

Léčba extraintestinálních manifestací idiopatických střevních zánětů

doc. MUDr. Zdena Zádorová, Ph.D.

II. interní klinika III. LF UK a FNKV, Praha

Idiopatické střevní záněty (Inflammatory bowel disease – IBD) postihující převážně gastrointestinální trakt mohou být spojeny s velkým počtem extraintestinálních manifestací (EIM), které významně přispívají k morbiditě a zhoršení kvality života nemocných. Nejčastější extraintestinální manifestace spojené s IBD zahrnují dermatologická, oftalmologická, muskuloskeletální a hepatobiliární onemocnění, i když může být postižen prakticky každý systém. Pro zahájení včasné terapie je velmi důležité získat znalosti o těchto extraintestinálních komplikacích Crohnovy choroby (CD) a ulcerózní kolitidy (UC).

Klíčová slova: extraintestinální manifestace, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida.

Therapy of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease

Inflammatory bowel disease (IBD) predominantly affects the gastrointestinal system but it is associated with a large number of extraintestinal manifestations (EIM). These extraintestinal disorders can significantly contribute to morbidity and impair the overall life quality. The most common extraintestinal disorders associated with IBD include dermatologic, ophthalmologic, musculoskeletal and hepatobiliary diseases, although virtually every organ system may be involved. It is important to acquire knowledge on these extraintestinal manifestations of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) to start the respective treatment early.

Key words: extraintestinal manifestations, Crohn's disease, ulcerative colitis.

Interní Med. 2012; 14(1): 8–11

Idiopatické střevní záněty jsou autoimunitní onemocnění neznámé etiologie s primárně gastrointestinální manifestací. Z literárních údajů je známo široké spektrum poměrně častých, ale i velmi vzácných extraintestinálních komplikací, které mohou postihovat téměř všechny orgánové systémy (tabulka 1) (1–4). Ve velkých sériích jsou EIM nalézány častěji u CD než UC a více u nemocných, kteří mají CD postiženo tlusté střevo (1, 2, 3, 5). Asi ¼ takto postižených nemocných může mít více než jednu EIM (2).

Podle závislosti na aktivitě IBD se dají extraintestinální manifestace rozdělit do dvou skupin:

- 1) EIM, které se vyskytují v době aktivity IBD
- 2) EIM nezávislé na aktivitě IBD

Některé formy, např. periferní artritida, erythema nodosum, aftózní stomatitida, episkleritida, patří do první skupiny, zatímco např. uveitida, pyoderma gangrenosum, spondylartróza a primární sklerozující cholangitis jsou charakteristické pro skupinu druhou (2–5).

Muskuloskeletální komplikace jsou zřejmě nejčastější extraintestinální manifestací IBD s popisovanou frekvencí kolem 23 % (1, 6, 7). **Periferní artróza** je rozdělena na typ I a II, ale jen typ I je spojen s aktivitou IBD (2, 4). **Enteropatická artritida I. typu** (typicky asymetrická) se projevuje jako migrující artritida

kolen, kyčlí, zápěstí, kotníků a loktů, obvykle trvající několik týdnů a vzácně tvořící kloubní deformity (1–5). Je častější u pacientů s CD než s UC (1–4). U průměrně 50 % nemocných trvá vzplanutí méně než 1 měsíc a méně než 5 %

nemocných má chronické příznaky (1). Úspěšná léčba IBD často vede ke zlepšení periferní artrózy. Léčebná strategie zahrnuje lokálně injekčně aplikované kortikoidy, nesteroidní antiflogistika (NSAID) a fyzioterapii s pohy-

