Neurološka očitovanja i komplikacije upalne bolesti crijeva

Trputac, Helena

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:835900

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Helena Trputac

Neurološka očitovanja i komplikacije upalne bolesti crijeva

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018. g.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Silvije Čuković-Čavke i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU

IBD – upalna bolest crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*)

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

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

TLR 2 – engl. *Toll like receptor 2*

Th1 – pomoćnički T1 limfocit (engl. *type 1 T helper cell*)

GWAS - cjelogenomska asocijacijska studija (engl. *genome-wide association study*)

Th17 – pomoćnički T1 limfocit (engl. *type 17 T helper cell*)

GI - gastrointestinalni (engl. *gastrointestinal*)

CNS – središnji živčani sustav (engl. *central nervous system*)

CRP – C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein*)

pANCA – perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitijela (engl. *perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*)

RTG – rentgen

CT – kompjutorizirana tomografija (engl. *Computed Tomography*)

MR - magnetska rezonancija (engl. *Magnetic Resonance*)

UZV- ultrazvuk

5-ASA – 5-aminosalicilna kiselina (engl. *5-aminosalicylic acid*)

AZA – azatioprin (engl. *Azathioprine*)

6-MP- 6-merkaptopurin (engl. *6- Mercaptopurine*)

TNF-α - faktor tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha*)

EIM – ekstraintestinalno očitovanje (engl. *extraintestinal manifestation*)

EIC – ekstraintestinalna komplikacija (engl. *extraintestinal complication*)

HR – engl. *hazard ratio*

CI – interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*)

CVI – cerebrovaskularni inzult (engl. *cerebrovascular insult*)

TFPI – inhibitor puta tkivnog faktora (engl. *tissue factor pathway inhibitor*)

tPA – tkivni aktivator plazminogena (engl. *tissue plasminogen activator*)

PAI-1 – inhibitor aktivatora plazminogena 1 (engl. *plasminogen activator inhibitor 1*)

VWF – von Willebrandov faktor (engl. *von Willebrand factor*)

IL – interleukin

INR – internacionalni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*)

MS – multipla skleroza (engl. *multiple sclerosis*)

RR – relativni rizik (engl. *relative risk*)

IRR – omjer incidencije (engl. *incidence rate ratio*)

ADEM - akutni diseminirani encefalomijelitis (engl. *acute disseminated encephalomyelitis*)

FLAIR - engl. *fluid-attenuated inversion recovery*

INF γ – interferon gama (engl. *interferon gamma*)

TNFR2 – receptor faktora tumorske nekroze 2 (engl. *tumor necrosis factor receptor 2*)

PN – periferna neuropatija (engl. *peripheral neuropathy*)

PNS – periferni živčani sustav (engl. *peripheral nervous system*)

Sadržaj

1. Sažetak

2. Summary

3. Uvod 1

3.1. Upalna bolest crijeva 1

3.2. Etiologija upalne bolesti crijeva 1

3.2.1. Uloga poremećaja osovine mozak-crijevo u nastanku IBD-a 3

3.2.2. Uloga poremećaja osovine mozak-crijevo u nastanku neuroloških bolesti 4

3.3. Dijagnostika upalne bolesti crijeva 5

3.4. Terapija upalne bolesti crijeva 6

3.4.1. Lijekovi 7

3.4.2. Kirurške metode liječenja 10

3.5. Ekstraintestinalna očitovanja i komplikacije upalne bolesti crijeva 12

4. Neurološka očitovanja i komplikacije upalne bolesti crijeva 13

4.1. Cerebrovaskularna bolest 15

4.1.1. Cerebralna venska tromboza 15

4.1.2. Tromboza cerebralnih arterija 16

4.1.3. Etiologija cerebrovaskularne bolesti u pacijenata s IBD-om 17

4.1.3.1. Utjecaj lijekova za terapiju upalne bolesti crijeva na sklonost trombozi 20

4.1.4. Profilaksa i liječenje cerebrovaskularne bolesti u pacijenata s IBD-om 22

4.2. Centralna demijelinizacija 24

4.2.1. Etiologija centralne demijelinizacije u pacijenata s IBD-om 26

4.2.1.1. Centralna demijelinizacija kao očitovanje IBD-a 26

4.2.1.2. Centralna demijelinizacija kao komplikacija terapije IBD-a 26

4.2.2. Liječenje demijelinizacijskog procesa CNS-a u pacijenata s IBD-om 28

4.3. Periferna neuropatija 30

4.3.1. Etiologija periferne neuropatije u pacijenata s IBD-om 31

4.3.1.1. Periferna neuropatija kao očitovanje ili komplikacija IBD-a 31

4.3.1.2. Periferna neuropatija kao komplikacija lijekova korištenih u terapiji IBD-a 32

4.3.1.3. Periferna neuropatija kao posljedica nutritivne deficijencije 32

4.3.2. Liječenje periferne neuropatije kao očitovanja i komplikacije IBD-a 33

4.4. Ostala očitovanja i komplikacije IBD-a 34

4.4.1. Migrena 34

4.4.2. Sindrom nemirnih nogu 35

4.4.3. Senzorineuralni gubitak sluha 36

5. Zaključak 37
6. Zahvale 40
7. Popis literature 41
8. Životopis 47

1. Sažetak

NEUROLOŠKA OČITOVANJA I KOMPLIKACIJE UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Helena Trputac

Upalna bolest crijeva je kronična upalna bolest koja se javlja u dva osnovna oblika: Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. Iako prije svega zahvaća gastrointestinalni trakt, treba ju shvatiti kao sistemnu bolest jer mnogi pacijenti razvijaju ekstraintestinalne simptome. Te simptome možemo podijeliti u ekstraintestinalna očitovanja (vjerojatno imunološki posredovana) i ekstraintestinalne komplikacije bolesti (trombofilija ili nedostatak nutrijenata zbog malapsorpcije). Uz to, lijekovi mogu izazvati neurološke nuspojave tijekom liječenja. Neurološka očitovanja i komplikacije upalne bolesti crijeva javljaju se rijetko, no također su često neprepoznate te nedovoljno istraživane, a podatci objavljivani u literaturi oskudni. Najvažniji entiteti među njima su cerebrovaskularne bolesti (moždani udar i cerebralna venska tromboza), centralna demijelinizacija, periferne neuropatije, glavobolje, sindrom nemirnih nogu i senzorineuralna oštećenja sluha. Iako su daljnja istraživanja potrebna kako bismo objasnili povezanost između upalne bolesti crijeva i njenih neuroloških očitovanja i komplikacija, nužno je podizati svijest o njima među liječnicima i pacijentima, učiti kako ih prepoznati te pravovremeno započeti s liječenjem kako bi se izbjegla trajna neurološka oštećenja ili čak fatalni ishodi.

KLJUČNE RIJEČI: upalna bolest crijeva, ekstraintestinalna očitovanja, ekstraintestinalne komplikacije, neurološki simptomi

2. Summary

NEUROLOGICAL SYMPTOMS AND COMPLICATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Helena Trputac

Inflammatory bowel disease is a chronic inflammatory disease which appears in two major forms: Crohn's disease and ulcerative colitis. Although it primarily affects the gastrointestinal tract, it should be considered a systemic disease because many patients develop extraintestinal symptoms. Those symptoms can be divided into extraintestinal manifestations of the disease (probably immunologically mediated) and extraintestinal complications (thrombophilia or nutrient deficiency due to malabsorption). Moreover, medications can cause neurological side effects during the treatment. Neurological manifestations and complications of inflammatory bowel disease occur uncommonly, but are also frequently unrecognized and insufficiently investigated and data published in the literature is quite scarce. The most important entities among them are cerebrovascular disease (both cerebral infarction and cerebral venous thrombosis), central demyelination, peripheral neuropathy, headache, restless legs syndrome, and sensorineural hearing loss. Although further investigations are needed in order to explain the connection between inflammatory bowel disease and its neurological manifestations and complications, it is necessary to raise awareness on them among physicians and patients, learn how to recognize them and start the treatment on time in order to aviod permanent neurological damage or even fatal outcomes.

KEYWORDS: inflammatory bowel disease, extraintestinal manifestations, extraintestinal complications, neurological symptoms

3. Uvod

3.1. Upalna bolest crijeva

Pod nazivom upalna bolest crijeva (IBD - engl. *inflammatory bowel disease*) najčešće podrazumijevamo dvije kronične, upalne bolesti koje primarno zahvaćaju crijeva, ali i ekstraintestinalne organe i tkiva – ulcerozni kolitis (UC – engl. *ulcerative colitis*) i Crohnovu bolest (CD – engl. *Crohn's disease*). U 10% slučajeva u kojih nije moguće sa sigurnošću postaviti dijagnozu ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti postavlja se dijagnoza neklasificiranog ili nedeterminiranog kolitisa. Klasična podjela na entitete CD i UC je korisna u kliničkom radu s pacijentima jer se klinička slika i liječenje bolesti razlikuju, no prema aktualnim teorijama mogli bismo ih shvatiti i kao dvije različite forme iste bolesti (1). Crohnova bolest podrazumijeva transmuralnu upalu u bilo kojem dijelu probavne cijevi u obliku diskontinuiranih lezija (engl. *skip lesions*), dok je u ulceroznom kolitisu tipično prisutna kontinuirana upala sluznice koja se širi od područja rektuma oralno i može zahvatiti dio kolona ili cijeli kolon (pankolitis) (2). Za razliku od UC-a, u CD-u su češće komplikacije poput striktura, fistula i apscesa (3).

3.2. Etiologija upalne bolesti crijeva

Iako je etiologija IBD-a nedovoljno razjašnjena, pretpostavlja se da je posljedica zajedničkog djelovanja četiriju faktora: genetske predispozicije, okolišnih čimbenika, crijevne mikrobiote i poremećenog imunološkog odgovora (3), pri čemu u pojedinaca koji su genetski predisponirani dolazi do razvoja nekontrolirane upalne reakcije, najvjerojatnije nakon doticaja s još uvijek nedefiniranim čimbenicima okoliša, a u interakciji s crijevnom mikrobiotom (4).

Prvi gen za koji je dokazano da je povezan s CD-om je gen NOD2 na 16. kromosomu. Godine 2001. otkriven je značajno veći rizik za razvoj CD-a u homozigota i složenih hemizigota za određene alelne varijante gena. Riječ je o genu koji kodira bjelančevinu odgovornu za prepoznavanje komponente peptidoglikana gram pozitivnih i gram negativnih bakterija (bakterijski muramildipeptid) (5). Stimulacija receptora potiče mehanizam autofagije i modulira mehanizme urođenog i stečenog imunološkog odgovora. Uloga produkta NOD2 gena još nije sigurna, no postoji više teorija. Prema jednoj, mutacija dovodi do gubitka funkcije i posljedične bakterijske crijevne invazije, a prema drugoj gubitak funkcije dovodi do prestanka inhibicije TLR2 (engl. *Toll like receptor 2*) i posljedičnog nekontroliranog Th1 (engl. *type 1 T helper cell*) upalnog odgovora. Također je moguće da gubitak funkcije receptora dovodi do smanjenja imune tolerancije i posljedične upalne reakcije na vlastitu mikrofloru ili neke egzogene čimbenike (3). Nakon otkrića NOD2 gena slijedile su studije (engl. *genome-wide association study - GWAS*) koje su otkrile više lokusa susceptibilnosti za IBD, npr. na genima za autofagiju ATG16L1 i IRGM te gena za receptor za interleukin 23, koji je uključen u put aktivacije Th17 limfocita (engl. *type 17 T helper cell*) (1). Iako se broj prepoznatih lokusa susceptibilnosti s vremenom povećao, što je dokazalo važnost genetskog nasljeđa za razvoj bolesti, ti lokusi objasnili su tek manji dio genetske podloge bolesti (20-25%). Sličan problem primjećen je i u drugim poligenetskim bolestima i nazvan je "genetski vakuum". Kako daljnje GWAS studije nisu pronašle više novih lokusa susceptibilnosti, predložena je hipoteza da preostali dio genetske podloge proizlazi upravo iz međusobne interakcije tih već prepoznatih gena i njihovih produkata (3).

Od istraženih faktora okoliša pušenje je najvažniji i najbolje istražen. U UC-u djeluje protektivno, a pogoršava klinički tijek i povećava rizik egzacerbacija CD-a. Štetnim se za obje bolesti smatraju nesteroidni protuupalni lijekovi. Mnoge vrste hrane smatraju se okidačem za nastanak bolesti, no rezultati studija to nisu jednoznačno dokazali. Dojenje djeluje protektivno

na kasniju pojavu bolesti, a kronični stres i depresija povećavaju rizik nastanka relapsa u pacijenata s postojećom bolesti. Apendektomija djeluje protektivno na UC, a može povećati rizik za razvoj CD-a (6). Upalna bolest crijeva povezuje se i s pojačanom higijenom u ranoj dječjoj dobi (7).

