ban is kísérheti a gyulladással társuló bélbetegségeket, gyakrabban a Crohn-betegséget. Előfordulásában nemi vagy életkori dominancia nincsen (10), gyakorisága többnyire összefügg a bélbetegség kiterjedésével. A perifériás arthropathia Crohn-betegségben többnyire a colont érintő folyamatokban figyelhető meg.

Orchard és munkatársai (11) – az oxfordi, gyulladással társuló bélbetegségekkel foglalkozó klinika 976 colitis ulcerosás és 483 Crohn-betegének adatait elemezve – a perifériás arthritiseket két csoportra osztották.

Az 1. típusú, a nagyzületeket érintő, akut arthritist 5-10% kevesebb ízületet érint; az oxfordi betegcsoportban ezt a típust colitis ulcerosában 3,6%-os, Crohn-betegségben 6%-os arányban igazolták. Gyakran társul egyéb extraintestinalis eltéréssel, főleg szemészeti és bőrtünetekkel. A természetes lefolyás többnyire követi az alapbetegség aktivitását, általában maximum 8–10 hétig tart.

A 2. típusú, krónikus, kisizületi arthritist többnyire szimmetrikus polyarthritist, öt vagy több ízületet érint. Gyakorisága colitis ulcerosában 2,5%, Crohn-betegségben 4%-os volt. Erythema nodosummal szintén sokszor társul. Lefolyása általában elhúzódó, és kevésbé függ össze az alapbetegség aktivitásával. A perifériás arthritist két típusa között átfedések észlelhetők. Ezek az ízületi gyulladások különböznek a rheumatoid arthritistől, nem eróziós jellegűek, nem okoznak deformitást, a szerológiai markerek negatívak.

1. TÁBLÁZAT

Az extraintestinalis szövődmények osztályozása
<i>Colitisszel összefüggő manifesztációk</i>
1. Ízületi manifesztációk: „colitises arthritist”, polyarthritist, spondylitist, kombinációk.
2. Bőrmanifesztációk: erythema nodosum, pyoderma gangraenosum.
3. Szájmanifesztációk: stomatitis aphthosa, Behçet-szindróma, Stevens–Johnson-szindróma.
4. Szemgyulladás: conjunctivitist, uveitist, episcleritist, iritist, iridocyclitist.
<i>Vékonybéllel összefüggő manifesztációk</i>
1. Malabsorptio.
2. Epekő.
3. Genitourinális manifesztációk: vesekő, hydronephrosist, fistula.
<i>Nem specifikus komplikációk</i>
Osteoporosist, hepatobiliáris szövődmények, amyloidosist, peptikus fekélyt.

A gyulladással társuló bélbetegségekhez társuló *axialis arthropathiák* két típusa az izolált sacroileitist (1. ábra) és a spondylarthritist ankylopoetica (SPA). A gyulladással társuló bélbetegségekhez társuló spondylarthritist ankylopoetica típusosan colitissel társul. Előfordulása colitis ulcerosában és Crohn-betegségben 2–6% között mozog, ez több mint hússzor gyakoribb, mint az átlaglakosságban (12). Gyulladással társuló bélbetegségekben a spondylarthritist ankylopoetica aránya a két nemből közel egyenlő, szemben a gyulladással társuló bélbetegség nélküli esetekkel, ahol az arány 9:1 (13). A spondylarthritist ankylopoetica része a sacroileitist; lassan progrediál, lefolyása az alapbetegség aktivitásától független. A spondylitist és enthesitist következtében a csigolyáknál ankylosist alakul ki; ez komoly mozgáskorlátozottsághoz, jellegzetes görnyedt testtartáshoz vezet. Spondylarthritist ankylopoeticában gyakori a HLA-B27-pozitivitás, bár a gyulladással társuló bélbetegséghez asszociált formában aránya alacsonyabb, mint nélküle (50–70% vs. 90%).

Gyulladással társuló bélbetegségben az alsó háti fájdalom gyakran sacroileitist vagy ankylosishoz vezető spondylarthritist jelez. A gyanút erősíti a gerinc mobilitásának csökkenése. A sacroileitist diagnózisában a klinikai vizsgálatokon kívül a natív (sacroiliacalis „betekintő”) röntgenfelvétel mellett igen értékes módszer az MRI: szenzitívebb és nem jár sugárterheléssel (3). A csak radiológiailag kimutatható, tünetmentes esetek gyakorisága akár a 15-20%-ot is elérheti (14).

