

Põletikulise soolehaiguse soolevälised ilmingud

Karin Kull – TÜ sisekliinik, TÜ Kliinikumi sisekliinik

põletikuline soolehaigus, haavandiline koliit, Crohni tõbi, soolevälised ilmingud

Kuni 40%-l haavandilise koliidi ja Crohni tõve patsientidest kaasuvad haigusega soolevälised ilmingud, mida võib jagada kolme suurde rühma: soolehaiguse aktiivsusega seotud (nt perifeerne artriit, episkleriit, iriit, aftoosne stomatiit), soolehaiguse tüsistusena tekkinud (nt neerukivitõbi, urotrakti infektsioonid, malabsorptsiooni sündroom, sapikivitõbi) ning soolehaiguse aktiivsusest sõltumatu kuluga (nt anküloseeriv spondüliit, sakroiliit). Oma kaebustest tulenevalt võivad patsiendid pöörduda väga erinevate erialade arstide poole, mistõttu on oluline sooleväliste haigusnähtude äratundmine ning nende diagnostika- ja ravivõimaluste rakendamine.

Haavandilise koliidi ja Crohni tõve korral tekivad lisaks haiguslikele muutustele sooles sageli muutused ka teistes elundites. Kõikidest põletikulise soolehaigusega patsientidest esineb 21–40%-l vähemalt üks soolevälisest ilmingutest (1–6), kusjuures umbes 25%-l neist esineb mitu soolevälist ilmingut korraga ning need võivad avalduda enne seedetrakti sümptomite teket, esineda paralleelselt soolesümptomitega ja harva tekkida haavandilise koliidi haigeil ka aastaid pärast kolektoomiat.

Sooleväliseid ilminguid saab klassifitseerida elundisüsteemide kaupa, kuid enam on levinud nende jaotamine kolmeks suureks rühmaks: (a) ilmingud, mis on otseselt seotud soolehaiguse aktiivsusega, mille korral on enamasti haaratud jämesool, mis alluvad tavaliselt soolehaiguse ravile (nt perifeerne artriit, episkleriit, iriit, aftoosne stomatiit, nodoosne erüteem, gangrenoosne püodermia jne); (b) tüsistused, mis on tingitud otseselt soole füsioloogiliste protsesside häirimisest seal lokaliseeruva haiguse tõttu (nt neerukivitõbi, urotrakti infektsioonid, malabsorptsiooni sündroom, osteoporoos, sapikivitõbi, tromboemboolilised tüsistused, amüloidosis jt); (c) ilmingud, mille kulg ei sõltu soolehaiguse aktiivsusest (nt anküloseeriv spondüliit, sakroiliit, primaarne skleroseeriv kolangiit, autoimmuunne hepatiit jt) (7).

Kuigi mõnede sooleväliste haigusnähtude patofüsioloogia on hästi teada (nt neerukivitõbi, osteoporoos, sapikivitõbi jne), siis on enamiku patogeneesi selgusetu.

Arvatakse, et enamikku sooleväliseid ilminguid vahendavad immuunmehhanismid (3, 8–10). Huvitav on teooria, mille kohaselt haavandilist koliiti põdevate haigete jämesoole epiteelis on autoantigeen (tropomüosiin / jämesoole epiteeli spetsiifiline proteiin), mis on võimeline aktiveerima komplementsüsteemi, ning moodustub valguline kompleks, mille kaudu omakorda aktiveeritakse T- ja B-rakud, vallandub immuunreaktsioon ja vastusreaktsioonid spetsiifiliste B-rakkude ja tsütotoksiliste T-rakkude poolt. Sama autoantigeeni äratundvaid epitoope on leitud ka silma ja sapiteede epiteelis, keratinotsüütides ning kondrotsüütides, kusjuures autoimmuunreaktsiooni seal võivad vallandada mikrobiaalsed peptiidid, andes ristreaktsioone autoantigeeniga (molekulaarne mimikri), või trauma (11). Samas on selgusetu, miks kõigil haavandilise koliidi ja Crohni koliidiga patsientidel ei teki kõigi nelja elundi haaratust.