Brojne studije pokazale su smanjenu bioraznolikost crijevne flore u pacijenata s IBD-om u usporedbi sa zdravom populacijom. U usporedbi sa zdravim kontrolama, pacijenti s CD-om imaju manji broj i manju raznolikost bakterija Firmicutes i Bacteroidetes i povećan broj enterobakterija, uključujući *Escherichiu coli* (*E.coli*) u unutrašnjem adherentnom sloju crijevne sluzi. U pacijenata s UC-om zabilježen je smanjen broj *Clostridium spp.* i porast broja *E.coli* (2). Točna uloga crijevne mikrobiote u patogenezi IBD-a još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, no pokazalo se da je npr. primjena metronidazola, ali i probiotika korisna za kontrolu upale (8).

Sažeto, najatraktivniji model patogeneze uključuje poremećenu propusnost crijeva za luminalne bakterije i njihove antigene koji prolaze transepitelijalno i aktiviraju mehanizme urođene i stečene imunosti, pri čemu u genetski predisponiranih pojedinaca dolazi do prekomjernog otpuštanja proupalnih medijatora. To posljedično dovodi do povećane propusnosti epitela, daljnjeg povećanog dotoka bakterijskih antigena i formiranja začaranog kruga u kojem nekontrolirana upala uzrokuje pojavu IBD-a (8).

3.2.1. Uloga poremećaja osovine mozak-crijevo u nastanku IBD-a

Osovina crijevo-mozak naziv je za izrazito kompleksan dvosmjeran komunikacijski sustav između gastrointestinalnog (GI) sustava i središnjeg živčanog sustava (CNS – engl. *central nervous system*) koji se sastoji od neuralnih veza, neuroendokrinih i humoralnih puteva te imunoloških procesa. Taj sustav omogućuje modulaciju aktivnosti CNS-a od strane GI sustava i obratno, manipulaciju GI sustava i njegove funkcije od strane CNS-a, zahvaljujući

izrazitoj inerviranosti i velikom broju stanica imunološkog sustava koje se nalaze u GI sustavu (9). Čini se da prominentnu ulogu u tim interakcijama između crijeva i mozga ima crijevna mikrobiota (10).

Psihološka, neuralna, imunološka i endokrina modulacija putem osovine crijevo-mozak mogla bi imati ulogu u patogenezi IBD-a. Saznanja o osovini crijevo-mozak na životinjskim modelima donijela su neke nove spoznaje o terapiji IBD-a u ljudi. Depresija i stres mogu biti posljedica aktivnog IBD-a, no također mogu imati ulogu u poticanju pojave ili pogoršanja simptoma u pacijenata s IBD-om. Na simptome poput boli i slabosti, na koje se pacijenti s IBD-om često žale, svakako utječe i njihovo mentalno zdravlje. Intervencije usmjerene na psihičko zdravlje pacijenata mogle bi biti dobra dodatna terapija protuupalnoj terapiji IBD-a (11).

Opisan je kolinergički protuupalni put kroz vlakna vagalnog živca koji smanjuje perifernu upalu i intestinalnu propusnost, vrlo vjerojatno modulirajući i sastav crijevne mikrobiote. Stres inhibira vagalni živac i negativno utječe na sastav crijevne mikrobiote, a uključen je u patogenezu sindroma iritabilnog crijeva i upalne bolesti crijeva. Obje bolesti karakteriziraju disbioza crijevne mikrobiote i smanjeni tonus vagalnog živca. Usmjeravanje terapije na vagalni živac, primjerice putem neurostimulacije, moglo bi djelovati protuupalno i dovesti do ponovnog uspostavljanja homeostaze na osovini mikrobiota-crijevo-mozak (12).

3.2.2. Uloga poremećaja osovine mozak-crijevo u nastanku neuroloških bolesti

Nove spoznaje pokazuju da bi crijevna mikrobiota mogla biti povezana s razvojem i održavanjem homeostaze CNS-a, ali i neuroimunološkim bolestima (multipla skleroza, optički neuromijelitis) i neuropsihijatrijskim poremećajima (depresija, shizofrenija, autizam, Parkinsonova bolest, Alzheimerova bolest) (9).

Uočeno djelovanje prehrane na crijevnu mikrobiotu i njena uloga u osovini crijevo-mozak pretpostavljaju moguću komplementarnu terapiju multiple skleroze u smislu prehrambenih intervencija i/ili specifičnih probiotika (uz konvencionalnu terapiju). Takav pristup bi mogao povećati uspjeh liječenja bez izazivanja dodatnih nuspojava liječenja bolesti (9).

3.3. Dijagnostika upalne bolesti crijeva

Dijagnostika UC-a i CD-a se osim na dobro uzetoj anamnezi i statusu temelji na laboratorijskim, endoskopskim i radiološkim pretragama te na patohistološkoj analizi crijeva (uzetog endoskopskom biopsijom ili kirurškim zahvatom). U sklopu dijagnostike UC-a i CD-a nužne su laboratorijske pretrage za procjenu aktivnosti upale. C-reaktivni protein (CRP) je obično povišen, a sedimentacija eritrocita ubrzana. U nalazu hematoloških pretraga obično nalazimo anemiju, leukocitozu i trombocitozu. Anemija je često normocitna normokromna anemija kronične bolesti ili sideropenična mikrocitna hipokromna anemija. Često nalazimo hipoalbuminemiju (u teškom obliku bolesti ili kao rezultat akutne faze upale) i povišene jetrene enzime. Od seroloških testova u UC-u možemo naći pozitivna pANCA protutijela (perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitijela), dok su u CD-u u pravilu negativna. Također je nužna mikrobiološka obrada stolice (svakako uključujući testiranje na *Clostridium difficile* toksin) kako bi se isključila bakterijska superinfekcija (13). Za postavljanje dijagnoze UC-a potrebna je sigmoidoskopija ili totalna kolonoskopija s biopsijom sluznice i patohistološkom analizom bioptata. Kolonoskopija osim toga omogućava procjenu proširenosti i težine aktivnosti bolesti. U akutnoj fazi bolesti ne izvodi se totalna kolonoskopija zbog povišenog rizika za razvoj perforacije crijeva, nego samo nativna rektoskopija ili rektosigmoidoskopija. U pacijenata s teškom aktivnošću bolesti obavezno je učiniti RTG nativnu snimku abdomena kako bi se isključio ili dokazao toksični megakolon. U ranoj fazi bolesti sluznica je hiperemična i frijabilna (lako krvari), mogu se pojaviti afte i

ulceracije, a kasnije i pseudopolipi (14). U CD-u kolonoskopija je također, kao i u UC-u, osnovna pretraga, no ovdje će biti potrebne dodatne pretrage poput ezofagogastroduodenoskopije i pretraga tankog crijeva (pasaža tankog crijeva, CT ili MR enterografija, enteroskopija, endoskopija kapsulom i intestinalni UZV). Stijenka crijeva je obično zadebljana, lumen sužen, a izgled sluznice varira od međusobno udaljenih aftoznih ulceracija do proširenih, dubokih lezija koje sluznici daju kaldrmast izgled. U kasnijoj fazi bolesti kao komplikacije javljaju se apscesi, strikture i fistule. U obje bolesti upalna aktivnost može se procijeniti i scintigrafijom obilježenim leukocitima, ali je zadnjih godina metoda izgubila na važnosti u konkurenciji s drugim neinvazivnim metodama (intestinalni ultrazvuk i MR) (15). Najvažnije histološke razlike između UC-a i CD-a prikazane su u **Tablici 1.**

Tablica 1. Najvažnije histološke razlike između Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa; Modificirano prema: Kumar and Clark's Clinical Medicine (2012), str.275 (16)

	Crohnova bolest	**Ulcerozni kolitis**
Upala	Transmuralna, diskontinuirane lezije	Ograničena na sluznicu, kontinuirana
Granulomi	++	Rijetki
Vrčaste stanice	Prisutne	U malom broju
Kriptalni apscesi	+	++

3.4. Terapija upalne bolesti crijeva

Terapija upalne bolesti crijeva je područje koje se intenzivno istražuje i brzo razvija, osobito na polju bioloških molekula koje su radikalno promijenile tradicionalni način liječenja bolesti. Odabir strategije liječenja UC-a ovisi o težini (blaga, umjerena, teška), distribuciji (proktitis,

lijevostrani ili ekstenzivni kolitis) i karakteristikama bolesti (učestalost relapsa, odgovor na lijekove, nuspojave liječenja, ekstraintestinalna očitovanja bolesti). Dok se pacijente s teškom aktivnosti bolesti hospitalizira, one s blagom i umjerenom aktivnosti može se liječiti ambulantno (17). Kod odabira metode liječenja u CD-u također se u obzir uzimaju težina, proširenost i karakteristike bolesti. Aktivnost bolesti je teže procijeniti nego u UC-u zbog nespecifičnih simptoma te je stoga prije početka liječenja nužno isključiti druge uzroke simptoma i odrediti upalne markere i ako je moguće napraviti kolonoskopiju. Također prilikom odabira lijeka treba misliti o prethodnom odgovoru na lijekove, nastalim nuspojama i postojećim ekstraintestinalnim očitovanjima bolesti (15).

Slijedi kratak pregled lijekova koji se najčešće koriste u terapiji IBD-a i njihovih najčešćih nuspojava te metoda kirurškog liječenja.

3.4.1. Lijekovi

Aminosalicilati. 5-aminosalicilna kiselina (5-ASA ili mesalazin) djeluje lokalno u crijevu, modulirajući otpuštanje citokina i drugih posrednika upalne reakcije. Postoje razne formulacije lijeka s obzirom na mjesto otpuštanja aktivne supstance u crijevu. Mesalazin u kapsuli se otapa u crijevu ovisno o promjeni pH (Asacol, Salofalk) ili postupno s vremenom (Pentasa). Najstariji oblik aminosalicilata je sulfasalazin koji stiže intaktan u kolon i tamo se aktivira jer azo vezu razgrade enzimi bakterija koje naseljavaju kolon. Aminosalicilati su također, osim u peroralnom obliku, dostupni u obliku supozitorija i klizmi (pogodno za IBD koji zahvaća distalno crijevo) (18). Koriste se kao prva linija liječenja za blagi i umjereni oblik aktivnog UC-a. Također se koriste kao prva linija u održavanju remisije UC-a, a pokazalo se da dugoročna primjena smanjuje rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma (17). U održavanju remisije CD-a su aminosalicilati manje učinkoviti te se prema posljednjim ECCO smjernicama ne preporučaju u održavanju lijekovima inducirane kliničke remisije

bolesti. Koriste su u liječenju blagog oblika aktivne koloničke bolesti, iako dio istraživanja nije potvrdio njihovu učinkovitost u odnosu na placebo (15). Najčešće nuspojave sulfasalazina (10-45%) ovisne su o dozi i uključuju glavobolju, proljev, mučninu i bol u epigastriju. Idiosinkratske reakcije poput agranulocitoze, pankreatitisa i Stevens Johnsonova sindroma su rijetke. Nuspojave mesalazina su proljev, glavobolja, osip i mučnina i javljaju se u 15% pacijenata. Oštećenje bubrega je iznimno rijetka idiosinkratska reakcija (18).

Glukokortikoidi. Glukokortikoidi su snažni protuupalni lijekovi koji se koriste u liječenju relapsa UC-a i CD-a. Ne koriste se za održavanje remisije bolesti. Mogu se primijeniti oralno (npr. prednizon i prednizolon), intravenski (npr. hidrokortizon i metilprednizolon) ili topički u obliku klizmi (budesonid) (17) (15). Nuspojave glukokortikoida dijelimo na rane (akne, edemi, mjesečevo lice, dispepsija, intolerancija glukoze), kasne (katarakta, osteoporoza, miopatija, sklonost infekcijama) i simptome ustezanja nakon prekida korištenja (akutna adrenalna insuficijencija, mialgija, artralgija, povišen intrakranijalni tlak). Glavna prednost korištenja budesonida je u tome što se gotovo ne resorbira te nema sistemnih nuspojava (18).

Azatioprin (AZA) i 6-merkaptopurin (6-MP). Ovi lijekovi pripadaju u skupinu tiopurina pa inhibiraju sintezu ribonukleotida. Imunomodulatorno djelovanje je dijelom i posljedica poticanja apoptoze limfocita T. Učinkoviti su u liječenju aktivne bolesti i održavanju remisije UC-a i CD-a. Glavna indikacija je tzv. *steroid sparing* (u pacijenata ovisnih o glukokortikoidima) (15) (17). To uključuje pacijente koji zahtijevaju liječenje steroidima dva ili tri puta na godinu ili ulaze u relaps kad se doza steroida smanji ispod 15mg ili ulaze u "rani" relaps u roku od tri mjeseca nakon prekida liječenja steroidima. Najčešća nuspojava su tzv. "*flu-like"*simptomi (mialgija, glavobolja, temperatura) koji se javljaju 2-3 tjedna nakon početka terapije i postupno nestaju nakon što se ona ukine. Rjeđe nuspojave su teška leukopenija (3%), alergijski pankreatitis i hepatotoksičnost (<5%) (18).

Metotreksat. Ovaj lijek je inhibitor dihidrofolat reduktaze i primjenjuje se oralno ili u obliku intramuskularnih ili supkutanih injekcija. Glavna indikacija je terapija CD-a u pacijenata koji su refraktorni na tiopurine ili su razvili nuspojave na njih. Rane nuspojave su gastrointestinalne (mučnina, povraćanje, proljev, stomatits), a moguće su i hepatotoksičnost i pneumonitis (15).

Ciklosporin. Ciklosporin je kalcineurinski inhibitor koji se koristi za liječenje teškog ulceroznog kolitisa u pacijenata refraktornih na glukokortikoide primjenjene venski. Ne koristi se dulje od šest mjeseci i smatra se "*bridging*" terapijom dok ne počnu djelovati AZA ili 6-MP (17). Lakše nuspojave (31-51%) uključuju tremor, slabost, glavobolju, hirzutizam, gingivalnu hiperplaziju i parestezije. Teže nuspojave se javljaju u 0-17% i uključuju oštećenje bubrega, infekcije i neurotoksičnost. Konvulzije kao nuspojava lijeka su češće u pacijenata s niskim kolesterolom i/ili magnezijem i zato se preporuča pratiti vrijednosti kolesterola i Mg u serumu (18)**.**

Biološki lijekovi. Upotreba bioloških lijekova omogućila je liječenje pacijenata s UC-om i CD-om rezistentnim na konvencionalnu terapiju te smanjila incidenciju operativnih zahvata. Među prvima se pojavio infliksimab, kimerično anti TNF-α protutijelo (TNF-α - engl. *tumor necrosis factor alpha*), a nakon njega uslijedile su nove generacije humanih anti TNF-α protutijela poput adalimumaba i golimumaba. Noviji biološki lijekovi, poput vedolizumaba, ne djeluju na TNF-α već na druge molekule čime utječu na funkciju limfocita (19). Uz to, recentno su se na tržištu pojavili prvi bioslični lijekovi infliksimaba i ušli u kliničku primjenu (20). **Infliksimab** je kimerično anti TNF-α protutijelo i dokazana je njegova učinkovitost u CD-u i UC-u, a koristi se u onih pacijenata u kojih se konvencionalne metode nisu pokazale učinkovitima (15) (17). Također se koristi u liječenju pacijenata s teškim UC-om rezistentnim na glukokortikoide (17). Nuspojave su alergijske među kojima su moguće infuzijska reakcija i anafilaksija (15), a ima i potencijal za razvoj infekcija, među kojima su najčešće

oportunističke (21). Registriran je povećan rizik za razvoj limfoproliferativnih bolesti u pacijenata liječenih infliksimabom (22). **Adalimumab** je humano anti TNF-α monoklonalno protutijelo, a koristi se u liječenju UC-a i CD-a (17) (15). **Golimumab** je humano monoklonalno anti TNF-α protutijelo (23) koje se koristi u liječenju ulceroznog kolitisa (17). Istraživanje iz 2015. godine potvrdilo je da je rizik od nastanka opasnih infekcija, demijelinizacije i limfoma usporediv s ostalim anti TNF-α lijekovima te da je nešto veći u pacijenata koji su primali višu dozu lijeka (23). **Vedolizumab** je monoklonalno protutijelo koje se veže na α4β7 integrin i selektivno sprječava infiltraciju GI submukoze leukocitima te se koristi u liječenju UC-a i CD-a. Istraživanje iz 2015. godine na 2830 pacijenata potvrdilo je dotadašnje spoznaje o vedolizumabu kao relativno sigurnom lijeku s niskom incidencijom ozbiljnih infekcija, infuzijskih reakcija i malignih bolesti (24). **Ustekinumab** je monoklonalno protutijelo koje se veže na p40 podjedinicu interleukina 12 i interleukina 23. Studija objavljena 2016.godine pokazala je veću učinkovitost ustekinumaba u indukciji remisije umjereno do teško aktivnog CD-a refraktornog na konvencionalnu terapiju i TNF-α antagoniste u usporedbi s placebom. Ustekinumab se pokazao učinkovit i u održavanju remisije u pacijenata u kojih je remisija postignuta ovim lijekom, a nije zabilježena veća učestalost nuspojava u odnosu na placebo (25).

Metronidazol i ciprofloksacin. Ovi antibiotici važni su za liječenje perianalnog CD-a i za prevenciju postoperativnog recidiva bolesti (15). Od nuspojava metronidazola su najčešće gastrointestinalne smetnje, iako se rijetko spominje i neurotoksičnost u smislu periferne neuropatije (26).

3.4.2. Kirurške metode liječenja

Iako je liječenje CD-a najčešće medikamentozno i u domeni gastroenterologa, mnogim pacijentima potrebni su višestruki kirurški zahvati. Stenoze tankog crijeva i ileocekalno

lokalizirane bolesti rješavaju se resekcijom (sa "*side-to-side*" anatomozom širokog lumena) ili pak strikturoplastikom kad god je to moguće. Kod stenoza kolona u CD-u se prednost daje resekciji zahvaćenog segmenta, a strikturoplastika se ne preporuča. Ekstenzivne resekcije crijeva treba izbjegavati ako je moguće, s obzirom na to da su potencijalno štetne i da ih je često potrebno ponoviti (27). Indikacije za hitnu operaciju su perforacija s peritonitisom i masivnim krvarenjem, akutni teški kolitis u kojemu unatoč liječenju lijekovima unutar tjedan dana dolazi do kliničkog pogoršanja ili ne dolazi do poboljšanja te potpuna crijevna opstrukcija i sumnja na ishemiju crijeva. Perioperativna primjena glukokortikoida ili kombinacije glukokortikoida s TNF-α inhibitorima povećavaju rizik od nastanka postoperativnih komplikacija (postoperativna sepsa, intraabdominalni apsces, popuštanje anastomoze, infekcija rane, potreba za ponovnim zahvatom). Liječenje tiopurinima se može nastaviti u perioperativnom periodu (28).

Indikacije za hitno operativno liječenje UC-a su perforacija crijeva, toksični megakolon, teško gastrointestinalno krvarenje ili kliničko pogoršanje u pacijenta s teškim akutnim kolitisom liječenim intravenski imunosupresivnim lijekovima. Kirurški zahvat se, uz tiopurine i biološke lijekove, razmatra kao druga linija liječenja u pacijenata s teškim akutnim kolitisom čije se stanje ne poboljšava uz liječenje intravenskim glukokortikoidima. Također se izvodi kao kurativno liječenje bolesti u nekim slučajevima kroničnog refraktornog UC-a koji ne odgovara na medikamentozno liječenje te u slučaju displazije ili karcinoma debelog crijeva (29). Operacija koja se najčešće izvodi u pacijenata s UC-om je proktokolektomija s ileoanalnom anastomozom i stvaranjem zdjeličnog rezervoara, čime ostaje očuvan normalan put defekacije. Perioperativna primjena glukokortikoida i TNF-α inhibitora se ne preporuča, dok su tiopurini i kalcineurinski inhibitori dopušteni. Postoperativno se može razviti upala zdjeličnog rezervoara ("*pouchitis*"), koja se u većine pacijenata tretira metronidazolom,

ciprolfloksacinom ili njihovom kombinacijom. Alternativa u liječenju trajne upale ileoanalnog zdjeličnog rezervoara su glukokortikoidi i biološki lijekovi (14).

3.5. Ekstraintestinalna očitovanja i komplikacije upalne bolesti crijeva

Upalna bolest crijeva je sistemna bolest i može zahvatiti bilo koji sustav organa u ljudskom tijelu i tako znatno utjecati na kvalitetu života pacijenata s IBD-om. Ekstraintestinalni simptomi mogu se podijeliti u dvije skupine: ekstraintestinalna očitovanja (EIM - engl. *extraintestinal manifestations*) i ekstraintestinalne komplikacije (EIC - engl. *extraintestinal complications*). Mogu se pojaviti prije i nakon postavljanja dijagnoze IBD-a. Patogeneza EIM-a nije u potpunosti razjašnjena, no pretpostavlja se da dolazi do ukriženog preosjetljivog imunološkog odgovora na bakterijske antigene. To bi značilo da, kada bakterijski antigeni prođu kroz crijevni epitel (koji je u IBD-u povećane propusnosti), započinje imunološki odgovor koji na kraju više ne razlikuje bakterijske epitope od epitopa vlastitog tijela, npr. na sinoviji ili u koži. EIM najčešće zahvaća zglobove (periferne i aksijalne artropatije), kožu (pioderma gangrenosum, nodozni eritem, Sweetov sindrom), oči (episkleritis, uveitis) i hepatobilijarni trakt (primarni sklerozirajući kolangitis). EIC su najčešće posljedica same bolesti i uključuju stanja poput malapsorpcije s posljedičnim manjkom mikronutrijenata, osteoporozu, bubrežne kamence i žučne kamence. Uz to su česte i nuspojave lijekova koje koristimo za liječenje IBD-a. U EIM koje reagiraju na terapiju osnovne bolesti (nodozni eritem, episkleritis, periferni artritis) dovoljno je liječiti osnovnu bolest i nadzirati simptome EIM, dok je pristup EIM koje ne reagiraju na terapiju IBD (ankilozantni sponidilitis) multidisciplinaran (30).

4. Neurološka očitovanja i komplikacije upalne bolesti crijeva

Neurološki simptomi u pacijenata s IBD-om često nisu prepoznati niti opisani u literaturi, a dostupna literatura većinom se odnosi na prikaze slučajeva i serije slučajeva. Studije koje su proučavale pojavu neuroloških simptoma na većem broju pacijenata s IBD-om su malobrojne te imaju brojne nedostatke. Rezultati studija su nekonzistentni zbog razlika u metodologiji - u većini studija u pacijenata koji su razvili neurološke simptome MR nije bio dio neurološke dijagnostike, većinom su bile retrospektivne i bazirane na podatcima iz registara te u njima često nije naznačena razlika između onih koji su neurološku patologiju razvili kao očitovanje bolesti i onih kod kojih je vjerojatno bilo riječ o komplikaciji bolesti (jatrogena komplikacija ili posljedica nedostatka mikronutrijenata zbog bolešću uzrokovane crijevne malapsorpcije). Neurološki simptomi kao EIM mogu se pojaviti prije i nakon postavljanja dijagnoze IBD-a te njihov tok može ovisiti o relapsima i remisijama osnovne bolesti ili se razvijati o njoj neovisno. Patogeneza neurološke patologije vezane uz IBD još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Moguće je da je riječ o rijetkoj ekstraintestinalnoj manifestaciji bolesti koja je najvjerojatnije imunološki posredovana, ali također i da se radi o ekstraintestinalnoj komplikaciji (jatrogeno, deficijencija nutrijenata, protrombogeno stanje). U svakom slučaju, gastroenterolozi trebaju biti upoznati s mogućom neurološkom patologijom u sklopu IBD-a kako bi ona bila prevenirana ako je moguće ili rano prepoznata i liječena u suradnji s neurologom, a s ciljem da se spriječi razvoj teških neuroloških oštećenja (31).

Neurološki poremećaji povezani s upalnom bolesti crijeva prikazani su u **Tablici 2.**

Tablica 2. Neurološki poremećaji povezani s upalnom bolesti crijeva; Modificirano prema: Moris G. (2014) (31)

Cerebrovaskularna bolest	cerebrovaskularni inzult, prolazni ishemijski događaj, cerebralna venska tromboza
Demijelinizacijske bolesti	multipla skleroza, asimptomatske lezije bijele tvari, mijelopatija, optički neuritis
Kranijalne neuropatije	Melkersson-Rosenthal sindrom, senzorineuralna gluhoća, ishemična optička neuropatija, Bellova paraliza
Neuromuskularne bolesti	mijastenija gravis, miopatije, dermatomiozitis, polimiozitis, vakuolarna miopatija
Periferne neuropatije	senzorna polineuropatija velikih vlakana, polineuropatija malih vlakana, akutne i kronične imunoposredovane neuropatije, kronična distalna senzorimotorna polineuropatija, mononeuritis multiplex
Ostalo	upalni pseudotumor, epilepsija, psihoza, depresija, koreja, disfunkcija autonomnog živčanog sustava, vaskulitis središnjeg živčanog sustava, sindrom nemirnih nogu, glavobolje, poremećaji sna

Kad god se pacijent s anamnezom UC-a ili CD-a prezentira s akutno nastalim neurološkim simptomima koji se ne mogu objasniti nekim drugim uzrokom (parestezije u rukama, nogama, prstima šaka i stopala; hiperestezije, hiperrefleksija itd.) svakako bi ga trebalo uputiti na neurološku obradu i učiniti MR mozga (32). Što se tiče neuroloških simptoma u pacijenata s IBD-om na terapiji TNFα-inhibitorima, lijek bez odgađanja treba isključiti ukoliko se u pacijenta pojave neurološki simptomi (33) (34).

