

# Pozajelitowa skórna choroba Leśniowskiego-Crohna (przerzutowa choroba Leśniowskiego-Crohna)

Extraintestinal Crohn's disease (metastatic Crohn's disease)

Michał Rożański

Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeegl Dermatol 2014, 101, 418-422  
DOI: 10.5114/dr.2014.46074

## SŁOWA KLUCZOWE:

pozajelitowa skórna choroba  
Leśniowskiego-Crohna,  
przerzutowa choroba  
Leśniowskiego-Crohna,  
manifestacje skórne  
w nieswoistych zapaleniach jelit,  
ziarniniaki nieserowaciejące.

## KEY WORDS:

extraintestinal Crohn's disease,  
metastatic Crohn's disease, skin  
manifestations of inflammatory  
bowel diseases, noncaseating  
granuloma.

## ADRES DO KORESPONDENCJI:

Michał Rożański  
Klinika Dermatologiczna  
Warszawski Uniwersytet  
Medyczny  
ul. Koszykowa 82 A  
02-008 Warszawa  
tel.: +48 79 142 78 65  
e-mail: [michal\\_rozanski@vp.pl](mailto:michal_rozanski@vp.pl)

## STRESZCZENIE

Choroba Leśniowskiego-Crohna (CD) jest schorzeniem zapalnym dotyczącym każdego odcinka przewodu pokarmowego – od jamy ustnej aż do odbytu. Należy do grupy nieswoistych zapaleń jelit o niewyjaśnionej etiologii. Częstość występowania tej choroby jest większa w krajach rozwiniętych. Zwraca się uwagę na zwiększoną zachorowalność w ostatnim okresie, co zapewne wiąże się z rozwojem gospodarczym i zmianą sposobu żywienia. Poza objawami z przewodu pokarmowego występują również objawy z innych narządów, w tym skóry. Skórne objawy stwierdza się u 14–44% pacjentów z CD. Można je podzielić na swoiste i reaktywne zmiany skórne oraz zmiany skórne w przebiegu zaburzeń odżywiania i wchłaniania. Najczęstsze zmiany swoiste to okołoodbytnicze szczeliny, przetoki i ropnie powstałe przez bezpośrednie szerzenie się choroby z jelit, które stanowią do 68% zmian skórnych w tej chorobie. Do innych, bardzo częstych reaktywnych zmian skórnych należą: rumień guzowaty – obserwowany u około 8% pacjentów z CD, piodermia zgorzelinowa – u około 1–2%, łuszczyca – u około 10%, wtórna uogólniona amyloidoza – u około 6%. Jedną ze swoistych zmian skórnych jest pozajelitowa skórna CD. Jest to jedna z najrzadszych manifestacji skórnych CD, mało poznana i rzadko opisywana. Przyjmuje ona bardzo różny obraz kliniczny (grudki, nacieki, guzki, owrzodzenia) i może pojawić się w różnej lokalizacji. Pozajelitowa skórna CD objawia się nieserowaciejącymi ziarniniakami w skórze i w tkance podskórnej, które nie szerzą się przez ciągłość z przewodu pokarmowego.

## ABSTRACT

Crohn's disease (CD) is an inflammatory bowel disorder that may involve any segment of the gastrointestinal tract from the oral cavity to the anus. CD belongs to the group of nonspecific inflammatory bowel diseases of unknown etiology. Its frequency is higher in well-developed countries. Attention is paid to increasing morbidity recently, which may be due to economic growth and changing habits of nutrition. CD may also involve different organs, including the skin. Skin lesions appear in 14–44% of patients with intestinal CD. We can divide them into 3 groups: specific lesions, reactive lesions associated with CD, and nutritional skin changes. The most frequent specific skin lesions, observed in 68% of patients, are perianal fissures, fistulas, and abscesses, which are due to direct spread of the inflammation from the bowel. The other frequent skin changes are reactive skin lesions such as erythema nodosum (8% of patients), pyoderma gangrenosum (1–2%), psoriasis (10%)

and secondary generalized amyloidosis (6%). Extraintestinal CD is one of the specific skin manifestations. It is very rare, poorly known, infrequently described, can present various morphology (papules, nodules, infiltrations, ulcers), and it can be found in different locations. In histopathology extraintestinal CD appears as noncaseating granulomas of the skin and subcutaneous tissue, which are not spreading directly from the alimentary tract.