Tabulka 1. Extraintestinální manifestace IBD

Dermatologické	erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, pyoderma vegetans, kožní forma polyarteriitidy nodosa, psoriáza, perianální píštěle, erytema multiforme, fulminantní rosacea, Stevensův–Johnsonův syndrom, psoriáza, epidermolýsis bullosa, ekzémy aj.
Muskuloskeletální	spondylitida, sakroileitida, artritidy jednotlivých kloubů nebo polyartritidy, hypertrofická osteoartróza, recidivující polychondritida, avaskulární nekróza, pelvická osteomyelitida
Hepatobiliární a pankreatické	cholelitiáza, steatóza jater, chronická hepatitida, primární sklerozující cholangitida, pericholangitida, cholangiokarcinom, cirhóza, granulomatózní hepatitida, akutní a chronická pankreatitida, absces jater
Urologické	nefrolitiáza, amyloidóza, retroperitoneální absces, nekalkulózní obstrukční uropatie, intestinální nefritida, renální tubulární acidóza, glomerulonefritida
Oční	episkleritida, uveitida, okluze retinální arterie a žíly, retrobulbární neuritida, ischemická oční neuropatie, orbitální celulitida a myomatóza, glaukom, katarakta, oční infekce, exoftalmus
Cévní a hematologické	tromboembolické arteriální a venózní komplikace, anémie (Fe, foláty, vitamin B ₁₂), anémie chronických onemocnění, autoimunní hemolytická anémie, léky indukovaný dřeňový útlum
Kardiální	perikarditida, myokarditida, endokarditida
Pulmonální	granulomatózní pneumonitida, chronická bronchitida, plicní eosinofilie s infiltrátem, serozitida, bronchiolitida obliterans, bronchiektázie
Endokrinní a metabolické	růstová retardace, osteomalacie, osteopenie, osteoporóza, hypo- a hypertyreóza, deficiencie minerálů a vitaminů
Neurologické	leukoencefalitida, epilepsie, cerebelární degenerace, myelopatie, zánětlivá demyelinizační polyradikulopatie, myastenien gravis, cévní příhoda mozku, trombóza venózního sinu

bovým režimem, případně imunosupresiva a biologickou terapii (1–4). **Polyartritida II. typu**, postihující hlavně malé klouby ruky, je nezávislá na aktivitě IBD. Vyskytuje se přibližně u 4 % nemocných s CD a 2,5 % nemocných s UC (2, 3). Je třeba diferenciatně diagnosticky odlišit polyartralgie na podkladě nežádoucích účinků medikamentózní terapie, např. azathioprinem (AZA) indukované artropatie nebo s infliximabem související lupus-like syndrom. Základním lékem pro artritidy II. typu je sulfasalazin a coxiby.

Axiální artropatie, která zahrnuje **sakroileitidu a ankylozující spondylitidu**, je často asymptomatická a je nalézána náhodně při rtg vyšetření. Její aktivita nezávisí na aktivitě IBD a obvykle neodpovídá na terapii IBD (1, 3, 4, 7). Klinicky se projevuje ranní ztuhlostí a bolestí v oblasti bederní páteře, limitovanou spinální flexí, obvykle před nástupem třicátého roku věku. Prevalence **ankylozující spondylitidy** je spojena třikrát častěji s UC. Průměrně 2/3 nemocných má fenotyp HLA-B27, oproti 90 % nemocným s idiopatickou ankylozující spondylitidou. Na rozdíl od kolitické artritidy může zde být neúspěšně progresivní průběh vedoucí během několika dekád k těžké invaliditě (1, 7). Základem léčby jsou NSAID, zejména coxiby a intenzivní fyzioterapie. Sulfasalazin, methotrexat a infliximab jsou doporučeny u refrakterní formy axiální artropatie (2–5, 7).

Metabolické a endokrinní manifestace. Více než 30 % nemocných s IBD při vyšetření kostní denzitometrie splňuje kritéria pro diagnózu **osteoporózy** (1, 3, 4, 6, 7). Nejvyššímu riziku jsou vystaveni nemocní s dlouhým trváním nemoci, s resekci tenkého střeva, na dlouhodobé terapii vysokými dávkami kortikoidů, nemocní s výrazně omezeným kalorickým příjmem a nemocné s amenoreou. Je důležité identifikovat nemocné s nízkou hladinou vitamínu D, kteří jsou ohroženi osteomalácií, protože substituční terapie může zmírnit průběh onemocnění (1, 3, 4). Minimalizace terapie kortikoidy, zdůraznění nutnosti přestat kouřit, abstinence alkoholu, zavedení pravidelného cvičení a dostatek kalcia v potravě (1 g denně) jsou základní zásady prevence osteoporózy. Specifická hormonální farmakoterapie k prevenci osteoporózy u postmenopauzálních žen není dlouhodobě doporučována, užívání kalcitoninu a jeho derivátů, bifosfonátů vede ke snížení nebo zástavě úbytku kostní hmoty. Muži s CD s nízkou hladinou testosteronu v séru mohou mít benefit z jeho podávání (1, 3, 4). **Onemocnění štítné žlázy** bývá popisováno až u 3 % nemocných s UC a často

předchází diagnóze IBD (1). Nemocní s chronickým IBD, zejména při postižení tenkého střeva, mají často **deficit zinku, selenu, manganu, chromu, kobalaminu a folátů** s následnými projevy nedostatku těchto minerálů (zhoršení hojení, akrodermatitis, hypogonadismus, alopecie, anorexie, myopatie, neuropatie, makrocytární anémie) (1, 6).