Ühes suurimas rahvastiku-uuringus, mis korraldati Rootsis Stockholmi maakonnas, mille rahvaarv on 1,5 miljonit, leiti sooleväliseid ilminguid 271 patsiendil (21%) 1274-st haavandilist koliiti põdejast (3). Enamasti olid haaratud maks ja sapiteed (11%), liigesed (6,5%), nahk (1,6%) ning silmad.

Järgnevalt on käsitletud mainitud elundisüsteeme sagedamini haaravaid haigusnähte.

Maks ja sapiteed

Maksa ja sapiteede haigustest esineb enim maksa steatoosi ja sapikivitõbe. Enamasti esineb

maksa steatoosi korral vähene transaminaaside ja alkaalse fosfataasi tõus, mille põhjuseks arvatakse olevat raske krooniline haigus, alatoitumus ja kortikosteroidravi. Tavaliselt on maksakahjustus seotud põletikulise soolehaiguse raskusega ja võib üldise tervisliku seisundi ning toitumuse paranedes taaspöörduda (12). Teiseks enam levinud haiguseks on sapikivitõbi, mida esineb rohkem Crohni tõve haigeil. 13–34%-l peensoole haaratusega või *ileumi* resektsiooni läbi teinud Crohni tõvega patsientidest esineb sapikivitõbi, sapikivide teket seostatakse sapphapete malabsorptsiooni ja sapi enterohepaatilise retsirkulatsiooni häirega.

Kõige olulisemaks ja spetsiifilisemaks põletikulise soolehaigusega kaasuvaks maksa ning sapiteedega seonduvaks sooleväliseks ilminguks on aga primaarne skleroseeriv kolangiit (PSK). Tegemist on kroonilise kolestaasiga kulgeva maksahaigusega, mida iseloomustab intra- ja ekstrahepaatiliste sapiteede põletik ning fibroos. PSK esineb umbes 2–4%-l haavandilise koliidi ja 1,4–3,4%-l Crohni tõvega patsientidest. Teistpidi, umbes 70–80%-l primaarse skleroseeriva kolangiidiga haigetest esineb põletikuline soolehaigus (13). Haigust esineb rohkem meestel, puudub seos põletikulise soolehaiguse alguse, kestuse ja aktiivsusega. Rohkem esineb pankoliiti, enamasti on koliit kerge kulu ja pikkade remissioonidega. Proktokolektoomia ei mõjuta PSK kulgu ja haigus võib ka tekkida aastaid pärast kolektoomiat (14). Kuldsiks standardiks primaarse skleroseeriva kolangiidi diagnostikas peetakse endoskoopilist retrograadset kolangiopankreatograafiat, kus on näha sapiteede segmentaarne fibroos vahelduvalt normaalsete alade kotjate laiendite tekkega. Viimastel aastatel kasutatakse järjest enam ka magnetkolangiograafiat sapiteede muutuste avastamiseks ja haiguse dünaamiliseks jälgimiseks. Ka maksa histoloogilised muutused on tüüpilised: esineb periduktaalne põletik ja fibroos, sapijuhade proliferatsioon ning duktopeenia. 30–80%-l primaarse skleroseeriva kolangiidiga patsientidest esinevad neutrofiilide tsütoplasma vastased antikehad (pANCA) (13). PSK on vahelduva kuluga,

tavaliselt aeglaselt progresseeruv, portaalhüpertensiooni ja maksatsirroosiga lõppev haigus. Keskmine elulemus pärast haiguse diagnoosimist on 9–12 aastat (15). Primaarse skleroseeriva kolangiidi olulisim tüsistus on kolangiokartsinoom, mida esineb 4–20%-l patsientidest, samuti on näidatud, et PSK esinemine haavandilist koliiti põdejail suurendab jämesoolevähi tekkeriski. Spetsiifiline medikamentoosne ravi PSK jaoks puudub, ursodeoksükoolhape küll langetab maksaensüümide taset, kuid veenvad tõestused haiguse progressiooni mõjutamise kohta puuduvad, mistõttu ainukeseks tõhusaks ravimeetodiks kaugelearenenud PSK korral on maksasiirdamine.