## WPROWADZENIE

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's disease* - CD) jest schorzeniem zapalnym, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego - od jamy ustnej aż do odbytu. Zachorowalność jest największa w krajach rozwiniętych Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Średnia zachorowalność w Unii Europejskiej oceniana jest na 5 przypadków na 100 tysięcy mieszkańców rocznie. Chorują głównie osoby w wieku 15-25 lat, przeważnie płci żeńskiej. Generalnie zauważana jest tendencja do wzrostu zapadalności w różnych rejonach świata związana z rozwojem gospodarczym, zmianą sposobu żywienia i poprawą statusu ekonomicznego. Nie można jednak wykluczyć, że jest to tylko zjawisko pozorne, wynikające ze wzrostu rozpoznawalności CD w państwach, których status ekonomiczny i stan ochrony zdrowia się poprawia [1-4]. W Polsce w krajowym Rejestrze Choroby Crohna zarejestrowane są 5963 osoby [5].

Choroba Leśniowskiego-Crohna wraz z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego należą do grupy nieswoistych zapaleń jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie CD uczestniczą czynniki genetyczne - mutacja genu NOD2 (ang. *nucleotide oligomerization domain*), czynniki regulujące aktywność makrofagów w odpowiedzi na lipopolisacharydy bakteryjne, czynniki środowiskowe - głównie flora jelitowa, oraz czynniki immunologiczne - wzmożona aktywność limfocytów T CD4+, a także TNF- $\alpha$  i innych cytokin prozapalnych. Choroba Leśniowskiego-Crohna objawia się bólem brzucha, biegunką, krwistymi stolcami, bólem jamy ustnej i dziąseł, aftami, dysfagią, wymiotami, owrzodzeniami, szczelinami, ropniami i przetokami okołoodbytniczymi. Z objawów nieswoistych występuje osłabienie, gorączka i zmniejszenie masy ciała. W surowicach pacjentów z CD stwierdza się przeciwciała ASCA skierowane przeciwko *Saccharomyces cerevisiae*. W 60% przypadków w obrazie histopatologicznym zmian w przewodzie pokarmowym występują ziarniniaki nabłonkowatokomórkowe bez cech serowacenia, z komórkami olbrzymimi typu Langhansa i limfocytami. Poza objawami z przewodu pokarmowego występują objawy w obrębie innych narządów i układów [1-4]:

- 1) układ kostno-stawowy - osteopenia, osteoporoza, zapalenie dużych stawów, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- 2) wątroba i drogi żółciowe - stłuszczenie wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, rak dróg żółciowych;
- 3) narząd wzroku - zapalenie spojówek, zapalenie tęczówki, zapalenie naczyńki;
- 4) układ naczyniowy - zakrzepica żylna, zatorowość tętnicza;
- 5) skóra i błony śluzowe.

## ZMIANY SKÓRNO-ŚLUZÓWKOWE

Zmiany skórne stwierdza się u 14-44% pacjentów z CD. Najczęściej zmiany te występują po pojawieniu się objawów z przewodu pokarmowego. Można je podzielić na trzy grupy:

- 1) swoiste zmiany skórne (ziarniniakowe) - okołoodbytnicze zmiany skórne szerzące się przez ciągłość z przewodu pokarmowego, zmiany w jamie ustnej oraz pozajelitowa skórna (przerzutowa) CD;
- 2) reaktywne zmiany skórne związane z CD - rumień guzowaty, piodermia zgorzelinowa, łuszczyca, wtórna amyloidoza, guzkowe zapalenie tętnic, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń (plamica hiperergiczna), *epidermolysis bullosa acquisita*, zespół Sweeta, toczeń rumieniowaty układowy, sarkoidoza;
- 3) zmiany skórne z powodu zaburzeń odżywiania i wchłaniania - *acrodermatitis enteropathica* (niedobór cynku), pelagra (niedobór niacyny), zaburzenia wzrostu włosów i paznokci (niedobór biotyny) [1].