Hepatobiliární postižení není neobvyklým nálezem u IBD. Ačkoli až u 50 % nemocných s IBD se objeví abnormální jaterní testy, méně než 10 % má klinicky signifikantní jaterní onemocnění. Není zřetelná korelace mezi přítomností hepatobiliární manifestace a tíží IBD (1). **Primární sklerozující cholangitis** (PSC), charakterizovaná difúzním zánětem a fibrózou intra i extrahepatických žlučových cest, je popisována u 3–8 % nemocných s IBD. Téměř 75 % všech nemocných s PSC má IBD a více než 80 % z nich ulcerózní kolitidu. Většina nemocných jsou muži v průměrném věku 40 let a mívají příznaky 2 roky před diagnózou: únavu (75 %), pruritus (70 %), ikterus (65 %), úbytek váhy (40 %) a teploty (35 %) (1). U více než 45 % asymptomatických nemocných jsou zjištěny vyšší jaterní testy (1, 3, 4). Zdá se, že výskyt PSC nemá souvislost se začátkem, trváním, aktivitou nebo rozsahem IBD. U většiny nemocných během 5–10 let dochází k cirhóze. Pacienti s PSC jsou také zvýšeně ohroženi vývojem **cholangiokarcinomu** s frekvencí 4–20 %, rovněž je u těchto nemocných zvýšené riziko kolonické dysplazie a karcinomu v IBD (1, 3, 6, 8). Medikamentózní terapie je omezena na podávání ursodeoxycholové kyseliny, která zlepší biochemické parametry, ale neovlivní průběh nemoci. Kortikoidy nebo provedení kolektomie nejsou v terapii PSC přínosem (1, 2). Pruritus je možno ovlivnit podáváním cholestyraminu. Tacrolimus způsobuje rychlé snížení hodnot jaterních testů, ale ne histologické zlepšení (3, 4). Použití antibiotik a endoskopická dilatace ovlivnila morbiditu a mortalitu onemocnění spojenou s rekurentní cholangitidou a stenózami žlučových cest. PSC zůstává jednou z nejčastějších indikací pro transplantaci jater. Až u 10 % nemocných je v explantovaných játrech nalézán cholangiokarcinom (1, 3, 4, 8). **Chronická hepatitida** s rysy typické autoimunní hepatitidy bývá nalézána u více než 13 % nemocných s IBD, častěji u UC (1, 3). V jaterní biopsii jsou popisovány chronické zánětlivé změny s „bridging“ nekrózami v některých případech. Jako medikamentózní terapie je doporučeno podávání kortikoidů a AZA s podobným účinkem jako u nemocných s autoimunní hepatitidou bez IBD (1, 6). **Cholelitiáza** je po **steatóze jater** druhou

nejčastější hepatobiliární manifestací IBD. Až u třetiny nemocných s Crohnovou chorobou se objevují žlučové konkrementy ve srovnání s 10–15 % postižením ostatní populace (1, 8). Zdá se, že riziko vzniku konkrementů se zvyšuje s délkou trvání nemoci a postižením tenkého střeva, vyšším věkem a anamnézou vícečetných resekcí střeva. **Kryptogenní cirhóza jater** se vyskytuje u více než 11 % nemocných s IBD a předpokládá se, že ve většině případů je příčinou autoimunní hepatitidy nebo PSC (1, 2, 3). **Granulomatózní hepatitida** je popisována asi u 1 % nemocných s IBD. Může se projevovat horečkami a ikterem. **Poléková hepatitida** byla popsána po sulfasalazinu a vzácně po mesalazinu (1). AZA a 6-merkaptopurin bývá spojován s cholestázou, u nemocných na plně parenterální výživě je popisována cholestáza, steatohepatitida a cholelitiáza (1, 3, 4, 8).