Luud ja liigesed

Luu-liigesesüsteemi haaratust esineb umbes 25%-l põletikulise soolehaigusega haigetest. Perifeerne artriit tekib umbes 15–20%-l haigetest, seda esineb enam Crohni tõve haigetel. Tüüpiliselt avaldub perifeerne artriit koos põletikulise soolehaiguse sümptomitega või hiljem, kuid võib ka eelne da põletikulise soolehaiguse diagnoosimisele (16), kusjuures enamasti ägeneb perifeerne artriit seoses põletikulise soolehaiguse ägenemisega. Sageli tekivad lisaks perifeersele artriidile ka nodoosne erüteem, gangrenoosne püodermia, uveit või afoosne stomatiit. Perifeerne artriit haarab tavaliselt suuri liigeseid (enim on haaratud põlved, pahklud ja puusad; harva sõrmeliigesed), on asümmeetriline, migreeruv, deformatsioone mitte jättev, samal ajal võib esineda ka entesopaatia. Perifeerse artriidi ravis on eelkõige oluline ravida põletikulist soolehaigust ennast, eduka ravi korral taanduvad ka artriidi nähud.

Anküloseerivat spondüliiti esineb 1–10%-l põletikulise soolehaigusega patsientidest, enam Crohni tõve haigetel, 50–90%-l juhtudest esineb seos HLA-B27 antigeeniga (17). Anküloseeriva spondüliidi diagnoos hõlmab kliinilisi kriteeriumeid: alaselja valu ja hommikune jäikus vähemalt 3 kuu jooksul, füüsilisel läbivaatusel selja painutusfunktsiooni halvenemine ja rindkere vähenenud sirutusvõime; ja radioloogilisi kriteeriumeid: sakroliiti vähemalt

2. astmes mõlemapoolselt või 3. astmes ühepoolselt. Haigus on progresseeruva kuluga, viies püsivate skeletimuutuste ja deformatsioonide tekkeni. Ravis on oluline ravivõimlemine. Kortikosteroidid ega kolektoomia ei mõjuta haavandilise koliidi korral anküloseeriva spondüliidi kulgu.

Sakroiliit võib esineda koos anküloseeriva spondüliidiga või ilma ja on sageli sümptomiteta. Asümptoomset sakroiliiti on kirjeldatud sõltuvalt tema avastamiseks kasutatud meetodist keskmiselt 10–20%-l põletikulise soolehaigusega patsientidest (17); sümptomitega sakroiliidile on iseloomulik alaselja valu öösiti ja puhates ning sümptomite vähenemine füüsilisel koormusel. Sümptomid ei korreleeru põletikulise soolehaiguse aktiivsusega, ravi on sümptomaatiline – põletikuvastane ja valuvaigistav ning ravivõimlemine.

Oluline on meeles pidada ka osteoporoosi tekke võimalust põletikulise soolehaiguse korral. Halb toitumus, vähene kaltsiumi tarbimine või malabsorptsioon, D-vitamiini puudus, teatud tsütokiinide liigproduksioon ning kortikosteroidide toime pärsvivad luu moodustumist, samal ajal kui vähenenud füüsiline aktiivsus ja kortikosteroididest tingitud hüperkaltsiuria kiirendavad luukadu.