Niektórzy autorzy proponują zmieniony podział i dodają takie grupy, jak: zmiany skórne towarzyszące (bielactwo, krostkowica dłoni i stóp, palce pałeczkowate, rumień dłoni), zmiany skórne związane z leczeniem (dermatozy neutrofilowe, nadwrażliwość na leki, toksyczna nekroliza naskórka) oraz choroby powstałe w przebiegu zaburzeń układu odpornościowego (łuszczyca, toczeń rumieniowaty układowy). Wymienione choroby występują częściej u pacjentów z CD w porównaniu z populacją ogólną [3].

Do najczęstszych swoistych zmian skórnych zalicza się okołoodbytnicze szczeliny, przetoki i ropnie powstałe przez bezpośrednie szerzenie się choroby z jelit, które stanowią do 68% zmian skórnych w tej chorobie. Często są to pierwsze objawy CD. Swoiste zmiany w jamie ustnej, takie jak podłużne owrzodzenia, zmiany naciekowe warg i obrzęki policzków, szacuje się na 0–9% w zależności od przyjętych kryteriów diagnostycznych i piśmiennictwa. Do swoistych zmiany w jamie w jamie ustnej należą również pseudopolipy śluzówki jamy ustnej (wzór kocich łbów), przerost dziąseł, *orofacial granulomatosis*. Swoiste zmiany w jamie ustnej trzeba różnicować ze zmianami, które nie są swoiste dla CD, ale występują w około 20% przypadków tej choroby (zapalenie jamy ustnej i afty). Głównym sposobem różnicowania tych schorzeń jest badanie histopatologiczne, którego wynik w przypadku zmian swoistych jest podobny jak w przypadku zmian mikroskopowych w jelitach – nieserowaciejące ziarniniaki. Rumień guzowaty obserwuje się u około 8% pacjentów z CD, piodermię zgorzelinową u około 1–2%, łuszczycę u około 10%, a wtórną uogólnioną amyloidozę u około 6% [1–3].

#### POZAJELITOWA SKÓRNA CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA (PRZERZUTOWA CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA)

Pozajelitowa skórna CD jest schorzeniem skóry, w którym występują nieserowaciejące ziarniniaki niemające ciągłości z przewodem pokarmowym, a zmiany pojawiają się u pacjentów z CD. Jest to najrzadsza dermatologiczna manifestacja CD, opisana po raz pierwszy przez Parksa w 1965 roku.

U dorosłych pozajelitowa skórna CD zazwyczaj występuje w wieku 29–39 lat, podobnie często u kobiet i mężczyzn. Większość pacjentów w czasie wystąpienia zmian skórnych ma już zdiagnozowaną chorobę jelit. U 1/3 pacjentów w czasie rozpoznania pozajelitowej skórnej CD występowały objawy z przewodu pokarmowego, natomiast u 1/5 nie było jeszcze zdiagnozowanej choroby jelit i nie stwierdzono objawów z przewodu pokarmowego. W tej ostatniej grupie objawy jelitowe pojawiały się w okresie od 2 miesięcy do 4 lat po manifestacji skórnej.

Zmiany skórne najczęściej mają postać owrzodzeń, rumieniowych grudek i tarczek, krostek na podłożu rumieniowym, rzadziej guzków i zmian naciekowo-obrzękowych, a ich lokalizacja może być różna. Najczęściej opisywano zmiany na kończynach dolnych, w okolicach wyprzeniowych, na tułowiu, brzuchu, w okolicy narządów płciowych, rzadziej na kończynach górnych i twarzy. Zmiany na narządach płciowych częściej przybierały postać owrzodzeń, szczelin, obrzęku i rumienia. Choroba może występować

jako zmiana pojedyncza lub może pojawiać się w wielu okolicach. Zmiany zazwyczaj są niebolesne bądź bolesne tylko podczas palpacji.

W populacji dziecięcej pozajelitowa CD pojawia się w wieku 10–14 lat. Połowa pacjentów ze zmianami skórnymi ma już rozpoznaną chorobę i połowa w czasie wystąpienia zmian skórnych ma objawy jelitowe. U pacjentów, u których nie występowały objawy z przewodu pokarmowego i którzy nie mieli rozpoznanej CD, objawy jelitowe pojawiły się po 9 miesiącach do 14 lat od wystąpienia pierwszych zmian skórnych. Narządy płciowe były najczęstszym miejscem występowania pozajelitowej skórnej CD w populacji dziecięcej. Zwykle był to obrzęk z rumieniem lub bez rumienia zlokalizowany na wargach sromowych, prąciu lub mosznie, ale opisywano również owrzodzenia.