U pacientů s IBD je vzácně popisována **akutní a chronická pankreatitida** (1, 6). Ve většině případů jde o akutní pankreatitidu vyvolanou medikamentózní terapií, zejména AZA a 6-merkaptopurinem, jsou popisovány i případy pankreatitidy po mesalazinu. Chronická pankreatitida může předcházet ulcerózní kolitidu a bývá častěji spojena s pankolitidou. Granulomy v pankreatu byly nalezeny u některých nemocných s Crohnovou chorobou, kteří prošli operací pro chronickou pankreatitidu (1, 6).

Urogenitální a renální manifestace jsou popisovány u 4–23 % nemocných s IBD, častěji u CD (1, 4). Nejčastější komplikací je **nefrolitiáza** (urátové a oxalátové konkrementy). Pacienti s oxalátovými konkrementy by měli dodržovat dietu s vyloučením potravin s obsahem oxalátů, dostatek kalcia (1–2 g/den), magnezia a citrátů (1, 4, 6). IBD je až v 8 % případů důvodem **sekundární renální amyloidózy**, kdy dochází k abnormální depozici amyloid-A proteinu v tkáni a jeho hladina v séru nemocných s IBD je často chronicky zvýšena (1). Tito nemocní jsou ohroženi selháním ledvin. Progrese amyloidózy může být zpomalena užíváním kolchicinu 0,6–1,5 mg/den. Někteří pacienti jsou léčeni plazmaferézou a AZA. K vývoji **retroperitoneálního abscesu** (u perforující CD) obvykle dochází v perinefritické oblasti nebo hluboko v pávní a může vést ke kompresi ureterů a ledvin a deformaci močového měchýře. Terapie spočívá obvykle v drenáži katétre, podávání antibiotik a sledování regrese zánětu (1, 2). Důvodem **obstrukční uropatie** je obvykle retroperitoneální zánět ve spojení s ileálním nebo ileocekálním postižením u nemocných s CD nebo retroperitoneální fibrózou po předchozích zánětlivých

epizodách nebo po chirurgických zákrocích (1). Iniciální terapie zahrnuje medikamentózní terapii základního onemocnění (IBD), ureterální stent je určen pro významné obstrukce. Jestliže nedojde při konzervativní terapii k zlepšení, je indikována resekce střeva vedoucí většinou k vyřešení obstrukční uropatie. Při komplikacích, jako je např. léze ureteru, je vzácně nutno provést nefrektomii (1). Častou komplikací nemocných s CD jsou píštěle (1, 3, 6). Jedná se nejčastěji o enterovezikální, enteroureterální, enterovaginální píštěle. Onemocnění se obvykle projevuje cystitidou. Pneumaturie a fekalurie u enterovezikální píštěle jsou popisovány u 38–94 % a 17–63 % nemocných (1). Další vzácné příznaky jsou epididymitis, hematurie a prostatitis (1). Identifikace píštělí je obtížná a v případě, že nedojde k uzavření po terapii imunosupresivy resp. biologické terapii, je nutné chirurgické řešení (1). Znamky renálního postižení se častěji projevují u nemocných s CD, méně často u UC (1). Je popisována **intersticiální nefritida** spojená s terapií aminosalicyláty, **hyperoxalurie**, **granulomatózní postižení** a prolongovaná hypokalémie (1). **Léková nefrotoxicita** se může projevit po cyklosporinu a preparátů 5 ASA (častěji po sulfasalazinu), obvykle postihuje méně než 1 % všech léčených nemocných při déletrvající terapii. Většina odborníků doporučuje pravidelnou kontrolu kreatininu a urey v séru u všech nemocných léčených 5-ASA (1, 3, 4).

Dermatologické manifestace se vyskytují u více než 15 % nemocných s IBD, častěji u žen a častěji u Crohnovy kolitidy. Nejčastější, **erythema nodosum** (EN), je popisována u přibližně 4,2–7,5 % nemocných, častěji u CD než UC a bývá obvykle diagnostikována až po diagnóze IBD. Většina nemocných má jen jednu epizodu EN, vzácně se může vyskytnout až po kolektomii (1, 4). Průměrně 70 % nemocných s EN trpí také enteropatickou artritidou. Terapie obvykle spočívá v podávání systémových kortikoidů, u rezistentních forem je doporučena imunosupresivní terapie (AZA, infliximab) (3, 5). **Pyoderma gangrenosum** (PG) je spojena u 30–50 % nemocných s onemocněním IBD, častější je u UC, méně u Crohnovy kolitidy. Projevuje se většinou u nemocných, kde byl IBD diagnostikován v pozdějším věku, a objevuje se obvykle rok po nálezů IBD (1). Většina nemocných má pankolitidu a u méně než 25 % dojde k recidivě PG. V terapii je doporučeno podávat kortikoidy systémové i topické, tacrolimus a cyklosporin se používá u refrakterních forem. Infliximab je doporučen u nemocných, kde není možno dosáhnout rychlé reakce při terapii kortikoidy

