

Az IBD extraintesztinális manifesztációi, különös tekintettel a bőrgyógyászati eltérésekre

Élthes Zsuzsa Bianka dr.¹, Palatka Réka^{2,3}, Gáspár Krisztián dr.², Palatka Károly dr.¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gasztroenterológia Klinika, Debrecen; ²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen; ³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Immunológia és Allergológia Doktori Iskola, Debrecen
Correspondence: palatka@med.unideb.hu

A krónikus, nem specifikus gyulladásoz bélbetegségekben (IBD) az extraintesztinális tünetek a különböző szervek és szervrendszerek érintettségének jeleként az esetek kb. 30%-ában jelennek meg. Az IBD diagnózisa előtt vagy után, az aktivitással párhuzamosan, vagy attól függetlenül zajló extraintesztinális manifesztációk alapvetően meghatározzák a beteg életminőségét. Tulajdonképpen bármely szerv érintett lehet, de a leggyakrabban az ízületi, a bőr-, a hepatobiliaris és a szemészeti manifesztációk. A tünetek szisztematikus keresése és a multidiszciplináris közelítés a sikeres kezelés záloga.

KULCSSZAVAK: gyulladásoz bélbetegség, extraintesztinális manifesztáció, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, aphthosus stomatitis

Extraintestinal manifestations of IBD with emphasis on dermatological aspects

The prevalence of extraintestinal manifestations of chronic non-specific intestinal inflammatory disorders is around 30%. They may appear before, in parallel or after the diagnosis of IBD and have major impact on patients' quality of life. Practically any organ can be affected, but joint, skin, hepatobiliary and eye manifestations are the most frequent. A key to successful treatment is a systematic and multidisciplinary approach.

KEYWORDS: inflammatory bowel disease, extraintestinal manifestation, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, aphthosus stomatitis

Bevezetés

A krónikus, nem specifikus gyulladásoz bélbetegségek (IBD) mint immunmediált kórképek leginkább szisztémás gyulladásoznak felelnek meg, ahol a gasztrointesztinális rendszer különböző mértékű, formájú és elhelyezkedésű érintettsége mellett az esetek kb. 30%-ában más szervek, szervrendszerek is érintettek (1). Ezen úgynevezett extraintesztinális manifesztációk (EIM) változó mértékű megjelenése, akár az IBD diagnózis előtti jelenléte, a kezelés megválasztása szempontjából is kiemelkedő jelentőségű, és alapvetően meghatározza a betegek életminőségét (2). Egy részük a béltünetekkel, a gyulladásoz aktivitással párhuzamosan jelentkezik, és a keze-

lésre szűnik, mások az IBD aktivitásától függetlenek. Az EIM az IBD mindkét klinikai megjelenési formájára, a colitis ulcerosára (CU) és a Crohn-betegsége (CD) egyaránt jellemző (1, 2).

Fontos megkülönböztetni az extraintesztinális manifesztációkat az extraintesztinális szövödményektől, ahol az EIM a gyulladásoz patológiai folyamat gasztrointesztinális rendszeren kívüli megjelenése IBD-ben, az immunválasz kiterjedése más szervekre, közös genetikai és környezeti hajlamosító tényezőkkel (3).

Tulajdonképpen bármely szerv érintett lehet, de a leggyakrabban az ízületi (perifériás és centrális), a bőr- (pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, *Sweet-szindróma*, aphthosus stomatitis, hidradenitis suppurativa, psoriasis),

a hepatobiliaris (primer szklerotizáló cholangitis) és szemészeti (episcleritis, uveitis és iritis) manifesztációk. Az EIM jelenléte igazi kihívást jelent a betegekkel való foglalkozásban, a multidiszciplináris egységes, komplex szemlélet és gyakorlat a hatékony, sikeres ellátás záloga (4).

Az extraintesztinális manifesztációk gyakorisága

Az EIM gyakorisága változó a különböző szervek, szervrendszerek között, összességében 6-47%-ra tehető (5). A képet színezi az a tény, hogy a betegek jelentős részében több EIM is jelen van, egyes adatok szerint ennek gyakorisága akár 25%-ra is tehető (6). Gyakrabban fordulnak elő az IBD korai szakaszában és fiatalabb betegekben, de ezek az eredmények nem konzisztensek. Egyes vizsgálatok gyermekkorban 68%-os előfordulást észleltek, colitis ulcerosában 50%-ot, Crohn-betegségben 80%-ot írtak le (7). Az orofaciális granulomatosis főleg Crohn-beteg fiú gyerekekben jelenik meg, ugyanakkor a stomatitis gyakoribb előfordulásában csak enyhe tendencia észlelhető (8).

A betegek 26%-ában az EIM az IBD diagnózisa előtt jelenik meg (átlag öt hónappal), ilyenkor is bármely szervi érintettség előfordulhat. Az IBD diagnózisa után észlelt EIM megjelenésének átlagos ideje 92 hónap (6).

Az EIM patofiziológiája

A gasztrointesztinális gyulladás és az EIM patogenezise hasonló, illetve gyakran azonos utakon halad (4). A genetikai rizikófaktorok szerepe valószínű, miután ugyanazok az elváltozások fellelhetők a különböző IBD-formák és EIM-ek között is. Szintén fontos a környezeti tényezők és a veleszületett, valamint az adaptív immunválasz szerepe az adott szerv gyulladásának kiváltásában és fenntartásában, amely közvetlenül a mikrobiommal való kölcsönhatás révén valósul meg.

Genetikai rizikófaktorok

A genetikai tényezők jelentőségét az EIM vonatkozásában a gyerek-szülő, illetve testvérpárok vizsgálatában kimutatható 70%-os, illetve 84%-os konkordanciaértékek erősítik, valamint a jelentős átfedés az IBD és az EIM genetikai rizikólocusok között (9). A genetikai tényezők szerepét támasztja alá a gyerekkorban előforduló monogén IBD kimutatását célzó teljesgenom-vizsgálatok során észlelt 15,36-os ($p < 0,0001$) esélyhányados az EIM megjelenésére, amely 76%-os prevalenciát jelent CD-ben, és 42%-ot UC-ben (10). A CD-ben elsőként azonosított genetikai rizikóvariáns, a *NOD2/CARD15*, sacroileitisben és uveitisben is kimutatható (11, 12). A bőrmanifesztációk közül a pyoderma gangrenosum esetében az *IL8RA*, *PRDM1*, *USP15* és a *TIMP3* locusok között észleltek kapcsolatot az IBD-vel, míg erythema nodosumban a *PTGER4*, *ITGAL*, *SOCSS5*, *CD207*, *ITGB3* ismert IBD genetikai locusok mutattak szignifikáns összefüggést (13).

Környezeti tényezők

A legtöbb és legegységesebb adatok a dohányzással kapcsolatosak, amelyek szerint a dohányos Crohn-betegekben nagyobb az EIM esélye, 10%-kal magasabb a bőr- és ízületi érintettség előfordulása, ugyanakkor a dohányzás elhagyásával csökken az EIM megjelenése (14). Az nem teljesen tisztázott, hogy a dohányfüst milyen módon vesz részt az IBD patogenezisében és járul hozzá a folyamat súlyosságához és az EIM gyakoribb megjelenéséhez.

Az immunrendszer aktiválódása

Feltételezik, hogy az intesztinális antigének elleni specifikus immunválasz során létrejövő keresztreaktivitás eredményeként alakulhatnak ki EIM-ek. Ugyanakkor az intesztinális vaszkuláris rendszer adresszinjei, mint a MAd-CAM-1 (a leukocytá α4β7 integrinek targetjei) ektópiás májexpresszióját is leírták (15, 16). Ezen mechanizmusok szerepe egyelőre bizonyításra vár.

A mikrobiom szerepe

Több lehetőség is felmerült a mikrobiom lehetséges szerepével kapcsolatban az EIM kialakulásában. Ilyen lehet a bélmikrobióta-antigén és az extraintesztinális célszervek sejtjeinek epitópjai közötti molekuláris hasonlóság, ami immun-keresztreaktiváshoz vezethet, átteresztő intesztinális barrier mellett létrejövő transzlokáció a szisztémás gyulladás kialakulásában, vagy a „dysbiosis”, illetve a diverzitás elvesztése, amely az intesztinális immunsejtek aktivitását és migrációját okozhatja (4, 17).

Mozgásszervi manifesztációk

A musculoskeletális EIM a leggyakoribb, IBD-s betegek 46%-ában is jelen lehet az alkalmazott klinikai és radiológiai kritériumok függvényében (ízületi fájdalom [arthralgia], ízületi gyulladás [arthritis]). A gyulladós arthritis a leggyakoribb EIM, amelynek 20-50%-a axialis formában, 5-20%-a pedig perifériás arthritis formában jelentkezik (18). A perifériás (pSpA) forma főleg aszimmetrikus, és elsősorban CD-ben észlelhető. Az életkor előrehaladtával az arthritis prevalenciája jelentősen csökken, ennek megfelelően egyes megfigyelések szerint a 20-30 éves populációban 25%-ban, míg az 50-60 évesek körében csupán 2%-ban fordul elő.

Reumatológiai szempontból az IBD-s betegek mozgásszervi EIM-je a spondylarthritis (SpA) családjába sorolható (19).

A reumatoid arthritistől eltérően az SpA ritkábban okoz deformitást, és ritkábban társul erozív elváltozásokkal a röntgenfelvételeken. Az SpA mértékének megállapításában gold standardnak számít az Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, amely lehetővé teszi a betegség aktivitásának időbeni követését (20).

Az SpA-csoportba sorolható elváltozások típusosan szorongatívak a reumafaktor (RF) szempontjából, korábbi elnevezés szerint „szorongatívspondyloarthropathiák”,

1. táblázat: Az IBD mucocutan extraintesztinális manifesztációinak csoportosítása patofiziológia, diagnosztikus megközelítések és terápiás lehetőségek alapján

I. Specifikus bőr-EIM (szöveti egyezés a CD-vel)
„Metasztatikus Crohn”
II. IBD-asszociált kórképek
Erythema nodosum
Aphthosus stomatitis
Psoriasis
Hidradenitis suppurativa
III. Reaktív manifesztációk
Pyoderma gangraenosum
Sweet-szindróma

Rövidítések: EIM = extraintesztinális manifesztáció; CD = Crohn-betegség

ugyanígy többnyire negatív az anticitrullin peptid antitest (ACPA), bár mindkét esetben több a pozitív eset, mint az általános populációban (15%, 10% vs. 5%) (20, 21).

Az axialis arthritisre/spondyloarthropatiára (axSpA) jellemző a perzisztáló (elsősorban nyugalomban jelentkező) derékfájdalom. Sok esetben a tünetek jelentkezése és a radiológiai eltérések megjelenése között hosszú évek is eltelhetnek. Az IBD-hez társuló sacroileitis általában bilaterális, és a CD-s betegek akár 50%-ában tünetmentes formában jelentkezik.

Az alapbetegség kezelésének fontos szerepe van az ízületi panaszok csökkenésében, de a betegek jelentős részében ennek ellenére is perzisztálnak a mozgásszervi panaszok.

Szemtünetek

Az ízületi és bőrtünetek után a szemtünetek a leggyakoribb EIM-ek, 2-7%-ban jelentkeznek, gyakrabban CD-ben és gyerekekben (22).

A leggyakoribb formái a szemszárazság, a szemhéjgyulladás, illetve az episcleritis. Az IBD-hez társuló szemtünetek egy része lehet a kezelés következménye is. Az episcleritis enyhe diszkomfortot okoz, aktív gyulladással, illetve relapszusokkal társul, így az alapbetegség kezelése csökkenti a panaszokat. A scleritis igen ritka, de hosszú távon permanens látásvesztéshez vezethet, így fontos, hogy időben felismerjük. Az uveitis a szivárványhártya, a sugártestek és az érhártya gyulladása. Kevésbé függ össze az alapbetegség aktivitásával (22, 23).

Azonnali szemészeti vizsgálat javasolt látásromlás, idegteszt-érzés, fixált pupilla, súlyos fejfájás és hányinger esetében.

Kardiovaszkuláris manifesztációk

Pericarditis, myocarditis, vénás és artériás trombózis, arrhythmia, átvezetési zavar, infektív endocarditis, valamint Takayasu-arteritis formájában jelentkezhet (1, 24).

A leggyakoribb kardiovaszkuláris EIM a pericarditis, amely nem mutat összefüggést a betegség aktivitásával (1).

Metaanalízisek szerint az artériás tromboembóliák, illetve a kardiovaszkuláris mortalitás kockázata nem magasabb IBD-s betegekben, de gyakrabban fordulnak elő kardiovaszkuláris betegségek, főleg nőkben (15, 26, 27). IBD-s betegekben gyakrabban fordul elő hyperhomocysteinaemia, mint az átlag populációban, ami a trombózis kockázatát növeli (28).

Hepatobiliaris manifesztációk

Az IBD-s betegek 20-30%-ában észlelhető abnormalis májfunkciós érték (29).

Primer szklerotizáló cholangitis (PSC) esetében 50-80%-ban IBD is jelen van, ugyanakkor az UC-s betegek csak 5%-ában észlelhető PSC, CD-ben (elsősorban a vastagbél-érintettségű) még ennél is kisebb arányban fordul elő (30).

Az UC-vel és a PSC-vel diagnosztizáltak esetében gyakoribb a jobb oldali forma, az ún. „backwash” ileitis jelenléte és a rectum megkíméltsége. Hajlamosító tényező lehet a férfi nem, a dohányzás, az appendectomia és a pancolitis jelenléte a diagnózis felállításakor. Total colectomián átesett betegeknél a PSC progresszióját figyelték meg, míg a májtranszplantáltak esetében sokszor az IBD progressziója látható. PSC esetében magasabb az epeúti és kolorektális daganatok kockázata, emiatt fontos a betegek rendszeres szűrése (31-34). Autoimmun hepatitis (AIH)/PSC overlap syndroma gyakrabban társul UC-hez, mind CD-hez (29).

Ritka EIM-ek

Az akut idiopátiás pancreatitis (AP) ritka, főleg CD-s betegekben látható EIM. Fontos az elkülönítése az IBD-ben alkalmazott kezelések okozta pancreatitistól (35).

A bronchopulmonalis manifesztáció szintén ritka, jelentkezhet bronchialis megbetegedés, intersticiális (ILD) és granulomatosis tüdőbetegség formájában. Az utóbbi főleg CD-hez társultan, míg azILD elsősorban UC-ben figyelhető meg (36).

Szintén ritka a glomerulonephritis, az amyloidosis, a nephrolithiasis előfordulása.

Mucocutan extraintesztinális manifesztációk

Az IBD bőrt és szájnyálkahártyát érintő extraintesztinális manifesztációi relatíve gyakoriak, prevalenciájuk Crohn-betegségben magasabb, mint a colitis ulcerosában (37). A patofiziológia, a diagnosztikus megközelítések és a terápiás lehetőségek figyelembevételével a következő csoportosítás lehetséges (1. táblázat): I. specifikus bőr-EIM, ami szövettani egyezést mutat a Crohn-betegséggel („metasztatikus Crohn”); II. IBD-asszociált kórképek (pl. erythema nodosum, aphtosus stomatitis, psoriasis, hidradenitis suppurativa); III. reaktív manifesztációk (pl. pyoderma gangraenosum, Sweet-szindróma) (38).

Erythema nodosum (EN)

Az EN fő tünetei fájdalmas, vörös (vagy lilás), előemelkedő, 1-5 cm átmérőjű bőr alatti csomók, jellemzően az alsó végtagok feszítő oldalán, leggyakrabban a tibia elülső felszínén (1. ábra). A combtájék és az alkarok is érintettek lehetnek. Női predominancia jellemző, a nőbetegek 15%-ánál több testtáj is érintett (2, 39). A klinikai kép jellegzetessége miatt a diagnózis felállításához bőrbioptizára nincs szükség. Az EN prevalenciája IBD-s betegek körében CD esetén 5-15%, UC esetében 2-10% közötti (2). Egy nagy elemszámú svájci kohorszvizsgálat eredménye szerint az EN előfordulási aránya 6,8% inaktív, és 2,4% aktív stádiumú CD-s betegek körében (37). Egymásnak ellentmondó eredmények szerepelnek az irodalomban azzal kapcsolatban, hogy a bőrtünet jelenléte az intesztinális gyulladás mértékével egyenesen vagy fordítottan arányos. Az UC betegek körében az EN prevalenciája inaktív UC esetén 2%, aktív gyulladás jelenléte esetén 4,7% (37). Az IBD-hez társuló EN terápiaja első vonalban (lokális vagy szisztémás) kortikoszteroid, illetve az anti-TNF-alfa-kezelés is kiváló hatékonyságú alternatíva.

Pyoderma gangraenosum (PG)

A PG általában rapidan növekvő, erythematosus pustulák vagy nodulusok formájában kezdődik, amelyek gyakran mély, szabálytalan szélű, váladékozó ulcusokká alakulnak (2. ábra). A sebváladék-tenyésztés általában negatív (39).

1. ábra: Az erythema nodosum klinikai megjelenése Crohn-betegben

(a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinika fotógyűjteményéből)



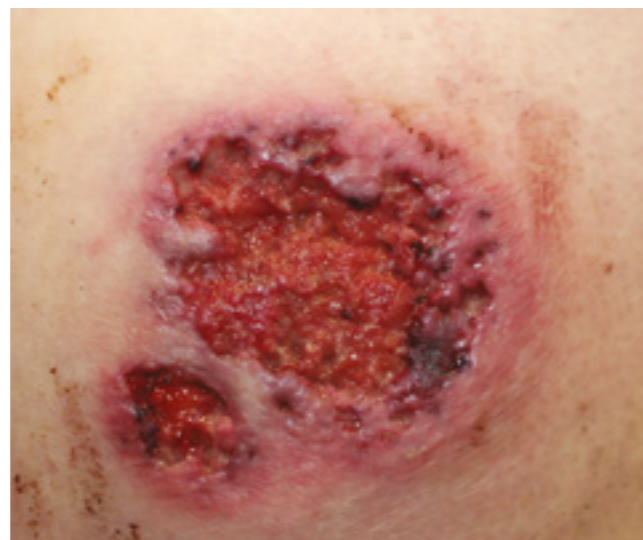
A PG előfordulása IBD-ben 0,4–2,6% közöttire tehető (40). Főleg az alsó végtagokat érinti, de megjelenhet 4–7%-ban a fej-nyak régióban, 4–5%-ban a törzsön is (2). A fekélyek lehetnek soliterek vagy multiplexek, egy- vagy kétoldaliak, és méretük a pár centiméterestől a teljes végtagi érintettségig terjedhet (2). Bár kevésbé gyakori, mint az EN, a PG súlyosabb, és az életminőséget nagyobb mértékben befolyásolja. Női predominancia jellemző (39). Egy svájci, nagy elemszámú kohorszvizsgálat szerint inaktív Crohn-betegség esetén 1,4%, aktív CD-ben 2,4% volt a PG előfordulási aránya. UC-betegek esetén inaktív szakban a betegek 1,5%-ánál, aktív szakban a betegek 3%-ánál fordult elő (37). A PG hátterében az esetek 50%-ában IBD áll, és súlyosabb lefolyású, vastagbél-érintettségű IBD-hez gyakrabban társul PG (2). Alkalmanként peristomalis PG is előfordulhat. A diagnózis a klinikai képen alapul, a bőrbioptizia vétele kifejezetten ellenjavalt, mivel súlyosbíthatja a tüneteket (patergiás jel). A terápiás lehetőségek közt orális kortikoszteroid (40-60 mg/nap, majd fokozatos csökkentés), cyclosporin A (kezdeti szérumszintcél 150-300 ng/ml), tacrolimus (kezdeti szérumszint 10-15 ng/ml) vagy anti-TNF-alfa (infliximab, adalimumab) adása szerepel. Helyileg alkalmazott tacrolimus is hatékony lehet korai, peristomalis léziók esetén (0,1% tacrolimuskenőcs napi 2 alkalommal).

„Metasztatikus Crohn”

A Crohn-betegség „metasztázisának” tekinthetőek azok a léziók, amelyek a gasztrointesztinális (GI) traktushoz közvetlenül nem kapcsolódva jelennek meg, de a szövettani képet nem elsajtosodó granulomatosis jellemzi a CD intesztinális léziókhöz hasonlóan (42). Előfordulása ritka, leginkább esztanulmányokból ismert. Az életminőséget főleg a genitális, vulvovaginális érintettség nagymértékben befolyásolja. A metastatikus CD megjelenése és a bélben zajló gyulladás aktivitása közt nem találtak összefüggést (39). Kezelése történhet helyi vagy szisztémás kortikoszteroiddal, immunmodulátorokkal, TNF-alfa-gátlókkal (43–47).

2. ábra: Pyoderma gangraenosum klinikai megjelenése Crohn-betegben

(a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinika fotógyűjteményéből)



3. ábra: Hidradenitis suppurativa axilláris lokalizációjú heges, fistulázó, gyulladt nodusok és abscessusok formájában való megjelenése Crohn-betegben

(a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinika fotógyűjteményéből)



Sweet-szindróma

A Sweet-szindróma vagy más néven akut lázas neutrophil dermatosis ritka extraintesztinális manifesztációja az IBD-nek (2, 39). A kórképre jellemző a változatos méretű, végtagokat, kézfejet, törzset, arcot érintő, fájdalmas, papulosquamosus exanthemák vagy nodulusok jelenléte. Jellemzően malignus kórképekkel, fertőzésekkel hozhatók összefüggésbe, és csak ritkább esetben IBD-vel. Túlnyomórészt nőket érint (>80%), és társulhat más EIM-ekkel (arthritis, láz, szemtünetek), és lehet gyógyszerrel-következménye is (pl. azatioprin) (41). A tünetek intenzitása a bélben zajló gyulladás mértékével párhuzamosan változik. A diagnózis leggyakrabban (52%) már ismert IBD esetén születik (39, 41). Terápiaja elsősorban helyi és szisztémás szteroid (40-60 mg/nap), valamint immunmodulátorok.

Szájnyálkahártyát érintő EIM

Vita tárgyát képezi, hogy a szájnyálkahártyát érintő léziók az IBD EIM-jének vagy a GI traktus felső szakaszát érintő IBD-nek tekinthetőek. Az IBD-s betegek körében az aphtosus stomatitis (főleg CD-ben) és a periodontitis is gyakori. A szájnyálkahártyát érintő léziók előfordulási aránya 5-50% közötti (48–50), gyermekeknél 7-23% (50). Egy nagy elemszámú fogászati kohorszvizsgálat szerint az aphtosus stomatitis prevalenciája CD-betegek körében 10%, UC-ben 4% (39). A fekélyek morfológiája hasonló az ileumot vagy colont érintőkéhez: kerek vagy ovális, fáj-

dalmas, sárga pseudomembránnal fedett, erythematosus szegélyű léziók. Általában a buccalis és labiális mucosát érintik. Helyileg kortikoszteroid- és fájdalomcsillapító-kezelés, illetve szisztémásan kortikoszteroid, anti-TNF-alfa adása javasolt. A periodontitis ödemával, vérzéssel járó krónikus ínygyulladás, amely hosszú távon a fogakat kihorgonyzó csont és lágyszövet károsodásához, a fogak elvesztéséhez vezet. A gingivitis és a periodontitis gyakorisága magasabb IBD-s betegek körében, mint az egészséges populációban (51). A periodontitis patomechanizmusában az orális mucosa baktériumflórájának változása is szerepet játszik (52). Fő rizikófaktora (a nem megfelelő szájhigiéné mellett) a dohányzás (51, 53). Az aphtosus stomatitis és a periodontitis tüneteinek súlyossága általában arányos a bélben zajló gyulladás aktivitásával, és főleg a perianális érintettséggel kapcsolatos gyakori.

IBD-hez társuló, immunmediált bőrbetegségek

IBD-s betegek körében a bőrt érintő, immunmediált gyulladásos betegségek előfordulási aránya magasabb, mint az átlagpopulációban. A psoriasis prevalenciája 9,6% Crohn-betegek, és 5,7% colitis ulcerosások közt. Hasonló immunpatomechanizmus lehetőségét veti fel a gyulladásos bélbetegeknél alkalmazott anti-TNF-alfa-terápia psoriasis indukáló/súlyosbító mellékhatása (54).

A hidradenitis suppurativa (HS) előfordulása 6,8-10,6% közötti IBD-s betegpopulációban, a Crohn-betegek szignifikánsan nagyobb arányban (71,6%) érintettek (55). Szoros asszociáció feltételezhető a két kórkép közt a klinikai (3. ábra) és szövettani kép (sipolyok, fistulák, granulomatosis gyulladás, hegesedés), a patogenezis (genetikai és mikrobiom-eltérések, immundiszreguláció) és a TNF-alfa-gátló-kezelésre adott hasonló terápiás válasz alapján (56).

Összefoglalás

Az extraintesztinális manifesztációk alapvetően meghatározzák a beteg életminőségét. IBD-ben ezen gyulladásos manifesztációk szisztematikus keresése, azonosítása fontos a sikeres kezelés érdekében (57). A változatos klinikum multidiszciplináris megközelítést és ellátást igényel.

Irodalom

- Garber A, Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21: 31. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0698-1>
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1982–92. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392>
- Orchard T. Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 512–7. <https://doi.org/10.1007/s11894-003-0042-6>
- Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 541–554. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjy191>
- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116–22.

- <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x>
 - Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1794–800. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000429>
 - Stawarski A, Iwanczak B, Krzesiek E, et al. Intestinal complications and extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease. *Pol Merkur Lekarski* 2006; 20: 22–5.
 - Lazzerini M, Bramuzzo M, Ventura A. Association between orofacial granulomatosis and Crohn's disease in children: systematic review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7497–504. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7497>
 - Satsangi J, Grootsholten C, Holt H, et al. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 738–41. <https://doi.org/10.1136/gut.38.5.738>
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.