A kezelést reumatológus szakorvos bevonásával kell végezni. A lehetséges gyógyszerek (főként a nem szteroid gyulladásgátló szerek, a COX-2-gátlók is) súlyosbíthatják az alapbetegséget, ezt figyelembe kell venni. Ez különösen az axialis arthritisekben jelent problémát, ahol a kezelés alappilléret jelentik. Fájdalomcsillapítónak lehetőleg egyszerű analgetikumokat célszerű alkalmazni. Különösen a perifériás arthritisekben fontos szer a sulfasalazin, amely egyúttal a colitist is kedvező hatású. Az egyéb 5-ASA jellegű szer kevésbé ha-

2. TÁBLÁZAT

A gyulladással társuló bélbetegségek extraintestinalis megjelenései, az alapbetegség kezelésére adott válasz szerint	
Extraintestinalis tünet	Az alapbetegség kezelésére adott válasz
Csont-izületi betegség	
Axialis arthritist: sacroileitist, ankylosissal járó spondylitist	–
Perifériás 1. típusú arthritist	+
Perifériás 2. típusú arthritist	–
Bőrbetegség	
Pyoderma gangraenosum	–
Erythema nodosum	+
Szembetegség	
Episcleritist, scleritist	+
Uveitist	–
Hepatobiliáris betegség	
Szklerotizáló cholangitist	–

1. ÁBRA

Sacroileitis röntgenképe



19 éves Crohn-beteg fiú, az alapbetegség sztenotizáló pancolitis és terminalis ileitis. A sacroiliacalis betekintő felvételen beszűkült, szklerotikus szegélyű sacroiliacalis ízületi részek, egyenetlen, kirágott ízfelszín látható

tékony; ezt a sulfasalazinban lévő szulfonamidkomponens pontosan nem ismert további hatásával magyarázzák (3). Az 1. típusú arthritis követi az alapbetegség lefolyását, tehát elsősorban azt kell kezelni. A 2. típusú arthritis általában tartósabb kezelést igényelnek. A sulfasalazin mellett alacsony dóziszú szteroid beállítása kedvező eredményt hozhat, de a tartós adástól óvakodni kell. Amennyiben immunszuppresszív szer indokolt, axialis arthritisekben a metotrexat jobb eredményt hoz, mint az azatioprin. Lényeges, hogy colitis ulcerosában a colectomiát követően a perifériás arthritis javul, illetve gyógyul, viszont az axialis arthritis lefolyását a műtét nem befolyásolja (15).

Osteoporosis

A csontszerkezet – az osteoblastok csontformáló és az osteoclastok csontreszorpciós tevékenysége folytán – folyamatos átépülés alatt áll; a teljes *remodelling* mintegy tíz év alatt következik be. Ezt a folyamatot nagymértékben befolyásolja a fizikai terhelés, az általános tápláltsági állapot, továbbá számos hormonális hatás (szteroidok, nemi hormonok, pajzsmirigy-, mellékpajzsmirigy-hormonok, növekedési hormon, citokinek stb.).

Gyulladásos bélbetegségek esetén gyakori szövődés (30–59%) az osteopenia és az osteoporosis (16). Gyulladásos bélbetegség esetén az osteoporosis szokásos kockázati tényezőin túl – genetikai tényezők, nem, életkor, a nemi hormonok mennyiségének csökkenése,

alacsony kalciumbevitel, dohányzás, a fizikai aktivitás csökkenése – további rizikótényezők jelentkeznek: a malabsorptio (kalcium-, D-vitamin-felszívódás zavar), a proinflammatorikus citokinek (IL-1, IL-6, TNF- α , az alapbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek (elsősorban a szteroidok). Különösen gyors a csontvesztés a szteroidkezelés első heteiben, hónapjaiban, majd a kezelés tartamával arányosan fokozódik. A hatás mindkét nemből megfigyelhető és a dózissal arányos. A csökkent kalciumfelszívódás miatt fokozódik a parathormon-elválasztás, fokozódik a renalis kalcium- és foszfátvesztés. A szteroidok közvetlen módon is csökkentik az osteoblastok képződését, és gátolják funkciójukat. Fiatalabb betegeknél még fokozottabban érvényesül a szteroid nemkívánatos hatása. Különösen súlyosan károsodnak a trabecularis csontok (csigolyatestek, medence).

Úgy tűnik, hogy a bélgyulladás és a szteroidkezelés eltérően hat a csonttömegre Crohn-betegségben és colitis ulcerosában. Crohn-betegség esetén a csontvesztés elsősorban az alapbetegséggel függ össze, és kevésbé rontja a szteroidkezelés; colitis ulcerosában főként a szteroidkezelés idézi elő az osteopeniát (17, 18). Az osteoporosist könnyebb megelőzni, mint kezelni. A fokozott kockázat miatt a betegeket ilyen irányban is monitorozni kell. A DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) megfelelő módszer erre. A preventív és a terápiás módszerek közé tartozik a szakember által irányított torna, a helyes diéta, a rizikótényezők kerülése, a szteroidkezelés lehető legkisebb hatásos dóziszú és legrövidebb idejű alkalmazása, a kellő kalcium-, D₃-vitamin-bevitel és a célzott gyógyszeres kezelések (csontreszorpciót gátló biszfoszfonátok, szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok, kalcitonin) (19).

Bőr- és nyálkahártya-eltváltozások

Erythema nodosum

Az elváltozás lényegében reaktív panniculitis, vasculitis. Para-, posztinfekciózus jelenség; társulhat lymphomához, sarcoidosishoz, de gyógyszerek is előidézhethet. Crohn-betegek 10-15%-ánál, a colitis ulcerosában szenvedők 4-5%-ánál lép fel. Típusosan a gyulladással párhuzamosan jelentkezik, de nem függ össze a súlyossággal. Többnyire a lábszárak feszítő felszínén megjelenő, ≥ 1 cm átmérőjű, lividvörös, fájdalmas csomók. Az alapbetegség hatékony kezelésével, a remisszióba jutás során napok alatt visszafejldődik; szteroidkezelés ritkán szükséges (15, 20).

Pyoderma gangraenosum

Colitis ulcerosában 1-2%-ban, Crohn-betegség esetén 0,5%-ban fordul elő; többnyire nem szorosan követi az alapbetegség aktivitását. Az esetek több mint fele gyulladáshoz társul, egyéb szisztémás körképben is kialakulhat. Leggyakrabban az alsó végta-

gokon jelentkeznek, de máshol is kialakulhat; jelentkezését többször kisebb trauma előzi meg (pathergia). Nem valódi pyoderma, mert a fekélyek kezdetben sterilek, majd másodlagosan fertőződnek. Többnyire multiplex; macula, papula, bulla vagy pustula képében indul, majd livid szegéllyel körülvett fájdalmas fekélyek alakulnak ki, ezek atrophias heggel gyógyulnak (2. ábra). Az alapbetegség kezelésén kívül szisztémásan adott szteroidok hatásosak, ritkán szükségessé válhat azathioprin, cyclosporin adása is (21).

Egyéb, mucocutan elváltozások

A psoriasis prevalenciája az átlaglakosságban is viszonylag magas, 1-2%, gyulladós bélbetegségben az előfordulás 5% körüli. A gyakoribb közös előfordulást genetikai okokra vezetik vissza. A két betegség nemritkán spondylitis ankylopoeticával társul, ilyenkor az esetek többségében kimutatható a HLA-B27 antigén (20).

A stomatitis aphtosa a leggyakoribb szájnyálkahártya-előfordulás gyulladós bélbetegségben (10-15%). Diszkrét vagy csoportosan előforduló aphtosus laesiók vagy felületes fekélyek; az alapbetegség kezelésére jól reagálnak.

Szemészeti szövődmények

Szemészeti tünetek a gyulladós bélbetegségben szenvedők 2-10%-ánál alakul ki; Crohn-betegek körében gyakoribbak. Viszonylag sűrűn társulnak más, főként bőr- és ízületi tünettel.

2. ÁBRA

Pyoderma gangraenosum



33 éves férfi beteg. Mérsékelt súlyosságú, subtotalis colitis ulcerosa. Súlyos, generalizált pyoderma gangraenosum

Episcleritis, scleritis

Az episcleritis az ínhártya felszínes, körülírt gyulladása; könnyezést, enyhe fájdalmat okoz; körülírt vagy szektorszerű, enyhén előemelkedő hyperaemiás elváltozás. Scleritisben a gyulladás mélyebb rétegeket érint, kiterjedtebb, sokszor körkörös, a fájdalom kifejezettebb. Ritkábban keratitis is társulhat a scleritishez. Többnyire aktív betegségben jelentkeznek. Az alapbetegség mellett lokális vagy szisztémás szteroidkezelés is szükségessé válhat.