(3, 5). Kolektomie může být nezbytná u těžkých refrakterních případů (1, 4). **Psoriáza** je častější u nemocných s IBD, 6 % (UC) a 11 % (CD) ve srovnání s 1 %, resp. 2 % ostatní populace. Nebyla prokázána závislost mezi jejím průběhem a aktivitou IBD (1, 3, 4).

Oční manifestace jsou poměrně častým postižením u IBD a nejčastěji zahrnují konjunktivitidu, uveitidu, iritidu a episkleritidu. Projevují se asi u 13 % nemocných s CD a 11 % nemocných s UC (1, 6). Zvýšeným rizikem pro oční manifestaci je postižení tlustého střeva a projevy artritidy. **Episkleritida** se vyskytuje u 3–4 % pacientů s IBD, častěji u CD a obvykle koreluje s aktivitou zánětu (1). V terapii jsou obvykle používány topické nebo systémové kortikoidy, topické a systémové NSAID, hydroxychloroquin a AZA. **Uveitida** postihuje zejména nemocné s CD a enteropatickou artritidou (2–30 %) a závisí na aktivitě onemocnění (1). Je nutný okamžitý zásah oftalmologa a terapie k prevenci atrofie duhovky, synechií a pigmentových depozit čočky. Vyšetření pomocí šterbinové lampy potvrdí diagnózu a umožní rozlišení mezi přední a zadní uveitidou. Terapie spočívá v podávání systémových nebo topických kortikoidů, vzácněji se užívá rifampicin a methotrexat u kortikorezistentních nemocných (1, 4). Kolektomie je doporučena u nemocných s uveitidou refrakterní na medikamentózní terapii, ale jsou známy i další epizody uveitidy po operaci. Vzácně jsou popisovány u nemocných s IBD i okluze retinálních cév a orbitální myozitida (1, 3, 4).

Cévní a hematologické manifestace. **Tromboembolické komplikace** ohrožují 3,5krát častěji nemocné s IBD než ostatní populaci (4). Jsou popisovány u 1,3–6,4 % těchto případů a představují závažnou příčinu morbidity a mortality (1, 4, 5, 9). Většina nemocných je mladší 50 let a riziko výskytu se nezdá mít souvislost s lokalizací, rozsahem, trváním nebo typem IBD (1, 6). U méně než 20 % nemocných se objeví další epizoda trombózy (1). Tendenci ke zvýšené srážlivosti krve mají zejména kuřáci s CD a ženy užívající hormonální antikoncepci. Nemocní s IBD jsou také ohroženi větším rizikem tromboembolických komplikací při delší imobilizaci po operacích, proto je nutno, stejně jako u nemocných s těžkou nebo fulminantní formou IBD, podávat profylakticky antikoagulační (nízkomolekulární heparin) (3, 4). **Anémie** je běžná u nemocných s IBD (30–50 %). U všech nemocných s anémií je důležité vyšetření zásob železa, vitamínu B₁₂, folátů k průkazu možného kombinovaného deficitu. **Nedostatek železa** je způsoben obvykle chronickými ztrátami krve

u nemocných s IBD, méně často jeho špatnou absorpcí v proximálním tenkém střevě nebo jeho nedostatečným příjmem v potravě (1, 3, 4, 6). U nemocných nereagujících na perorální terapii železem je nutné jeho intravenózní podávání. Případná terapie erytropoetinem je vyhrazena pro malou skupinu nemocných nereagujících na zvýšenou orální a parenterální suplementaci železem (1). **Deficit vitamínu B₁₂** může vést k megaloblastové anémii, která se obvykle projevuje u nemocných s postižením terminálního ilea nebo po jeho resekci. Méně často je příčinou postižení žaludku CD nebo bakteriální přerůstání v tenkém střevě. **Deficit folátů** vede také ke vzniku megaloblastové anémie a může se vyskytnout u nemocných léčených sulfasalazinem a methotrexatem. Kombinace **autoimunní hemolytické anémie** (AIHA) a IBD je udávána od 0,2–1,7 % (1). Ve většině případů měli nemocní akutní IBD (pankolitidu) v době diagnózy AIHA. Základní terapeutický přístup spočívá v podávání vysokých dávek kortikoidů. U refrakterních případů je metodou volby kolektomie a splenektomie. **Léky indukovaný dřeňový útlum** se může vyvinout po terapii sulfasalazinem, metotrexatem, 6-merkaptopurinem nebo AZA.