Slijedi pregled najčešćih neuroloških manifestacija i komplikacija IBD-a, s posebnim osvrtom na neurološke poremećaje kao posljedicu terapije upalne bolesti crijeva.

4.1. Cerebrovaskularna bolest

4.1.1. Cerebralna venska tromboza

Bargen i Barker 1936. godine objavljuju rad u kojemu se po prvi put povezuje upalna bolest crijeva s venskom i arterijskom tromboembolijom (35). U više istraživanja zabilježena je povećana incidencija venske tromboze u pacijenata oboljelih od upalne bolesti crijeva te u kliničkim studijama incidencija tromboembolijskih incidenata u pacijenata s IBD-om varira između 1% i 7,7%, a u postmortalnim studijama između 39% i 40% (36). Prospektivna studija iz 2010. godine usporedila je rizik za razvoj venske tromboembolije u pacijenata oboljelih od IBD-a u različitim fazama bolesti s rizikom u zdravih kontrola. Rezultati su pokazali da pacijenti s IBD-om imaju veći rizik za razvoj tromboembolije od kontrola (**HR 3.4**, 95% CI 2.7-4.3; p<0.0001), osobito u razdoblju relapsa bolesti (**HR 8.4**, 5.5-12.8; p<0.0001) (37).

Iako su najčešći oblici pojave tromboembolije, kao i u pacijenata bez IBD-a, duboka venska tromboza nogu i plućna embolija, spominju se i druge lokalizacije, uključujući cerebralnu vensku trombozu (38) (39). Tako npr. Umit opisuje 53-godišnjeg pacijenta hospitaliziranog zbog egzacerbacije UC-a koji je nakon uvođenja glukokortikoida u terapiju razvio trombozu gornjeg sagitalnog i desnog transverzalnog sinusa. Pretragama na trombofiliju otkriveno je da je pacijent bio heterozigot za mutaciju faktor V Leiden (38).

Iako rijetka, cerebralna venska tromboza vrlo je opasna i moguće je da nakon liječenja nastupi smrt ili zaostanu neurološke posljedice. Simptomi i znakovi jednaki su znakovima cerebralne venske tromboze u pacijenata bez IBD-a i uključuju glavobolju, parezu udova, konvulzije i edem papile, a dijagnoza se postavlja slikovnim dijagnostičkim pretragama (38).

4.1.2. Tromboza cerebralnih arterija

Iako se venska tromboza danas smatra mogućom komplikacijom IBD-a, arterijska tromboza puno je rjeđa i rizik razvoja aterotrombotske bolesti u pacijenata s IBD-om još uvijek se istražuje (40). Jedno istraživanje pokazalo je da pacijenti oboljeli od IBD-a imaju veću debljinu intime medije karotidnih arterija u usporedbi sa zdravim kontrolama, što znači da imaju veći rizik za razvoj rane ateroskleroze (41). Još 1979. g. opisani su slučajevi pet pacijenata s IBD-om koji su razvili cerebralne i retinalne vaskularne komplikacije bolesti. Osim jednog pacijenta s kortikalnom venskom trombozom, ostali su razvili rekurentne bilateralne okluzije ogranaka retinalne arterije, trombozu unutrašnje karotidne arterije, vertebrobazilarnu ishemiju s okluzijom aksilarne arterije i multiple okluzije malih arterija i vena mozga i moždanog debla (42). S obzirom na mladu dob pacijenata (medijan 31 g.) i odsutstvo drugih mogućih čimbenika rizika, autori su došli do zaključka da bi IBD s obzirom na hiperkoagulabilno stanje uz upalu mogao biti odgovoran za razvoj ishemijskog moždanog udara. 2004. godine zabilježen je slučaj 26-godišnje pacijentice s UC-om koja je doživjela moždani udar zbog tromboze desne zajedničke i unutarnje karotidne arterije (43).

Metaanaliza i sustavni pregled literature iz 2014. godine analizira 9 kohortnih i slučaj-kontrola studija s idejom usporedbe incidencije ishemijskih cerebrovaskularnih incidenata i koronarne ishemije u pacijenata s IBD-om i u zdravih kontrola bez IBD-a. Prema rezultatima, IBD je povezan s umjereno većim rizikom za nastanak ishemijskog cerebrovaskularnog incidenta (5 studija; OR=1.18; 95% CI, 1.09– 1.27), osobito u žena i mlađih osoba. Pretpostavka istraživača je da bi cerebrovaskularni inzult mogao biti posljedica kronične sistemne upale koja je prisutna u tih pacijenata (44).

4.1.3. Etiologija cerebrovaskularne bolesti u pacijenata s IBD-om

Etiologija hiperkoagulabilnosti i posljedičnih venskih i arterijskih tromboza i embolija u upalnoj bolesti crijeva nije posve razjašnjena. Etiologija povećane skolonosti zgrušavanju krvi je kompleksna i multifaktorijalna te uz nasljednu i stečenu povećanu sklonost zgrušavanju krvi uključuje i dodatne čimbenike rizika. Upravo spomenuta kompleksnost u nastanku tromboembolije komplicira točnu identifikaciju njenog uzroka, osobito pitanje je li ona očitovanje same bolesti, komplikacija bolesti i njenog liječenja ili nekih drugih čimbenika (36).

Brojne hipoteze o mogućem povećanom riziku za tromboemboliju u pacijenata s IBD-om mogu se svrstati u tri velike skupine . Prva se odnosi na metaboličke promjene poput povišenog titra antikardiolipinskih protutijela, hiperhomocisteinemije i promjena u lipidnom spektru. Druga se hipoteza poziva na IBD-om potaknute promjene u plazmi i procesu hemostaze kao što su povećana količina prokoagulantnih faktora, pojačana ekspresija tkivnog faktora i smanjena količina/disfunkcija antikoagulantnih faktora, dok treća teorija navodi kako hiperkoagulabilnost može biti i posljedica samog sistemnog upalnog procesa budući da dio proteina koji su uključeni u upalni odgovor u organizmu također sudjeluje u regulaciji koagulacije (45).

Sistemna upala smatra se snažnim proupalnim čimbenikom, i istraživanja su pokazala da dovodi do povišene razine prokoagulantnih čimbenika, snižene razine antikoagulantnih čimbenika i inhibicije fibrinolize (45).

Protrombotske tendencije u pacijenata s IBD-om prikazane su u **Tablici 3.**

Tablica 3. Protrombotske tendencije u pacijenata s IBD-om; Modificirano prema: N. Zitomersky i sur. (2011) (36)

Protrombotske tendencije u pacijenata s IBD-om	
KATEGORIJA	PROMJENA
Povišeni prokoagulantni faktori	Povišen fibrinogen i faktori V, VIII, IX; Snižen faktor XIII
Sniženi antikoagulantni faktori	Sniženi protein C i S, antitrombin III, TFPI
Smanjena fibrinoliza	Snižen tPA, povišen PAI-1
Trombociti	Povećan broj, agregacija i aktivacija
Endotel	Povišen faktor VII, VWF, cirkulirajući trombomodulin
Nutricijski/lipidi	Povišen homocistein i lipoprotein (a)
Imunološki	Antifosfolipidna antitijela, povišen IL-6 i CRP
Legenda: TFPI – inhibitor puta tkivnog faktora (engl. *tissue factor pathway inhibitor*) ; **tPA** – tkivni aktivator plazminogena (engl. *tissue plasminogen activator*); **PAI-1** – inhibitor aktivatora plazminogena 1 (engl. *plasminogen activator inhibitor 1*); **VWF** – von Willebrandov faktor (engl. *von Willebrand factor*); **IL6** – inteleukin 6; **CRP** – C- reaktivni protein (engl. *C- reactive protein*)	

Većina pacijenata s IBD-om koji razviju tromboemboliju ima neke dodatne faktore rizika poput nedavne operacije, nasljedne trombofilije, imobilizacije, maligne bolesti, intravenskih katetera itd. Višestruki rizični fatori su prisutni pogotovo u mladih pacijenata s IBD-om te je tromboembolijski incident često neposredno uzrokovan pojavom nekog dodatnog čimbenika rizika (36).

Genetski faktori također bi mogli imati ulogu u nastanku tromboembolije u pacijenata s IBD-om. Najčešće genetske varijante za koje se smatra da bi mogle utjecati na pojavu tromboembolije u pacijenata s IBD-om su faktor V Leiden, faktor II (protrombin, G20210A), mutacija MTHFR gena (6777T), mutacija gena za inhibitor aktivatora plazminogena tip 1 (PAI-1) i faktor XIII (val34leu). Rizični genetski faktori nisu češći u pacijenata s IBD-om u odnosu na populaciju. Unatoč tome, kad su prisutni, rizik za nastanak tromboembolijske komplikacije je veći u pacijenata s IBD-om u odnosu na zdrave kontrole (46).

Antifosfolipidna protutijela su protrombotska protutijela stečena u nekim stanjima poput sistemne upale, trudnoće i u postinfektivnom razdoblju, a obuhvaćaju antikardiolipinska antitijela, anti-beta2-glikoprotein-I antitijela i lupus antikoagulans. Od spomenutih, studije su pokazale povišen titar antikardiolipinskih antitijela u pacijenata s IBD-om, no povezanost s tromboembolijom u tih pacijenata još uvijek nije posve jasna te su potrebne daljnja istraživanja kako bi se pokazalo korelira li pad titra tih antitijela s kontrolom bolesti i/ili smanjenim ukupnim tromboembolijskim rizikom (36).

Hiperhomocisteinemija je dokazani nezavisni rizični čimbenik za arterijsku i vensku trombozu, a postoje studije koje su pokazale povećanu učestalost umjerene hiperhomocisteinemije u pacijenata s IBD-om. Pretpostavlja se da je hiperhomocisteinemija u pacijenata s IBD-om moguća zbog više razloga, uključujući genetske faktore (mutaciju u MTHFR genu 6777T), deficijenciju nutritivnih elemenata zbog bolešću i liječenjem izazvane malapsorpcije (deficijencija folata i vitamina B6 i B12) te zbog lijekova koje koristimo u liječenju bolesti (salazopirin, metotreksat, glukokortikoidi) (45).

Dodatni čimbenici rizika koji povećavaju rizik nastanka tromboembolije prikazani su u **Tablici 4.**

Tablica 4. Dodatni čimbenici rizika koji povećavaju rizik nastanka tromboembolije; Modificirano prema: N. Zitomersky i sur. (2011) (36)

STEČENI FAKTORI	KOMORBIDITETI	NASLJEDNA TROMBOFILIJA
Venski kateteri	Kronična bolest bubrega	Faktor V Leiden
Imobilizacija	Kongestivno zatajenje srca	Mutacija gena za protrombin G20210A
Infekcija/Upala	Kongenitalne srčane bolesti	Antitrombin III deficijencija
Egzogeni estrogen (kontraceptivi, hormoni)	Aritmije	Protein C deficijencija
Trudnoća	Srpasta anemija	Protein S deficijencija
Malnutricija/Malapsorpcija	Talasemije	Disfibrinogenemija
Hiperhomocisteinemija	Abortus (namjerni ili spontani)	
Dehidracija	Mijelomeningokela	
Pretilost	Maligna bolest	
Dob	Disfunkcija u proizvodnji jetrenih proteina	
Operativni zahvati/Trauma	Vaskularne anomalije	
Pušenje	Vaskularna bolest kolagena	
Antifosfolipidna protutijela		
Lijekovi		

4.1.3.1. Utjecaj lijekova za terapiju upalne bolesti crijeva na sklonost trombozi

Aminosalicilati. Iako je dio *in vitro* i *in vivo* studija na trombocitima pacijenata s IBD-om liječenih aminosalicilatima pokazao smanjenu sposobnost agregacije trombocita, druge studije i kliničko iskustvo pokazali su da aminosalicilati nemaju učinak na agregaciju trombocita i hemostazu se te gotovo svi pacijenti s IBD-om liječeni aminosalicilatima podvrgavaju kolonoskopiji, biopsijama i kirurškim zahvatima bez komplikacija u smislu krvarenja (36).

Glukokortikoidi. Jedan sistemni pregled literature proučavao je utjecaj glukokortikoida na prokoagulantne i antikoagulantne faktore i fibrinolizu. Rezultati su pokazali da sami po sebi dovode do porasta serumske razine faktora VII, VIII i XI, ali i da, kada ih se primjenjuje u

stanju upale, dovode do sniženja serumske razine VWF-a i fibrinogena te do porasta serumske razine inhibitora aktivatora plazminogena. Iako istraživanje nije dovelo do konačnih zaključaka, predložena je hipoteza da učinak glukokortikoida na smanjenje sistemne upale na neki način uravnotežuje njihovo vjerojatno prokoagulantno djelovanje (47).

Azatioprin i 6-merkaptopurin. Nekoliko prikaza slučajeva opisalo je azatioprinom uzrokovanu rezistenciju na varfarin. Preporuka je da se svim pacijentima koji su u isto vrijeme na terapiji azatioprinom (ili njegovim metabolitom 6-merkaptopurinom) i varfarinom pažljivo kontolira INR (internacionalni normalizirani omjer, engl. *international normalized ratio*) i prilagodi doza varfarina, u smislu da oni često mogu zahtijevati više doze nego što je uobičajeno (48).

Metotreksat. Povišen serumski homocistein povezan je s povišenim rizikom od tromboze, a metotreksat kao antagonist folata doprinosi nastanku hiperhomocistinemije (36). Za prevenciju nuspojava metotreksata može se preporučiti uzimati 5mg folne kiseline dva do tri dana prije metotreksata, iako većina studija potvrđuje pozitivan učinak folne kiseline uglavnom na gastrointestinalne nuspojave (15).

Ciklosporin. Studije koje su proučavale ciklosporin i povećan rizik od tromboze uglavnom se odnose na njegovu primjenu u transplantiranih pacijenata. Zaključci studija su međusobno kontradiktorni te je uz druge rizične faktore u tih pacijenata (operativni zahvat, upala, glukokortikoidi) teško procijeniti postoji li protrombotski učinak ciklosporina (36).

Infliksimab. Jedna studija koja je istraživala plazmatske biomarkere upale i koagulacije u pacijenata s reumatoidnim artritisom prije i poslije terapije infliksimabom pokazala je da infliksimab osim što djeluje protuupalno dovodi i do sniženja razine biomarkera koagulacije (49). S druge strane, u nekoliko prikaza slučajeva zabilježeni su trombotski incidenti nakon primjene infliksimaba: duboka venska tromboza podlaktice (50), tromboza retinalne vene (51), Budd-Chiary sindrom (52) i plućna emobolija (53).

4.1.4. Profilaksa i liječenje cerebrovaskularne bolesti u pacijenata s IBD-om

U svih pacijenata s IBD-om koji imaju osobnu ili obiteljsku anamnezu arterijske ili venske tromboembolije trebalo bi učiniti pretrage na genetske mutacije koje dovode do povećanog tromboembolijskog rizika (45).

Također je u svih pacijenata s IBD-om potrebno ocijeniti ukupni rizik za razvoj tromboembolije (54). Mehanička i farmakološka profilaksa trebaju se primijeniti u svih pacijenata s CD-om koji su hospitalizirani zbog operacije osim ako nije kontraindicirano (28). Također se rutinski primjenjuje kod svih hospitaliziranih zbog teškog ulceroznog kolitisa (29).

Profilaksu tromboembolije možemo podijeliti na mehaničku (nefarmakološku), primarnu i sekundarnu. Mehanička tromboprofilaksa primjenjuje se kad je farmakološka profilaksa kontraindicirana ili kada rizik od tromboembolije nije dovoljno velik da se uvede profilaksa lijekovima. Mehanička profilaksa podrazumijeva poticanje hodanja ili primjenu kompresivnih čarapa i pneumatskih čizama u pacijenata koji ne mogu hodati. Primarna profilaksa je profilaksa prvog tromboembolijskog incidenta (u pacijenata s asimptomatskom trombofilijom), a sekundarna je profilaksa ponovljene (rekurentne) tromboembolije (36).

Kod pacijenata s hiperkoagulabilnim stanjem postoji relativna indikacija za doživotnu profilaksu varfarinom, a ukoliko je ona kontraindicirana, indicirana je kratkotrajna profilaksa heparinom u situacijama s dodatnim čimbenicima rizika, npr. uslijed dugotrajne imobilizacije nakon operacije (45) (28). Lijek izbora za kratkotrajnu profilaksu je supkutani heparin ili niskomolekularni heparin (29). Varfarin nije lijek izbora za kratkotrajnu profilaksu jer je zbog nestalne crijevne apsorpcije lijeka i vitamina K teško održati stabilan INR, no kako se apsorpcija ujednačava s poboljšanjem kontrole osnovne bolesti, lijek je izbora za dugoročnu profilaksu. Acetilsalicilna kiselina i drugi antiagregacijski lijekovi nemaju mjesto u profilaksi

venske tromboze, no koriste se u sekundarnoj profilaksi arterijske tromboze. Kao zamjena ili dodatak acetilsalicilnoj kiselini mogu se koristiti i klopidogrel ili tiklopidin (36).

Liječenje tromboembolije u pacijenata s IBD-om slično je liječenju u pacijenata koji nemaju IBD, međutim podatci o korištenoj terapiji temelje se na manjem broju objavljenih slučajeva. Lijek izbora za liječenje venske tromboze je heparin (45). Uvijek je potrebno ocijeniti rizik od krvarenja u usporedbi s potrebom za antikoagulantnim liječenjem (36). Upotreba niskomolekularnog heparina je opisana u nekoliko prikaza slučajeva tromboze intrakranijalnih sinusa u pedijarijskih i odraslih pacijenata (54) (38).

Zitomersky i sur. objavili su rezultate retrospektivne studije (54) koja je pratila pedijatrijske pacijente (djecu i adolescente) s dijagnozom IBD-a primljene u Boston Children's Hospital u Bostonu od 2006. do 2010. godine. Njih 9 razvilo je vensku, a 1 arterijsku trombozu, uključujući 4 cerebrovaskularne lokalizacije. Liječeni su heparinom bez komplikacija u smislu krvarenja. Kod svih pacijenata koji su uz IBD razvili opisanu tromboemboliju postojao je još neki rizični čimbenik za tromboemboliju, uključujući nasljedne trombofilije i stečene faktore rizika (intravenske katetere, pušenje, oralne kontraceptive itd.).

U arterijskoj trombozi preporuča se fibrinoliza, npr. streptokinazom ili urokinazom (45).

4.2. Centralna demijelinizacija

O mogućoj povezanosti IBD-a i demijelinizacije u okviru multiple skleroze (MS – engl. *multiple sclerosis*) prvi put izvještavaju Rang i suradnici 1982. godine, nakon što su uočili da je prevalencija MS-a u pacijentica s UC-om koje su pratili nakon izvedene totalne kolektomije veća od očekivane (55). Od 2261 pacijentice u njih 10 zabilježena je pojava MS-a (u 3 pacijentice MS je bila dijagnosticirana prije dijagnoze UC-a, u dvije su MS i UC dijagnosticirani za vrijeme hospitalizacije, a u preostalih 5 MS se pojavila u razdoblju od 2-8 godina nakon totalne kolektomije). Kako su u pacijentica zabilježili da se MS očitovala prije, za vrijeme ili nakon pojave IBD-a, zaključili su da bolesti vjerojatno nisu jedna drugoj uzrok već da je moguć zajednički uzrok ili patogenetski mehanizam.

Meta-analiza iz 2016.g. koja je obuhvatila 10 studija slučajeva i kontrola s ukupno 1 086 430 pacijenata, pokazala je da pacijenti s IBD-om imaju za 50% povećan rizik za komorbiditet MS-a i obrnuto, da pacijenti s MS-om imaju za 50% povećan rizik za komorbititet IBD-a, bez većih razlika u riziku između pacijenata s UC i CD. Korišteni su podatci iz registara za IBD i MS i nije bilo razlike u rezultatu (**RR 1.53**, 95% CI 1.36–1.72, $p<0.001$ za komorbiditet MS-a u pacijenata s IBD-om prema **RR 1.55**, 95% CI 1.32–1.81, $p<0.001$ za komorbiditet IBD-a u pacijenata s MS-om). Kao najveći nedostatak studije napominju kako u studijama slučajeva i kontrola uključenim u meta-analizu nije detaljno opisana terapija pacijenata, a pogotovo važno je da nije istaknut udio pacijenata na terapiji TNF-α inhibitorima (što bi s obzirom na moguću TNF-α inhibitorima induciranu demijelinizaciju mogao biti potencijalni čimbenik zabune između povezanosti IBD-a i MS-a) (56).

Meta-analiza iz 2013. koja je računala rizik za komorbiditet više autoimunih bolesti u pacijenata s dijagnozom MS-a i njihovih rođaka došla je do omjera izgleda za postojanje IBD-

a u pacijenata s MS-om (**OR =1.56,** 95% CI=1.28-1.90, p < 0.0001), ali ne i u njihovih rođaka (**OR=1.29**, 95% CI 0.92-1.82, p=0.14) (57).

Retrospektivno presječno i kohortno istraživanje za razdoblje od 1988. do 1997. godine pokazalo je veću incidenciju demijelinizirajućih bolesti CNS-a (MS/nespecificirana demijelinizacija/optički neuritis) u pacijenata s UC-om (**IRR=2,63,** 95% CI =1.29–5.15) i CD-om (**IRR=2,12,** 95% CI =0.94-4.50) u usporedbi s kontrolama. Presječno istraživanje pokazalo je veću prevalenciju (MS/ nespecificirane demijelinizacije/optičkog neuritisa) u pacijenata s UC-om (**OR=1.75**, 95% CI =1.28-2.39) i CD-om (**OR=1.54**, 95% CI =1.03-2.32) u usporedbi s kontrolama. Presječno istraživanje također je pokazalo da je povezanost IBD-a i demijelinizirajuće bolesti bila nešto veća u pacijenata koji nisu primali azatioprin niti 6-merkaptopurin, a nešto manji omjer izgleda uočen je u pacijenata koji su liječeni glukokortikoidima u usporedbi s onima koji ih nisu primali. Ti rezultati govore u prilog tome da ti lijekovi nisu povezani s pojavom demijelinizacije u pacijenata s IBD-om. Kako je istraživanje provedeno u eri prije upotrebe TNF-α inhibitora, potrebna su daljnja istraživanja koja bi istražila povećavaju li oni dodatno incidenciju (MS/ nespecificirane demijelinizacije/optičkog neuritisa) u pacijenata s IBD-om (58).

Ostale studije većinom su prikazi slučajeva ili studije na manjem broju sudionika. Studija iz 2009. godine opisuje 5 slučajeva pacijenata s akutnim neurološkim deficitima (s dokazanim lezijama bijele tvari središnjeg živčanog sustava na MR-u) koji su se javili prije ili nakon pojave IBD-a. S obzirom da pacijenti nisu bili liječeni TNF-α inhibitorima, niti su u njih dokazane infekcija, vaskulitis ili protrombotsko stanje, u zaključku navode da bi lezije bijele tvari u pacijenata mogle biti ekstraintestinalna manifestacija IBD-a. Tu hipotezu nije moguće dokazati bez provođenja prospektivne kohortne studije u kojoj bi se pacijenti redovito kontrolirati MR-om. Pacijenti u opisanoj studiji dobili su inicijalno radne dijagnoze autoimunog mijelitisa, vjerojatne MS, akutnog diseminiranog encefalomijelitisa (ADEM -

engl. *acute disseminated encephalomyelitis*) i multiformnog glioblastoma (koja nije bila točna, kasniji oporavak pacijentice i MR pokazali su da se najvjerojatnije radilo o upalnoj demijelinizaciji CNS-a.) (59).

4.2.1. Etiologija centralne demijelinizacije u pacijenata s IBD-om

4.2.1.1. Centralna demijelinizacija kao očitovanje IBD-a

Točan patogenetski mehanizam poveznice između ove dvije bolesti nije poznat. Jedna od mogućnosti je da je to djelomično posljedica zajedničkih gena susceptibilnosti (60). Također je predložen koncept da jedna autoimuna bolest povećava rizik za nastanak druge, odnosno da je rizik za razvoj autoimune bolesti veći u oboljelih od neke druge autoimune bolesti i njihove rodbine nego u općoj populaciji. To bi moglo biti posljedica zajedničkog djelovanja genetskih faktora i čimbenika okoline (61). Kao moguć mehanizam spominje se poremećaj aktivnosti T limfocita, s naglaskom na prekomjernu proupalnu aktivnost pomoćničkih limfocita Th17. S druge strane, studije na životinjama ističu moguću povezanost lezija sugestivnih na MS ili ADEM s protrombotskim stanjem karakterističnim za UC; pretpostavljaju da je moguće da su demijelinizirajuće lezije rezultat perivenularnog edema posljedičnog cerebralnoj venskoj trombozi (32).

4.2.1.2. Centralna demijelinizacija kao komplikacija terapije IBD-a

Iako postoje studije koje su dokazale povećanu incidenciju demijelinizacije u pacijenata s IBD-om koji nisu bili na terapiji s TNF-α inhibitorima (58), povremena, ali klinički važna opažanja upozoravaju na moguću ulogu anti TNF-α molekula u poticanju nastanka ili pogoršanju postojeće demijelinizirajuće bolesti (32).

Demijelinizacija kao nuspojava terapije TNF-α inhibitorima se klinički vrlo raznoliko prezentira. Klinička slika može obuhvatiti senzorne poremećaje (disestezije, parestezije),

optički neuritis, uveitis, motoričku slabost i/ili kognitivnu disfunkciju. MR mozga u takvih pacijenta obično pokazuje lezije kao hiperintenzitete bijele tvari na T2 i FLAIR (engl. *fluid-attenuated inversion recovery*) snimkama, koje se ponekad, pogotovo ako su nedavno nastale, imbibiraju kontrastom na T1 snimkama. Moguće su slične lezije na vidnom živcu koje odgovaraju optičkom neuritisu (62). Simptomi i znakovi se pojavljuju u različito vrijeme od početka terapije (32).

Povišen TNF-α je pronađen u serumu i cerebrospinalnom likvoru dijela pacijenata s MS-om i još nekim bolestima (Guillain Barre sindrom, kronična upalna demijelinizirajuća polikadikulopatija itd.). U kroničnoj progresivnoj MS, razine TNF-α u cerebrospinalnom likvoru dobro koreliraju sa stupnjem onesposobljenosti i neurološke deterioracije. Unatoč tome, TNF-α inhibitori pokazali su se neučinkovitima ili čak doveli do egzacerbacije bolesti kao što su zatajenje srca i MS (34).

U dvostruko slijepoj placebom kontroliranoj drugoj fazi kliničkog ispitivanja lenercepta (rekombinantni TNF-α inhibitor koji funkcionira na principu fuzije s receptorom za TNF-α) na 168 pacijenata s relapsno-remitirajućom MS, veći broj egzacerbacija demijelinizacije, dulje vrijeme trajanja relapsa i teža klinička slika egzacerbacija u skupini koja je primala lijek doveli su do prekida istraživanja (63).

Retrospektivno kohortno istraživanje u Edinburgu na 202 pacijenta (157 s CD-om, 42 s UC-om i 3 s celijakijom), koji su primali infliksimab i adalimumab (15%) u razdoblju praćenja od 620 pacijenata-godina, zabilježilo je neurološki poremećaj u smislu demijelinizacije u 3 pacijenta (od 6 pacijenata sa simptomima za koje se sumnjalo da su uzrokovani demijelinizacijom). Uzročno posljedična povezanost demijelinizacije s uzimanjem infliksimaba implicirana je u samo jednog pacijenta (33).

Iako istraživanja nisu pouzdano pokazala veću incidenciju demijelinizirajuće bolesti u pacijenata na terapiji TNF-α inhibitorima u usporedbi s općom populacijom, klinički uočen

period latencije između pojave početka terapije i pojave neuroloških simptoma je kompatibilan s imunološkom aktivnošću TNF-α inhibitora. Također je poznato da su povezani s nastankom nekih drugih autoimunih bolesti poput vaskulitisa, lupusa i plućne fibroze. Važno je naglasiti i da je većina neuroloških simptoma u klinički zabilježenim slučajevima nestala ili se barem djelomično povukla nakon prestanka terapije TNF-α inhibitorima (62).

Predloženo je više teorija koje bi objasnile moguću povezanost infliksimaba i centralne demijelinizacije. Sistemna primjena TNF-α inhibitora mogla bi potaknuti funkciju različitih sastavnica imunološkog sustava: potaknuti funkciju antigen prezentirajućih stanica, pojačati signalizaciju putem receptora limfocita T, smanjiti apoptozu potencijalno autoreaktivnih T limfocita i potaknuti proizvodnju proupalnih citokina poput interferona gama (INF-γ), za koji je poznato da može inducirati MS. Spomenuti autoreaktivni T limfociti također bi mogli prodrijeti u CNS i uzrokovati demijelinizaciju. Polimorfizam TNF-α gena smatra se mogućim uzrokom povećane sklonosti pacijenata s određenim haplotipovima da na spomenuti način regiraju na primjenu TNF-α inhibitora (62). Također je moguće da TNF-α inhibitori pogoršavaju demijelinizaciju u CNS-u smanjujući aktivnost TNFR2 receptora (receptor faktora tumorske nekroze 2), koja je potrebna za proliferaciju nezrelih oligodendrocita i popravak mijelina. Dodatna teorija govori o tome da TNF-α inhibitori djeluju sistemno, ali ne i u CNS-u zbog nepropusnosti barijere krv-mozak, što dovodi do visoke koncentacije TNF-α u CNS-u (tzv. efekt spužve). Nije isključeno niti da primjena TNF α-inhibitora dovodi do aktivacije neke latentne infekcije koja onda dovodi do demijelinizacije (64).

4.2.2. Liječenje demijelinizacijskog procesa CNS-a u pacijenata s IBD-om

Nema jasnih preporuka za liječenje demijelinizacijskog procesa u CNS-u u pacijenata s IBD-om. U većini slučajeva, terapija se bazira na standardnim smjernicama za liječenje CNS

demijelinizacije, najčešće steroidnim lijekovima, s dobrim kratkoročnim rezultatima i nepredvidivim daljnjim tijekom demijelinizacijske bolesti (64).

Do sada objavljeni slučajevi demijelinizacije u pacijenata koji su primali anti TNFα ukazuju na moguću povezanost, ali još uvijek nije utvrđeno radi li se o tome da ti lijekovi dovode do manifestiranja do tada latentne MS, nastanka nove MS/demijelinizacije ili je riječ o potpuno slučajnoj koegzistenciji 2 poremećaja. Unatoč potrebi daljnjeg istraživanja utjecaja TNF-α inhibitora na procese demijelinizacije u CNS-u, savjetuje se suzdržati se od terapije TNFα-inhibitorima u pacijenata s pozitivnom osobnom ili obiteljskom anamnezom demijelinizacije i/ili optičkog neuritisa (64). U posljednjim ECCO smjernicama o EIM u IBD-u navodi se kako je demijelinizacija kontraindikacija za liječenje TNFα-inhibitorima. Osim ukidanja lijeka, svakako treba liječiti komorbiditete i normalizirati serumske koncentracije vitamina (65).

4.3. Periferna neuropatija

Periferna neuropatija (PN - engl. *peripheral neuropathy*) jedna je od najčešće uočavanih neuroloških manifestacija IBD-a. Pojam periferna neuropatija obuhvaća bilo koji poremećaj perifernog živčanog sustava (PNS - engl. *peripheral nervous system*), a može zahvatiti jedan živac (mononeuropatija), dva ili više živaca (višestruka neuropatija) ili velik broj živaca u tijelu istodobno (polineuropatija). Elektromiografija i testiranje brzine neuralne provodljivosti pomažu razlikovati aksonalno oštećenje od oštećenja mijelinske ovojnice (66).

Točna prevalencija PN-a u IBD-u i dalje nije poznata zbog malog broja studija koje su sustavno proučavale pojavnost poremećaja PNS-a u pacijenata s IBD-om. Štoviše, u većini studija istraživanja su se provodila na malim skupinama pacijenata. Većina preostale literature sastoji se od prikaza slučajeva i manjih serija slučajeva (66). Prevalencija PN-a u IBD-u u literaturi varira između 0% i 39% (uz isključenje drugih uzroka poput lijekova i deficijencije vitamina); uglavnom zbog nekonzistentne selekcije, različitih kriterija za dijagnozu korištenih u istraživanjima ili karakteristika populacije na kojima su provedena (31).

Jedno prospektivno istraživanje pratilo je pojavnost PN-a u 121 pacijenta s IBD-om (51 s CD i 70 s UC) i u 50 kontrolnih ispitanika (pacijenti s gastritisom i dispepsijom) u razdoblju od 3.5 godine. Od pacijenata s IBD-om, njih 15 (12.4%) je razvilo neuropatiju malih vlakana, a 24 (19.8%) neuropatiju velikih vlakana. Što se skupine kontrola tiče, neuropatija malih vlakana se javila u 6%, a neuropatija velikih vlakana u 4% ispitanika (67).

S druge strane, postoje studije koje opisuju nisku prevalenciju periferne neuropatije u pacijenata s IBD-om. Retrospektivna studija pratila je incidenciju periferne neuropatije u 772 stanovnika Olmsted Countyja u Minnesoti kojima je u razdoblju od 1940-2004. g. dijagnosticiran IBD. Nakon 12,476 osoba-godina praćenja, 9 pacijenata je razvilo perifernu neuropatiju što implicira stopu incidencije nastanka PN-a u osoba oboljelih od IBD-a od 72

slučaja na 100,000 osoba-godina. Kumulativna incidencija nakon 30 godina iznosila je 2.4%. Samo dva pacijenta su u trenutku nastanka neuropatije imala aktivnu bolest, a u 4 pacijenta bio je prisutan komorbiditet šećerne bolesti (68).

4.3.1. Etiologija periferne neuropatije u pacijenata s IBD-om

4.3.1.1. Periferna neuropatija kao očitovanje ili komplikacija IBD-a

Patogeneza periferne neuropatije vezane uz IBD još uvijek nije u potpunosti razjašnjena i mogla bi uključivati više mehanizama, no većina njih je vjerojatno na imunološkoj osnovi. Dodatna istraživanja su potrebna da se rasvijetli točan mehanizam nastanka periferne neuropatije, no moguće je da je riječ o istovremenoj humoralnoj i T-limfocitima posredovanoj autoimunosti. T-limfocitima posredovani imuni mehanizmi spominju se u teorijama patogeneze IBD-a, ali i demijelinizirajuće periferne neuropatije; među ostalim spominju se disfunkcija u aktivnosti imunoregulatornih T-limfocita i povišene razine interleukina 17. Zanimljivo je dodati da se za Guillain-Barré sindrom smatra da može biti precipitiran infekcijom s *Campylobacter jejuni*, za koju je dokazano da može izazvati egzacerbaciju IBD-a, ili drugim bakterijama. Patofiziologija povezanosti PN-a i IBD-a nije tako jasna u slučajeva s primarnim aksonalnim oštećenjem, no kliničko poboljšanje u takvih pacijenata koji su liječeni imunomodulatornim lijekovima ili plazmaferezom sugerira moguću povezanost između disregulacije imunološkog sustava i aksonalne neuropatije (66).

Da bismo perifernu neuropatiju mogli smatrati EIM-om IBD-a, prvo je potrebno isključiti druge uzroke, među kojima su neki povezani s IBD-om, poput deficijencije vitamina i mikronutrijenata te terapije metronidazolom i TNFα inhibitorima. Treba isključiti i druge uzroke koji nisu vezani uz IBD, poput hipotireoze, šećerne bolesti, hepatitisa C i monoklonalnih gamapatija (65).

4.3.1.2. Periferna neuropatija kao komplikacija lijekova korištenih u terapiji IBD-a

Metronidazol. Metronidazol je lijek koji se uglavnom dobro tolerira, no zabilježeni su slučajevi u kojima je upotreba metronidazola povezana s neurotoksičnim nuspojavama, uključujući perifernu neuropatiju. Incidencija periferne neuropatije kao nuspojave metronidazola nije točno poznata i znatno varira u literaturi. Prema jednom pregledu literature, PN je rijetka u pacijenata koji prime ukupnu dozu metronidazola ≤42 g. Pacijenti koji prime veću dozu mogli bi imati povišen rizik od razvoja PN, no u većine pacijenata u kojih se ona pojavila simptomi su regredirali nakon prekida terapije (26).

TNF-α inhibitori. Opisani su slučajevi Guillain-Barré i Miller-Fischer sindroma, Lewis-Summer sindroma, multifokalne motorne neuropatije s blokovima provođenja i kronične upalne demijelinizirajuće polineuropatije u pacijenata liječenih TNF-α inhibitorima. Moguće je da oni aktiviraju do tada latentne infekcije ili povećavaju sklonost infekcijama koje onda potiču ili pogoršavaju demijelinizirajuće procese (32). Prije početka terapije tim lijekovima svakako treba pregledati pacijenta da se otkriju eventualni predisponirajući faktori za razvoj PN-a. Također, savjetuje se izbjegavati ih u pacijenata s perifernom neuropatijom (66).

4.3.1.3. Periferna neuropatija kao posljedica nutritivne deficijencije

Značajan nedostatak vitamina B12 (<60ng/L) može dovesti do neuroloških promjena. Tipično dolazi do polineuropatije koja progresivno zahvaća periferne živce, a kasnije i posteriorne i na kraju lateralne kolumne kralježnične moždine (kombinirana subakutna degeneracija perifernog i središnjeg živčanog sustava). Simptomi obuhvaćaju obostrane parestezije na prstima šaka i stopala, rani gubitak proprioceptivnog osjeta i osjeta vibracije, a na kraju se razvijaju progresivna slabost i ataksija (69). Kad se dijagnoza nedostatka vitamina B12 u pacijenata s IBD-om temelji na određivanju njegove razine u serumu, može se postaviti za

22% pacijenata s CD-om. Unatoč tome, manji je udio pacijenata s dodatnim markerima nedostatka vitamina B12 (povišene serumske razine metilmalonske kiseline i homocisteina i simptomi nedostatka vitamina). Sustavni pregled literature koji je obuhvatio 42 članka i ukupno 3732 pacijenta pokazao je da učestalost nedostatka vitamina B12 u pacijenata bez resekcije ileuma (ili s resekcijom <30cm) nije veća u odnosu na opću populaciju. Nadomjestak kobalamina treba davati samo pacijentima sa značajnom ilealnom resekcijom, povišenim biomarkerima ili simptomima koji upućuju na B12 deficijenciju (70).

4.3.2. Liječenje periferne neuropatije kao očitovanja i komplikacije IBD-a

Nakon što se isključe drugi uzroci nastale periferne neuropatije, savjetuje se započeti terapiju peroralnim ili intravenskim glukokortikoidima, inatravenskim imunoglobulinima ili plazmaferezom, bez obzira na to je li oštećenje mijelinsko ili aksonalno. Kod metronidazolom izazvane PN simptomi obično regrediraju nakon ukidanja terapije, iako je primjećen produljen oporavak. Kod PN povezane s TNF-α inhibitorima također se uvijek prekida terapija, no u ovom slučaju ponekad je potrebna dodatna terapija glukokortikoidima ili intravenskim imunoglobulinima (66). Ukoliko je indicirana nadoknada vitamina B12, obično se započinje s 1000 µg intramuskularno kroz 3 tjedna (do ukupne doze od 5-6mg), a zatim se nastavlja s aplikacijom u dozi od 1000 µg svaka tri mjeseca doživotno (71).

4.4. Ostala očitovanja i komplikacije IBD-a

4.4.1. Migrena

Migrena bez aure je primarna glavobolja koju karakteriziraju napadi unilateralne glavobolje u trajanju od 4 do 72 sata. Bol je obično pulsirajuća, umjerena do jaka, pogoršava ju uobičajena tjelesna aktivnost i često je povezana s mučninom, fotofobijom ili fonofobijom. Migrenu s aurom karakteriziraju prolazni fokalni neurološki simptomi koji prethode opisanoj glavobolji ili ju prate (72).

Presječna studija na 203 pacijenta u jednom tercijarnom bolničkom centru pokazala je veću prevalenciju migrene u usporedbi s općom populacijom (41% u usporedbi s 21.3%, $p<0.001$). Evidentno je da je migrena povezana s mlađom dobi, ženskim spolom i depresivnim raspoloženjem (prema zbroju na Upitniku bolničke anksioznosti i depresivnosti – Hospital Anxiety and Depression Scale). Iako je 30% pacijenata migrenu ocjenilo kao važnu, u samo 22% pacijenata korištena je specifična akutna terapija (73). Još jedno presječno istraživanje na 160 pacijenata uočilo je prevalenciju migrene na 21.3% pacijenata u usporedbi s 8.8% u skupini kontrola (74). Točan uzroz poveznosti migrene i IBD-a nije poznat, no obje bolesti se povezuju sa sistemnom endotelijalnom disfunkcijom i upalom. Također, dio studija povezuje prisutnost abdominalnih tegoba s glavoboljama, depresijom, somatizacijom i konverzivnim poremećajima (74). S obzirom na uočenu lošu ili nepostojeću terapiju migrene u ovih pacijenata, liječnici koji rade s pacijentima s IBD-om trebali bi svakako provesti probir za migrenu kako bi propisali adekvatnu terapiju (73). Analgetici (1g paracetamola ili nesteroidni protuupalni lijek) trebaju se primijeniti što prije moguće nakon nastupa glavobolje, a triptani se primjenjuju u onih pacijenata u kojih analgetici nisu učinkoviti (75).

4.4.2. Sindrom nemirnih nogu

Sindrom nemirnih nogu (poznat i pod nazivom Willis-Ekbomova bolest) je neurološki senzorimotorni poremećaj karakteriziran potrebom za pokretanjem, koja je obično povezana s pojavom parestezija. Potreba za pokretanjem se obično pojačava za vrijeme odmora i tokom noći (76).

Prevalencija sindroma nemirnih nogu u općoj populaciji se kreće između 5% i 9% u muškaraca i između 9% i 14% u žena (77).

Nakon što su studije u Europi i Sjevernoj Americi izvjestile kako je prevalencija sindroma nemirnih nogu u pacijenata s CD-om veća nego u općoj populaciji, istraživanje u Japanu potvrdilo je njihove rezultate. Prevalencija sindroma nemirnih nogu u 80 pacijenata koje su obuhvatili istraživanjem iznosila je 20% (21.7% u pacijenata s UC i 17.6% u pacijenata s CD-om). Studija je također pokazala da pacijenti sa sindromom nemirnih nogu imaju puno lošiju kvalitetu sna u usporedbi s ostalima (78).

S druge strane, novije istraživanje učinjeno na 353 pacijenta s IBD-om zabilježilo je kako je prevalencija sindroma nemirnih nogu u pacijenata s IBD-om usporediva s prevalencijom u općoj populaciji (9.4% za pacijente s CD-om i 8% za pacijente s UC-om). To pripisuju puno strožim kriterijima za postavljanje dijagnoze sindroma nemirnih nogu. Naime, Becker i sur. su uz upitnik korišten u ostalim studijama uključili internistički i neurološki pregled. Unatoč tome, prevalencija pacijenata s težom kliničkom slikom ipak je bila nešto veća nego u općoj populaciji (pacijenti kod kojih se simptomi javljaju barem dva puta tjedno te ometaju san, smanjuju produktivnost tijekom dana i time negativno utječu na kvalitetu sna). Također su registrirali kako je trećina pacijenata imala manjak željeza, folata ili vitamina B12, što

povezuju s mogućom komplikacijom IBD-a te ističu da su se nakon nadoknade željeza simptomi poboljšali (77).

4.4.3. Senzorineuralni gubitak sluha

Jedno istraživanje analiziralo je sve slučajeve pacijenata s IBD-om liječenih na jednom otorinolaringološkom odjelu u razdoblju od 1993-2004. g. Od njih 38, 22 su dijagnosticirana sa senzorineuralnim gubitkom sluha, a među njima se u 19 pacijenata nije mogao identificirati niti jedan drugi mogući uzrok za disfunkciju unutarnjeg uha. Četrnaest pacijenata je imalo dijagnozu UC-a, a pet CD-a. Bilateralni senzorineuralni gubitak sluha pojavio se u šesnaest, a unilateralni u tri pacijenta. Poboljšanje nakon liječenja registrirano je u samo jednog pacijenta. Istraživači sugeriraju da bi u podlozi opisanog senzorineuralnog gubitka sluha mogla biti sustavna imunološka disfunkcija povezana s IBD-om (79). U zabilježenim slučajevima gubitak sluha uglavnom je bio progresivan i vodio prema trajnom i potpunom gubitku sluha. Ponekad je senzorineuralni gubitak sluha bio praćen vestibularnim simptomima poput posturalne nestabilnosti (32).

5. Zaključak

Ekstraintestinalni simptomi upalne bolesti crijeva mogu se podijeliti u dvije skupine : ekstraintestinalna očitovanja (EIM) i ekstraintestinalne komplikacije (EIC). Neurološka očitovanja upalne bolesti crijeva su rijetka, ali svakako značajna zbog utjecaja na kvalitetu života pacijenata te mogućeg nastanka trajnog neurološkog oštećenja ili čak smrtnog ishoda. Unatoč tome, ona često nisu prepoznata, a podatci objavljeni u literaturi su oskudni. Na povezanost GI sustava i mozga ukazuju i nove spoznaje o osovini crijevo-mozak koje nedvojbeno potvrđuju neuralnu, humoralnu i imunološku povezanost ova dva sustava organa te otvaraju vrata nekim novim pristupima terapiji bolesti oba sustava.

Među najčešća neurološka očitovanja i komplikacije upalne bolesti crijeva ubrajaju se cerebrovaskularne bolesti, centralna demijelinizacija i periferna neuropatija.

Među cerebrovaskularnim bolestima prevladavaju slučajevi cerebralne venske tromboze, no u literaturi su opisani i slučajevi tromboze cerebralnih i retinalnih arterija. Sama upalna bolest crijeva povećava sklonost pacijenata trombozi (dovodi do metaboličkih promjena i sistemne upale koje povezujemo s povećanom sklonošću trombozi te do povišene razine prokoagulantnih čimbenika, snižene razine antikoagulantnih čimbenika i inhibicije fibrinolize), no većina klinički manifestnih slučajeva tromboze događa se u pacijenata s nekim dodatnim čimbenicima rizika (neki komorbiditeti, nasljedne trombofilije i stečeni čimbenici poput katetera, imobilizacije, korištenja oralnih kontaceptiva itd.). Kod jednom nastale cerebrovaskularne bolesti liječenje se ne razlikuje od uobičajenog, međutim jako je bitno naglasiti važnost primarne prevencije cerebrovaskularne bolesti u pacijenata s IBD-om: u svih pacijenata treba procijeniti ukupni rizik za tromboemboliju i indikaciju za uključivanje profilakse. U pacijenata s pozitivnom osobnom i obiteljskom anamnezom preporuča se provesti i testiranja na nasljedne trombofilije.

Učestalost centralne demijelinizacije nešto je veća u pacijenata s IBD-om u usporedbi s općom populacijom. Najčešće se spominju multipla skleroza, ADEM, optički neuritis i nespecificirane demijelinizacije CNS-a. Svakako treba naglasiti da je u dijelu tih studija bio isključen utjecaj lijekova poput TNF-α inhibitora, pa postoji mogućnost da je doista riječ o rijetkom ekstraintestinalnom očitovanju IBD-a, najvjerojatnije imunološki posredovanom, iako točan patofiziološki mehanizam te povezanosti još uvijek nije objašnjen. Unatoč tome, zabilježeni slučajevi centralne demijelinizacije u pacijenata liječenih TNFα-inhibitorima i povlačenje simptoma nakon prekida terapije upućuju da bi u dijela pacijenata mogla biti riječ o komplikaciji terapije IBD-a. U svakom slučaju, ako se u pacijenta s IBD-om pojave akutno nastali neurološki simptomi koji upućuju na moguću centralnu demijelinizaciju, svakako treba učiniti neurološku obradu i MR mozga te prekinuti eventualnu terapiju TNF-α inhibitorima. Također, savjetuje se suzdržati se od terapije TNFα-inhibitorima u pacijenata s pozitivnom osobnom ili obiteljskom anamnezom demijelinizacije i/ili optičkog neuritisa.

Prevalencija periferne neuropatije u pacijenata s IBD-om znatno varira (0-39%). Zabilježeni slučajevi periferne demijelinizacije i aksonalnih oštećenja mogli bi biti imunološki posredovano ekstraintestinalno očitovanje IBD-a, no zabilježeni su i slučajevi pojave periferne neuropatije povezani s terapijom metronidazolom i TNF-α inhibitorima. Slučajevi neurotoksičnog djelovanja metronidazola zabilježeni su uglavnom u pacijenata koji su primali vrlo visoke doze i uglavnom su se povukli nakon prestanka terapije. Periferna neuropatije zbog manjka vitamina B12 (komplikacija malapsorpcije vezane uz IBD) uglavnom se javlja samo kod velikih nedostatka vitamina kakvi su mogući u pacijenata s kirurškom resekcijom ileuma >30cm i u takvih pacijenata se primjenjuje nadomjesna terapija vitaminom B12 doživotno. Nakon što se isključe drugi uzroci nastale periferne neuropatije, savjetuje se započeti terapiju peroralnim ili intravenskim glukokortikoidima, inatravenskim imunoglobulinima ili plazmaferezom. Ako je periferna neuropatija vezana uz terapiju

spomenutim lijekovima svakako ih treba isključiti iz terapije, a u slučaju da je riječ o TNF-α inhibitorima ponekad je potrebna dodatna terapija glukokortikoidima ili intravenskim imunoglobulinima.

Ostala rjeđa očitovanja i komplikacije koje bi mogle biti vezane uz IBD su migrena, sindrom nemirnih nogu i senzorineuralni gubitak sluha.

Iako su o neurološkim očitovanjima i komplikacijama upalne bolesti crijeva svakako nužna daljnja istraživanja kako bi bio donešen konačan zaključak, iznimno je bitno redovito podizati svijest o njima među pacijentima i liječnicima koji liječe IBD. Razvijena svijest o mogućoj pojavi neuroloških simptoma vodi njihovoj prevenciji, ranom prepoznavanju i pravovremenom liječenju što naposlijetku rezultira boljim ishodom u pacijenata i smanjenim rizikom od nastanka trajnih neuroloških oštećenja i smrtnog ishoda.

6. Zahvale

Najljepše zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Silviji Čuković-Čavki na nesebičnoj pomoći, uloženom trudu i vremenu te stručnim savjetima prilikom pisanja ovog rada.

Veliko hvala mojim roditeljima Kseniji i Željku na bezuvjetnoj podršci koju su mi pružali prilikom cijelog školovanja.

Isto tako, hvala svim mojim najbližima, prijateljima i kolegama koji su mi dodatno uljepšali ovih šest godina studija.

7. Popis literature

1. Kumar P, Clark M. Kumar and Clark's Clinical Medicine. Eight Edit. Elsevier Ltd; 2012. 272 p.

2. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. New Engl J Med. 2009;361(21):2066–78.

3. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. World J Gastroenterol. 2014;20(1):91–9.

4. Malik TA. Inflammatory Bowel Disease. Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. Surg Clin North Am [Internet]. 2015;95(6):1105–22. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2015.07.006

5. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature. 2001;411(6837):603–6.

6. Kumar P, Clark M. Kumar and Clark's Clinical Medicine. eight edit. Elsevier Ltd; 2012. 272-273 p.

7. Kolaček S, Hojsak I. Kronične upalne bolesti crijeva (IBD) u djece - novosti u etiologiji, fenotipu, dijagnostici i liječenju. Paediatr Croat. 2017;61(1):10–25.

8. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Ninth edit. Elsevier Inc; 2013. 589 p.

9. Fleck AK, Schuppan D, Wiendl H, Klotz L. Gut–CNS-axis as possibility to modulate inflammatory disease activity—Implications for multiple sclerosis. Int J Mol Sci. 2017;18 (12, article 1526) doi:10.3390/ijms18071526.

10. Mayer E a, Tillisch K, Gupta A. Gut / brain axis and the microbiota. J Clin Invest. 2015;125(3):926–938. doi:10.1172/JCI76304.

11. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. Gastroenterology [Internet]. 2013;144(1):36–49. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.003

12. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. Front.Neurosci. 2018;12 doi: 10.3389/fnins.2018.00049.

13. Kumar P, Clark M. Kumar and Clark's Clinical Medicine. eight edit. Elsevier Ltd; 2012. 276, 279 p.

14. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. J Crohn's Colitis. 2017;649–70.

15. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohn's Colitis. 2017;3–25.

16. Kumar P, Clark M. Kumar and Clark's Clinical Medicine. eight edit. Elsevier Ltd; 2012. 275 p.

17. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. J Crohn's Colitis. 2017;769–84.

18. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2004;53:v1–16.

19. Jones J, Peña-Sánchez JN. Who Should Receive Biologic Therapy for IBD?: The Rationale for the Application of a Personalized Approach. Gastroenterol Clin North Am. 2014;43(3):425–40.

20. Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J, et al. ECCO Position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease-an update. J Crohn's Colitis. 2017;11(1):26–34.

21. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2018. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.012. [Epub ahead of print].

22. Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Jama [Internet]. 2017;318(17):1679–86. Available from: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.16071

23. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia EC, Hsu B, Mack M, et al. Golimumab 3-year safety update: An analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2015;74:538–46.

24. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. 2016;0:1–13.

25. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2016;375(20):1946–60.

26. Goolsby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2018;51(3):319–25. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.08.033

27. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Ardizzone S. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. J Crohn's Colitis. 2017;135–49.

28. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, et al. ECCO-ESCP consensus on surgery for Crohn's disease. J Crohn's Colitis. 2018;12(1):1–16.

29. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. J Crohn's Colitis. 2015;4–25.

30. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(8):1982–92.

31. Morís G. Inflammatory bowel disease: An increased risk factor for neurologic complications. World J Gastroenterol. 2014;20(5):1228–37.

32. Casella G, Tontini GE, Bassotti G, Pastorelli L, Villanacci V, Spina L, et al. Neurological disorders and inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. 2014;20(27):8764–82.

33. Lees CW, Ali AI, Thompson AI, Ho G-T, Forsythe RO, Marquez L, et al. The safety profile of

anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2009;29(3):286–97. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2008.03882.x

34. Lin J, Ziring D, Desai S, Kim S, Wong M, Korin Y, et al. TNFα blockade in human diseases: An overview of efficacy and safety. Clin Immunol. 2008;126(1):13–30.

35. Bargen JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. Arch Intern Med (Chic). 1936;58(1):17–31.

36. Zitomersky NL, Verhave M, Trenor CC. Thrombosis and inflammatory bowel disease: A call for improved awareness and prevention. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(1):458–70.

37. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. Lancet [Internet]. 2010;375(9715):657–63. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61963-2

38. Umit H, Asil T, Celik Y, Tezel A, Dokmeci G, Tuncbilek N, et al. Cerebral sinus thrombosis in patients with inflammatory bowel disease: A case report. World J Gastroenterol. 2005;11(34):5404–7.

39. Das R, Vasishta RK, Banerjee AK. Aseptic cerebral venous thrombosis associated with idiopathic ulcerative colitis: a report of two cases. Clin Neurol Neurosurg. 1996;98(2):179–82.

40. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, Erichsen R, Jensen GV, Torp-Pedersen C, et al. Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Is Associated with Increased Risk of Myocardial Infarction, Stroke and Cardiovascular Death - A Danish Nationwide Cohort Study. PLoS One. 2013;8(2):1–9.

41. Papa A, Santoliquido A, Danese S, Covino M, Di Campli C, Urgesi R, et al. Increased carotid intima-media thickness in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:839–46.

42. Schneiderman JH, Sharpe JA, Sutton DM. Cerebral and retinal vascular complications of inflammatory bowel disease. Ann Neurol [Internet]. 1979;5(4):331–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=443768

43. Nogami H, Iiai T, Maruyama S, Tani T, Hatekeyama K. Common carotid arterial thrombosis associated with ulcerative colitis. World J Gastroenterol [Internet]. 2007;13(11):1755–7. Available from: http://www.wjgnet.com/1007-9327/13/1757.asp

44. Singh S, Singh H, Loftus E V., Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2014;12(3):382–93. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.023

45. Koutroubakis IE. Therapy insight: Vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2005;2(6):266–72. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16265230

46. Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Thrombosis and inflammatory bowel disease-the role of genetic risk factors. World J Gastroenterol. 2008;14(28):4440–4.

47. van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Gerdes VEA, Büller HR, Dekkers OM, et al. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. J Thromb Haemost. 2010;8:2483–93.

48. Vazquez SR, Rondina MT, Pendleton RC. Azathioprine-Induced Warfarin Resistance. Ann Pharmacother. 2008;42(7):1118–23.

49. Ingegnoli F, Fantini F, Favalli EG, Soldi A, Griffini S, Galbiati V, et al. Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: Effects of tumor necrosis factor-α blockade. J Autoimmun. 2008;31(2):175–9.

50. Ryan B, Romberg M, Wolters F, Stockbrugger RW. Extensive forearm deep venous thrombosis following a severe infliximab infusion reaction. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16(9):941–2.

51. Puli SR, Benage DD. Retinal vein thrombosis after infliximab (Remicade) treatment for Crohn's disease. Am J Gastroenterol [Internet]. 2003;98(4):939–40. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738486

52. Sobkeng Goufack E, Mammou S, Scotto B, Al. E. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria revealed by hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) during Infliximab therapy. Gastroenterol Clin Biol. 2004;28(Pt1):596–9.

53. Ljung T, Karlén P, Schmidt D, Hellström PM, Lapidus A, Janczewska I, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: Clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. Gut. 2004;53:849–53.

54. Zitomersky NL, Levine AE, Atkinson BJ, Harney KM, Verhave M, Bousvaros A, et al. Risk factors, morbidity, and treatment of thrombosis in children and young adults with active inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;57(3):343–7.

55. Rang E, Brooke B, Hermon-Taylor J. Association of ulcerative colitis and multiple sclerosis. Lancet. 1982;2:555.

56. Kosmidou M, Katsanos AH, Katsanos KH, Kyritsis AP, Tsivgoulis G, Christodoulou D, et al. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2017;264(2):254–9.

57. Dobson R, Giovannoni G. Autoimmune disease in people with multiple sclerosis and their relatives: A systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2013;260(5):1272–85.

58. Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2005;129(3):819–26.

59. de Lau LML, de Vries JM, van der Woude CJ, Kuipers EJ, Siepman DAM, Sillevis Smitt PAE, et al. Acute CNS white matter lesions in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(4):576–80.

60. Loftus E V. Inflammatory bowel disease extending its reach. Gastroenterology. 2005;129(3):1117–20.

61. Pokorny CS, Beran RG, Pokorny MJ. Association between ulcerative colitis and multiple sclerosis. Intern Med J. 2007;37(10):721–4.

62. Fromont A, De Seze J, Fleury MC, Maillefert JF, Moreau T. Inflammatory demyelinating events following treatment with anti-tumor necrosis factor. Cytokine [Internet]. 2009;45(2):55–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2008.11.002

63. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS: Results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. Neurology [Internet]. 1999;53(3):457–65. Available from: http://www.neurology.org/cgi/content/full/53/3/457%5Cnwww.neurology.org

64. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF-α Blockers. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017;17(4).

65. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Acosta MB de, Boberg KM, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. J Crohn's Colitis. 2016;10(3):239–54.

66. García-Cabo C, Morís G. Peripheral neuropathy: An underreported neurologic manifestation of inflammatory bowel disease. Eur J Intern Med [Internet]. 2015;26(7):468–75. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.07.013

67. Gondim F de A, de Oliveira GR, Teles BC, Aquino P de S, Brasil ÉF, Carvalho AM, et al. Clinical and Electrodiagnostic Findings in Patients with Peripheral Neuropathy and Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2015;21(9):2123–9. Available from: https://academic.oup.com/ibdjournal/article/21/9/2123-2129/4579429

68. Figueroa JJ, Loftus E V, Harmsen WS, Dyck PJB, Klein CJ. Peripheral neuropathy incidence in inflammatory bowel disease A population-based study. 2013;1693–8.

69. Kumar P, Clark M. Kumar and Clark's Clinical Medicine. eight edit. Elsevier Ltd; 2012. 383 p.

70. Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2015;18(6):576–81.

71. Kumar P, Clark M. Kumar and Clark's Clinical Medicine. eight edit. Elsevier Ltd; 2012. 384 p.

72. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalagia [Internet]. 2013;33(9):629–808. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808500%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24409431%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22325197%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16805756%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238370%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.

73. Moisset X, Bommelaer G, Boube M, Ouchchane L, Goutte M, Dapoigny M, et al. Migraine prevalence in inflammatory bowel disease patients: A tertiary-care centre cross-sectional study. Eur J Pain (United Kingdom). 2017;21(9):1550–60.

74. Chehel Cheraghi S, Ebrahimi Daryani N, Ghabaee M. A Survey on Migraine Prevalence in Patients with Inflammatory Bowel Disease - A Single Centre Experience. Middle East J Dig Dis [Internet]. 2016;8(4):282–8. Available from: http://mejdd.org/index.php/mejdd/article/view/1495.pdf

75. Kumar P, Clark M. Kumar and Clark's Clinical Medicine. eight edit. Elsevier Ltd; 2012. 1109 p.

76. Venkateshiah SB, Ioachimescu OC. Restless Legs Syndrome. Crit Care Clin [Internet]. 2015;31(3):459–72. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2015.03.003

77. Becker J, Berger F, Schindlbeck KA, Poddubnyy D, Koch PM, Preiß JC, et al. Restless legs syndrome is a relevant comorbidity in patients with inflammatory bowel disease. Int J Colorectal Dis [Internet]. 2018; Available from: https://doi.org/10.1007/s00384-018-3032-8

78. Takahara I, Takeshima F, Ichikawa T, Matsuzaki T, Shibata H, Miuma S, et al. Prevalence of Restless Legs Syndrome in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis Sci. 2017;62(3):761–7.

79. Karmody CS, Valdez TA, Desai U, Blevins NH. Sensorineural hearing loss in patients with

inflammatory bowel disease. Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg [Internet]. 2009;30(3):166–70. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2008.04.009

8. Životopis

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Helena Trputac

Datum rođenja: 2.10.1993.

Mjesto rođenja: Zagreb, Republika Hrvatska

e-mail: htrputac@gmail.com

DOSADAŠNJE OBRAZOVANJE

2012-2018. g. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2008-2012. g. XV.Gimnazija u Zagrebu

2000-2008. g. Osnovna škola Ksavera Šandora Gjalskog, Zagreb

AKTIVNOSTI

2016-2018. g. demonstrator na Katedri za Internu medicinu, propedeutika

2015./2016. g. demonstrator na Katedri za Patofiziologiju

2014./2015. g. demonstrator na Zavodu za Histologiju

2013./2014. g. demonstrator na Zavodu za Anatomiju i kliničku anatomiju

CERTIFIKATI

2014. g. BLS/AED certifikat

2017. g. ILS certifikat

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno korištenje engleskog jezika u govoru i pisanju (C1)

Korištenje španjolskog jezika u govoru i pisanju (B1)

Korištenje njemačkog jezika u govoru i pisanju (B1)

Poznavanje rada na računalu (MS Office, Internet)

Sudjelovanje u radu studentske organizacije CROMSIC