Uveitis anterior

A leggyakoribb szemészeti szövődmény az elülső üvegtest gyulladása (3. ábra); ez nem követi az alapbetegség aktivitását. Az akut forma hirtelen indul, fájdalommal és fénykerüléssel, látásromlással; a krónikus uveitis fokozatosan kezdődik, homályos látással. Hajlamos a kiújulásra. Az akut formák 50%-ában kimutatható a HLA-B27 antigén. Gyakran társul axialis arthritissel. Az akut anterior uveitis erőteljes, korai – többnyire szisztémás – szteroidkezelést igényel, a későbbi szövődmények megelőzésére is.

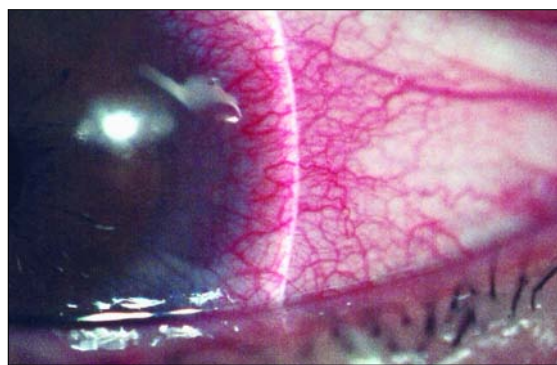
Számos további szemészeti szövődmény társulását írták le gyulladós bélbetegségben szenvedőknél: conjunctivitist, retinalis vasculitist, neuritis ophtalmicát, chorioretinitist, uveitis posteriort, orbitalis pseudotumort stb. A szteroiddal tartósan kezelteknél gyakori a cataracta, ez már fiatal korban is kezdődhet. A glaucoma többnyire az egyéb szemészeti szövődmények következménye (22).

Szemészeti szövődmény gyanúja esetén mielőbb indokolt szemész szakorvost bevonni. A tartósan szteroidot szedő betegek rendszeres szemészeti vizsgálata javasolt.

Colectomia után a szemészeti szövődmények előfordulása jelentősen csökken, de ez a manifesztáció soha nem lehet a colectomia primer indikációja (23).

3. ÁBRA

Uveitis anterior (ciliaris izgalom)



30 éves, pancolitis ulcerosában szenvedő nőbeteg szemészeti képe. Részfotós nagyítás a limbus corneoscleralis elérő tágult erekről; a conjunctivaerek alatt az episclerialis ereket elmosódottabban látszik, míg a sclera erei a háttér sötétvörös színét adják

Hepatobiliaris szövődmények

Gyulladásos bélbetegségben szenvedőknél gyakoriak a hepatobiliaris eltérések, de ezek valódi prevalenciájáról pontos adat nem ismert. A különböző epidemiológiai tanulmányokban a klinikai tünetek, a májfunkciós enzimértékek, az ultrahangvizsgálat alapján, ritkábban a műtéti vagy szekciós májszöveti kép alapján mérték fel a hepatobiliaris manifesztációk gyakoriságát. Valóban pontos adatokat csak valamennyi betegnél elvégzett májbiopsziával és direkt kolangiográfiával kaphatnánk, ez gyakorlati és etikai okokból nyilvánvalóan lehetetlen.

A gyulladásos bélbetegségben szenvedők gondozásához hozzátartozik a májfunkciós paraméterek ellenőrzése 3–6 havonta. Jelentős eltérés vagy progresszió esetén a beteg további részletes vizsgálata indokolt (májbiopszia, ERCP).

Steatosis; reaktív, nem alkoholos steatohepatitis

Ez a leggyakoribb hepatobiliaris szövődmény gyulladásos bélbetegségben. Nem válogatott colitis ulcerosás betegeknek 6%-nak, Crohn-betegeknek 4%-nak találták az előfordulását, de súlyos, colectomiára szorult betegeknek a 40%-ot is elérheti (24). A steatosishoz az esetek mintegy egynegyedében társul steatohepatitis, de IBD-ben ennek aránya nem ismert. Kialakulásában a malabsorptio, az alapbetegségre alkalmazott gyógyszerek, genetikai okok és az alapbetegségben zajló immunmediált gyulladásos folyamatok játszanak szerepet. Lefolyása általában párhuzamot mutat a betegség aktivitásával, súlyosságával, a malabsorptio mértékével. A lebenyke perifériáján jelentkezik, a gyulladásos folyamatok is megtartják a lebenyhatárokat. Tünetet általában csak előrehaladott stádiumban okoz, a gyanút többnyire a kóros májfunkciós értékek keltik fel (25, 26). A steatohepatitis korántsem olyan ártalmatlan, mint azt korábban gondolták; nem tekinthető banális, reaktív, reverzibilis folyamatnak, mivel lassú progresszió révén cirrhosis (carcinoma) kialakulásához is vezethet (27, 28).

Primer szklerotizáló cholangitis, pericholangitis

A primer szklerotizáló cholangitis (PSC) krónikus betegség; az intra- és az extrahepaticus epeutak progresszív gyulladása, fibrosisa és elzáródása jellemzi. E betegek 75–90%-a IBD-ben is szenved (döntően colitis ulcerosában a PSC prevalenciája 2–7,5%). A betegek 70%-a férfi, az átlagéletkor a diagnózis felállításakor 40 év. A colitis ulcerosa az esetek többségében megelőzi a primer szklerotizáló cholangitis kialakulását, de kis százalékban később alakul ki, sőt, colectomia után kialakult PSC-t is leírtak. Oka nem ismert. Korábban a colonból származó bacteriaemia, illetve a toxikus epe-savak szerepét vetették fel. A genetikai tényezők fontosságára utal, hogy a primer szklerotizáló cholangitis és a colitis ulcerosa bizonyos családokban gyakrabban fordul elő. Az autoimmun kórképekre jellemző HLA-B8-DR3 haplotípus gyakori előfordulását primer szklerotizáló cholangitisben is kimutatták. A HLA

DR3/DR52 betegeknek a betegség fiatalabb korban indul, súlyosabb lefolyású (25). A humoralis – colon- és epeütellenes antitestek, emelkedett immunkomplex-titer, pANCA stb. – és a celluláris immunitás – a portalis traktusban emelkedett számú szupresszor és helper T-sejt stb. – számos eltérését is kimutatták.

A diagnózis idején a legtöbb beteg tünetmentes. A lefolyás során megjelenő gyakoribb *panaszok és tünetek*: fáradékonyság, viszketés, sárgaság, hepatosplenomegalia, fogyás. A primer szklerotizáló cholangitis gyanúját általában a kóros májfunkciós eltérések vetik fel. A diagnózis a kolangiográfiás képen és részben a szövettani képen alapul.

A laboratóriumi eltérések közül csaknem minden esetben megfigyelhető a cholestasist jelző enzimek (GGT, ALP) emelkedése. A szérumbilirubin-érték ritkábban és később emelkedik. A pANCA antitest jelenléte colitis ulcerosa és primer szklerotizáló cholangitis társulása esetén a 80–90%-os gyakoriságot is elérheti.

A diagnózishoz a legfontosabb az endoszkópos retrográd kolangiográfia (ERC). Bár az MRCP (mágneses rezonanciás kolangiopankreatográfia) egyre inkább elérhető, az ábrázolható kép nem elég informatív. Az irreguláris, multifokális szűkületek és tágulatok szabálytalan váltakozása, a gyöngyfüzér szerű kép többnyire mind az intra-, mind az extrahepaticus epeutakra jellemző. Domináló szűkület aránylag ritka (7–20%). Elvéve a pancreasvezetéken is láthatók krónikus pancreatitisre emlékeztető eltérések. Az esetek egy részében a radiológiai kép nem mutat jellemző eltérést, ugyanakkor a szövettani kép megfelel primer szklerotizáló cholangitisnek, ezeket az eseteket *small duct PSC-nek, pericholangitisnek* nevezik.

A fontosabb *hisztopatológiai eltérések*: periductularis gyulladás és fibrosis, a kis epeutak proliferációja, piecemeal- és bridging necrosis, rézlerakódás, ductopenia. A szövettani kép alapján *Ludwig* (29) négy stádiumot különített el: portalis, periportal, septalis és bridging fibrosis stádiuma és cirrhosis. A szövettan nem elsősorban a diagnózishoz, hanem a súlyosság, a prognózis megítéléséhez fontos.

A primer szklerotizáló cholangitis progresszív betegség, szekunder bilialis cirrhosisához, májelégtelenséghez, 6–30%-ban cholangiocarcinomához vezet. Ennek korai felismerése rendkívül nehéz: a klinikum, a tumor-markerek alig segítenek, az ERCP-vel igazolható diagnózis is nehéz. Az átlagos túlélés 10–12 év körül van. Primer szklerotizáló cholangitisben gyakoribb a gyulladásos bélbetegség talaján kialakuló colorectalis rák.

A gyógyszeres próbálkozások közül csak az ursodesoxycholsav hasznát igazolták, de nem bizonyított a túlélést javító hatása. Domináló extrahepaticus stenosis esetén endoszkópos tágítást és stentbehelyezést, illetve sebészi dekompresziót végezhetünk. A colectomia nem befolyásolja a lefolyást. Az egyetlen kuratív lehetőség a májtranszplantáció. A nyugati országokban a primer szklerotizáló cholangitis a májtranszplantáció negyedik leggyakoribb indikációja (30).

A betegek gondozásához hozzátartozik a májfunkciós paraméterek ellenőrzése 3–6 havonta.

Cholelithiasis

A terminalis ileum betegsége vagy reszekciója esetén fokozott az epekőképződés esélye. Ez a kockázat növekszik a betegség fennállásának tartamával és az ileum érintettségének mértékével. A bilirubin enterohepatikus körforgása fokozott, az epében emelkedik a bilirubin- és a kalciumkoncentráció. A terminalis ileumot érintő Crohn-betegségben mintegy kétszeresére nő az epekővesség prevalenciája.

Hematológiai szövődmények

Anaemia

Gyulladásos bélbetegségben gyakori kísérőjelenség az anaemia, előfordulását legalább 30–50%-ra teszik (31), leggyakrabban *vashiányos, microcytás anaemia* lép fel. Oka lehet a túlzott diétás megszorítás, a felszívódás zavara (a duodenum kiterjedt Crohn-betegségében), de legtöbbször a vérzés következtében fokozott vasvesztés áll a háttérben. Vashiányban fokozódik a normálisan napi 1–2 mg vasfelszívódás, de ez IBD-ben nem mindig következik be. A pótlás sem könnyű, mert a betegek sokszor rosszul tolerálják az orális vaskészítményeket, ezért intravénás adás válhat szükségessé.

Az úgynevezett krónikus betegség anaemiája súlyos idült gyulladásokban, tumorokban szokott kialakulni. Csökken a vörösvértestek élettartama, de az anaemiát nem követi az eritropoetintermelés fokozódása. Ezt azzal magyarázzák, hogy bizonyos proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-1 β , IL-6) növekedett szintje gátolja az eritropoetinválaszt, de közvetlen módon is gátolja az eritropoesist (31). Az anaemia általában követi az alapbetegség aktivitását, súlyosságát. Vaskészítmény adása ilyenkor inkább káros, az alapbetegség erélyes kezelése szükséges. Magát az anaemiát eredményesen eritropoetinnel kezelhetjük, de erre ritkán van lehetőség (és szükség); ha az anaemia korrigálása feltétlenül indokolt, transzfúziót kell adni.

Macrocytás anaemia leggyakrabban folsavkiegészítés nélküli sulfasalazinkezelés kapcsán, valamint a terminalis ileum kiterjedt Crohn-betegségében vagy annak reszekciója után alakul ki. Utóbbi esetben preventíven is indokolt a B₁₂-vitamin adása. Ritkábban a jejunum kiterjedt Crohn-betegsége a folsavhiány oka.

Az *autoimmun haemolyticus anaemia* prevalenciája IBD-ben 0,2–1,7%, gyakoribb colitis ulcerosában és nőbetegeknél (32). A patomechanizmusra vonatkozóan az a legelterjedtebb elképzelés, hogy az abnormálisan fokozott permeabilitás miatt felszívódó antigének váltják ki az autoantitestek termelését, s ezek keresztreakciót adnak a beteg vörösvérsejtjeivel. Haemolysis előfordulhat autoantitestek nélkül is, sulfasalazinkezelés kapcsán (33). Összefüggése az IBD aktivitásával, kiterjedésével nem egyértelmű. A kezelésben az első helyen a nagy dózisú szteroidterápia áll; ennek sikertelensége esetén immunszuppresszív szer (aza-

thioprin) ajánlott (34), majd splenectomia. A proctocolectomia ellen szól, hogy többször inaktív betegség esetén jelentkezik, sőt, colectomia után is felléphet.

Thromboemboliás szövődmények

A gyulladásos bélbetegségek és a fokozott thrombosishajlam kérdése legalább két szempontból fontos. Egyrészt a gyulladásos bélbetegségek patogenezisében jelentős szerepet játszanak a véralvadás zavarai (mucosa-microthrombusok, a XIII. faktor szintjének csökkenése stb.); másrészt bizonyított, hogy gyulladásos bélbetegség esetén magasabb a thromboemboliás események aránya. Korábban a fokozott thrombosishajlamot csak az aktív betegséggel hozták kapcsolatba, jelen tudásunk szerint az – elsősorban a gyulladásos citokinek fokozott és folyamatos termelődésével kapcsolatos – prokoaguláns állapot a remisszióban lévő betegségben is fennáll. A thromboemboliás események prevalenciája IBD-ben 1–6% között mozog (35).