Nahk

Nahanähud põletikulise soolehaiguse diagnoosimisel esinevad umbes 10%-l haigetest (18), edaspidi võivad haiguse kulus tekkida väga mitmed erinevad nahalesioonid. Kõige levinumaks nahanähuks on nodoosne erüteem (*erythema nodosum*), mida esineb umbes 3–8%-l põletikulise soolehaigusega haigetest, rohkem esineb seda naistel, enamasti on tegemist kas haavandilise koliidi või Crohni koliidi ägenemisega ning sageli kaasub ka perifeerne artriit. Tekivad valulikud, soojad, punetavad, nahast kõrgemad sõlmekesed läbimõõduga 1–5 cm. Tüüpiliselt esinevad need säärtel eespinnal, kuid võivad tekkida ka põlvedele, sääremarjadele, reitele ja kätele. Ravi on eelkõige suunatud põletikulise soolehaiguse kontrolli alla saamisele, enamasti allub nodoosne erüteem glükokortikoidravile,

refraktaarsete juhtude ravis on häid tulemusi saadud infliksimabiga.

Sageduselt teiseks nahalesiooniks on gangrenoosne püodermia (*pyoderma gangrenosum*), mida esineb 1–2%-l põletikulise soolehaigusega haigetel, enam on seda kirjeldatud seoses haavandilise koliidiga, esinemisel koos Crohni tõvega on enamasti tegemist jämesoole haaratusega. Tegemist on kroonilise haavanduva nahahaigusega, mille kulgu ja tüsistused võivad olla raskemad kui põletikuline soolehaigus ise. Nahalesioonid tekivad tüüpiliselt alajäsemete sirutuspiirkondadele, kuid võivad esineda ka mujal. Alul tekib punetav pustul või sõlmeke, mis laieneb kiiresti ning seejärel haavandub, haavandi serv on ebatasane ja lillaka äärisega, keskel nekrootiline kude. Lesioonid võivad olla üks või rohkem, suurus on samuti väga varieeruv, olles 1–30 cm. Andmed põletikulise soolehaiguse aktiivsuse ja gangrenoosse püodermia seoste kohta on vastukäivad, vaatamata sellele soovitatakse ravis keskenduda kaasuvale põletikulisele soolehaigusele. Kortikosteroidravi suu kaudu ja/või lokaalselt on tavaliselt tõhus, viimastel aastatel on häid tulemusi refraktaarsete juhtude ravis saadud infliksimabiga.

Eraldi rühma moodustavad veel Crohni tõvega seotud nahalesioonid – perianaalne haigus, perirektaalsed fistulid ja abstsessid, metastaatiline Crohni tõbi ja suuõõne granulomatoossed lesioonid ning aftoosne stomatiit.

Silmad

Silmahaigusi esineb kuni 10%-l põletikulise soolehaigusega patsientidest (19). Kõige enam esineb episkleriiti, skleriiti ja uveiiti.

Episkleriiti esineb 3–4%-l põletikulise soolehaigusega patsientidest, enamasti tekib see seoses soolehaiguse ägenemisega. Episkleriiti tuleks kahtlustada, kui äkki tekib ühe või mõlema silma punetus ja patsient kaebab ärritust ning põletavat tunnet silmas, silmamuna palpatsioon on valulik või hell. Tegemist on healoomulise haigusega, ravi on oluline kaasuva põletikulise soolehaiguse ravi, lokaalselt võib kasutada kortikosteroide ja külma kompressi.

Skleriit on palju tõsisem silmahaigus kui episkleriit, kuna see võib põhjustada ka nägemiskahjustust. Patsiendid kaebavad sageli tugevat valu silmas, silmamuna palpatsioon on valulik. Kuna skleriidi korral võib tekkida võrkkesta irdumine ja silmanärvi turse, siis on oluline agressiivne ravi kortikosteroidide, NSAID-preparaatide või immuunsuppressantidega, et vältida nägemiskaotuse teket. Skleriidi kahtluse korral on oluline kohene silmaarsti konsultatsioon.