U pacjentów ze skórną pozajelitową CD zmiany zapalne jelit występowały częściej w okrężnicy niż w odcinku krętniczo-kątnicznym. Autorzy prac nie stwierdzili powiązania aktywności skórnej pozajelitowej CD z aktywnością CD w przewodzie pokarmowym [1–3, 6–12].

#### OBRAZ HISTOPATOLOGICZNY

W badaniu mikroskopowym w pozajelitowej skórnej CD występują jałowe, nieserowaciejące ziarniniaki zapalne zlokalizowane w warstwie brodawkowej i w warstwie siateczkowej skóry, czasami mogą one być obecne w tkance podskórnej. Ziarniniaki składają się z komórek Langhansa, nabłonkowatych histiocytów, limfocytów i komórek plazmatycznych. Może się również pojawiać ziarniniakowy naciek zapalny wokół naczyń skóry. Rzadko opisywano nekrobiozę i eozynofile.

W obrazie histopatologicznym pierwotnej śluzówkowej CD i pozajelitowej skórnej CD stwierdza się różnice. Nacieki limfoplazmatyczne w pierwotnej CD są heterogenne i dobrze ograniczone oraz występują niewielkie skupiska limfocytów, natomiast nacieki w pozajelitowej skórnej CD są rozproszone. W pierwotnej CD nacieki neutrofilowe tworzące ropnie są często spotykane w świetle albo w nabłonku, natomiast w pozajelitowej skórnej CD neutrofile obserwuje się rzadko. Ziarniniaki w pierwotnej CD są mniej liczne oraz nie lokalizują się okołonaczyniowo. Nie stwierdza się różnic w badaniu histopatologicznym zmian skórnych szerzących się przez ciągłość z przewodu pokarmowego w pierwotnej CD i zmian w pozajelitowej skórnej CD [1–3, 6, 7, 11, 12].

#### PATOGENEZA

W patogenezie CD odgrywa rolę kilka czynników, takich jak predyspozycja genetyczna, ekspozycja na

czynniki środowiskowe, zaburzenie bariery nabłonkowej w jelitach i nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna na bakterie patogenne i bakterie komensalne w jelitach, natomiast mechanizm powstawania pozajelitowej skórnej CD nie jest znany. Sugerowano rolę opóźnionej reakcji nadwrażliwości związanej z komórkami Th1 w odpowiedzi na antygeny krążące we krwi i odkładające się w skórze, co nie zostało potwierdzone eksperymentalnie. Crowson i wsp. potwierdzili rolę antygenów bakteryjnych w zmianach jelitowych, ale nie w zmianach skórnych [13]. Opisywane okołonaczyniowe ziarniniaki w zmianach skórnych sugerują pierwotne uszkodzenie naczyń, co można wiązać z wykrywaniem krążącymi kompleksami immunologicznymi w surowicach pacjentów z CD, jednak z powodu niepełnej wiedzy na temat patogenyzy CD i rzadkiego występowania pozajelitowej skórnej CD mechanizm jej powstania pozostaje na razie w fazie hipotez [1-3].

## DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Diagnostyka różnicowa pozajelitowej skórnej CD obejmuje inne choroby skóry, w których występują ziarniniaki, takie jak: sarkoidoza, *granuloma annulare*, *annular elastolytic giant cell granuloma*, reakcja na ciało obce, *necrobiosis lipoidica*, guzki reumatoidalne, zespół Melkerssona-Rosenthala, *orofacial granuloma* czy trądzik różowaty. Diagnostyka różnicowa powinna również obejmować infekcyjne choroby ziarniniakowe, takie jak: gruźlica, inne mykobakteriozy, grzybicę głęboką, trąd i kiła późna.