Számos genetikai vagy szerzett thrombophilias eltérést leírtak gyulladásos bélbetegségben szenvedőknél; ezek elsősorban bizonyos alvadási inhibitorok hiányával kapcsolatosak [antithrombin III-, protein C-, protein S-hiány, metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR-) polimorfizmus, prothrombinpolimorfizmus, hyperhomocysteinaemia, lupus antikoaguláns, antifoszfolipid antitest szindróma stb.]. Az utóbbi időben a legnagyobb érdeklődés az Európában leggyakoribb vénás thrombophilias állapotot, az aktivált-protein-C-rezisztenciát (APCR) kísérte, ezt többnyire az V. faktor Leiden-mutációja idézi elő. Egyes felmérések a gyulladásos bélbetegségben e mutációnak az átlagosnál gyakoribb (35) előfordulásáról számoltak be, míg mások ezt nem erősítették meg (36). A lényeges az, hogy az APCR sokszorosára növeli a thrombosis veszélyét különböző prokoaguláns állapotokban, mint amilyen a gyulladásos bélbetegség (37).

Renalis és urológiai szövődmények

Gyulladásos bélbetegségben szenvedőknél – különösen Crohn-betegségben – gyakoriak az urológiai szövődmények. A leggyakoribb a vesekővesség, de sokszor előfordul különböző mechanizmusú uroinfekció, a húgyutakkal közlekedő fistula, ureterkompresszió. A húgyúti kövesség gyakorisága colitis ulcerosában 1–2%, Crohn-betegségben 3–18%; mindkét érték jelentősen meghaladja az átlagpopulációt. Működőképes colon esetén csaknem mindig oxalátkövekről, míg ileostoma vagy nem funkcionáló colon esetén urátkövekről van szó, bár a kőképződés oka mindig komplex. Hajlamosító tényezők az urininfekció, a tartós fekvés miatti fokozott kalciummobilizáció, a szteroidkezelés okozta fokozott kalciumfelszívódás, a dehidráció, olyguria is. Az ileum Crohn-betegségében kialakuló zsírmalabsorptio elősegíti a kalciumszappanok

képződését; ezek átkerülnek a colonba és onnan – működő colon esetén – nagy mennyiségben szívódnak fel. A húgysavkőképződés oka elsősorban a dehidráció és a savanyú vegyhatású vizelet.

A bél és a húgyutak közötti *sipolyok* nem gyakoriak (1–5%), csaknem kizárólag Crohn-betegségben fordulnak elő. Legtöbbször a húgyhólyaggal közlekednek. Messze a legnagyobb esetszámot (78 eset) gyűjtötték össze *Solem* és munkatársai (38) a Mayo Klinika 25 éves anyagában. Az érintett bélszakasz szerint legtöbbször ileovesicalis, majd colovesicalis, ritkábban rectovesicalis, illetve egyéb helyen fordult elő a sipoly. A húgyutak részéről többnyire a hólyag érintett. Jellemző tünet a pneumaturia, a dysuria, a visszatérő húgyúti

fertőzés, a fecaluria. A kezelés csaknem minden esetben sebészi.

A *glomerulonephritis* ritka szövődménye az IBD-nek, nagyrészt kazuisztikai közlések ismeretesek. A szövettani kép a minimal change nephritistól a rapid progresszív glomerulonephritistig terjedt. Általában aktív betegséggel társultan írták le a kialakulását. A patomechanizmusban elsősorban az immunkomplex-depozíciót teszik felelőssé (39).

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetet mond dr. Győri Józsefnek, dr. Insperger Antalnak és dr. Raffay Istvánnak a képi dokumentációban nyújtott segítségükért.

IRODALOM

- Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38:738-41.
- Lee JC, Lennard-Jones JE. Inflammatory bowel disease in 67 families each with three or more affected first-degree relatives. *Gastroenterology* 1996;111:587-96.
- Orchard T. Arthritis associated with inflammatory bowel disease. In: Advanced therapy of inflammatory bowel disease. Bayless TM, Hanauer SB (eds.). Hamilton: Decker Inc.; 2001. p. 279-82.
- Orchard TR, Satsangi J, Van Heel D, Jewell DP. Genetics of inflammatory bowel disease: a reappraisal. *Scand J Immunol* 2000;51:10-7.
- Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002;123:714-8.
- Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: aetiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182-205.
- Sartor BF, Lichtman SN. Mechanisms of systemic inflammation associated with intestinal injury. In: Inflammatory bowel disease. From bench to bedside. Targan SR, Shanahan F (eds.). Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 210-229.
- Grant A, Lalor PF, Salmi M, Jalkanen S, Adams DH. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet* 2002;359:150-7.
- Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine* 1976;55:401-12.
- Gravallese EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988;83:703-9.
- Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387-91.
- Russel S. Arthritis, inflammatory bowel disease and histocompatibility antigens. *Ann Int Med* 1977;86:820-1.
- Palumbo PJ, Ward LE, Sauer WG, Scudamore HH. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease ulcerative and granulomatous colitis and ulcerative proctitis. *Mayo Clin Proc* 1973;48:411-5.
- De Vos M, De Keyser F, Mielan H, et al. Review article: bone and joint diseases in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:397-404.
- Weiss A, Mayer L. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. In: *Inflammatory bowel diseases*. 3rd ed. Allan RN, Rhodes JM, Hanauer SB (eds.). New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 623-36.
- Compston JE. Review article: Osteoporosis, corticosteroids and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:237-50.
- Szathmári M, Zágoni T, Németh A, et al. Osteopenia gyulladási bélbetegségekben: szteroid mellékhatás, vagy betegség tünete? *Magy Belorv Arch* 1997;50:176-81.
- Dinca M, Frise W, Luisetto G, Peccolo F, Bottega F, Leone L, et al. Evolution of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1292-7.
- Valentine JF, Sninsky CA. Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:878-83.
- Károlyi Zs. Gyulladásos bélbetegségek bőrgyógyászati vonatkozásai. In: Az IBD extraintestinalis manifesztációi. Kovács Á. (szerk.). Budapest: Medicom; 2000. p. 27-35.
- Noussari HC, Provost TT, Anhalt GJ. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. In: Advanced therapy of inflammatory bowel disease. Bayless TM, Hanauer SB (eds.). Hamilton: Decker BC; 2001. p. 271-4.
- Reichard L. Az IBD szemészeti vonatkozásai. In: Az IBD extraintestinalis manifesztációi. Kovács Á. (szerk.). Budapest: Medicom; 2000. p. 37-40.
- Latkany PA, Jabs DA. Ocular manifestations on inflammatory bowel disease. In: Advanced therapy of inflammatory bowel disease. Bayless TM, Hanauer SB (eds.). Hamilton: Decker BC; 2001. p. 275-7.
- Chapman R. Hepatobiliary disease. In: Inflammatory bowel diseases. 3rd ed. Allan RN, Rhodes JM, Hanauer SB (eds.). New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 637-46.
- Nemesánszky E. Az IBD hepatológiai manifesztációi. In: Kovács Á (ed.). Az IBD extraintestinalis manifesztációi. Budapest: Medicom; 2000. p. 41-8.
- Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? *Gut* 2002;50:585-8.
- American Gastroenterological Association Medical Position Statement. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1702-4.
- AGA Technical Review on Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-25.
- Ludwig J, Barham SS, LaRusso NF, et al. Morfologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology* 1981;1:632-40.
- Lee YM, Kaplan MM. Management of primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:528-34.
- Cronin CC, Shanahan F. Anaemia in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2296-8.
- Giannadaki E, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Kyriakou D, Fragkiadakis N, Manousos ON. Autoimmune hemolytic anemia and positive Coombs test associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1872-4.
- Poulsen LO, Feund L, Lyloff K, et al. Positive Coombs test associated with ulcerative colitis: A prevalence study. *Acta Med Scand* 1988;223:75-8.
- Molnár T, Nagy F. Autoimmun haemolyticus anemia colitis ulcerosában. *Orv Hetilap* 1993;134:2263-5.
- Liebman HA, Kashani N, Sutherland D, et al. The factor V Leiden mutation increases the risk of venous thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115:830-4.
- Guedon C, Le Cam-Duchez V, Lalaude O, et al. Prothrombotic inherited abnormalities other than factor V Leiden mutation do not play role in venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1448-54.
- Udvardi M, Altorjai I, Palatka K. A gyulladási bélbetegségek hematológiai vonatkozásai. *Orv Hetilap* 2001;142:883-6.
- Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, Olff BG, Sandborn WJ. Fistulas to the urinary system in Crohn's disease: clinical features and outcomes. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2300-5.
- Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:504-14.