Kardiální manifestace je vzácným příznakem u IBD. **Perikarditida**, resp. **myokarditida** se vyskytuje častěji u nemocných s UC než CD (1, 3, 4, 6). **Konstriktivní perikarditida** byla popsána ve spojení s chronickou ulcerózní kolitidou (1). Léčba zahrnuje podávání NSAID, perikardiální drenáž a vzácně kortikoidy. Zdá se, že pacienti s IBD jsou vystaveni až 44krát většímu riziku **bakteriální endokarditidy** (1). Toto riziko může být zřejmě způsobeno i větší expozicí patogenů při častém vyšetření střev (irigoskopie, koloskopie, které jsou spojeny s 5 %, resp. 4 % bakteriemií), zvýšením slizniční permeability a terapií imunosupresivy. U těchto nemocných je třeba zvážit profylaktické podávání antibiotik před endoskopií a dalšími vyšetřeními (1).

Plicní manifestace. Spojení plicních komplikací se jeví častěji u nemocných s UC než CD. Většinou jsou postiženy ženy nekuřačky. Téměř 70 % má i další extraintestinální manifestace (1, 4, 10). Intersticiální plicní postižení spojené s IBD zahrnuje **bronchiolitis obliterans s organizující pneumonitidou, granulomatózní pneumonitidu a plicní eozinofilii s infiltrátem**, které jsou typické u nemocných léčených sulfasalazinem. U nemocných s IBD jsou rovněž častější **bronchiektázie a chronická bronchitida. Kolobronchiální píštěle**

představují vzácnou komplikaci fistulizující CD (1, 3, 4, 10).

Neurologické manifestace u nemocných s IBD jsou popisovány vzácně. Zahrnují např. **akutní zánětlivou demyelinizační polyradikulopatii, mononeuritis multiplex, dermatomyozitidu, epilepsii, myastenii gravis, rekurentní tranzientní ischemickou ataku, trombózu venozního sinu a myelopatii**. V některých případech jsou popisovány **cerebrovaskulární příhody, leukoencefalitis a cerebelární degenerace**. Většina nemocných má ještě další extraintestinální manifestace (1, 6, 11).

Literatura

1. Forcione DG, Frieman LS. Extraintestinal manifestations of Inflammatory bowel disease. In: Lichtenstein GR. The cli-

nician's guide to inflammatory bowel disease. Slak Thorofare 2003; 76–112.

2. Sands BE Crohn's Disease. In Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Saunders Elsevier. Philadelphia 2006: 2459–2498.

3. Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. Journal of Crohn's and Colitis 2008; 2: 63–92.

4. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. Gut 2006; 55: 36–58.

5. Yamada T. (Ed.). Handbook of Gastroenterology. Lippincott-Raven Philadelphia 1998: 402–418.

6. Levine JB, Lukawski-Trubish D. Extraintestinal considerations in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 1995; 24(3): 633–646.

7. Bourikas LA, Papadakis KA. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2009; 15: 1915–1924.

8. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2010; 16(9): 1598–1619.

9. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. Ann Med. 2010; 42(2): 97–114.

10. Basseri B, Enayati P, Marchevsky A, Papadakis KA. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: case presentations and review. J Crohns Colitis. 2010; 4(4): 390–397.

11. Zois CD, Katsanos KH, Kosmidou M, Tsianos EV. Neurologic manifestations in inflammatory bowel diseases: current knowledge and novel insights. J Crohns Colitis 2010; 4(2): 115–124.

Článek přijat redakcí: 21. 8. 2011

Článek přijat k publikaci: 27. 10. 2011

doc. MUDr. Zdena Zádorová, Ph.D.

II. interní klinika III. LF UK a FNKV

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

zadorova@post.cz