Inną chorobą często wymagającą różnicowania z CD jest *hidradenitis suppurativa*, w którym w badaniu histopatologicznym występują nacieki z granulocytów i stan zapalny mieszków włosowych z formowaniem ropni oraz czopy keratynowe w ujściach mieszków i pęknięcia mieszków. Niestety w *hidradenitis suppurativa* spotyka się także liczne ziarniniaki typu ciała obcego, co w wielu przypadkach może być powodem trudności diagnostycznych [1-3].

## LECZENIE

Pozajelitowa skórna CD występuje rzadko, dlatego niewiele jest prac na temat terapii tej choroby. Podejmowano z różnym skutkiem próby stosowania rozmaitych metod leczenia. Podawano glikokortykosteroidy miejscowo i ogólnie, antybiotyki, metronidazol, sulfasalazynę, azatioprynę, metotreksat, 6-merkaptopurynę, infliksymab, adalimumab, stosowano też leczenie operacyjne [1-3, 6, 8], jednak żadna z wymienionych terapii nie była w pełni skuteczna.

Glikokortykosteroidy są terapią pierwszego rzutu, mogą być stosowane doustnie, miejscowo w postaci maści i iniekcji doogniskowych. Jeżeli zmiany

skórne są pojedyncze, można zastosować leczenie miejscowymi glikokortykosteroidami o wysokiej sile działania lub triamcynolem o stężeniu 10 mg/ml w iniekcji do zmiany, powtarzanej co 4 tygodnie. Opisywano również poprawę zmian skórnych po miejscowej aplikacji takrolimusu, co umożliwia leczenie pojedynczych zmian zlokalizowanych na twarzy. W przypadku oporności na terapię miejscową lub w przypadku zmian rozsianych zaleca się podawanie prednizonu w dawce początkowej 30 mg/dobę i stopniowe jej zmniejszanie w ciągu 2-3 miesięcy oraz utrzymanie najmniejszej dawki powodującej remisję. Leczenie metronidazolem znalazło również zastosowanie w terapii pozajelitowej skórnej CD [1-5]. Opisywano przypadki odpowiedzi na ten lek pomimo oporności na glikokortykosteroidy. Dawki metronidazolu wynosiły 800-1500 mg/dobę, a rekomendowany czas leczenia, zanim podejmie się decyzję o braku skuteczności leku, to 4 miesiące. Należy zawsze pamiętać o czuciowej neuropatii obwodowej, która może się pojawiać nawet u 50% pacjentów leczonych metronidazolem dłużej niż 6 miesięcy; neuropatia jest odwracalna po odstawieniu leku.

Zaleca się również leki immunosupresyjne i terapie łączone z glikokortykosteroidami (w przypadku oporności): azatiopryna w dawce 2-2,5 mg/kg m.c./dobę, metotreksat *i.m.* w dawce 25 mg/tydzień, leczenie podtrzymujące w dawce 15 mg/tydzień, cyklosporyna w dawce 3-5 mg/kg m.c./dobę, mykofenolan mofetylu. Terapie lekami immunosupresyjnymi trwają kilka miesięcy. W przypadkach opornych na terapię łączone stwierdzano ustępowanie zmian skórnych po zastosowaniu leków biologicznych - inhibitory TNF- $\alpha$  (infliksymab i adalimumab). Opisywano również skuteczne leczenie talidomidem (w dawce 300 mg/dobę), wycięcie chirurgiczne (szczególnie odporne zmiany w okolicy narządów płciowych) i terapię tlenem hiperbarycznym w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia [1-4, 6, 8].

## PODSUMOWANIE

Główną cechą różnicującą pozajelitową skórą CD jest obecność ziarniniakowych zmian skórnych oddzielonych od przewodu pokarmowego przez niezmienną skórę. Różnorodny obraz kliniczny choroby wymaga różnicowania z wieloma schorzeniami dermatologicznymi i dlatego każda nietypowa zmiana skórna u pacjentów z jelitową CD powinna być poddana badaniu histopatologicznemu w celu poszukiwania typowych dla CD cech mikroskopowych.

## Piśmiennictwo

1. Eames T., Landthaler M., Karrer S.: Crohn's disease: an important differential diagnosis of granulomatous skin diseases. *Eur J Dermatol* 2009, 19, 360-364.

2. **Siroy A., Wasman J.:** