

# Dermatološke manifestacije gastrointestinalnih bolesti

---

**Gregurović, Viktorija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:836638>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Viktorija Gregurović**

**Dermatološke manifestacije gastrointestinalnih  
bolesti**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Romane Čeović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

$\alpha$ -MSH –  $\alpha$ -melanocit stimulirajući hormon, prema engl.  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone

ACVRL1 – prema engl. activin A receptor like type 1

AD – autosomno dominantni

AGA – antiglijadinska protutijela, prema engl. anti-gliadin antibodies

AHL – stečena *hypertrichosis lanuginosa*, prema engl. acquired *hypertrichosis lanuginosa*

AIDS – prema engl. acquired immunodeficiency syndrome

AN – *acanthosis nigricans*

APB – *Acrokeratosis paraneoplastica Bazex*

APC – adenomatozna polipoza kolona, prema engl. adenomatous polyposis coli

ATG16L1 – prema engl. autophagy related 16 like 1

AVM – arteriovenska malformacija

BADAS – dermatoza-artritis sindrom povezan s crijevom, prema engl. bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome

BCC – karcinom bazalnih stanica, prema engl. basal cell carcinoma

BRBNS – *blue rubber bleb nevus* sindrom

CB – Crohnova bolest

CDH1 – prema engl. cadherin 1

CDKAL1 – prema engl. CDK5 regulatory subunit associated protein 1 like 1

CSF2 – prema engl. colony stimulating factor 2

CT – kompjuterizirana tomografija, prema engl. computed tomography

DH – *dermatitis herpetiformis*

DIF – direktna imunofluorescencija

DM – dijabetes melitus

DNA – deoksiribonukleinska kiselina, prema engl. deoxyribonucleic acid

EGD – ezofagogastroduodenoskopija

EGF – epidermalni čimbenik rasta, prema engl. epidermal growth factor

EGR – *erythema gyratum repens*

EMA – endomizijska protutijela, prema engl. endomysial antibodies

EN – *erythema nodosum*

ENG – prema engl. Endoglin

*ESRRA* – prema engl. estrogen related receptor alpha  
*FAP* – familijalna adenomatozna polipoza  
*FGF* – faktor rasta fibroblasta, prema engl. fibroblast growth factor  
*GI* – gastrointestinalni  
*GWAS* – cjelogenomska asocijacijska studija, prema engl. genome-wide association study  
*HHT* – hereditarna hemoragijska teleangiektazija  
*HHV8* – humani herpes virus 8  
*HIV* – virus humane imunodeficijencije, prema engl. human immunodeficiency virus  
*HLA* – humani leukocitni antigen  
*HNF4A* – prema engl. hepatocyte nuclear factor 4 alpha  
*HNPCC* – sindrom nasljednog nepolipoznog karcinoma debelog crijeva, prema engl. hereditary nonpolyposis colorectal cancer  
*HSP* – Henoch-Schönleinova purpura  
*IBD3* – prema engl. inflammatory bowel disease 3  
*IFN- $\alpha$*  – interferon alfa  
*Ig* – imunoglobulin  
*IGF-1* – faktor rasta sličan inzulinu 1, prema engl. insulin-like growth factor 1  
*IL* – interleukin  
*IL12B* – prema engl. interleukin 12B  
*IL23R* – prema engl. interleukin-23 receptor  
*IL3* – prema engl. interleukin 3  
*IRF1* – prema engl. interferon regulatory factor 1  
*IRGM* – prema engl. immunity related GTPase M  
*JPS* – sindrom juvenilne polipoze, prema engl. juvenile polyposis syndrome  
*LNA-1* – latentni nuklearni antigen 1  
*LT* – Leser-Trélatov  
*MADH4* – prema engl. mothers against decapentaplegic homolog 4  
*MLH1* – prema engl. mutL homolog 1  
*MMR* – prema engl. mismatch repair  
*MR* – magnetska rezonancija  
*MRCP* – magnetnorezonantna kolangiopankreatografija, prema engl. magnetic resonance cholangiopancreatography  
*MSH2* – prema engl. mutS homolog 2

*MSH6* – prema engl. mutS homolog 6

MTS – Muir-Torre sindrom

*MYH* – prema engl. mutY DNA glycosylase

Nd:YAG – prema engl. neodymium-doped yttrium aluminum garnet

NME – nekrolitički migratorni eritem

*NOD2* – prema engl. nucleotide binding oligomerization domain containing 2

NSAR – nesteroidni antireumatski lijekovi

p-ANCA – antineutrofilna perinuklearna citoplazmatska protutijela, prema engl. perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies

PAPA – piogeni artritis, *pyoderma gangrenosum*, akne

PDV – *pyodermatitis vegetans*

PG – *pyoderma gangrenosum*

PJS – Peutz-Jeghersov sindrom

*PMS2* – prema engl. *PMS1* homolog 2, mismatch repair system component

*PRDX5* – prema engl. peroxiredoxin 5

*PSORS1* – prema engl. the psoriasis susceptibility 1

PSV – *pyostomatitis vegetans*

*PTEN* – homolog fosfataze i tenzina, prema engl. phosphatase and tensin homolog

*PTPN22* – prema engl. protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22

PUVA – prema engl. psoralen plus ultraviolet-A radiation

SAPHO – sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza, osteitis

*SLC22A4* – prema engl. solute carrier family 22 member 4

*STK11/LKB1* – prema engl. serine/threonine kinase 11, liver kinase B1

TG2 – transglutaminaza 2

TG3 – transglutaminaza 3

TGF- $\alpha$  – transformirajući čimbenik rasta fibroblasta alfa, prema engl. transforming growth factor alpha

TGF- $\beta$  – transformirajući čimbenik rasta beta, prema engl. transforming growth factor beta

TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizirajući čimbenik alfa, prema engl. tumor necrosis factor alpha

UC – ulcerozni kolitis, prema engl. ulcerative colitis

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. CELIJAKIJA</b> .....	<b>1</b>
2.1. UVOD .....	1
2.2. KOŽNE BOLESTI POVEZANE S CELIJAKIJOM .....	2
2.2.1. Dermatitis herpetiformis .....	2
2.2.2. Psorijaza .....	4
<b>3. UPALNE BOLESTI CRIJEVA</b> .....	<b>7</b>
3.1. UVOD .....	7
3.2. CROHNOVA BOLEST .....	7
3.3. ULCEROZNI KOLITIS .....	9
3.4. KLASIFIKACIJA KOŽNIH PROMJENA U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA .....	10
3.5. SPECIFIČNE KOŽNE MANIFESTACIJE .....	11
3.5.1. Kontinuirana Crohnova bolest.....	11
3.5.2. Metastatska Crohnova bolest .....	11
3.6. KOŽNE BOLESTI POVEZANE S UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA.....	12
3.6.1. Erythema nodosum.....	12
3.6.2. Aftozni stomatitis .....	13
3.6.3. Psorijaza .....	14
3.6.4. Stečena bulozna epidermoliza .....	15

3.7. REAKTIVNE KOŽNE MANIFESTACIJE .....	15
3.7.1. Pyoderma gangrenosum.....	15
3.7.2. Sweetov sindrom .....	17
3.7.3. Pyostomatitis vegetans i pyodermatitis vegetans .....	18
3.7.4. Dermatoza-artritis sindrom povezan s crijevom .....	19
3.8. KOŽNE PROMJENE NASTALE ZBOG LIJEČENJA UPALNE BOLESTI CRIJEVA.....	19
<b>4. GASTROINTESTINALNA KRVARENJA .....</b>	<b>20</b>
4.1. UVOD .....	20
4.2. HEREDITARNA HEMORAGIJSKA TELEANGIEKTAZIJA .....	20
4.3. BLUE RUBBER BLEB NEVUS SINDROM .....	21
4.4. KAPOSIJEV SARKOM .....	22
4.5. HENOCH-SCHÖNLEINOVA PURPURA.....	23
<b>5. NEDOSTATAK HRANJIVIH TVARI.....</b>	<b>24</b>
5.1. UVOD .....	24
5.2. KOŽNE MANIFESTACIJE .....	24
<b>6. NASLJEDNI SINDROMI GASTROINTESTINALNIH KARCINOMA.....</b>	<b>26</b>
6.1. UVOD .....	26
6.2. LYNCHOV SINDROM I MUIR-TORRE SINDROM .....	26
6.3. OBITELJSKA ADENOMATOZNA POLIPOZA I GARDNEROV SINDROM ....	28
6.4. PEUTZ-JEGHERS SINDROM .....	29
6.5. COWDENOV SINDROM .....	31



<b>7. PARANEOPLASTIČNE DERMATOZE .....</b>	<b>33</b>
7.1. UVOD .....	33
7.2. MALIGNA ACANTHOSIS NIGRICANS .....	33
7.3. LESER-TRÉLATOV ZNAK.....	34
7.4. BAZEX SINDROM (ACROKERATOSIS PARANEOPLASTICA).....	35
7.5. OSTALE PARANEOPLASTIČNE DERMATOZE.....	36
<b>8. GASTROINTESTINALNI TUMORI KOJI LUČE HORMONE.....</b>	<b>37</b>
8.1. KARCINOIDNI SINDROM .....	37
8.2. GLUKAGONOMSKI SINDROM I NEKROLITIČKI MIGRATORNI ERITEM ...	38
<b>9. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>39</b>
<b>10. ZAHVALE.....</b>	<b>40</b>
<b>11. LITERATURA.....</b>	<b>41</b>
<b>12. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>63</b>

# SAŽETAK

## Dermatološke manifestacije gastrointestinalnih bolesti

Viktorija Gregurović

Dermatološke manifestacije mogu poslužiti kao rani indikator gastrointestinalnih bolesti, što omogućuje bržu dijagnozu i liječenje te potencijalno smanjuje morbiditet i mortalitet pacijenata. Također mogu nastati kao komplikacija već prepoznatih gastrointestinalnih bolesti, dodatno otežavajući stanje pacijenata. Najčešće kožne manifestacije celijakije su *dermatitis herpetiformis* i psorijaza, a kožne promjene u okviru navedenih bolesti značajno se poboljšavaju uvođenjem bezglutenske dijeta. Upalne bolesti crijeva sve su zastupljenije u razvijenom svijetu. Kožne promjene povezane s upalnim bolestima crijeva obuhvaćaju široki spektar patoloških stanja koja mogu varirati od blagih kliničkih manifestacija do vrlo teških i zahtjevnih za liječenje. Bolesti kod kojih je istaknuti simptom gastrointestinalno krvarenje mogu se inicijalno manifestirati promjenama na koži. Prepoznavanje kožnih manifestacija omogućuje raniju dijagnozu i pravovremeno liječenje, sprječavajući pojavu gastrointestinalnih komplikacija bolesti. Nedostatak hranjivih tvari, koji se može prezentirati promjenama na koži, noktima i kosi, često je uzrokovan malapsorpcijskim sindromom. Nasljedni sindromi gastrointestinalnih karcinoma prisutni su u oko 20% slučajeva karcinoma debelog crijeva dijagnosticiranih prije 50. godine života. Rano otkrivanje kožnih manifestacija u ovim sindromima dovodi do značajnog smanjenja mortaliteta bolesnika. Paraneoplastične dermatoze heterogena su skupina kožnih bolesti koje obično prate klinički tijek maligne bolesti koja se nalazi u podlozi. Tako izliječenjem maligne bolesti, regresiraju i paraneoplastične kožne promjene. Gastrointestinalni tumori koji luče hormone mogu, osim tipičnih sistemskih simptoma, dovesti do manifestacija na koži poput eritema u sklopu karcinoidnog sindroma. Svrha ovoga rada je pružiti pregled dermatoloških manifestacija spomenutih bolesti gastrointestinalnog sustava. Opisani su najvažniji epidemiološki podatci, etiologija i patogeneza bolesti, dijagnostičke metode i liječenje, s posebnim osvrtom na kliničku sliku.

Ključne riječi: kožne manifestacije, celijakija, upalne bolesti crijeva, gastrointestinalna krvarenja, maligne bolesti

# SUMMARY

## Dermatological manifestations of gastrointestinal diseases

Viktorija Gregurović

Dermatological manifestations can serve as an early indicator of gastrointestinal diseases, enabling prompt diagnosis and treatment, and potentially reducing patient morbidity and mortality. They can also arise as complications of already recognized gastrointestinal diseases, further complicating the patients' condition. The most common skin manifestations of celiac disease are *dermatitis herpetiformis* and psoriasis, and their symptoms significantly improve with the introduction of a gluten-free diet. Inflammatory bowel diseases are becoming increasingly prevalent in the developed world. Skin changes associated with inflammatory bowel diseases encompass a wide spectrum of pathological conditions that can range from mild clinical manifestations to very severe and challenging to treat cases. Diseases where gastrointestinal bleeding is a prominent symptom can initially manifest through changes in the skin. Recognizing these skin manifestations allows for earlier diagnosis and timely treatment, preventing the development of gastrointestinal complications. Nutrient deficiencies, which can present as changes in the skin, nails, and hair, are often caused by malabsorption syndrome. Hereditary gastrointestinal cancer syndromes are present in about 20% of colorectal cancer cases diagnosed before the age of 50. Early detection of skin manifestations in these syndromes leads to a significant reduction in patient mortality. Paraneoplastic dermatoses are a heterogeneous group of skin diseases that usually accompany the clinical course of an underlying malignant disease. Thus, curing the malignant disease also leads to the regression of paraneoplastic skin changes. Gastrointestinal tumors that secrete hormones can, in addition to typical systemic symptoms, lead to skin manifestations such as erythema as part of carcinoid syndrome. The purpose of this paper is to provide an overview of the dermatological manifestations of the aforementioned gastrointestinal system diseases. Highlighted are prominent epidemiological data, the etiology and pathogenesis of the diseases, diagnostic methods, and treatment, with a particular focus on clinical presentation.

Keywords: skin manifestations, celiac disease, inflammatory bowel disease, gastrointestinal bleeding, malignancy

# 1. UVOD

Koža je najveći organ u ljudskom tijelu čije se promjene u većini slučajeva mogu uočiti kliničkim pregledom (1). Kožne promjene mogu biti prvi znak prisutne gastrointestinalne (GI) bolesti te važni biološki markeri koji reflektiraju njezin klinički tijek (2). Prepoznavanje dermatoloških manifestacija doprinosi ranijoj dijagnozi GI bolesti i posljedično boljem ishodu liječenja. Pojedine GI bolesti koje se manifestiraju na koži pojavljuju se u sklopu nasljednih sindroma (3). Nasljedne sindrome GI karcinoma neophodno je prepoznati radi pravovremenog početka liječenja i obiteljskog genetičkog savjetovanja.

U ovom radu biti će opisane značajne dermatološke manifestacije GI bolesti, među kojima su celijakija, upalne bolesti crijeva, bolesti koje se manifestiraju GI krvarenjima, nedostatak hranjivih tvari, nasljedni sindromi GI karcinoma, paraneoplastične dermatoze i GI tumori koji luče hormone.

## 2. CELIJAKIJA

### 2.1. UVOD

Celijakija je autoimuni multiorganski poremećaj koji primarno zahvaća tanko crijevo te se javlja kod genetski podložnih pojedinaca kao odgovor na ingestiju proteina glutena, prisutnih u pšenici, raži i ječmu (4–6). Povezana je s humanim leukocitnim antigenima (HLA) *DQ2* i *DQ8* (6). Prevalencija celijakije znatno je porasla u proteklih 50 godina zbog napretka u dijagnostici, no većina slučajeva još uvijek ostaje neotkrivena (7). Prevalencija u općoj populaciji prosječno iznosi 1% (8). Celijakija se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, no najčešće nastupa između 40. i 60. godine života (9). Klinički se očituje GI simptomima, ekstraintestinalnim manifestacijama ili može biti asimptomatska. Također postoji povećan rizik od komplikacija kao što su limfom crijeva i osteoporoza (8). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih, seroloških i histopatoloških nalaza (7). Liječenje bezglutenskom dijetom značajno poboljšava GI i ostale sistemske simptome.

## 2.2. KOŽNE BOLESTI POVEZANE S CELIJAKIJOM

Postoji mnogo teorija o uzroku nastanka kožnih promjena kod celijakije, a najčešće spominjana je teorija o povećanoj propusnosti crijeva. Abenavoli i sur. 2019. godine opisali su snažnu povezanost celijakije s kožnim promjenama u sklopu herpetiformnog dermatitisa i psorijaze (4). Ostale kožne manifestacije, poput atopijskog dermatitisa, linearne IgA bulozne dermatoze, vitiliga i hereditarnog angioedema, znatno su rjeđe (4,10).

### 2.2.1. Dermatitis herpetiformis

*Dermatitis herpetiformis* (DH) najčešća je ekstraintestinalna manifestacija celijakije, a kožne promjene u okviru navedene dijagnoze značajno se poboljšavaju s primjenom bezglutenske prehrane (4). U prosjeku 13% pacijenata s celijakijom ima istodobno i DH (11). Nasuprot tomu, otprilike 75% pacijenata s DH-om ima neki oblik glutenske enteropatije dijagnostički potvrđene endoskopijom crijeva (12). West i sur. proveli su istraživanje u Ujedinjenom Kraljevstvu tijekom dvadesetdvo godišnjeg razdoblja, dok su Salmi i sur. proveli istraživanje u Finskoj tijekom četrdesetogodišnjeg razdoblja te je u oba istraživanja opisano povećanje incidencije celijakije, uz istodobno smanjenje incidencije DH-a (13,14). Takav trend može se objasniti boljim dijagnostičkim metodama koje omogućavaju raniju dijagnozu celijakije, što posljedično sprječava razvoj DH-a. Celijakija i DH imaju zajedničku genetsku podlogu, s visokom učestalosti *HLA-DQ2* i *HLA-DQ8* (6). Autoimuni poremećaji koji se češće javljaju u osoba s DH-om uključuju autoimune bolesti štitnjače, dijabetes melitus (DM) tipa 1, Sjögrenov sindrom i bulozni pemfigoid (15).

Autoantigen u DH-u je epidermalna transglutaminaza 3 (TG3) koja je slična, ali ne i istovjetna tkivnoj transglutaminazi 2 (TG2), autoantigenu u celijakiji (16,17). Autoprotutijela na TG2 prisutna su u serumu i crijevima pacijenata oboljelih od celijakije, ali i kod pacijenata s DH-om. Međutim, autoprotutijela na TG3 javljaju se u koži, serumu i crijevima bolesnika s DH-om, dok se vrlo rijetko pronalaze u serumu pacijenata koji boluju samo od celijakije (12). Pretpostavlja se da imunopatogeneza DH-a započinje latentnom ili manifestnom celijakijom u tankom crijevu, u kojem dolazi do nastanka imunoglobulin (Ig) A protutijela na TG2, a vjerojatno i na TG3 (9). Nastala

IgA protutijela na TG3 potom stvaraju imunokomplekse s epidermalnim TG3 enzimom te se talože u papilarnom dermisu. Ovu teoriju dodatno podupire činjenica da autoprotutijela na TG3 i TG2 nestaju iz krvi nakon pridržavanja bezglutenske dijeta (18). Direktnom imunofluorescencijom (DIF) nalaze se patognomonični perilezionalni granularni IgA depoziti u papilarnom dermisu (7).

DH klinički se manifestira polimorfnim promjenama, a najčešće su vidljive papule i urtikarijalni plakovi na eritematoznoj podlozi (4). Kožne promjene su grupirane i simetrično raspoređene te zahvaćaju laktove, koljena, ramena, vrat, lice, tjeme, kao i glutealnu i sakralnu regiju. Herpetiformne vezikule, koje se mogu pojaviti kasnije tijekom bolesti, pacijenti često razgrebu zbog svrbeža što dovodi do nastanka erozija, krusta i posljedičnih postupalnih diskoloracija kože. Kod djece ponekad se mogu uočiti petehijalne i ekhimotske promjene na palmoplantarnom području (4). GI simptomi su rijetki i javljaju se kod jedne trećine pacijenata s DH-om (11). Pacijenti najčešće prijavljuju povremene proljeve i blage smetnje u probavi, dok su znakovi malapsorpcije rijetko prisutni (7). Prosječna dob prilikom postavljanja dijagnoze DH-a je 39 godina, a za celijakiju 44 godine (7).

DH se dijagnosticira na temelju nalaza povišene razine protutijela na TG2 u serumu i patognomoničnih promjena u DIF-u bioptata perilezionalne kože (7). Prije podvrgavanja biopsiji, pacijent bi trebao najmanje mjesec dana jesti hranu koja sadržava gluten. Ako je nalaz protutijela na TG2 u serumu negativan, a na pregledu bioptata perilezionalne kože se pronađu tipične promjene, savjetuje se učiniti testiranje na *HLA DQ2/DQ8*, endomizijska protutijela (EMA) i antiglijadinska protutijela (AGA) (7).

Liječenje se provodi bezglutenskom dijetom, a potrebno je prosječno 1 – 2 godine da bi došlo do potpunog nestanka kožnih lezija, dok se GI simptomi povlače u prosjeku za 3 – 6 mjeseci (7,19). Sporija regresija kožnih promjena rezultat je aktivnosti enzima TG3 u nataloženim IgA-TG3 agregatima u dermisu, što dovodi do kovalentnog povezivanja tih imunokompleksa s dermalnim strukturama (20,21). U razdoblju do povlačenja kožnih promjena, kao lijek izbora za smanjenje simptoma svrbeža i sprječavanje nastanka novih lezija koristi se dapson (7). Potrebno je naglasiti da dapson djeluje samo na kožne lezije te se ne smije koristiti kao alternativa bezglutenskoj prehrani (19). Da bi se umanjila mogućnost nastanka nuspojava,

početna doza lijeka se postupno povisuje dok bolest ne bude pod kontrolom (7). Doza održavanja iznosi 0.5 – 1 mg/kg/dan. Nuspojave, od kojih je najčešća hemoliza, javljaju se češće kod pacijenata s komorbiditetima i ovisne su o primijenjenoj dozi. Ukoliko dapson ne dovede do kontrole simptoma ili uzrokuje teže nuspojave, u obzir dolazi terapija sulfasalazinom, sulfapiridinom i sulfametoksipiridazinom. Topički kortikosteroidi koriste se kod pacijenata s lokaliziranom bolesti radi smanjenja simptoma svrbeža. Pacijenti s DH-om trebali bi redovito dolaziti na kontrole radi praćenja pridržavanja i učinka bezglutenske prehrane, procjene dislipidemije, malapsorpcije, drugih autoimunih bolesti te rizika od razvoja komplikacija poput limfoma (7).

### 2.2.2. Psorijaza

Psorijaza je autoimuna bolest koju karakterizira kronična i recidivirajuća sistemska upala, potaknuta brojnim upalnim medijatorima, poput čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukina (IL) 17 i IL-23 (22–24). Stopa prevalencije psorijaze u svijetu iznosi 2 – 3%, iako bolest poprilično varira u različitim podnebljima, od 0.5% u Aziji do 8% u Norveškoj (25,26). Može nastupiti u bilo kojoj životnoj dobi, s vrhuncem pojavnosti između 20. i 30. godine te 60. i 70. godine (27). Različiti genetski i okolišni čimbenici mogu utjecati na vrijeme pojave bolesti. Primjerice *HLA-C\*06:02* alel povezan je s ranijim razvojem bolesti (26). Okolišni čimbenici poput infekcija, stresa, pušenja, konzumacije alkohola i pretilosti mogu doprinijeti nastanku psorijaze te djelovati provocirajuće (28–30).

*Psoriasis vulgaris* najčešći je klinički oblik psorijaze, prisutan kod gotovo 90% oboljelih (31,32). Očituje se pojavom eritematoznih žarišta različitih veličina, prekrivenih srebrno-bijelim ljuskama (33). Tipična mjesta za pojavu psorijatičnih lezija su laktovi, koljena, vlasište, lumbosakralna i periumbilikalna regija (31). Psorijaza je često povezana s komorbiditetima poput psorijatičnog artritisa, kardiovaskularnih bolesti, metaboličkog sindroma i depresije (32). Dijagnoza se obično postavlja na temelju kliničkog pregleda, međutim, u slučaju atipične prezentacije bolesti radi potvrde dijagnoze potrebna je biopsija kože i patohistološka analiza (34). S obzirom na postotak površine tijela koja je zahvaćena, psorijaza se dijeli na blagu (do 5%),

umjerenu (5 – 10%) i tešku (iznad 10%) (26). Liječenje blage bolesti uključuje topičke kortikosteroide, analoge vitamina D, inhibitore kalcineurina, keratolitike i fototerapiju. Liječenje umjerene i teške psorijaze zahtijeva sistemsko liječenje fotokemoterapijom, retinoidima, metotreksatom, ciklosporinom, apremilastom i biološkom terapijom (26).

Celijakija je prisutna kod 1 – 4% populacije koja boluje od psorijaze (7). Uzročno-posljedična povezanost između celijakije i psorijaze može se objasniti višestrukim patofiziološkim mehanizmima koji uključuju zajedničku genetsku podlogu, promjene u imunološkom odgovoru, narušenu intestinalnu barijeru i nedostatak vitamina D (7).

Acharya i sur. opisali su u metaanalizi iz 2019. godine 2.16 puta veću mogućnost da se pacijentima sa psorijazom postavi dijagnoza celijakije, dok pacijenti s celijakijom imaju 1.8 puta veći rizik od razvoja psorijaze u odnosu na opću populaciju (35). Važno je napomenuti da su istraživanja uključena u ovu metaanalizu bila opservacijskog karaktera, što znači da je bilo teško eliminirati sve moguće čimbenike zabune. Suprotno od toga, Li i sur. objavili su 2022. godine istraživanje u kojem su primijenili Mendelovu randomizaciju kako bi zaobišli čimbenike zabune i utvrdili uzročno-posljedičnu povezanost između genskih varijanti iz cjelogenomskih asocijacijskih studija (GWAS) te izloženosti i ishoda (36). Prema rezultatima ovog istraživanja, genetski uzrokovana psorijaza nije povezana s povećanim rizikom od razvoja celijakije, dok pacijenti koji boluju od celijakije imaju povećani rizik od razvoja psorijaze. Nadalje, u celijakiji peptidi glijadina aktiviraju CD4+ T limfocite, što dovodi do otpuštanja različitih citokina i aktivacije efektorskih T stanica. Citokini i aktivirane T stanice mogu, zbog narušene intestinalne barijere u celijakiji, ući u sistemski krvotok te doprinijeti upali u dermisu i epidermisu (36).

Dodatni mehanizam koji objašnjava povećani rizik od pojave psorijaze u pacijenata s celijakijom sindrom je malapsorpcije koji se može javiti u sklopu ove bolesti (7). Prije postavljanja dijagnoze celijakije i početka liječenja, smanjena apsorpcija masti dovodi do niskih razina vitamina D u organizmu. Smanjene razine vitamina D mogu utjecati na patogenezu psorijaze putem disregulacije proliferacije keratinocita; diferencijacije, apoptoze i disregulacije limfocita; povećanjem koncentracije proupalnih citokina; te inhibicijom ekspresije antimikrobnih peptida (36). Normalne razine vitamina D moguće je postići tek nakon 1 – 2 godine stroge bezglutenske dijeta (37). Prema tome, kod



pacijenata s celijakijom koncentracije vitamina D u krvi trebale bi se redovito klinički pratiti, kao i razine drugih mikronutrijenata (7).

Michaëlon i sur. opisali su poboljšanje kožnih promjena nakon tromjesečne bezglutenske dijeta kod pacijenata sa psorijazom i povišenim vrijednostima AGA protutijela (38). Isto tako, kod tih pacijenata došlo je do pogoršanja kliničke slike psorijaze nakon ponovnog uvođenja glutena u prehranu. Takav učinak nije bio zabilježen u grupi pacijenata koji su imali negativna AGA protutijela. Bezglutenska dijeta stoga je preporučena pacijenatima sa psorijazom i dokazanom celijakijom, a kod pacijenata koji imaju pozitivne serološke markere za celijakiju savjetuje se tromjesečno probno razdoblje bezglutenske dijeta uz osnovnu terapiju psorijaze (39). Probir na serološke markere preosjetljivosti na gluten je, zbog velike učestalosti lažno pozitivnih nalaza, preporučen samo kod pacijenata koji imaju GI simptome ili pozitivnu obiteljsku anamnezu celijakije (39).

Uz svoje prednosti, dijeta bez glutena ima i nedostake. Gotovi bezglutenski proizvodi često imaju veći glikemijski indeks s povećanim udjelom masti i smanjenim udjelom proteina u usporedbi s proizvodima koji sadrže gluten (40,41). To može rezultirati povećanom mogućnosti razvoja metaboličkog sindroma. Budući da su pretilost i debljina među važnim čimbenicima rizika za razvoj i napredovanje psorijaze, potrebna je rana intervencija, pogotovo u pedijatrijskoj populaciji (42,43).

### 3. UPALNE BOLESTI CRIJEVA

#### 3.1. UVOD

Crohnova bolest (CB) i ulcerozni kolitis (UC) kronične su upalne bolesti GI sustava obilježene periodima egzacerbacija i remisija (44,45). Incidencija i prevalencija upalnih bolesti crijeva u razvijenim i novoindustrijaliziranim zemljama raste od druge polovice prošlog stoljeća (46,47). Bolest najčešće nastupa između 20. i 40. godine te nakon navršene 60. godine (48). Etiologija upalnih bolesti crijeva je multifaktorijalna, pri čemu genetski podložni pojedinci imaju narušeni imunološki odgovor na okolišne čimbenike poput bakterija u crijevima (48–50). Promjenom crijevne mikrobiote dolazi do smanjenja protuupalnih metabolita, poput butirata i drugih kratkolančanih masnih kiselina (51). Takva disbioza dovodi do oštećenja crijevne sluznice, promjena u čvrstim svezama između epitelnih stanica te povećane crijevne propusnosti. Rezultat je veća izloženost crijevne mikrobiote imunološkom sustavu čovjeka (48). Cjelogenomske asocijacijske studije pronašle su oko 200 rizičnih genskih lokusa za upalne bolesti crijeva (52). Mnogi od njih su rizični lokusi i za autoimune bolesti kože, uključujući psorijazu (na genima *IL23R*, *PTPN22*, *SLC22A4*, *CDKAL1*, *IL12B*, *IRF1*, *CSF2*, *IL3*) i alopeciju areatu (na genima *PRDX5*, *ESRRA*) (53–55).

Upalne bolesti crijeva komplicirane su ekstraintestinalnim manifestacijama u 6 – 47% slučajeva, među kojima je koža jedan od najčešće zahvaćenih organa (56). Patogeneza kožnih promjena je složena i još uvijek nedovoljno objašnjena. Ekstraintestinalne manifestacije mogu biti rezultat kombinacije genetskih i okolišnih čimbenika rizika s upalnim bolestima crijeva, ili nastaju kao posljedica širenja upale iz crijeva na ekstraintestinalna područja (48,57).

#### 3.2. CROHNOVA BOLEST

Crohnova bolest (CB) može zahvaćati bilo koji dio probavnog trakta, od usta do anusa, no najčešće se javlja u terminalnom ileumu i proksimalnom kolonu (49). U CB-u postoji genetski poremećaj urođene imunosti i autofagije, koji uključuje gene *NOD2*, *ATG16L1* i *IRGM* (55). Također, otkrivena je povezanost između pojedinih genotipova i fenotipova bolesti. Mutacije u genu *NOD2* povezane su s ranijim nastupom bolesti,

pojavom striktura te potrebom za kirurškim liječenjem (58,59). Okolišni čimbenici rizika za nastanak CB-a uključuju pušenje cigareta, prehranu s nedovoljno vlakana, visoki unos masnoća i rafiniranih ugljikohidrata u prehrani, pretjeranu higijenu tijekom djetinjstva i korištenje lijekovi poput nesteroidnih protuupalnih antireumatika (NSAR) (60,61).

Karakteristično za CB transmuralno je i segmentalno zahvaćanje crijevne stijenke s preskačućim lezijama (49). Ileum i kolon zahvaćeni su kod 50% pacijenata, 25% pacijenata ima izoliranu bolest debelog crijeva, a preostalih 25% oboljelih ima izdvojeno zahvaćanje ileuma. Perianalna bolest prisutna je kod 5 – 15% pacijenata (61). Tipični simptomi bolesnika s aktivnom bolešću uključuju proljev kao najčešći simptom, abdominalnu bol, gubitak težine, vrućicu, anemiju i umor (49,58,62). Malapsorpcija i steatoreja javljaju se kod proširene bolesti (61). Karakteristična za ileokolitis je bol lokalizirana u donjem desnom kvadrantu koja može nalikovati akutnom apendicitisu (58). U teškim slučajevima, pacijenti mogu imati perianalne apscese, kožne fistule ili crijevnu opstrukciju (58). Čimbenici rizika za nepovoljniji klinički tijek CB-a uključuju mlađu dob pri dijagnozi, široko anatomsko zahvaćanje, perianalnu bolest, stenozirajuće ili penetrirajuće lezije te prethodnu kiruršku resekciju (60,61).

Najčešće ekstraintestinalne manifestacije u CB-u uključuju artritis velikih zglobova, uveitis, iritis, *erythema nodosum* i *pyoderma gangrenosum*. Prevalencija kožnih manifestacija iznosi 9% – 23% (63). Ampuero i sur. opisali su u retrospektivnom istraživanju iz 2014. godine, provedenom na 395 pacijenata, CB kao negativni prediktivni čimbenik za razvoj kožnih manifestacija upalnih bolesti crijeva (64). Ostali čimbenici koji povećavaju rizik za pojavu kožnih manifestacija uključuju ženski spol, mladu dob pri dijagnozi, prisutnost drugih ekstraintestinalnih manifestacija, pozitivnu obiteljsku anamnezu i upotrebu kortikosteroida (64,65). Rana primjena biološke terapije pokazala se učinkovitom u sprječavanju razvoja kožnih manifestacija (64).

Zlatni standard za dijagnozu CB-a karakteristični je nalaz na ileokolonoskopiji te patohistološki nalaz bioptata (49). Endoskopski pregled probavnog trakta može se nadopuniti slikovnim pretragama, poput CT kolonografije ili MR enterografije (61).

Liječenje aktivnog CB-a započinje indukcijom remisije, najčešće kortikosteroidima. Potom slijedi održavanje remisije imunosupresivima (azatioprin, merkaptopurin,

metotreksat) i biološkim lijekovima. Do dvije trećine pacijenata tijekom života ima potrebu za kirurškim intervencijama poput resekcije crijeva, strikturoplastike ili drenaže apscesa (61).

### 3.3. ULCEROZNI KOLITIS

Ulcerozni kolitis (UC) upala je debelog crijeva koja započinje u rektumu te se u kontinuitetu širi prema proksimalno (63). Osobe s bliskim srođnicima koji boluju od UC-a imaju četiri puta veći rizik za razvoj bolesti (52). S UC-om povezane su promjene u genima odgovornima za integritet epitelne barijere crijeva poput *HNF4A* i *CDH1* (55). Gen *CDH1* također je povezan s karcinomom kolona, jednom od komplikacija dugotrajnog UC-a. Čimbenici poput anamnestičkih podataka o pušenju, života u urbanim područjima, gastroenteritisa, upotrebe NSAR-a, kontracepcije i hormonske nadomjesne terapije pokazali su se povezanima s povećanim rizikom od razvoja UC-a (52). Suprotno od toga, aktivno pušenje, apendektomija i dojenje protektivni su čimbenici za razvoj UC-a (52).

Za razliku od CB-a, kod UC-a upala je ograničena na crijevnu sluznicu, rektum je gotovo uvijek zahvaćen, a perianalna regija pošteđena (63). Pri dijagnozi, 30 – 60% pacijenata s UC-om ima proktitis, 16 – 45% ima ljevostrani kolitis, a 14 – 35% ima ekstenzivni kolitis (52). Pacijenti s ljevostranom i proširenom bolesti imaju veći rizik od razvoja karcinoma kolona (45). Česti prezentirajući simptomi su krvava stolica, tenezmi i bol pri defekaciji, urgencija, inkontinencija, umor, povećani broj stolica, noćne stolice i bol u abdomenu (52,60). Zbog iritacije izazvane proljevom, pacijenti mogu imati analne fisure ili kožne promjene, no prisutnost analnih ili perianalnih fistula trebala bi potaknuti sumnju na CB (52). Do jedne četvrtine pacijenata može se prezentirati simptomima ekstraintestinalnih manifestacija koje uključuju anemiju, aksijalnu i perifernu artropatiju, *erythema nodosum*, *pyoderma gangrenosum*, anteriorni uveitis i episkleritis (52,66). Kožne manifestacije prisutne su u 9% – 19% pacijenata s UC-om (63).

Dijagnoza UC-a postavlja se na temelju kliničke slike potvrđene endoskopskim pregledom i patohistološkim nalazom (67). Prema težini bolesti, UC se dijeli na bolest u remisiji, blagu bolest, umjereno tešku i tešku bolest (52). Remisija bolesti označava

cijeljenje sluznice na endoskopskom pregledu (Mayo score jednak 0 ili 1) te poboljšanje kliničkih simptoma poput rektalnog krvarenja i učestalosti stolica. Odabir lijekova i način primjene ovisi o proširenosti i težini bolesti. Lokalna terapija primijenjena u obliku supozitorija namijenjena je pacijentima s proktitisom, dok se pacijentima s ljevostranim kolitisom terapija može dati u obliku klizmi. Pacijenti s proširenom bolesti trebaju sistemsku terapiju (52). Lijekovi koji se koriste za indukciju remisije u blagoj do srednje teškoj bolesti uključuju mesalazin ili sulfasalazin te kortikosteroide (68). Za indukciju remisije u umjereno teškoj ili teškoj bolesti koriste se kortikosteroidi te inhibitori TNF- $\alpha$ , samostalno ili u kombinaciji s azatioprinom. Terapiju održavanja čine lijekovi poput mesalazina, sulfasalzina, anti-TNF- $\alpha$ , tiopurina (azatioprin i 6-merkaptopurin) ili anti-integrinskih lijekova (vedolizumab) (68). Kirurško liječenje indicirano je kod akutnog teškog refraktornog UC-a i bolesti koja ne odgovara na medikamentno liječenje (52).

### 3.4. KLASIFIKACIJA KOŽNIH PROMJENA U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

Kožne manifestacije upalnih bolesti crijeva dijele se u pet kategorija: specifične lezije, kožne bolesti povezane s upalnim bolestima crijeva, reaktivne lezije, kožne promjene nastale uslijed liječenja upalne bolesti crijeva i kožne promjene uzrokovane malapsorpcijom (69). Specifične lezije imaju jednaki patološki mehanizam nastanka te isti patohistološki nalaz kao i promjene koje se nalaze u probavnom sustavu. Takve kožne promjene nalazimo jedino u CB-u jer UC tipično ne zahvaća vanjske sluznične membrane, odnosno oralnu i perianalnu sluznicu (70). U njih ubrajamo kontinuiranu Crohnovu bolest i metastatsku Crohnovu bolest (69). Reaktivne promjene karakterizirane su drugačijom patohistološkom slikom u odnosu na promjene probavnog trakta te se mogu pronaći u obje spomenute upalne bolesti crijeva (63). Njihov mehanizam nastanka objašnjava se križnom reakcijom antigena kože i crijevnih bakterija (69,70). Reaktivne kožne manifestacije su *pyoderma gangrenosum* (PG), Sweetov sindrom, dermatoza-artritis sindrom povezan s crijevom (BADAS), aseptični apsces ulkusi, *pyodermatitis vegetans* (PDV) i *pyostomatitis vegetans* (PSV), SAPHO sindrom (sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza, osteitis) i PAPA sindrom (piogeni artritis, *pyoderma gangrenosum*, akne) (69). Kožne bolesti povezane s upalnim bolestima crijeva karakterizira stanje kronične upale te zajednički HLA lokusi s upalnim

bolestima crijeva, poput *HLA-DR2* i *HLA-B27* (63,69). U njih ubrajamo *erythema nodosum*, aftozni stomatitis, psorijazu i stečenu buloznu epidermolizu (69).

### 3.5. SPECIFIČNE KOŽNE MANIFESTACIJE

#### 3.5.1. Kontinuirana Crohnova bolest

U kontinuiranu Crohnovu bolest (CB) ubrajamo sluznične i kožne promjene koje zahvaćaju perianalnu, orofacijalnu i peristomalnu regiju (71). U kliničkoj slici mogu se pronaći fistule, fisure i ulkusi. Enterokutane fistule mogu također nastati u umbilikusu ili ožiljcima od prethodnih abdominalnih operacija (69). Često je potrebno kirurško liječenje, dok su inhibitori TNF- $\alpha$  učinkoviti kao konzervativna terapija za fistule (71).

#### 3.5.2. Metastatska Crohnova bolest

Metastatska Crohnova bolest (CB) karakterizirana je pojavom kožnih lezija na mjestima udaljenim od probavnog trakta koje na patohistološkom pregledu sadrže nekazeozne granulome specifične za CB (69). Najčešće zahvaćene regije tijela su donji ekstremiteti i intertriginozna područja. Lezije se mogu sastojati od nodula, plakova, abscesa, ulkusa i fistula. Ne postoji jasna povezanost između metastatske CB i težine probavnih simptoma ili sluzničnih promjena na crijevu. Veća učestalost metastatske CB pronađena je kod pacijenata sa zahvaćenim debelim crijevom. Za dijagnozu je potrebna detaljna anamneza i klinički pregled, kao i patohistološka analiza bioptata kožnih promjena (69). Iako su zabilježeni slučajevi spontanog povlačenja kožnih promjena, one često perzistiraju te je za poboljšanje ishoda liječenja ključna rana dijagnoza (72). S obzirom na nedostatak randomiziranih kontroliranih studija, ne postoji konsenzus za liječenje metastatske CB. U obzir dolazi terapija kortikosteroidima, antibioticima (metronidazol), imunosupresivima (ciklosporin, azatioprin, 6-merkaptopurin), biološkim lijekovima (infliksimab, adalimumab), takrolimusom ili kirurški zahvati (72).

### 3.6. KOŽNE BOLESTI POVEZANE S UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

#### 3.6.1. Erythema nodosum

*Erythema nodosum* (EN) imunološki je posredovana upalna bolest potkožnog masnog tkiva koja pripada skupini septalnih panikulitisa (48,73). Najčešća je kožna manifestacija upalnih bolesti crijeva i češće se javlja u pacijenata s CB-om u odnosu na pacijente s UC-om (63,74). Prisutna je u 4 – 15% oboljelih od CB-a i 3 – 10% pacijenata s UC-om (73). Najčešće su zahvaćene žene u dobi od 10 do 30 godina (63). Kao prva manifestacija bolesti javlja se u manje od 15% slučajeva te se tipično dijagnosticira nakon postavljene dijagnoze upalne bolesti crijeva (56). Prosječno vrijeme proteklo između dijagnoze UC-a i pojave EN-a je 5 godina, dok je kod bolesnika s CB-om pojava EN-a uglavnom povezana sa zahvaćenošću debelog crijeva (69,75). Kod pacijenata s EN-om zabilježena je veća učestalost ekstraintestinalnih manifestacija oka i zglobova, PG-a te izolirano zahvaćanje debeloga crijeva (69,74). Ova kožna manifestacija također je češće prisutna u pacijenata s HLA-B27 i pozitivnim p-ANCA protutijelima (76).

Osim kod upalnih bolesti crijeva, koje se nalaze u pozadini EN-a u 2 – 3% slučajeva, EN se može pojaviti i u drugim stanjima (77). Česti otkriveni uzroci uključuju Behçetovu bolest, infekcije poput primarne tuberkuloze i streptokoknih infekcija, sarkoidozu, lijekove kao što su penicilin, sulfonamidi i oralna kontracepcija, Hodgkinov limfom i trudnoću (73,77). Ipak, etiologija EN-a je idiopatska u otprilike 50% slučajeva (78).

Kliničku sliku karakterizira akutno pojavljivanje subkutanih eritematoznih nodula i plakova, veličine 1 – 6 cm u promjeru (73). Lezije su bolne, blago izdignute iznad površine kože, okruglog ili ovalnog oblika te bilateralne i simetrično raspoređene (73,77). Tipično zahvaćaju ekstenzorne površine donjih ekstremiteta u pretibijalnoj regiji, no ponekad se vide i na bedrima, trupu, ekstenzornim površinama ruku, na vratu i licu, a moguća su i istodobna pojavljivanja opisanih lezija u različitim regijama tijela (63,79). Kožne promjene s vremenom mijenjaju boju od crvene do žuto-smeđe ili zeleno-plave te se obično povuku za 2 – 8 tjedana (48,73). Ovakva promjena boje lezija poznata je kao *erythema contusiformis* (73). Promjene cijele bez ožiljaka, atrofije kože ili ulkusa (48). Često se javljaju sistemski simptomi poput vrućice, slabosti i

artralgija (69). Egzacerbacije bolesti povezane su s aktivnošću upalne bolesti crijeva, no ne nužno i s težinom kliničke slike (69,80,81).

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, a biopsija je potrebna u slučaju atipične prezentacije bolesti, poput lokalizacije lezija izvan pretibijalnog područja (78,82,83). Kod izvođenja biopsije savjetuje se napraviti incizijsku biopsiju do razine iznad fascije kako bi se dobio odgovarajući uzorak potkožnih lobula i septa (77). Diferencijalna dijagnoza podrazumijeva nodularni vaskulitis, potkožne infekcije uzrokovane bakterijama ili gljivama, površinski tromboflebitis i kožne vaskulitise (77). Nodularni vaskulitis razlikuje se od EN-a po prisutnosti ulceracija i češćem rekurentnom javljanju. U odsutnosti aktivne upalne bolesti crijeva potrebno je isključiti druge moguće uzroke EN-a (84).

Liječenjem podliježeće upalne bolesti crijeva obično dolazi do remisije kožnih promjena (84). EN je najčešće samolimitirajuća bolest te se preporučuje simptomatsko liječenje koje uključuje mirovanje, kompresivne zavoje, držanje noge na povišenom (više od 30 minuta, dva puta dnevno) s ciljem smanjenja edema i bolnosti (48,69,78). Kalijev jodid može djelovati stimuliranjem mastocita na otpuštanje heparina te na taj način spriječiti odgođenu reakciju preosjetljivosti (77). Kao lijekovi izbora za bol, preporučuju se NSAR. Sistemski kortikosteroidi, poput prednizona, dolaze u obzir kod teških i refraktornih slučajeva (48). Upotreba inhibitora TNF- $\alpha$ , poput adalimumaba i infliksimaba, ima povoljni utjecaj na refraktorne slučajeve te na smanjenje incidencije EN-a (48,85–88). Zabilježen je također povoljni klinički učinak kod pacijenata liječenih ustekinumabom, monoklinalnim protutijelom na IL-12/23p40 (48,89).

### 3.6.2. Aftozni stomatitis

Aftozni stomatitis javlja se u 10% pacijenata s upalnim bolestima crijeva (69). Pojava ove bolesti povezana je s HLA-B27 i aktivnom upalnom bolesti u crijevu. U kliničkoj slici mogu se vidjeti ovalni ili okrugli bolni ulkusi s eritematoznim rubovima i žućkastim pseudomembranoznim dnom. Ulkusi su najčešće smješteni na bukalnoj ili labijalnoj sluznici. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i povijesti upalne bolesti crijeva, a u atipičnim slučajevima potrebna je biopsija ruba lezije. Preporučuje se liječenje upalne bolesti crijeva i topička terapija antiseptičkim otopinama za ispiranje



usta te lokalnim kortikosteroidima. Kod težih slučajeva mogu se primijeniti inhibitori TNF- $\alpha$  (69).

### 3.6.3. Psorijaza

Alinaghi i sur. opisali su u metaanalizi iz 2020. godine globalnu prevalenciju psorijaze koja je kod pacijenata s CB-om iznosila 3.6%, a kod oboljelih od UC-a 2.8% (90). Češća pojava psorijaze u ovoj populaciji može se objasniti djelomično zajedničkom genetskom podlogom i upalnim obrascem (91,92). Sun i sur. proveli su 2022. godine bidirekcijsku analizu s Mendelovom randomizacijom, prema kojoj postoji uzročno-posljedična bidirekcijska povezanost između psorijaze, psorijatičnog artritisa i CB-a (93). Suprotno tomu, takva povezanost nije bila zabilježena kod oboljelih od UC-a. Također, prema rezultatima ovog istraživanja, genetski uvjetovana CB povećava rizik za razvoj psorijaze za 42.5%, a psorijaza povećava mogućnost razvoja CB-a za 35%. Takva povezanost CB-a i psorijaze može se objasniti zajedničkim rizičnim genskim lokusima. CB i psorijaza dijele 11 rizičnih lokusa, a neki od njih su *IL23R* i *IL12B* (93). Nadalje, geni karakteristični za psorijazu (*PSORS1*) i upalne bolesti crijeva (*IBD3*) nalaze se na istoj kromosomskoj regiji, 6p21 (69,91,94). Na razvoj psorijaze može također utjecati promijenjena crijevna mikrobiota u upalnim bolestima crijeva, posebno smanjenje *Faecalibacterium prausnitzii* i povišenje *Escherichia coli* među bakterijama koje koloniziraju crijevnu sluznicu (95).

Zabilježena je paradoksalna pojava psorijaze pri liječenju upalnih bolesti crijeva inhibitorima TNF- $\alpha$ , u otprilike 5% pacijenata (90,96). Kod pojave iatrogene psorijaze, ne savjetuje se prestanak terapije TNF- $\alpha$  inhibitorima ako psorijaza zahvaća manje od 5% površine tijela, ako nije došlo do pojave pustula i bolest se može kontrolirati lokalnom terapijom (69). Ustekinumab se pokazao učinkovitom zamjenom u kontroliranju simptoma upalne bolesti crijeva i paradoksalne psorijaze uzrokovane TNF- $\alpha$  inhibitorima (97). Iako ove dvije bolesti imaju sličnu patogenezu, povezanost između aktivnosti upalne bolesti crijeva i težine kliničke slike psorijaze zasad nije zabilježena (69,93).

#### 3.6.4. Stečena bulozna epidermoliza

Stečena bulozna epidermoliza rijetka je autoimuna bolest kod koje dolazi do stvaranja IgG autoantitijela na kolagen tipa VII (98). Upalna bolest crijeva prisutna je u oko 30% pacijenata sa stečenom buloznom epidermolizom. Češće je povezana s CB-om. Pretpostavlja se da kod pacijenata s dugoročnom upalnom bolesti crijeva dolazi do nastanka protutijela na kolagen tipa VII u crijevu koja potom reagiraju s kolagenom tipa VII na dermalno-epidermalnoj granici (98). Rezultat je stvaranje subepidermalnih bula koje često zacijeljuju ožiljcima (63). U pacijenata s CB-om bule tipično nastaju u ezofagusu, peristomalno, na koži i na rožnici (99). Liječenje upalne bolesti crijeva dovodi do poboljšanja kožnih promjena (69).

### 3.7. REAKTIVNE KOŽNE MANIFESTACIJE

#### 3.7.1. Pyoderma gangrenosum

*Pyoderma gangrenosum* (PG) druga je najčešća kožna manifestacija upalnih bolesti crijeva, s učestalošću od 0.5 – 2.6% pacijenata (48). U prošlosti se pretpostavljalo da je patogeneza PG-a infektivni ili gangrenozni proces, no danas se smatra da glavnu ulogu u patogenezi ove bolesti imaju autoinflamatorni procesi (63,100). Za razliku od EN-a, zabilježena je češća pojava u pacijenata s UC-om u odnosu na CB (48). Iako se može pojaviti u bilo kojoj dobi, najčešće se javlja kod žena u dobnoj skupini iznad 50 godina. U čak 36 – 50% slučajeva javlja se u sklopu upalne bolesti crijeva, a postoji i slabija povezanost s reumatoidnim artritismom i hematološkim malignim bolestima (84,101). Postoperacijska PG poseban je oblik bolesti, viđen nakon operacija dojki, kardiorakalnih operacija i operacija prsnog koša (102). Dijagnoza se u većini slučajeva postavlja nakon dijagnoze upalne bolesti crijeva, a u manje od 15% pacijenata PG se javlja prije upalne bolesti crijeva (69). Bolest može poprimiti svoj tijek neovisno o aktivnosti upalne bolesti crijeva (74,103). Postoje četiri morfološka tipa bolesti, ulcerozni (klasični), bulozni, pustularni i vegetativni (101). S upalnim bolestima crijeva najčešće su povezani ulcerozni i pustularni tip (69).

Klinički se u većini slučajeva manifestira inicijalnom pojavom jedne ili više bolnih eritematoznih papula ili pustula koje ubrzo nekrotiziraju te u konačnici dolazi to

nastanka ulkusa (48). Ulkusi mogu biti veličine od 2 do 20 cm. Dno ulkusa je plitko, čini ga nespecifični nekrotični sadržaj, granulacijsko tkivo ili sterilni gnoj, a može doći do sekundarne infekcije (69,102). Ulkus je oštro ograničen ljubičastim izdignutim rubovima nepravilnog oblika koji su podminirani, a okolna koža je eritematozna (69,104). Lezije u jedne trećine pacijenata nastaju uslijed blage ijtrogene ili slučajne traume (101). Ovakav mehanizam nastanka lezija može se objasniti fenomenom patergije, odnosno neproporcionalno izraženom ozljedom kože u odnosu na opseg traume (102). Najčešća mjesta nastanka lezija su ekstenzorne površine donjih ekstremiteta i peristomalna koža. PG nastala nakon resekcije crijeva oko stome, objašnjava se fenomenom patergije (63). Peristomalna PG može se često zamijeniti s infekcijom stome, kontaktnim dermatitisom ili direktnim širenjem CB-a. U sklopu PG-a često su prisutni sistemski simptomi poput vrućice, slabosti i artralgijska. Lezije su rekurentne u otprilike 25% slučajeva (69).

Delphi konsenzus iz 2018. godine navodi jedan glavni i osam sporednih kriterija za ulcerativni (klasični) tip PG-a, od kojih četiri moraju biti pozitivna za postavljanje dijagnoze PG-a (105). Kriteriji se temelje na anamnezi dosadašnjih bolesti, kliničkoj slici, patohistološkoj analizi i obrascu povlačenja kožnih promjena. Glavni kriterij za dijagnozu je patohistološki nalaz bioptata ruba lezije koji otkriva guste neutrofilne infiltrate dermisa. U sporedne kriterije ubrajaju se: isključenje infekcije; patergija; povijest upalne bolesti crijeva ili reumatoidnog artritisa; prisutnost papule, pustule ili vezikule koja je unutar četiri dana od pojave ulcerirala; periferni edem, podminirani rubovi i bol na području kožnih promjena; multiple ulceracije od kojih je barem jedna na prednjem dijelu potkoljenice; ožiljci nastali nakon zacjeljivanja ulkusa; i smanjenje veličine ulkusa unutar jednog mjeseca od početka imunosupresivne terapije (105). Zbog imunosupresivnog liječenja ove dermatoze važno je diferencijalno dijagnostički razmotriti infektivne bolesti poput duboke gljivične infekcije (blastomikoze i sporotrihoze), protozoarne infekcije (leišmenijaze), bakterijske infekcije (ektima) i virusne infekcije (herpes simplex) (102).

U upalnoj fazi bolesti ključna je toaleta rane. Također, savjetuje se primjena topičkih kortikosteroida ili inhibitora kalcineurina, te lidokain za smanjenje boli (106). Debridement rane ne smije se provoditi oštrim priborom, već enzimatski (kolagenaze) ili autolitički (hydrogel), nakon čega se može primijeniti antimikrobni ili

hiperabsorbentni oblog, te kompresivni zavoj radi smanjenja nastanka eksudata, edema i granulacijskog tkiva. Prema težini bolesti, PG dijelimo na blagu, srednje tešku i tešku bolest. U blagoj bolesti postoje najviše tri lezije koje su do 3 cm veličine u promjeru i ne zauzimaju više od 5% površine tijela. Za njih je preporučena lokalna terapija topičkim ili intralezionalnim kortikosteroidima ili topičkim inhibitorima kalcineurina. Ako za 4 – 6 tjedana ne dođe do poboljšanja, u obzir dolazi sistemska terapija. Srednje teška i teška klinička slika definiraju se prisutnošću barem jednog ulkusa većeg od 3 cm, zahvaćanjem lica, genitalne regije ili vidljivosti tetiva, mišića ili kosti. U tim slučajevima primjenjuje se sistemska terapija. Lijekovi prvog izbora su sistemski kortikosteroidi i/ili ciklosporin, a ako ne dođe do poboljšanja unutar 4 – 6 tjedana, primijenjuju se biološki lijekovi, poput TNF- $\alpha$  inhibitora, IL-1 inhibitora, IL-12/23 inhibitora i IL-17 inhibitora (106).

### 3.7.2. Sweetov sindrom

Sweetov sindrom akutna je neutrofilna dermatitoza i jedna od rijetkih kožnih manifestacija upalnih bolesti crijeva (71). Upalne bolesti crijeva nalaze se na trećem mjestu mogućih uzroka ove bolesti, nakon malignih oboljenja i infekcija. Češće je zabilježena pojavnost kod žena (71). Može se javiti u pacijenata s CB-om i UC-om (107). Većina slučajeva povezana je sa zahvaćanjem debelog crijeva te aktivnom, ali neuznapredovalom upalnom bolesti crijeva. Pojava ovog sindroma može ukazati na ranu dijagnozu upalne bolesti crijeva, pogotovo ako pacijent ima GI simptome. Zanimljivo je da azatioprin, lijek koji se koristi u liječenju upalnih bolesti crijeva, može potaknuti razvoj Sweetovog sindroma. Ovaj uzrok nastanka treba uzeti u obzir kod pacijenata kod kojih se bolest razvila unutar 28 dana od početka terapije azatioprinom (107). U kliničkoj slici Sweetovog sindroma mogu se uočiti bolni i naglo nastali eritematozni noduli i plakovi, najčešće smješteni na licu, vratu, trupu ili ekstremitetima (71). Lezije zacijeljuju spontano i bez ožiljaka. U većine pacijenata javljaju se sistemski simptomi poput vrućice, artralgijske, mijalgije, glavobolje i konjuktivitisa (69). Laboratorijske pretrage mogu otkriti leukocitozu s neutrofilijom u krvnoj slici te povišenje sedimentacije eritrocita (69). Dijagnoza se obično postavlja na temelju kliničkog pregleda (71). Na patohistološkom pregledu vidljiv je gusti neutrofilni infiltrat dermisa bez vaskulitisa (107). U diferencijalnu dijagnozu ove bolesti ubrajaju se PG,

*erythema multiforme*, kožne infekcije i maligna oboljenja kože (71). Bolest je često rekurentna i liječenje uključuje lokalne ili sistemske kortikosteroide, a u rezistentnim slučajevima i imunomodulatorne lijekove (71,108). Liječenje podliježeće upalne bolesti crijeva ključno je za zbrinjavanje pacijenata sa Sweetovim sindromom jer aktivnost ovog sindroma korelira s aktivnošću upalne bolesti crijeva (71).

### 3.7.3. Pyostomatitis vegetans i pyodermatitis vegetans

*Pyodermatitis vegetans* (PDV) smatra se kožnim oblikom *pyostomatitis vegetans* (PSV), koji se manifestira u usnoj šupljini (109). Ove rijetke upalne bolesti imaju snažnu povezanost s upalnim bolestima crijeva. Točnije, upalna bolest crijeva prisutna je u 70% slučajeva PSV-a (109). Češće pogađaju mlađe muškarce koji boluju od UC-a (110). PSV klinički je karakteriziran pustulama ili egzofitičnim plakovima na eritematoznoj sluznici koji konfluiraju, erodiraju i nekrotiziraju, stvarajući tipičan „*snail track*“ izgled (111). Predilekcijska mjesta za nastanak lezija u usnoj šupljini uključuju bukalnu sluznicu, tvrdo i meko nepce te gingivu. PDV se pak prezentira eksudativnim plakovima na vlasištu, licu i intertriginoznim područjima (109). Bolest se može pojaviti tijekom egzacerbacije upalne bolesti crijeva, no moguća je i javljanje u subkliničkoj fazi upale crijeva, kada su pacijenti asimptomatski. Patohistološki, vidljive su promjene poput epidermalne hiperplazije, fokalne akantolize te gustog upalnog infiltrata s intraepitelnim i subepitelnim eozinofilnim mikroapscesima. Prisustvo eozinofila na patohistološkom nalazu i periferna eozinofilija mogu pomoći u diferencijalnoj dijagnozi s PG-om. Postoji mogućnost da PSV i PDV pripadaju spektru bolesti imunološki povezanih s autoimunim buloznim bolestima, poput IgA pemfigusa. Stoga nalaz imunofluorescencije koji ukazuje na bulozne bolesti ne bi odmah trebao isključiti dijagnozu PSV-a i PDV-a (109). Osim u upalnoj bolesti crijeva, zabilježena je pojava ovih bolesti i u drugim stanjima, kao što su psorijatični artritis, mijelodisplastični sindrom, infekcije bakterijama *Nocardia vinacea* i *Staphylococcus aureus*, HIV infekcija, limfomi, alkoholizam i DM (112). Dijagnoza se obično postavlja na temelju kliničke slike, patohistološkog nalaza, periferne eozinofilije, isključenja infekcije i povezanosti s upalnom bolesti crijeva (112). Liječenjem upalne bolesti crijeva obično dolazi do povlačenje kožnih promjena. Preporučuje se lokalno liječenje antiseptičkim otopinama za ispiranje usta i lokalnim kortikosteroidima (63). U literaturi se spominju

različiti ishodi liječenja sistemskom terapijom koja uključuje kortikosteroide, dapson, azatioprin, mikofenolat mofetil, ciklosporin i infliksimab (112).

#### 3.7.4. Dermatoza-artritis sindrom povezan s crijevom

Dermatoza-artritis sindrom povezan s crijevom (BADAS) neutrofilna je dermatoza koja je, prema podacima iz 2023. godine, u 63.7% slučajeva povezana s barijatrijskom kirurgijom i u 24.7% slučajeva s upalnim bolestima crijeva (113). Patogeneza BADAS-a u upalnim bolestima crijeva povezuje se s promijenjenom propusnosti crijeva i disbiozom (113). Sindrom je klinički karakteriziran vrućicom, poliartralgijom ili lokaliziranim artritismom, mijalgijom, kožnim promjenama i GI simptomima (69). Tipične kožne promjene zahvaćaju gornje ekstremitete i gornje dijelove trupa, a manifestiraju se kao središnje smještene vezikulopustula s okolno raspoređenim urtikarijalnim makulopapularnim promjenama (63,113). Lezije obično zacjeljuju bez ožiljaka unutar tjedan dana, a u otprilike 50% slučajeva dolazi do relapsa bolesti svakih 1 – 6 tjedana (113). Atipične lezije mogu nalikovati na EN, Sweetov sindrom, celulitis ili PG. Patohistološka slika nije specifična u odnosu na druge neutrofilne dermatoze. Dijagnozu ovog sindroma podupire klinički tijek kojega karakteriziraju relapsi i remisije te povezanost s artralgijom i GI bolestima. Liječenje je potrebno u slučaju perzistentne i teške bolesti, a najčešće se primjenjuju sistemski kortikosteroidi, antibiotici poput tetraciklina i metronidazola, dapson i NSAR (113).

#### 3.8. KOŽNE PROMJENE NASTALE ZBOG LIJEČENJA UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Liječenje imunomodulatornim lijekovima i inhibitorima TNF- $\alpha$  može izazvati nuspojave poput neželjenih alergijskih i paradoksalnih kožnih reakcija, kožnih infekcija i kožnih malignoma (69). Najčešće dolazi do pojave psorijatičnih i ekcematiformnih promjena, kožnih promjena na mjestu injekcije, sistemskih neposrednih ili odgođenih reakcija i paradoksalnih reakcija. Paradoksalne reakcije mogu uzrokovati egzacerbaciju već postojeće kožne bolesti ili dovesti do nastanka nove kožne bolesti poput psorijaze, *hidradenitis suppurativa*, eritematoznog lupusa, dermatomiozitisa, vitiliga i buloznih dermatoza (69).

## 4. GASTROINTESTINALNA KRVARENJA

### 4.1. UVOD

Postoji veliki broj kožnih bolesti koje su povezane s GI krvarenjem kao istaknutim simptomom (114). Kožne promjene mogu ukazati na dijagnozu prije pojave opasnog krvarenja iz GI trakta. Krvarenje može biti uzrokovano anomalijama krvnih žila, poremećajima vezivnog tkiva i vaskulitisima (2). U ovom poglavlju opisuju se hereditarna hemoragijska teleangiektazija, *blue rubber bleb nevus* sindrom, Kaposijev sarkom i Henoch-Schönleinova purpura.

### 4.2. HEREDITARNA HEMORAGIJSKA TELEANGIEKTAZIJA

Hereditarna hemoragijska teleangiektazija (HHT) ili Osler-Weber-Rendu bolest je autosomno dominantni (AD) poremećaj koji nastaje zbog različitih mutacija u dosad otkrivena tri gena (*ENG*, *ACVRL1* i *MADH4*), što dovodi do poremećaja u signalnim putevima transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF- $\beta$ ) u vaskularnim endotelnim stanicama (115,116). Poremećaj u ovim signalnim putovima rezultira abnormalnim razvojem krvnih žila te njihovom izrazitom krhkosti (117). Najčešća klinička manifestacija HHT-a je rekurentna epistaksa, čija cjeloživotna prevalencija iznosi 78 – 96% (115). Osim na koži i sluznicama, moguće je postojanje visceralnih lezija u GI traktu, jetri, plućima, mozgu i kralježničnoj moždini. Karakteristične vaskularne promjene koje obilježavaju ovu bolest su teleangiektazije, arteriovenske malformacije (AVM), aneurizme, venski varikoziteti i arteriovesneke fistule (115).

Na koži se HHT manifestira teleangiektazijama koje su prisutne u otprilike 74% pacijenata, a u oko polovice pacijenata se razvijaju prije 30. godine života (63,115). Teleangiektazije su male dilatirane krvne žile, crvene ili ljubičaste boje, koje na pritisak blijede, a mogu imati tortuozni izgled, linearni arborizirani oblik ili jednostavno izgledati kao proširena kapilara (118). Teleangiektazije na koži mogu se, osim u HHT-u, javiti i u drugim patološkim stanjima, poput bolesti jetre, sklerodermije, rozaceje i HIV infekcije (118). Krvarenja iz GI trakta javljaju se najčešće u osoba starijih od 50 godina, s učestalošću od 13 – 30%, a često nastaju u želucu i tankom crijevu (119). Kronično

krvarenje može uzrokovati anemiju koja zahtijeva nadoknadu željeza ili transfuzije krvi. Zbog anemije ponekad je teže uočiti teleangiektazije na koži (63).

Dijagnoza se postavlja na temelju *Curaçao* kliničkih kriterija koji uključuju pozitivnu obiteljsku anamnezu, rekurentne epistakse, teleangiektazije i visceralne AVM (119). Za postavljanje kliničke dijagnoze potrebna su tri kriterija, a dijagnoza se može potvrditi genetičkim testiranjem (119). Iz kozmetičkih razloga, kožne lezije se mogu liječiti skleroterapijom, elektrodesikacijom, *pulse dye* laserom i terapijom intenzivnim pulsirajućim svjetlom (63).

#### 4.3. BLUE RUBBER BLEB NEVUS SINDROM

*Blue rubber bleb nevus* sindrom (BRBNS) bolest je koja se javlja sporadično, no zabilježen je i AD obrazac nasljeđivanja (120). Manifestira se rano, u obliku plavih ili ljubičastih nodusa, primarno smještenih na koži i u GI traktu (120,121). Pacijenti se obično rađaju s jednom dominantnom lezijom, a tijekom života mogu razviti brojne kožne promjene (120). Lezije su obično bolne na pritisak, osobito noću, i imaju gumastu konzistenciju. Veličina varira od nekoliko mm do 5 cm u promjeru. Najčešće se nalaze na gornjim udovima, trupu i perinealnom području (120). Postoje tri tipa lezija, pri čemu je najčešća „*blue rubber nipple*” papula. Makularna lezija je rjeđa i najčešće se nalazi na trupu, a velike kavernoze lezije mogu komprimirati vitalne strukture (63). Histopatološki, kožne promjene predstavljaju venske malformacije (120). Dermoskopski se mogu vidjeti površinske svjetlocrvene razgranate vene, makule s nejasnim granicama na dlanovima i tabanima te plavi nodusi s lakunama odvojenim bijelim linearnim strukturama (120). Lezije ne regrediraju spontano, a mogu se liječiti elektrodesikacijom, kiretažom, ekscizijom ili CO<sub>2</sub> laserom (63).

GI manifestacije mogu se pojaviti u bilo kojem dijelu probavne cijevi, najčešće u tankom crijevu (63). Krvarenje je znatno češće nego kod kožnih lezija, u većini slučajeva je okultno i dovodi do anemije (122). Liječenje je obično potpuno, uključuje nadoknadu željeza ili transfuzije krvi, a veća akutna krvarenja se liječe endoskopskom koagulacijom (122). Prognoza pacijenata s ovim rijetkim sindromom je dobra, ako ne postoji ozbiljnije zahvaćanje unutarnjih organa (63).



#### 4.4. KAPOSIJEV SARKOM

Kaposijev sarkom angioproliferativna je neoplazma povezana s infekcijom humanim herpes virusom 8 (HHV8) (123). Zahvaća GI trakt u 50 – 80% pacijenata koji imaju zahvaćenu kožu i u gotovo svih pacijenata s oralnim promjenama (2). Klinički ili epidemiološki oblici Kaposijevog sarkoma uključuju klasični oblik kod starijih muškaraca iz mediteranskih zemalja, endemski oblik prisutan u Africi, epidemijski oblik povezan s AIDS-om i ijetrogenu formu kod imunosuprimiranih pacijenata (124).

Kožne promjene kod Kaposijevog sarkoma razvijaju se od ružičastih ili ljubičastih makula do velikih plakova i nodusa koji mogu ulcerirati, rasti egzofitički, invadirati okolna tkiva ili uzrokovati razvoj limfedema. Lezije se najčešće javljaju na donjim ekstremitetima, vratu i glavi. U isto vrijeme mogu biti prisutni različiti morfološki oblici (124).

Osim na koži i sluznicama, promjene se mogu pojaviti i u GI te u respiratornom sustavu (124). GI lezije kod pacijenata s kožnim manifestacijama Kaposijevog sarkoma prisutne su u različitim omjerima, ovisno o obliku bolesti (63). Prije dvadesetak godina ovakve su promjene najčešće bile vidljive u sklopu uznapređovalog AIDS-a, ali danas je njihova prevalencija smanjena zbog bolje antiretroviralne terapije. Najčešće se pojavljuju u orofarinksu, gdje se vide kao ljubičaste makule na tvrdom nepcu. Lezije mogu uzrokovati komplikacije poput opstrukcije, opsežnog krvarenja, malapsorpcije i gubitka težine (63).

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničkog pregleda, patohistološkog nalaza bioptata lezije i imunohistokemijskog bojanja na HHV8 latentni nuklearni antigen-1 (LNA-1) (2,123). GI promjene dijagnosticiraju se ezofagogastroduodenoskopijom (EGD) i kolonoskopijom (2).

Ograničena bolest može se tretirati lokalnom terapijom, dok se proširena bolest, bolne kožne lezije, zahvaćanje visceralnih organa ili brza progresija liječe sistemskom terapijom (123). Liječenje usmjereno na kožne lezije obuhvaća krioterapiju, terapiju Nd:YAG laserom, zračenje i brahiterapiju. Kao topička terapija koriste se pripravci koji mogu sadržavati difencipron, imikvimod, rapamicin, srebro nitrat ili timolol. Intralezionalna terapija provodi se bleomicinom, doksorubicinom, interferonom alfa (IFN-  $\alpha$ ), vinblastinom, vinkristinom i natrijevim tetradecil sulfatom. Kožne promjene

pacijenata koji boluju od Kaposijevog sarkoma povezanog s AIDS-om odgovaraju na antiretroviralnu terapiju u rasponu od 20 – 76%. Kod ijetrogeno imunosuprimiranih pacijenata, povlačenje bolesti primjećuje se obično nakon smanjenja ili prekida imunosupresivne terapije (123).

#### 4.5. HENOCH-SCHÖNLEINOVA PURPURA

Henoch-Schönleinova purpura (HSP) najčešći je vaskulitis u dječjoj dobi, s otprilike 90% pacijenata u dobnoj skupini između 3 i 15 godina (125). U većini slučajeva prethodi joj infekcija gornjeg respiratornog sustava (126). Zahvaćene su male krvne žile u kojima dolazi do odlaganja depozita IgA imunokompleksa (126). U pacijenata starijih od 60 godina može se pojaviti kao paraneoplastični sindrom u sklopu maligne bolesti GI, dišnog i urinarnog trakta (127). Klinički se prezentira promjenama na koži, artralgijom, GI krvarenjem i abdominalnom boli te zahvaćanjem bubrega (126). Kožne promjene obično započinju kao petehije i palpabilna purpura koje mogu konfluirati i pretvarati se u bulozne i nekrotične lezije. Najčešće nastaju na donjim ekstremitetima i glutealnoj regiji. Nakon povlačenja kožnih lezija, diskoloracija kože može ostati prisutna nekoliko tjedana prije nego što se u potpunosti povuče. GI simptomi javljaju se prije kožnih manifestacija u 10 – 40% slučajeva, a uključuju abdominalnu bol, krvarenje te u težim slučajevima simptome slične akutnom abdomenu. GI komplikacije uključuju perforaciju, intususcepciju i infarkte crijeva. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih kriterija, a liječenje je simptomatsko ako nema zahvaćanja bubrega (126).

## 5. NEDOSTATAK HRANJIVIH TVARI

### 5.1. UVOD

Kožne promjene mogu ukazivati na nedostatak hranjivih tvari u organizmu (128). U razvijenom svijetu, najveći rizični čimbenici za razvoj nedostatka hranjivih tvari uključuju malapsorpcijske sindrome, insuficijenciju gušterače i završni stadij kroničnog zatajenja bubrega. U većini slučajeva, kožne promjene imaju široku diferencijalnu dijagnozu koju je potrebno pažljivo razmotriti. Bolesti GI sustava koje mogu dovesti do sindroma malapsorpcije i posljedičnog manjka gotovo svih mikronutrijenata uključuju upalne bolesti crijeva, celijakiju i sindrom kratkog crijeva. Nedostatak liposolubilnih vitamina (A, D, E, K) i esencijalnih masnih kiselina vidljiv je često kod egzokrine insuficijencije gušterače, cistične fibroze, primarnog bilijarnog kolangitisa i primarnog sklerozirajućeg kolangitisa. Dugotrajna parenteralna prehrana može dovesti do nedostatka vitamina K, cinka, željeza, bakra i esencijalnih masnih kiselina. Ovo stanje zahtijeva pažljivo praćenje i suplementaciju da bi se spriječili ozbiljni nutritivni deficiti. Kronični alkoholizam također je značajan uzrok nedostatka mikronutrijenata, poput niacina, vitamina B6, biotina, vitamina C, vitamina E i cinka (128).

### 5.2. KOŽNE MANIFESTACIJE

*Phrynoderma* je oblik folikularne hiperkeratoze najčešće povezan s nedostatkom vitamina A, no može se pojaviti i kod manjka vitamina B kompleksa, vitamina C i E te esencijalnih masnih kiselina (129). Klinički se manifestira folikularnim hiperkeratotičnim papulama na ekstenzornim stranama ekstremiteta i glutealnoj regiji, a također mogu biti zahvaćena ramena, stražnja strana vrata, leđa i trbušna stijenka. Kožne promjene su asimptomatske (129). Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze *keratosis pilaris* i *pityriasis rubra pilaris* (130).

Pelagra je uzrokovana kroničnim nedostatkom vitamina B3 (niacina). Karakterizirana je dermatitisom, proljevom i demencijom, a ako se ne liječi, može dovesti do smrti (130). Kožne promjene imaju obilježja fotosenzitivnog dermatitisa, javljaju se nakon izlaganja suncu i mogu nalikovati opeklinama te uzrokovati svrbež i bol. Moguća je pojava vezikula i bula, što se naziva „mokrom pelagrom“, a kasnije se razvijaju dobro

ograničeni hiperkeratotični plakovi. Najčešće su zahvaćeni dorzumi šaka, lice, vrat i gornji dio prsnog koša, nalik na ogrlicu (130).

Manjak riboflavina, vitamina B6 i vitamina B12 može uzrokovati heilitis, stomatitis, glositis i promjene nalik seboroičnom dermatitisu (128). Dermatitis središnjeg dijela lica često je uzrokovan nedostatkom biotina (vitamina H). Skorbut, koji nastaje zbog nedovoljnih količina vitamina C u organizmu, karakteriziran je upalom gingive, klimavim zubima, perifolikularnim petehijama i dlakama koje imaju oblik vadičepa. Petehijalna krvarenja u koži mogu biti posljedica nedostatka vitamina K i E (128). Bljedoća kože i angularni stomatitis često su znakovi manjka željeza, dok je perutanje kože (deskvamacija) posljedica nedostatka esencijalnih masnih kiselina (128,130).

*Acrodermatitis enteropathica* je autosomno recesivni kongenitalni poremećaj apsorpcije cinka koji se manifestira u novorođenčadi (128). U kliničkoj slici obično se nalazi alopecija, dermatitis, proljev, zastoj u rastu i poremećaji imunološkog sustava. Kožne promjene uključuju pustularni i vezikularni osip koji može progredirati u erozivni dermatitis, a zahvaća perioralno, perinealno i akralno područje (63,128).

Promjene na noktima i vlasištu također su indikatori nutritivnih nedostataka. Koilonihija se pojavljuje kod nedostatka željeza, longitudinalne hiperpigmentirane linije kod pelagre, lomljivi nokti nastaju zbog nedostatka biotina, azurna lunula pojavljuje se u sklopu Wilsonove bolesti, a bijela ležišta noktiju prisutna su kod nedostatka selena (128,130,131). Difuzna alopecija može se vidjeti kod nedostatka biotina, vitamina D, cinka i esencijalnih masnih kiselina (128,130).

## **6. NASLJEDNI SINDROMI GASTROINTESTINALNIH KARCINOMA**

### **6.1. UVOD**

U svijetu godišnje oko milijun ljudi oboli od karcinoma debelog crijeva (132). Mutacije gena zametne linije koje dovode do visokog rizika za razvoj karcinoma prisutne su u 2 – 8% slučajeva svih kolorektalnih karcinoma i u 20% dijagnosticiranih prije 50. godine života (133). Kožne manifestacije ovih rijetkih nasljednih sindroma mogu doprinijeti ranijoj dijagnozi, smanjiti morbiditet i mortalitet te ukazati na potrebu genetičkog savjetovanja cijele obitelji (2,134). U sindrome koji se mogu manifestirati kožnim promjenama ubrajamo Lynchov sindrom i njegovu varijantu koja se naziva Muir-Torre sindrom (MTS); Gardnerov sindrom, podvrstu familijarne adenomatozne polipoze (FAP); te sindrome hamartomatozne polipoze, u koje ubrajamo Peutz-Jeghersov sindrom (PJS), Cowdenov sindrom, sindrom juvenilne polipoze (JPS), Bannayan-Riley-Ruvalcaba sindrom (BRRS) i Cronkhite-Canada syndrome (CCS) (135).

### **6.2. LYNCHOV SINDROM I MUIR-TORRE SINDROM**

Lynchov sindrom, prije poznat pod nazivom sindrom nasljednog nepolipoznog karcinoma debelog crijeva (HNPCC), najčešći je sindrom nasljednog karcinoma debelog crijeva (136). Može se naći u otprilike 3 – 5% svih slučajeva karcinoma kolona. Kožne manifestacije povezane su najčešće s fenotipskim oblikom Lynchovog sindroma koji se naziva Muir-Torre sindrom (MTS) i čini 9.2% pacijenata s Lynchovim sindromom (137). MTS je karakteriziran prisutnošću barem jednog malignog oboljenja visceralnih organa te jedne kožne sebacealne neoplazme, sa ili bez prisutnosti keratoakantoma (138). Češći je u muškaraca, s omjerom muškaraca i žena 3 : 2. Oba sindroma nasljeđuju se AD, no MTS može nastati i sporadično, u imunosuprimiranih osoba kod kojih dolazi do pojave stečenih somatskih mutacija (138). Lynchov sindrom i MTS uzrokovani su mutacijama u zametnoj liniji gena koji sudjeluju u popravku grešaka nastalih sparivanjem baza tijekom udvostručivanja deoksiribonukleinske kiseline (DNA) (135,138,139). Ove mutacije dovode do mikrosatelitne nestabilnosti, tj. modifikacija u dužini tandemskih ponavljanja u mikrosatelitnim regijama DNA (139).

Zahvaćeni geni su *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2*, a pripadaju skupini *mismatch repair* (*MMR*) gena (138). U većini slučajeva MTS-a prisutna je mutacija u *MSH2* genu. Nedavno su otkriveni slučajevi autosomno recesivnog MTS-a koji nastaju zbog mutacija u *MYH* genu, zaduženog za popravak DNA ekscizijom baza tijekom njezinog udvostručivanja (137,140). Osim karcinoma debelog crijeva koji se javlja u srednjoj dobi od 50 godina, pacijenti s MTS-om imaju povećanu vjerojatnost razvoja karcinoma tankog crijeva, hepatobilijarnog sustava, urinarnog sustava, endometrija, jajnika i pluća (138).

U kožne manifestacije MTS-a ubrajamo sebacealne adenome, epiteliome i karcinome, cistične sebacealne tumore, karcinome bazalnih stanica (BCC) sa sebacealnom diferencijacijom i keratoakantome sa sebacealnom diferencijacijom (137). Kožne promjene mogu se pojaviti prije, za vrijeme ili nakon razvoja visceralne neoplazme, a tipično se prezentiraju kao sporoprogresivne i bezbolne žućkaste papule ili nodusi koji mogu imati središnje udubljenje ili ulceraciju (138). Većina sporadičnih sebacealnih tumora nastaje na licu, stoga svaki sebacealni tumor koji se pojavi ispod razine vrata treba pobuditi sumnju na MTS (137).

Sebacealni adenomi najčešća su kožna manifestacija MTS-a i imaju karakteristični izgled žućkaste papule ili nodusa, smještenih pretežito na licu (135). Sebacealni epiteliomi razlikuju se od sebacealnih adenoma po stupnju diferencijacije te na patohistološkom pregledu mogu nalikovati na BCC. Sebacealni karcinomi lokalno su agresivni i mogu ulcerirati. Obično nastaju u periokularnoj regiji i nosu, ali mogu se pojaviti i na trupu te na ekstremitetima. Keratoakantome koji pokazuju sebacealnu diferencijaciju nazivamo seboakantomima (135). Prisutstvo multiplih keratoakantoma zahtijeva daljnju obradu zbog toga što su oni uz visceralnu malignu bolest i pozitivnu obiteljsku anamnezu dijagnostički za MTS (137).

Dijagnoza HNPCC-a i MTS-a postavlja se na temelju obiteljske anamneze, imunohistokemijskog bojanja karcinoma, profila mikrosatelitne nestabilnosti i izravne analize mutacija gena zametne linije (138). Ranije korišteni klinički kriteriji za odabir pacijenata za testiranje na HNPCC, *Bethesda* i *Amsterdam kriteriji*, pokazali su se niskospecifičnima (141). Stoga je trenutna preporuka da se svi novodijagnosticirani karcinomi debelog crijeva i endometrija testiraju imunohistokemijski ili na mikrosatelitnu nestabilnost (142). U MTS-u, imunohistokemijskim testiranjem

sebacealne neoplazme može se otkriti mutacija gena za popravak pogrešno sparenih baza (*MMR* gena) (137). Otkrivanje mutacije *MMR* gena u sebacealnoj neoplazmi nalaže potrebu za dodatnim genetičkim testiranjem, jer mutacija može biti prisutna samo u neoplazmi. U takvom slučaju pacijent nema povećani rizik od visceralnih malignih oboljenja, budući da se radi o somatskoj mutaciji. Međutim, ako se MTS potvrdi genetičkim testiranjem, potrebno je provesti daljnji probir na visceralne neoplazme te osigurati redovito multidisciplinarno praćenje (137).

Benigne kožne lezije mogu se tretirati krioterapijom ili kirurškom ekscizijom (138). Sebacealni karcinomi liječe se širokom kirurškom ekscizijom te adjuvantnom radioterapijom u slučaju lokalnih metastaza ili rekurentnih lezija. Interferon alfa (*IFN- $\alpha$* ) s oralnim izotretinoinom dovodi do smanjenja nastajanja kožnih i visceralnih neoplazmi (137).

### 6.3. OBITELJSKA ADENOMATOZNA POLIPOZA I GARDNEROV SINDROM

Obiteljska adenomatozna polipoza (FAP) drugi je najčešći nasljedni sindrom karcinoma debelog crijeva (135). Gardnerov sindrom je oblik FAP-a kod kojega uz brojne adenomatozne polipe u GI traktu nalazimo i ekstraintestinalne manifestacije koje uključuju promjene na koži, mekim tkivima i kostima (143). FAP i Gardnerov sindrom nastaju mutacijom zametne linije tumorsupresorskog gena adenomatozne polipoze kolona (*APC*) (143). Gardnerov sindrom nasljeđuje se AD u većini slučajeva, dok u otprilike jedne trećine pacijenata nastaje spontanom mutacijom (135). Karcinom debelog crijeva razvija se kod pacijenata s FAP-om u prosječnoj dobi od 39 godina (144). Osim karcinoma debelog crijeva, u FAP-u najčešće se javljaju karcinom duodenuma oko ampule Vateri, hepatoblastom, papilarni i folikularni karcinom štitnjače, adrenalni adenom te meduloblastom (145,146).

U dermatološke manifestacije Gardnerovog sindroma ubrajamo epidermoidne ciste te rjeđe promjene poput fibroma, lipoma, lejomiona, pilomatrikoma, neurofibroma i pigmentiranih kožnih lezija (147). Epidermoidne ciste najčešća su manifestacija na koži i prisutne su u velikom broju kod 50 – 60% pacijenata (145). Okruglog su oblika, čvrste, sporoprogresivne te sadrže mekani sekret (147). Obično se nalaze na licu, vlasištu ili ekstremitetima, a javljaju se u adolescenciji, prije pojave polipa u crijevu

(148). Obično su asimptomatske, no mogu rupturirati, upaliti se ili uzrokovati svrbež (145).

U ostale ekstraintestinalne manifestacije ubrajamo dezmoidne tumore, osteome mandibule i lubanje te dentalne poremećaje poput prekobrojnih te impaktiranih zuba (135). Dezmoidni tumori benigne su fibrozne mezenhimalne neoplazme koje su lokalno agresivne. Mogu se pojaviti unutar ili izvan unutarnjih organa, obično kao izbočenja na prednjoj trbušnoj stijenci (135). Lezija očnog fundusa pod nazivom kongenitalna hipertrofija mrežničnog pigmentnog epitela može, ako je bilateralna, velika ili multipla, poslužiti kao rani marker FAP-a (135,146).

Pacijentima se preporučuje godišnji kolonoskopski probir na karcinom debelog crijeva, s početkom u dobi između 10 i 15 godina (135). EGD je preporučen svake 1 – 3 godine, počevši u starosti između 25 i 30 godina. Da bi se spriječio razvoj karcinoma debelog crijeva, može se učiniti profilaktička totalna proktokolektomija (134).

#### 6.4. PEUTZ-JEGHERS SINDROM

Peutz-Jeghers sindrom (PJS) AD je nasljedni poremećaj karakteriziran GI hamartomatoznom polipozom, mukokutanom pigmentiranim makulama i povećanim rizikom za razvoj visceralnih malignih bolesti (149). Uzrokovan je mutacijom zametne linije u tumorsupresorskom genu *STK11/LKB1* koji kodira za serin-treonin kinazu 11, enzim staničnog ciklusa (134,150). PJS klinički se manifestira nakon pojave dodatne stečene mutacije drugog alela gena *STK11/LKB1* u somatskim stanicama (150). Spontane (*de novo*) mutacije pronalaze se u otprilike 40% slučajeva (134).

Polipi se mogu pojaviti u bilo kojem dijelu GI trakta, osim u jednjaku (135,150,151). Nalaze se najčešće u jejunumu, ali mogu se također pronaći ekstraintestinalno, u bronhima, mokraćnom mjehuru i bubrežnoj nakapnici (150). Javljaju se u ranoj adolescenciji i imaju karakteristična histološka obilježja (132). Polipi mogu krvariti i posljedično uzrokovati anemiju te opstruirati lumen crijeva (150). Kod djece mogu dovesti do intususcepcije, koja je zabilježena u čak 69% slučajeva (150,151).

Osobe s ovim sindromom imaju povećani rizik za razvoj GI tumora tijekom života, uključujući kolorektalni karcinom, karcinom želuca i gušterače (150). Većina tih tumora



ne nastaje iz hamartomatoznih polipa jer su oni benigne prirode s niskim malignim potencijalom (134). Povećana je učestalost i malignih novotvorina izvan probavnog sustava, uključujući dojke, vrat maternice, pluća, jajnike i testise (150,152). Srednja dob pojave maligne bolesti u osoba s PJS-om je 42 godine (150).

Mukokutane pigmentirane promjene prisutne su u 95% pacijenata (135). Obično nastaju u djetinjstvu do pete godine, prije pojave GI simptoma, što ih čini značajnim ranim markerom PJS-a (147). Klinički se kožne promjene prezentiraju kao nakupine okruglih ili ovalnih melanocitnih makula, veličine 2 – 5 mm, tamno plave, smeđe ili crne boje (149,150). Prve se makule javljaju u usnoj šupljini, na vermilionu usana, labijalnoj mukozi, nepcu i jeziku te oko usta (150). Ostala predilekcijska mjesta za nastanak lezija su područja oko nosnica, očiju, na prstima, ispod noktiju, na dlanovima i tabanima i u perianalnoj regiji (134,135,150). Pigmentacije na sluznici usne šupljine obično zaostaju i nakon puberteta, dok kožne pigmentacije na usnama i ostalim dijelovima kože regrediraju (153). Maligna transformacija melanocitnih makula nije zabilježena (150).

Za dijagnozu PJS-a potreban je patohistološki nalaz hamartomatoznih polipa uz pozitivnu obiteljsku anamnezu ili mukokutane karakteristične pigmentirane lezije na predilekcijskim mjestima (135). Definitivna dijagnoza sindroma postavlja se genetičkim testiranjem (132).

Preporučuje se kolonoskopija i EGD s učestalošću od svake dvije godine i početkom u 12. godini (134,150). Ako se pronađu polipi na endoskopiji, potrebni su godišnji kontrolni pregledi (150). Uklanjanje polipa u GI traktu preporučeno je ukoliko su simptomatski ili veći od 1.5 cm (134). Uz redovite ginekološke preglede, preporučuje se mamografski pregled kod žena koji bi trebao započeti prije 25 godine (134). Probir na rak gušterače, magnetnorezonantnom kolangiopankreatografijom (MRCP) ili endoskopskim ultrazvukom, trebao bi započeti između 25. i 30. godine te se ponavljati svake 1 – 2 godine (150). Kod žena s PJS-om može se razmotriti profilaktička mastektomija i histerektomija s bilateralnom salpingoooforektomijom nakon ispunjenja želje za reprodukcijom. Također, savjetuje se genetičko savjetovanje (150).

## 6.5. COWDENOV SINDROM

Cowdenov sindrom obilježen je pojavom multiplih hamartoma, povećanim rizikom za razvojem različitih karcinoma, mukokutanim promjenama i makrocefalijom (132). Ovaj sindrom pripada spektru poremećaja koji su u otprilike 80% slučajeva uzrokovani mutacijama u tumorsupresorskom genu pod nazivom homolog fosfataze i tenzina (*PTEN*) (154,155). Nasljeđuje se AD, no u otprilike 45% slučajeva dolazi do spontane (*de novo*) mutacije (155).

Klinička slika pacijenata s Cowdenovim sindromom izrazito je varijabilna te postoji mnogo različitih manifestacija bolesti. Hamartomi se mogu naći u gotovo svim organima, no najčešće su prisutni na koži i u GI traktu (156). Mukokutane lezije su prisutne kod gotovo svih pacijenata, a razvijaju se obično do 20. ili 30. godine života (157). U karakteristične mukokutane promjene ubrajamo trihilemome, oralne papilome, akralnu keratozu, mukokutane neurome, i makularne pigmentacije glansa penisa (154). Ostale češće prisutne kožne promjene kod pacijenata s Cowdenovim sindromom su lipomi, vaskularne anomalije i fibromi (158).

Trihilemomi su benigni hamartomi vanjske ovojnice folikula dlake (157). Uglavnom se javljaju na licu i vratu te imaju oblik verukoidne papule, veličine 1 – 5 mm. Fibromi u sklopu Cowdenovog sindroma dobro su ograničene i glatke dermalne papule ili nodusi. Akralne keratoze verukoidne su papule boje kože, koje se nalaze na dorzumu šaka i stopala te ekstenzornim stranama ekstremiteta (157). Palmoplantarne keratoze prozirne su i tvrde lezije koje mogu imati centralno udubljenje (158). Fibromi i akralna keratoza imaju specifičan patohistološki nalaz, stoga je biopsija tih kožnih promjena značajna za dijagnozu Cowdenovog sindroma (157). Uz opisane kože promjene, na licu se mogu pronaći i papule nespecifičnog izgleda (157).

Oralni papilomi mogu se pojaviti na bukalnoj sluznici, usnama, gingivi i jeziku, što može rezultirati dubokim fisurama jezika, odnosno stanjem poznatim kao *lingua plicata*. Papule na sluznici sklone su međusobnom spajanju te mogu dovesti do tzv. *cobblestone* izgleda sluznice (158).

Osim kožnih lezija, osobe s Cowdenovim sindromom mogu imati zahvaćene i druge organe i organske sustave, poput središnjeg živčanog sustava, koštanog sustava, štitnjače, dojki, GI sustava i genitourinarnog sustava (154). Specifičan za središnji

živčani sustav je benigni tumor pod nazivom displastični gangliocitom malog mozga ili *Lhermitte-Duclos* bolest (154). U koštanom sustavu bolest se manifestira makrocefalijom, visokim nepcem, skoliozom i *pectus excavatumom*. Više od 85% pacijenata može imati hamartomatozne polipe u GI traktu, uz koje se mogu naći adenomi, ganglioneuromi i limfoidni folikuli (132). Postoji također povećana učestalost karcinoma štitnjače, dojke, debelog crijeva, bubrega, endometrija i melanoma (154).

Dijagnoza sindroma postavlja se na temelju kliničkih kriterija i genetičkog testiranja (155). Liječenje manifestacija ovog sindroma zahtijeva multidisciplinarni pristup i genetičko savjetovanje. Kožne promjene mogu se liječiti različitim pristupima, uključujući kiruršku eksciziju, topički 5-fluorouracil, izotretinoin, lasersku ablaciju, krioterapiju, dermoabraziju i bleomicin (135).

## 7. PARANEOPLASTIČNE DERMATOZE

### 7.1. UVOD

Paraneoplastične dermatoze predstavljaju heterogenu skupinu kožnih manifestacija kod kojih nema direktne invazije tumorskih stanica u kožu niti prisutnosti kožnih metastaza. Nastaju sistemskim, parakrinim ili autokrinim djelovanjem čimbenika koje luče novotvorine, poput faktora rasta, hormona, citokina i polipeptida (159,160). Prema *Curthovim* kriterijima za kožne paraneoplastične sindrome, neoplazme i paraneoplastične manifestacije započinju simultano (161). Liječenje neoplazme dovodi do regresije kožnih simptoma, dok recidiv neoplazme uzrokuje ponovnu pojavu kožne bolesti. Postoje brojni kožni paraneoplastični sindromi povezani s malignim bolestima GI sustava, a ponekad ne slijede stroge postavke *Curthovih* kriterija. Svejedno, pojava kožnih manifestacija prije simptoma maligne bolesti GI trakta može doprinijeti ranijoj dijagnozi i boljoj prognozi pacijenata (134).

U ovom pregledu pobliže su objašnjeni maligna *acanthosis nigricans*, *acanthosis palmaris* (engl. *tripe palms*), Leser-Trélatov znak, *acrokeratosis paraneoplastica* (Bazex sindrom), *erythema gyratum repens*, stečena *hypertrichosis lanuginosa* i  *pityriasis rotunda* (159). Od ostalih paraneoplastičnih dermatosa povezanih s GI neoplazmama, u literaturi se spominju palmoplantarna keratoderma, dermatomiozitis, Trousseauov sindrom, ektramamarna Pagetova bolest, Raynaudov fenomen, multicentrična retikulohistocitoza, Plummer-Vinsonov sindrom, linearna IgA dermatosa, pemfigoid mukoznih membrana i bulozni pemfigoid (135,162).

### 7.2. MALIGNA ACANTHOSIS NIGRICANS

Maligna *acanthosis nigricans* (AN) paraneoplastični je dermatološki poremećaj koji je u otprilike 95% slučajeva povezan s adenokarcinomima GI sustava, pri čemu je najčešći adenokarcinom želuca, a slijede ga karcinom gušterače, ginekološke maligne bolesti i karcinom pluća (134,163). Za razliku od toga, benigna AN povezana je sa stanjima kod kojih postoji inzulinska rezistencija, poput pretilosti, metaboličkog sindroma, DM-a tipa 2 i sindroma policističnih jajnika (164). Hiperkeratotične i hiperpigmentirane smeđe-crne promjene na koži daju joj baršunasti izgled, a u težim slučajevima zahvaćena koža može imati verukozni izgled (134,163). Klinički je kožne

promjene maligne AN teško razlikovati od benignog oblika, no brza progresija i intenzivni svrbež mogu upućivati na prisutnost maligne bolesti (160). Uz uobičajena predilekcijska mjesta za AN, poput vrata, aksila i prepona, maligna AN može se pojaviti na dojka, periumbilikalno i anogenitalno (135). Na oralnoj sluznici mogu se vidjeti papilomatozni plakovi bez hiperpigmentacija (135). Uz to, kod GI adenokarcinoma često se javlja *acanthosis palmaris* (engl. *tripe palms*) u kombinaciji s AN, dok se samostalna *acanthosis palmaris* smatra manifestacijom karcinoma pluća (165,166).

Mehanizam nastanka paraneoplastične AN može se objasniti djelovanjem signalnih molekula koje izlučuje karcinom (160). Tako se transformirajući čimbenik rasta fibroblasta alfa (TGF- $\alpha$ ), izlučen u velikim količinama, može vezati za receptor epidermalnog čimbenika rasta (EGF) te dovesti do proliferacije i diferencijacije keratocita. Do hiperpigmentacije dolazi djelovanjem povećane količine faktora rasta sličnog inzulinu 1 (IGF-1), faktora rasta fibroblasta (FGF) i alfa melanocit stimulirajućeg hormona ( $\alpha$ -MSH) (160).

Maligna AN može se pojaviti prije, za vrijeme ili nakon dijagnoze maligne bolesti. Potrebno je naglasiti da ova kožna promjena može poslužiti kao biološki marker maligne bolesti jer obično prati njezin tijek, uključujući remisije i relapse bolesti te pojavu metastaza (163). Pri postavljanju dijagnoze od velike važnosti je obratiti pozornost na osobnu anamnezu pacijenta. U slučaju da pacijent nije pretio i nema simptome inzulinske rezistencije, a došlo je do brzog razvoja AN-a, potrebno je učiniti gastroenterološku obradu (134).

Uobičajena topička terapija za AN, poput retinoida, analoga vitamina D i drugih keratolitikata, kao i sistemsko liječenje retinoidima, čini se neučinkovitim za kožne promjene povezane s ovim stanjem (167). Značajno poboljšanje može se uočiti tek nakon početka liječenja primarne maligne bolesti (163).

### 7.3. LESER-TRÉLATOV ZNAK

Leser-Trélatov (LT) znak predstavlja naglu pojavu brojnih seboroičnih keratoza, uglavnom na trupu i ekstremitetima, često praćenu svrbežom (166). Raspored lezija može podsjećati na oblik božićnog drvca. Paraneoplastična etiologija ove kožne manifestacije dvojbena je zbog toga što su i maligne bolesti i seboroične keratoze

česte kod starije populacije, a kožne promjene u većini slučajeva ne prate tijekom maligne bolesti (134,166). Osim toga, pojava brojnih eruptivnih seboroičnih keratoza povezana je i s nemaligim stanjima, poput transplantacije organa, HIV infekcije, trudnoće, akromegalije i eritrodermije (166,168).

Kao i kod maligne AN, primijećeno je često pojavljivanje u sklopu adenokarcinoma, posebno u GI sustavu (135,169). Ipak, moguća je pojava povezana s limfoproliferativnim bolestima, karcinomom dojke i ginekološkim tumorima (168,170). Kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na LT znak, savjetuje se provođenje dijagnostičke obrade radi otkrivanja podliježeće neoplazme (168). Uz liječenje maligne bolesti, u obzir dolazi simptomatsko liječenje za smanjenje svrbeža. Koriste se topičke antipruritičke kreme, krioterapija, kiretaža i elektrodisekacija (168).

#### 7.4. BAZEX SINDROM (ACROKERATOSIS PARANEOPLASTICA)

*Acrokeratosis paraneoplastica* (APB) ili Bazex sindrom dermatološka je paraneoplastična manifestacija karcinoma pločastih stanica, s najčešćim sijelom u gornjem GI i respiratornom traktu, predominantno u jednjaku, grkljanu i ždrijelu (171). Klinički tijek razvoja kožnih promjena u sklopu APB-a ima tri stadija koja su usklađena s napredovanjem karcinoma, od asimptomatskog stadija do metastatske bolesti (135). APB manifestira se simetrično raspoređenim eritematoznim ili ljubičastim ljuskavim psorijaziformnim plakovima (172). Za razliku od psorijaze, plakovi kod APB-a slabije su ograničeni i imaju drugačiji raspored na tijelu (166). Predilekcijska mjesta za pojavu lezija su nos, ušne školjke, prsti, nokti te dorzalni i palmoplantarni dijelovi šaka i stopala. Koljena i laktovi su rjeđe zahvaćeni, obično tek u kasnijem stadiju bolesti (171). Također, u kasnijoj fazi bolesti mogu se primijetiti vezikule i bule na prstima, šakama i stopalima. Zahvaćeni nokti pokazuju distrofiju, oniholizu te vertikalne i horizontalne brazde, dok su distalne falange oko nokta često zadebljane i bolne zbog edema (173).

Kod većine opisanih slučajeva APB-a kožne promjene pojavile su se otprilike 6 mjeseci prije simptoma maligne bolesti (171). Liječenje maligne bolesti dovodi do potpune ili djelomične regresije kožnih promjena, a promjene na noktima mogu biti

perzistentne (159). Za liječenje kožnih promjena u obzir dolaze fotokemoterapija (PUVA), topički i sistemski kortikosteroidi te oralni retinoidi (171).

## 7.5. OSTALE PARANEOPLASTIČNE DERMATOZE

*Erythema gyratum repens* (EGR) rijetka je kožna bolest koja se ranije smatrala jednim od najspecifičnijih kožnih paraneoplastičnih sindroma (174). Rongioletti i sur. 2014. godine opisali su da je u 70% slučajeva EGR-a postojala podliježeća neoplazma, manje nego što se do tada smatralo (175). Češće se javlja kod muškaraca, a srednja dob pojavljivanja kao paraneoplastične dermatoze je 60 godina. Manifestira se karakterističnim centrifugalnim širenjem i pruritusom. Kožne promjene uključuju brojne koncentrične, zavojite, eritematozne i ljuskave plakove (175). Zahvaća veliku površinu tijela, no lice, šake i stopala obično su pošteđeni (176). EGR najčešće se javlja uz karcinom pluća, no u 8% slučajeva povezan je s karcinomom jednjaka (159,177). Zabilježeno je također pojavljivanje kod malignih bolesti drugih dijelova GI sustava, poput debelog crijeva, želuca, rektuma, gušterače i žučnih vodova (159,178).

Stečena *hypertrichosis lanuginosa* (AHL) označava nagli nastanak tankih, mekih i nepigmentiranih lanugo dlačica na koži (162). Dlačice mogu rasti na licu, ušima, vratu, trupu i ekstremitetima, a dlanovi, tabani i perigenitalno područje obično su pošteđeni (162). Može se ponekad javiti zajedno s AN-om, papilarnom hipertrofijom jezika, glositisom i angularnim heilitisom (179,180). Žene su tri puta češće zahvaćene od muškaraca (159). Dlačice kod AHL-a rastu usporedno s epidermisom, za razliku od normalnog vertikalnog rasta dlačica. Pri dijagnozi može pomoći anamnestički podatak rasta dlačica na mjestima na kojima ih pacijenti prije nisu primijećivali (179). Dob pojave AHL-a najčešće je između 40. i 70. godine života i često se javlja kod već prisutne metastatske bolesti (159,179). Kod žena je AHL najčešće povezan s kolorektalnim karcinomom, dok je kod muškaraca kolorektalni karcinom na drugom mjestu, nakon karcinoma pluća (180).

*Pityriasis rotunda* karakterizirana je brojnim okruglim ili ovalnim, dobro ograničenim, ljuskavim i tankim plakovima koji mogu biti hiperpigmentirani ili hipopigmentirani (162). Smješteni su na trupu, rukama i glutealnoj regiji, no mogu se pojaviti bilo gdje na tijelu (181). Obično ne uzrokuju svrbež (162). Maligne bolesti GI sustava s kojima može biti povezana uključuju hepatocelularni karcinom te karcinom želuca i jednjaka (159).

## 8. GASTROINTESTINALNI TUMORI KOJI LUČE HORMONE

### 8.1. KARCINOIDNI SINDROM

Karcinoidni tumor stariji je naziv za dobro diferencirani neuroendokrini tumor koji nastaje iz enterokromafinih stanica (182). Može proizvoditi razne vazoaktivne tvari koje imaju sistemski učinak (182). Najčešće je smješten u crvuljku ili tankom crijevu, dok ekstraintestinalni tumori mogu nastati u žučnim vodovima, gušterači, želucu, jajnicima i bronhima (134). Tumori ograničeni na crijevo obično su asimptomatski jer se tvari koje izlučuju inaktiviraju u jetri. Stoga se karcinoidni sindrom u većini slučajeva može razviti tek kada postoje metastaze u jetri ili kod ekstraintestinalnih lokalizacija tumora (183).

Bioaktivni amini i peptidi koje izlučuju ovi tumori uključuju serotonin, histamin, tahikinine, kalikrein i prostaglandine (182). Aminokiselina triptofan troši se prekomjerno na sintezu serotonina, što dovodi do njezinog nedostatka za sintezu niacina te posljedično može doći do pojave pelagre. Povećane količine tvari koje luče tumori, osobito serotonina, uzrokuju pojačani motilitet i sekreciju u crijevima, što dovodi do proljeva. Tahikini, histamin i prostaglandini imaju vazodilatacijski učinak te dovode do nastanka eritema kože (182). Osim eritema i GI simptoma, pacijenti mogu imati srčane simptome poput valvularne bolesti srca i srčanog popuštanja, te plućne simptome poput bronhospazma, piskanja i dispneje (182,184).

U kliničkoj slici karcinoidnog sindroma može se uočiti eritem na gornjem dijelu tijela, uključujući lice, vrat i gornji dio trupa (182). Eritem se javlja periodično, a boja može varirati od svjetlo ružičaste do tamno crvene. Epizode traju od 30 sekundi do 30 minuta i mogu biti potaknute jedenjem, pijenjem, konzumacijom alkohola, naglom promjenom temperature okoline, stresom ili palpacijom jetre (182). Mogu se također pojaviti simptomi tahikardije, hipotenzije, pojačanog suzenja i periorbitalnog edema (182,183). U kasnijim stadijima bolesti može se razviti trajna cijanotična promjena boje kože s teleangiektazijama koje podsjećaju na rozaceju (134).

Dijagnosticira se mjerenjem kromogranina A i 5-hidroksiindoleoctene kiseline, metabolita serotonina, u 24-satnom urinu. Liječi se resekcijom tumora, analogima somatostatina, embolizacijom tumora i oralnim kortikosteroidima, a u pacijenata s pelagrom, potrebno je nadoknaditi manjak niacina (135).



## 8.2. GLUKAGONOMSKI SINDROM I NEKROLITIČKI MIGRATORNI ERITEM

Glukagonom je rijetki neuroendokrini tumor alfa stanica otočića gušterače (185). Najčešće je solitaran, no u otprilike 10% slučajeva povezan je sa sindromom multiple endokrine neoplazije 1. Predominantno se nalazi na repu ili tijelu gušterače i u preko 50% slučajeva prezentira se metastazama prilikom dijagnoze. Tumorska sekrecija glukagona i drugih hormona, poput gastrina, serotonina, kalcitonina ili vazoaktivnog crijevnog peptida, u velikim količinama dovodi do pojave glukagonomskog sindroma. Ovaj sindrom obilježen je gubitkom težine, proljevom, nekrolitičkim migratornim eritemom (NME), dijabetesom, tromboembolijskom bolesti, stomatitisom, heilitisom, glositisom i neuropsihijatrijskim poremećajima (185).

NME prisutan je u gotovo 90% pacijenata s glukagonomom (185). Klinički se manifestira kao makulopapularni eritem nepravilnih rubova čije lezije imaju prstenasti ili poluprstenasti oblik te tendenciju spajanja u policikličke oblike (162). Ponekad se stvaraju vezikule i bule koje pucaju te posljedično nastaju erozije i kruste. Kožne promjene nastaju u intertriginoznim predjelima, u glutealnoj regiji, na distalnim ekstremitetima i središnjem dijelu lica. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze *pemphigus foliaceus*, *acrodermatitis enteropathica*, kronična mukokutana kandidijaza i seboroični dermatitis (162). Patohistološki nalaz bioptata kože je nespecifičan. Može se pronaći edem, akantozna hiperplazija bazalnih stanica, umjereni perivaskularni limfocitni infiltrat i parakeratoza s vakuoliziranim epidermalnim stanicama i površinskom nekrozom (159).

NME ne javlja se samo u sklopu glukagonoma, već i uz druge tumore, kao što su karcinom jetre, tumore koji luče inzulin, tumore duodenuma i sitnostanični karcinom pluća (159). Takva klinička stanja nazivamo pseudoglukagonomskim sindromom. Povezan je također s nemalignim stanjima kao što su sindrom malapsorpcije, zatajenje jetre, upalna bolest crijeva i celijakija. Povezanost se može objasniti nedostatkom minerala i aminokiselina u tim patološkim stanjima, što dovodi do povećane proizvodnje arahidonske kiseline i posljedično upale kože. Slično djeluje i povećanje količine glukagona koje dovodi organizam u kataboličko stanje (159).

Metastaze se javljaju kasno u kliničkom tijeku bolesti, stoga rano prepoznavanje glukagonomskog sindroma može doprinijeti boljoj prognozi bolesti (186). Dijagnoza se

postavlja pomoću CT-a i scintigrafije somatostatinom (185). Kirurško liječenje tumora, uz kemoterapiju, analoge somatostatina i terapiju radionuklidima, definitivna je terapija glukagonomskog sindroma (186).

## **9. ZAKLJUČAK**

Kožne manifestacije česti su nalaz kod pojedinih bolesti GI sustava. Pri kliničkom pregledu, važna je detaljna anamneza koja uključuje poseban osvrt na dermatološke i internističke simptome bolesti. Rano prepoznavanje dermatoloških manifestacija GI bolesti ključno je za pravovremenu intervenciju u smislu GI obrade i liječenja. Kod prevencije komplikacija bolesti i liječenja pacijenata, bitna je suradnja dermatovenerologa, gastroenterologa te liječnika drugih specijalizacija poput onkologa, radiologa i kirurga. Iskustvo liječnika i informiranost o novim dokazanim metodama liječenja, od kojih bi pacijenti mogli imati koristi, neizostavan su dio uspješnog zbrinjavanja pacijenata.

## 10. ZAHVALE

Iznimno zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Romani Čeović, na pruženoj prilici da pišem ovaj rad, stručnom vodstvu, prenesenom znanju, uloženom trudu i ljubaznosti tijekom cijelog procesa nastajanja ovog rada. Upućujem zahvalu svim nastavnicima Medicinskog fakulteta u Zagrebu koji su mi prenosili svoje znanje tijekom studiranja, inspirirali me i produbili moju ljubav prema medicini.

Posebnu zahvalnost za podršku tijekom svojeg obrazovnog puta upućujem svojim roditeljima. Tati za bezuvjetnu potporu, iznimno povjerenje te pruženi primjer. Mami za uloženi trud kako bi mi svakodnevno olakšavala cijeli proces školovanja te za sve riječi ohrabrenja i utjehe. Posebnu zahvalnost dugujem svojoj sestri, za njezinu nesebičnu podršku, ohrabrivanje i prisutnost kada mi je najviše bila potrebna. Isto tako, zahvaljujem ostalim članovima svoje obitelji koji su bili uz mene i podržavali me.

Željela bih također zahvaliti svojim prijateljima i kolegama za sve prekrasne uspomene, međusobno razumijevanje i zajedništvo.

## 11. LITERATURA

1. Rajagolalan M. Skin as a mirror of internal disease. *Apollo Medicine*. 2006 Sep;3(3):285–9. doi: 10.1016/S0976-0016(11)60211-1
2. Vázquez-Roque MI, De Jesús-Monge WE. Cutaneous Manifestations of Gastrointestinal Diseases. U: Sánchez NP, ur. *Atlas of Dermatology in Internal Medicine* [internet]. New York: Springer New York; 2012. [pristupljeno 12. 5. 2024.]. Str. 41-51. Dostupno na: [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0688-4\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0688-4_4)
3. Rahvar M, Kerstetter J. Cutaneous manifestation of gastrointestinal disease. *J Gastrointest Oncol*. 2016 Apr;7 Suppl 1:S44-54. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.059
4. Abenavoli L, Dastoli S, Bennardo L, Boccuto L, Passante M, Silvestri M, i sur. The skin in celiac disease patients: The other side of the coin. *Medicina*. 2019 Sep 9;55(9):578. doi: 10.3390/medicina55090578
5. Kivelä L, Caminero A, Leffler DA, Pinto-Sanchez MI, Tye-Din JA, Lindfors K. Current and emerging therapies for coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar;18(3):181–95. doi: 10.1038/s41575-020-00378-1. Epub 2020 Nov 20.
6. Graziano M, Rossi M. An update on the cutaneous manifestations of coeliac disease and non-coeliac gluten sensitivity. *Int Rev Immunol*. 2018 Dec 3;37(6):291–300. doi: 10.1080/08830185.2018.1533008. Epub 2018 Dec 5.
7. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, i sur. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019 Jun;7(5):583–613. doi:10.1177/2050640619844125. Epub 2019 Apr 13.
8. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022 Jun;399(10344):2413–26. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00794-2. Epub 2022 Jun 9.
9. Reunala T, Salmi T, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P. Dermatitis herpetiformis: A common extraintestinal manifestation of coeliac disease. *Nutrients*. 2018 May 12;10(5):602. doi: 10.3390/nu10050602

10. Vats V, Makineni P, Hemaida S, Haider A, Subramani S, Kaur N, i sur. Gluten intolerance and its association with skin disorders: A narrative review. *Cureus*. 2023 Sep 1; 15(9):e44549. doi: 10.7759/cureus.44549
11. Salmi TT. Dermatitis herpetiformis. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Oct;44(7):728–31. doi: 10.1111/ced.13992. Epub 2019 May 15.
12. Mansikka E, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P, Huhtala H, Reunala T, i sur. Prognosis of dermatitis herpetiformis patients with and without villous atrophy at diagnosis. *Nutrients*. 2018 May 19;10(5):641. doi: 10.3390/nu10050641
13. West J, Fleming KM, Tata LJ, Card TR, Crooks CJ. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: Population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2014 May;109(5):757–68. doi: 10.1038/ajg.2014.55. Epub 2014 Mar 25.
14. Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland: Dermatitis herpetiformis prevalence and incidence. *Br J Dermatol*. 2011 Aug;165(2):354–9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10385.x
15. Antiga E, Maglie R, Quintarelli L, Verdelli A, Bonciani D, Bonciolini V, i sur. Dermatitis herpetiformis: Novel perspectives. *Front Immunol*. 2019 Jun 11;10:1290. doi: 10.3389/fimmu.2019.01290
16. Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med*. 2002 Mar 18;195(6):747–57. doi: 10.1084/jem.20011299
17. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, i sur. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997 Jul;3(7):797–801. doi: 10.1038/nm0797-797
18. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, Laurila K, Kautiainen H, Collin P, i sur. IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis: A significant but not complete response to a gluten-free diet treatment. *Br J Dermatol*. 2015 Apr;172(4):1139–41. doi: 10.1111/bjd.13387. Epub 2015 Feb 25.

19. Ciacci C, Ciclitira P, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Ludvigsson JF, McGough N, et al. The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *United European Gastroenterol J*. 2015 Apr;3(2):121–35. doi: 10.1177/2050640614559263
20. Hietikko M, Hervonen K, Salmi T, Ilus T, Zone JJ, Kaukinen K, i sur. Disappearance of epidermal transglutaminase and IgA deposits from the papillary dermis of patients with dermatitis herpetiformis after a long-term gluten-free diet. *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):e198–201. doi: 10.1111/bjd.15995. Epub 2018 Jan 24.
21. Taylor TB, Schmidt LA, Meyer LJ, Zone JJ. Transglutaminase 3 present in the IgA aggregates in dermatitis herpetiformis skin is enzymatically active and binds soluble fibrinogen. *J Invest Dermatol*. 2015 Feb;135(2):623–5. doi:10.1038/jid.2014.368. Epub 2014 Sep 1.
22. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016 Jan;38(1):11–27. doi: 10.1007/s00281-015-0539-8. Epub 2015 Nov 16.
23. Langley RGB. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar 1;64 Suppl 2:ii18–23. doi: 10.1136/ard.2004.033217
24. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol*. 2020 Apr;182(4):840–8. doi: 10.1111/bjd.18245. Epub 2019 Oct 15.
25. Sewerin P, Brinks R, Schneider M, Haase I, Vordenbäumen S. Prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Feb;78(2):286–7. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214065. Epub 2018 Sep 21.
26. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020 May 19;323(19):1945. doi: 10.1001/jama.2020.4006
27. Singh R, Koppu S, Perche PO, Feldman SR. The cytokine mediated molecular pathophysiology of psoriasis and its clinical implications. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 26;22(23):12793. doi:10.3390/ijms222312793

28. Chung M, Bartholomew E, Yeroushalmi S, Hakimi M, Bhutani T, Liao W. Dietary intervention and supplements in the management of psoriasis: Current perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2022 Jun;12:151–76. doi: 10.2147/PTT.S328581
29. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021 Apr;397(10281):1301–15. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6
30. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk factors for the development of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 5;20(18):4347. doi: 10.3390/ijms20184347
31. Koca TT. A short summary of clinical types of psoriasis. *North Clin Istanb*. 2016; 3(1): 79–82. doi: 10.14744/nci.2016.16023
32. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007 Jul;370(9583):263–71. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3
33. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 23;20(6):1475. doi: 10.3390/ijms20061475
34. Cohen SN, Baron SE, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of psoriasis: Diagnosis and clinical management of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2012 May;37:13–8. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04337.x
35. Acharya P, Mathur M. Association between psoriasis and celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun;82(6):1376–85. doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.039. Epub 2019 Dec 4.
36. Li L, Fu L, Zhang L, Feng Y. Mendelian randomization study of the genetic interaction between psoriasis and celiac disease. *Sci Rep*. 2022 Dec 13;12(1):21508. doi: 10.1038/s41598-022-25217-y
37. García-Manzanares Á, Tenias JM, Lucendo AJ. Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol*. 2012 Sep;47(8–9):927–36. doi: 10.3109/00365521.2012.688217. Epub 2012 May 16.

38. Michaëlsson G, Gerdén B, Hagforsen E, Nilsson B, Pihl-Lundin I, Kraaz W, i sur. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *Br J Dermatol*. 2000 Jan;142(1):44–51. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03240.x
39. Ford AR, Siegel M, Bagel J, Cordero KM, Garg A, Gottlieb A, i sur. Dietary recommendations for adults with psoriasis or psoriatic arthritis from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: A systematic review. *JAMA Dermatol*. 2018 Aug 1;154(8):934–50. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.1412
40. Marciniak M, Szymczak-Tomczak A, Mahadea D, Eder P, Dobrowolska A, Krela-Każmierczak I. Multidimensional disadvantages of a gluten-free diet in celiac disease: A narrative review. *Nutrients*. 2021 Feb 16;13(2):643. doi: 10.3390/nu13020643
41. Tortora R, Capone P, De Stefano G, Imperatore N, Gerbino N, Donetto S, i sur. Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Feb;41(4):352–9. doi: 10.1111/apt.13062. Epub 2015 Jan 8.
42. Becker L, Tom WL, Eshagh K, Benjamin LT, Paller AS. Excess adiposity preceding pediatric psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2014 May;150(5):573–4. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.324
43. Katsimbri P, Korakas E, Kountouri A, Ikonomidis I, Tsougos E, Vlachos D, i sur. The effect of antioxidant and anti-inflammatory capacity of diet on psoriasis and psoriatic arthritis phenotype: Nutrition as therapeutic tool? *Antioxidants (Basel)*. 2021 Jan 22;10(2):157. doi: 10.3390/antiox10020157
44. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, i sur. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct*. 2020 Dec;15(1):23. doi:10.1186/s13062-020-00280-5
45. Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med (Lond)*. 2021 Mar;21(2):135–9. doi: 10.7861/clinmed.2021-0080
46. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, i sur. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time,



based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.e42. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001. Epub 2011 Oct 14.

47. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2023 Aug;402(10401):571–84. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00966-2

48. He R, Zhao S, Cui M, Chen Y, Ma J, Li J, i sur. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease: basic characteristics, therapy, and potential pathophysiological associations. *Front Immunol*. 2023 Oct 26;14:1234535. doi: 10.3389/fimmu.2023.1234535

49. Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. *Lancet*. 2024 Mar;403(10432):1177–91. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02586-2. Epub 2024 Mar 1.

50. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Aug 21;104(34):13780–5. doi: 10.1073/pnas.0706625104

51. Shan Y, Lee M, Chang EB. The gut microbiome and inflammatory bowel diseases. *Annu Rev Med*. 2022 Jan 27;73(1):455–68. doi: 10.1146/annurev-med-042320-021020

52. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017 Apr;389(10080):1756–70. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2

53. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, i sur. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010 Dec;42(12):1118–25. doi: 10.1038/ng.717

54. Yang SK, Hong M, Zhao W, Jung Y, Baek J, Tayebi N, et al. Genome-wide association study of Crohn's disease in Koreans revealed three new susceptibility loci and common attributes of genetic susceptibility across ethnic populations. *Gut*. 2014 Jan;63(1):80–7. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305193. Epub 2013 Jul 14.

55. The UK IBD Genetics Consortium; The Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nat Genet.* 2009 Dec;41(12):1330–4. doi: 10.1038/ng.483
56. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, i sur. 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 Aug;21(8):1794–800. doi: 10.1097/MIB.0000000000000429
57. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, i sur. The pathogenesis of extraintestinal manifestations: Implications for IBD research, diagnosis, and therapy. *J Crohns Colitis.* 2019 Apr 26;13(5):541–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy191
58. Ranasinghe IR, Tian C, Hsu R. Crohn Disease. U: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024. [ažurirano 24. 2. 2024.; pristupljeno 7. 5. 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436021/>
59. Büning C, Genschel J, Bühner S, Krüger S, Kling K, Dignass A, i sur. Mutations in the NOD2/CARD15 gene in Crohn's disease are associated with ileocecal resection and are a risk factor for reoperation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 May;19(10):1073–8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01967.x
60. Aniwan S, Park SH, Loftus EV. Epidemiology, natural history, and risk stratification of Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Sep;46(3):463–80. doi: 10.1016/j.gtc.2017.05.003. Epub 2017 Jul 19.
61. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon.* 2018 Feb;64(2):20–57. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001. Epub 2017 Aug 18.
62. Ha F, Khalil H. Crohn's disease: a clinical update. *Therap Adv Gastroenterol.* 2015 Nov;8(6):352–9. doi: 10.1177/1756283X15592585

63. Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland CR, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Feb;68(2):211.e1-211.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2012.10.036
64. Ampuero J, Rojas-Feria M, Castro-Fernández M, Cano C, Romero-Gómez M. Predictive factors for erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb;29(2):291–5. doi: 10.1111/jgh.12352
65. Kayar Y, Dertli R, Konür Ş, Ağın M, Al Kafee A, Baran B, i sur. Mucocutaneous manifestations and associated factors in patients with Crohn's disease. *Turk J Gastroenterol*. 2022 Nov 21;33(11):945–54. doi: 10.5152/tjg.2022.21750
66. Malik TF, Aurelio DM. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024 [ažurirano 6. 3. 2023.; pristupljeno 7. 5. 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568797/>
67. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012 Nov;380(9853):1606–19. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0. Epub 2012 Aug 20.
68. Burri E, Maillard MH, Schoepfer AM, Seibold F, Van Assche G, Rivière P, i sur. Treatment algorithm for mild and moderate-to-severe Ulcerative colitis: An update. *Digestion*. 2020;101 Suppl. 1:2–15. doi: 10.1159/000504092. Epub 2020 Jan 16.
69. Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, Hansel K, Stingeni L, Ardizzone S, i sur. Dermatological manifestations in inflammatory bowel diseases. *J Clin Med*. 2021 Jan 19;10(2):364. doi: 10.3390/jcm10020364
70. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007 Jul;448(7152):427–34. doi: 10.1038/nature06005
71. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Dec;53(3):413–27. doi: 10.1007/s12016-017-8617-4

72. Aberumand B, Howard J, Howard J. Metastatic Crohn's disease: An approach to an uncommon but important cutaneous disorder. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1–6. doi: 10.1155/2017/8192150. Epub 2017 Jan 3.

73. Pérez-Garza DM, Chavez-Alvarez S, Ocampo-Candiani J, Gomez-Flores M. Erythema nodosum: A practical approach and diagnostic algorithm. *Am J Clin Dermatol.* 2021 May;22(3):367–78. doi: 10.1007/s40257-021-00592-w. Epub 2021 Mar 8.

74. 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 Sep;87(5):281–93. doi: 10.1097/MD.0b013e318187cc9c

75. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease – epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Apr 3;13(4):307–17. doi: 10.1080/17474124.2019.1574569. Epub 2019 Feb 20.

76. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydintug OT, Cetinkaya H, Duzgun N, i sur. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int.* 2006 May;26(7):663–8. doi: 10.1007/s00296-005-0044-9. Epub 2005 Sep 1.

77. Blake T, Manahan M, Rodins K. Erythema nodosum - a review of an uncommon panniculitis. *Dermatol Online J.* 2014 Apr 16;20(4):22376.

78. Leung AKC, Leong KF, Lam JM. Erythema nodosum. *World J Pediatr.* 2018 Dec;14(6):548–54. doi: 10.1007/s12519-018-0191-1. Epub 2018 Sep 29.

79. Freeman HJ. Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2005;19(10):603–6. doi: 10.1155/2005/323914

80. Zhu H, Jiang Y, Ma G, Xu Y, Pan J. Causal relationship between inflammatory bowel disease and erythema nodosum: A two-sample bidirectional Mendelian

randomization study. *Skin Res Technol.* 2024 Feb;30(2):e13600. doi: 10.1111/srt.13600

81. Timani S, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol.* 2008 May;26(3):265–73. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.10.018

82. Agrawal D, Rukkannagari S, Kethu S. Pathogenesis and clinical approach to extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2007 Sep;53(3):233–48.

83. Meienberger N, Maul JT, Fröhlich F, Maul LV, Kündig T, Nordmann T, i sur. Atypical and typical presentation of erythema nodosum: Clinical differences in treatment and outcome. *Dermatology.* 2024;240(2):226–32. doi: 10.1159/000535617. Epub 2024 Jan 5.

84. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006;12(30):4819. doi: 10.3748/wjg.v12.i30.4819

85. Vavricka SR, Gubler M, Gantenbein C, Spoerri M, Froehlich F, Seibold F, i sur. Anti-TNF treatment for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in the Swiss IBD cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Jul;23(7):1174–81. doi: 10.1097/MIB.0000000000001109

86. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W, Robinson AM, Kron M, Camez A, i sur. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: Results from CARE. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Jan;18(1):1–9. doi: 10.1002/ibd.21663. Epub 2011 Feb 23.

87. Ortego-Centeno N, Callejas-Rubio J, Sanchez-Cano D, Caballero-Morales T. Refractory chronic erythema nodosum successfully treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Mar;21(3):408–10. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01893.x

88. Clayton TH, Walker BP, Stables GI. Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab. *Clin Exp Dermatol.* 2006 Nov;31(6):823–4. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02221.x

89. Biemans VBC, Van Der Meulen - De Jong AE, Van Der Woude CJ, Löwenberg M, Dijkstra G, Oldenburg B, i sur. Ustekinumab for Crohn's disease: Results of the ICC Registry, a nationwide prospective observational cohort study. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):33–45. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz119
90. Alinaghi F, Tekin HG, Burisch J, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg A. Global Prevalence and bidirectional association between psoriasis and inflammatory bowel disease – a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2020 Mar 13;14(3):351–60. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz152
91. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of psoriasis with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2018 Dec 1;154(12):1417. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3631
92. Freuer D, Linseisen J, Meisinger C. Association between inflammatory bowel disease and both psoriasis and psoriatic arthritis: A bidirectional 2-sample Mendelian randomization study. *JAMA Dermatol*. 2022 Sep 14;158(11):1262–8. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.3682
93. Sun Y, Li Y, Zhang J. The causal relationship between psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel diseases. *Sci Rep*. 2022 Nov 28;12(1):20526. doi: 10.1038/s41598-022-24872-5
94. Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, i sur. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet*. 2007 Sep;122(2):201–6. doi: 10.1007/s00439-007-0397-0. Epub 2007 Jun 22.
95. Eppinga H, Serna Weiland CJ, Thio HB, Van Der Woude CJ, Nijsten TEC, Peppelenbosch MP, i sur. Similar depletion of protective *Faecalibacterium prausnitzii* in psoriasis and inflammatory bowel disease, but not in hidradenitis suppurativa. *J Crohns Colitis*. 2016 Sep;10(9):1067–75. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw070. Epub 2016 Mar 12.
96. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, i sur. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory

bowel disease are characterised by interferon- $\gamma$ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut*. 2014 Apr;63(4):567–77. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302853. Epub 2013 Mar 6.

97. Revankar R, Patel H, Rojas M, Walsh S, McGee JS. Systematic review of TNF $\alpha$ -induced paradoxical psoriasis: Treatment outcomes of switching to alternative biologic therapies in inflammatory bowel disease patients. *J Dermatolog Treat*. 2023 Dec 31;34(1):2133533. doi: 10.1080/09546634.2022.2133533. Epub 2022 Oct 18.

98. Reddy H, Shipman AR, Wojnarowska F. Epidermolysis bullosa acquisita and inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 2013 Apr 1;38(3):225–30. doi: 10.1111/ced.12114

99. Bezzio C, Della Corte C, Venero M, Di Luna I, Manes G, Saibeni S. Inflammatory bowel disease and immune-mediated inflammatory diseases: looking at the less frequent associations. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022 Jan;15:175628482211153. doi: 10.1177/17562848221115312

100. Marzano AV, Fanoni D, Antiga E, Quaglino P, Caproni M, Crosti C, i sur. Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic autoinflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2014 Oct;178(1):48–56. doi: 10.1111/cei.12394

101. Plumptre I, Knabel D, Tomecki K. Pyoderma gangrenosum: A review for the gastroenterologist. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Nov 29;24(12):2510–7. doi: 10.1093/ibd/izy174

102. Alavi A, French LE, Davis MD, Brassard A, Kirsner RS. Pyoderma gangrenosum: An update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017 Jun;18(3):355–72. doi: 10.1007/s40257-017-0251-7

103. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, i sur. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jan;106(1):110–9. doi: 10.1038/ajg.2010.343. Epub 2010 Aug 31

104. Situm M, Kolić M. Atypical wounds: definition and classification. *Acta Med Croatica*. 2012 Oct;66 Suppl 1:5–11.
105. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, Fiorentino D, Callen JP, Wollina U, i sur. Diagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts. *JAMA Dermatol*. 2018 Apr 1;154(4):461–6. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5980
106. Maronese CA, Pimentel MA, Li MM, Genovese G, Ortega-Loayza AG, Marzano AV. Pyoderma gangrenosum: an updated literature review on established and emerging pharmacological treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2022 Sep;23(5):615–34. doi: 10.1007/s40257-022-00699-8
107. Sleiman J, Hitawala AA, Cohen B, Falloon K, Simonson M, Click B, i sur. Systematic review: Sweet syndrome associated with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2021 Nov 8;15(11):1864–76. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab079
108. Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S, Crosti C, Meroni PL, Cugno M. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and sweet's syndrome: A comprehensive review and disease classification criteria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Oct;45(2):202–10. doi: 10.1007/s12016-012-8351-x
109. Clark LG, Tolkachjov SN, Bridges AG, Camilleri MJ. Pyostomatitis vegetans (PSV)-pyodermatitis vegetans (PDV): A clinicopathologic study of 7 cases at a tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Sep;75(3):578–84. doi: 10.1016/j.jaad.2016.03.047
110. Kumar KM, Nachiammai N, Madhushankari GS. Association of oral manifestations in ulcerative colitis: A pilot study. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018;22(2):199–203. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP\_223\_16
111. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, Della Vella F, Carinci F, Lucchese A, i sur. Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: A systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2019 Jul 15;9(3):77. doi: 10.3390/diagnostics9030077



112. Tharwat S, Eltoraby EE. Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans associated with autoimmune hepatitis: unreported co-existence. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020;13(2):188–90.
113. Aromolo IF, Simeoli D, Maronese CA, Altomare A, Noviello D, Caprioli F, i sur. The bowel-associated arthritis–dermatosis syndrome (BADAS): A systematic review. *Metabolites*. 2023 Jun 25;13(7):790. doi: 10.3390/metabo13070790
114. Boh EE, Faleh al-Smadi RM. Cutaneous manifestations of gastrointestinal diseases. *Dermatol Clin*. 2002 Jul;20(3):533–46. doi: 10.1016/S0733-8635(02)00014-1
115. Jackson SB, Villano NP, Benhammou JN, Lewis M, Pisegna JR, Padua D. Gastrointestinal manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): A systematic review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2017 Oct;62(10):2623–30. doi: 10.1007/s10620-017-4719-3
116. Ruiz-Llorente L, Gallardo-Vara E, Rossi E, Smadja DM, Botella LM, Bernabeu C. Endoglin and alk1 as therapeutic targets for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Expert Opin Ther Targets*. 2017 Oct 3;21(10):933–47. doi: 10.1080/14728222.2017.1365839
117. Macri A, Wilson AM, Shafaat O, Sharma S. Osler-Weber-Rendu disease (Archived). U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024 [ažurirano 8. 8. 2023.; pristupljeno 26. 5. 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482361/>
118. Hyl Dahl SJ, El-Jaji MQ, Schuster A, Kjeldsen AD. Skin and mucosal telangiectatic lesions in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients. *Int J Dermatol*. 2022 Dec;61(12):1497–505. doi: 10.1111/ijd.16320
119. Hammill AM, Wusik K, Kasthuri RS. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): a practical guide to management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021 Dec 10;2021(1):469–77. doi: 10.1182/hematology.2021000281
120. Baigrie D, Rice AS, An IC. Blue rubber bleb nevus syndrome. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024 [ažurirano 4. 7. 2023.;

pristupljeno 26. 5. 2024.]. Dostupno na:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541085/>

121. Ortega Larrodé A, Hurtado De Mendoza L, Mata Casado S, Palomino Donayre OH, Blas Jhon L, Farrais Villalba S, i sur. “Blue rubber bleb nevus syndrome” as a possible cause of obscure gastrointestinal bleeding: a diagnostic challenge. *Rev Esp Enferm Dig.* 2023 Nov;115(11):671. doi: 10.17235/reed.2023.9913/2023

122. Mayba JN, Cullingham K. Blue rubber bleb nevus syndrome. *CMAJ.* 2019 Jul 29;191(30):E841–E841. doi: 10.1503/cmaj.190173

123. Etemad SA, Dewan AK. Kaposi sarcoma updates. *Dermatol Clin.* 2019 Oct;37(4):505–17. doi: 10.1016/j.det.2019.05.008

124. Radu O, Pantanowitz L. Kaposi Sarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013 Feb 1;137(2):289–94. doi: 10.5858/arpa.2012-0101-RS

125. Parums DV. A Review of IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura) Past, Present, and Future. *Med Sci Monit.* 2024 Jan 28;30:e943912. doi: 10.12659/MSM.943912

126. Hetland L, Susrud K, Lindahl K, Bygum A. Henoch-Schönlein purpura: A literature review. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(10):1160–6. doi: 10.2340/00015555-2733

127. Podjasek J, Wetter D, Pittelkow M, Wada D. Henoch-Schönlein purpura associated with solid-organ malignancies: Three case reports and a literature review. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(4):388–92. doi: 10.2340/00015555-1288

128. DiBaise M, Tarleton SM. Hair, nails, and skin: Differentiating cutaneous manifestations of micronutrient deficiency. *Nutr Clin Pract.* 2019 Aug;34(4):490–503. doi: 10.1002/ncp.10321

129. Maronn M, Allen DM, Esterly NB. Phrynoderma: A Manifestation of Vitamin A Deficiency? . . . the Rest of the Story. *Pediatr Dermatol.* 2005 Jan;22(1):60–3. doi: 10.1111/j.1525-1470.2005.22113.x

130. Wong CY, Chu DH. Cutaneous signs of nutritional disorders. *Int J Womens Dermatol*. 2021 Dec;7(5):647–52. doi: 10.1016/j.ijwd.2021.09.003
131. Abrams CK, Siram SM, Galsim C, Johnson-Hamilton H, Munford FL, Mezghebe H. Selenium deficiency in long-term total parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 1992 Aug;7(4):175–8. doi: 10.1177/0115426592007004175
132. Spoto CPE, Gullo I, Carneiro F, Montgomery EA, Brosens LAA. Hereditary gastrointestinal carcinomas and their precursors: An algorithm for genetic testing. *Semin Diagn Pathol*. 2018 May;35(3):170–83. doi: 10.1053/j.semdp.2018.01.004. Epub 2018 Jan 31.
133. Valle L, Vilar E, Tavtigian SV, Stoffel EM. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *J Pathol*. 2019 Apr;247(5):574–88. doi: 10.1002/path.5229
134. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin*. 2009 Mar 1;59(2):73–98. doi: 10.3322/caac.20005. Epub 2009 Mar 3.
135. Shah KR, Boland CR, Patel M, Thrash B, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Feb;68(2):189.e1-189.e21. doi:10.1016/j.jaad.2012.10.037
136. Gambini D, Ferrero S, Kuhn E. Lynch syndrome: From carcinogenesis to prevention interventions. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 24;14(17):4102. doi:10.3390/cancers14174102
137. Gay JT, Troxell T, Gross GP. Muir-Torre syndrome. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024 [ažurirano 3. 7. 2023.; pristupljeno 21. 5. 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513271/>
138. Le S, Ansari U, Mumtaz A, Malik K, Patel P, Doyle A, i sur. Lynch syndrome and Muir-Torre syndrome: An update and review on the genetics, epidemiology, and management of two related disorders. *Dermatol Online J*. 2017 Nov 15;23(11):13030/qt8sg5w98j. doi: 10.5070/D32311037239

139. Dal Buono A, Puccini A, Franchellucci G, Airoidi M, Bartolini M, Bianchi P, i sur. Lynch syndrome: From multidisciplinary management to precision prevention. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 20;16(5):849. doi: 10.3390/cancers16050849
140. Guillén-Ponce C, Castillejo A, Barberá VM, Pascual-Ramírez JC, Andrada E, Castillejo MI, i sur. Biallelic MYH germline mutations as cause of Muir-Torre syndrome. *Fam Cancer*. 2010 Jun;9(2):151–4. doi: 10.1007/s10689-009-9309-x
141. Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, Hampel HL, Thibodeau SN. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med*. 2009 Jan;11(1):42–65. doi: 10.1097/GIM.0b013e31818fa2db
142. Hampel H. Point: Justification for Lynch syndrome screening among all patients with newly diagnosed colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 May;8(5):597–601. doi: 10.6004/jnccn.2010.0044
143. García EBG, Knoers NV. Gardner's syndrome (familial adenomatous polyposis): a cilia-related disorder. *Lancet Oncol*. 2009 Jul;10(7):727–35. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70167-6
144. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010 May;138(6):2044–58. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.054
145. Juhn E, Khachemoune A. Gardner syndrome: Skin manifestations, differential diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2010 Apr;11(2):117–22. doi: 10.2165/11311180-000000000-00000
146. Charifa A, Jamil RT, Sathe NC, Zhang X. Gardner syndrome. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 22. 5. 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482342/>
147. Shen Z, Hoffman JD, Hao F, Pier E. More than just skin deep: Faciocutaneous clues to genetic syndromes with malignancies. *The Oncologist*. 2012 Jul 1;17(7):930–6. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0033. Epub 2012 Jun 15.

148. Kozan R, Taşdöven İ, Eray Seven T, Aydemir S, Doğan Gün B, Cömert M. Gardner's syndrome: Simultaneous diagnosis and treatment in monozygotic twins. *Turk J Surg.* 2022 Dec 1;38(4):413–7. doi: 10.47717/turkjsurg.2022.4218
149. Nevozinskaya Z, Korsunskaya I, Sakaniya L, Perlamutrov Y, Sobolev V. Peutz-Jeghers syndrome in dermatology. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2019 Sep;28(3):135–7.
150. Wu M, Krishnamurthy K. Peutz-Jeghers syndrome. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024 [ažurirano 17. 7. 2024.; pristupljeno 22. 5. 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535357/>
151. Yamamoto H, Sakamoto H, Kumagai H, Abe T, Ishiguro S, Uchida K, i sur. Clinical guidelines for diagnosis and management of Peutz-Jeghers syndrome in children and adults. *Digestion.* 2023;104(5):335–47. doi: 10.1159/000529799. Epub 2023 Apr 13.
152. Tacheci I, Kopacova M, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021 May;37(3):245–54. doi: 10.1097/MOG.0000000000000718.
153. Heymann WR. Peutz-Jeghers syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Sep;57(3):513–4. doi: 10.1016/j.jaad.2007.03.022
154. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: Systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Nov 6;105(21):1607–16. doi: 10.1093/jnci/djt277. Epub 2013 Oct 17.
155. Drago DD, Taher A, Wong VK, Elsaiey A, Consul N, Mahmoud HS, i sur. PTEN hamartoma tumor syndrome/Cowden syndrome: Genomics, oncogenesis, and imaging review for associated lesions and malignancy. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 22;13(13):3120. doi: 10.3390/cancers13133120
156. Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur J Hum Genet.* 2008 Nov;16(11):1289–300. doi: 10.1038/ejhg.2008.162. Epub 2008 Sep 10.

157. Garofola C, Jamal Z, Gross GP. Cowden disease. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024 [ažurirano 27. 3. 2023.; pristupljeno 22. 5. 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525984/>
158. Lim A, Ngeow J. The skin in Cowden syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 10;8:658842. doi: 10.3389/fmed.2021.658842
159. Silva JA da, Mesquita K de C, Igreja AC de SM, Lucas ICRN, Freitas AF, Oliveira SM de, i sur. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol*. 2013;88(1):9–22. doi: 10.1590/s0365-05962013000100001
160. Popa ML, Popa A, Tanase C, Gheorghisan-Galateanu AA. Acanthosis nigricans: To be or not to be afraid. *Oncol Lett*. 2019 May;17(5):4133-4138. doi: 10.3892/ol.2018.9736. Epub 2018 Nov 19.
161. Didona D, Fania L, Didona B, Eming R, Hertl M, Di Zenzo G. Paraneoplastic dermatoses: A brief general review and an extensive analysis of paraneoplastic pemphigus and paraneoplastic dermatomyositis. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 21;21(6):2178. doi: 10.3390/ijms21062178
162. Caccavale S, Brancaccio G, Agozzino M, Vitiello P, Alfano R, Argenziano G. Obligate and facultative paraneoplastic dermatoses: an overview. *Dermatol Pract Concept*. 2018 Oct 31;8(3):191–7. doi: 10.5826/dpc.0803a09
163. Yu Q, Li XL, Ji G, Wang Y, Gong Y, Xu H, i sur. Malignant acanthosis nigricans: an early diagnostic clue for gastric adenocarcinoma. *World J Surg Onc*. 2017 Dec;15(1):208. doi: 10.1186/s12957-017-1274-5
164. Barbato MT, Criado PR, Silva AKD, Averbek E, Guerine MB, Sá NBD. Association of acanthosis nigricans and skin tags with insulin resistance. *An Bras Dermatol*. 2012 Feb;87(1):97–104. doi: 10.1590/S0365-05962012000100012

165. Patel A. Palmoplantar keratoderma (“tripe palms”) associated with primary pulmonary adenocarcinoma. *Thorax*. 2005 Nov 1;60(11):976. doi: 10.1136/thx.2005.043588
166. Moore RL, Devere TS. Epidermal manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin*. 2008 Jan;26(1):17–29. doi: 10.1016/j.det.2007.08.008
167. Leung AKC, Lam JM, Barankin B, Leong KF, Hon KL. Acanthosis nigricans: An updated review. *Curr Pediatr Rev*. 2023 Feb;19(1):68–82. doi: 10.2174/1573396318666220429085231
168. Bennett CN, Davidson CL, Schmieder GJ. Leser-Trélat sign. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024 [ažurirano 25. 2. 2024.; pristupljeno 24. 5. 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470554/>
169. Borja Montes OF, Escobar Gil T, Cardona Solano C, Padilla D. Leser-Trélat syndrome, an underdiagnosed cutaneous paraneoplastic syndrome that could aid in early detection of colon cancer: A case report. *Cureus*. 2023 Sep 8;15(9):e44907. doi: 10.7759/cureus.44907
170. Aouali S, Bensalem S, Saddouk H, Aissaoui A, Bennani A, Zizi N, i sur. Leser-Trelat sign preceding male breast cancer. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Dec;72:103065. doi: 10.1016/j.amsu.2021.103065
171. Shah MH, Ferrazzano C, Karthikeyan A, Hejazi H, Bhattacharya A, Andrew Awuah W, i sur. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica): A narrative review of pathogenesis, clinical manifestations, and therapeutic approaches. *Cureus* 2023 Sep 16;15(9):e45368. doi: 10.7759/cureus.45368
172. Räßler F, Goetze S, Elsner P. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) – a systematic review on risk factors, diagnosis, prognosis and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jul;31(7):1119–36. doi: 10.1111/jdv.14199. Epub 2017 Apr 19.

173. Roy B, Lipner SR. A review of nail changes in acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome). *Skin Appendage Disord*. 2021;7(3):163–72. doi: 10.1159/000513828. Epub 2021 Mar 2.
174. Naveen K, Kalinga B, Pai V, Athanikar S, Sori T, Raju K, i sur. Erythema gyratum repens like figurate erythema responding to topical steroid in an healthy individual. *Indian J Dermatol*. 2013;58(4):329. doi: 10.4103/0019-5154.114011
175. Rongioletti F, Fausti V, Parodi A. Erythema gyratum repens is not an obligate paraneoplastic disease: a systematic review of the literature and personal experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jan;28(1):112–5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04663.x. Epub 2012 Jul 25.
176. Gore M, Winters ME. Erythema gyratum repens: A rare paraneoplastic rash. *West J Emerg Med*. 2011 Nov 1;12(4):556–8. doi: 10.5811/westjem.2010.11.2090
177. Matta A. A rare case of erythema gyratum repens associated with esophageal carcinoma. *Cureus*. 2020 Aug 23;12(8):e9971. doi: 10.7759/cureus.9971
178. Liao MM, Long V, Yang SS. Erythema gyratum repens: a paraneoplastic eruption. *BMJ Case Rep*. 2016 Mar 7;bcr2016214665. doi: 10.1136/bcr-2016-214665
179. Slee PHTJ, Van Der Waal RIF, Schagen Van Leeuwen JH, Tupker RA, Timmer R, Seldenrijk CA, i sur. Paraneoplastic hypertrichosis lanuginosa acquisita: uncommon or overlooked? *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157(6):1087–92. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08253.x. Epub 2007 Oct 17.
180. Yuste Chaves M, Unamuno Pérez P. Cutaneous manifestations of systemic malignancies: Part 2. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Sep;104(7):543–53. doi: 10.1016/j.adengl.2012.05.026. Epub 2013 Jul 23.
181. Riley CA, Badri T, Hafsi W. Pityriasis rotunda. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024 [ažurirano 12. 9. 2022.; pristupljeno 24. 5. 2024.] Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459240/>



182. Pandit S, Annamaraju P, Bhusal K. Carcinoid syndrome. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024 [ažurirano 13. 2. 2023.; pristupljeno 26. 5. 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448096/>

183. Hofland J, de Herder WW. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors and the Carcinoid Syndrome. U: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, i sur., ur. Endotext [internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2024. [ažurirano 25. 8. 2023.; pristupljeno 26. 5. 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279162/>

184. Hassan SA, Banchs J, Iliescu C, Dasari A, Lopez-Mattei J, Yusuf SW. Carcinoid heart disease. *Heart*. 2017 Oct;103(19):1488–95. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311261. Epub 2017 Jun 8.

185. Sandhu S, Jialal I. Glucagonoma syndrome. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024 [ažurirano 4. 7. 2023.; pristupljeno 25. 5. 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519500/>

186. John AM, Schwartz RA. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Dec;30(12):2016–22. doi: 10.1111/jdv.13752. Epub 2016 Jul 16.

## 12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 7. siječnja 2000. godine u Zagrebu. Završila sam Osnovnu školu „Braća Radić“ u Martinskoj Vesi i Osnovnu glazbenu školu Frana Lhotke u Sisku. Nakon pohađanja prirodoslovno-matematičke XV. Gimnazije u Zagrebu, u ak. god. 2018./2019. upisujem integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija sudjelovala sam na profesionalnoj studentskoj razmjeni u sklopu Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska. U ak. god. 2021./2022. nagrađena sam Dekanovom nagradom za najbolju studenticu četvrte godine studija medicine. Autorica sam znanstvenog članka pod nazivom *Single-Center Experience of Pediatric Cystic Kidney Disease and Literature Review* objavljenog u časopisu *Children* pod mentorstvom dr. sc. Lovre Lamota. U ak. god. 2023./2024. radila sam kao demonstrator iz kliničke propedeutike na Katedri za internu medicinu. Služim se aktivno engleskim i njemačkim jezikom.