Uveiiti, sageli koos perifeerse artriidi ja nodoosse erüteemiga esineb 1–3%-l põletikulise soolehaigusega haigetest. Uveiit võib tekkida koos põletikulise soolehaiguse ägenemisega, remissiooni perioodil või isegi enne põletikulise soolehaiguse diagnoosimist. Eesmist uveiiti tuleks kahtlustada, kui patsient kaebab valu silmas, nägemine on ähmane ja esineb valguskartus, pupill on müootiline ning pupilli reaktsioon valgusele ei ole normaalne. Vaatlusel on iirise ümber näha punetav rõngas, lõplik diagnoos tehakse pilulambi abil. Uveiidi tagajärjel võivad tekkida sekundaarne katarakt või glaukoom. Ravis kasutatakse pupilli laiendavaid silmatilku, lokaalset ja süsteemset kortikosteroidravi ning immuunsuppressante.

Muud elundid

Lisaks eelkirjeldatud sagedamini esinevatele põletikulise soolehaiguse soolevälistele ilmingutele esineb veel hulk erinevaid sümptomeid ja erinevate elundisüsteemide haiguseid. Paljud neist on seotud soole füsioloogiliste protsesside häirumisega põletikulise soolehaiguse tõttu (nt neerukivitõbi, obstruktiivne uropaatia, süva veeni tromboos, kasvuhäired jt), palju on harva esinevaid soolevälistel ilminguid, mille kohta täpsed epidemioloogilised andmed puuduvad ja mis on sageli publitseeritud üksikute haigusjuhtudena.

Kokkuvõtteks

Haavandilist koliiti ja Crohni tõbe tuleb käsitleda haigustena, mis haaravad peamiselt seedetrakti, kuid võivad anda ka mitmeid erinevaid soolevälistel ilminguid. Sooleväliste haigusnähtude äratundmine, diagnostika ja ravi on sageli väljakutseks mitte ainult gastroenteroloogidele, vaid ka teistele arstidele, kelle juurde patsiendid tulenevalt oma kaebustest võivad sattuda. Edasised uuringud sooleväliste ilmingute patogeneesi kohta on vajalikud, et selgitada põletikulise soolehaiguse tekkemehhanisme üldiselt.

Kirjandus

1. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68:627–35.
2. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:401–12.
3. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, et al. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990;85:711–6.
4. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979;77:914–20.
5. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease: a prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:29–34.
6. Ricart E, Panaccione R, Loftus E, et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:207–14.
7. Mayer L, Janowitz H. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, Shorter RG, eds. *Inflammatory bowel disease*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1988. p. 97–164.
8. Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1989;269:835–40.
9. Senaldi G, Donaldson PT, Magrin S, et al. Activation of complement system in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1989;97:1430–4.
10. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, et al. Neutrophil cytoplasmic antibodies: a link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100:1385–91.
11. Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease. New insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1999;44:1–13.
12. Dew MJ, Thompson H, Allan RN. The spectrum of hepatic dysfunction in inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1979;48:113–35.
13. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:62–72.

14. Cangemi JR, Wiesner RH, Beaver SJ, et al. The effect of proctocolectomy for chronic ulcerative colitis on the natural history of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1989;96:790-4.
15. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors, and survival analysis. *Hepatology* 1989;10:430-6.
16. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387-91.
17. De Vos M. Review article: joint involvement in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:36-42.
18. Tavarella Veloso F. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:50-3.
19. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, et al. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:135-9.

Summary

Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease

Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease can be found in 21% to 40% of affected patients. These complications, which can involve almost any organ system, can be divided into 3 groups. The first affecting the skin, joints, eye and mouth includes preferably patients with colonic disease. In these patients the activity of extraintestinal manifestations often parallels the activity of the underlying luminal disease. The second group comprises extraintestinal manifestations that occur

secondary to complications of the underlying disease, mostly in patients with Crohn's disease. These manifestations include kidney stones, obstructive uropathy, gallstones, or malabsorption. The third group includes all manifestations whose course appears to be unrelated to bowel disease activity and that cannot be placed into either of the first two groups. This review focuses on the most common extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease.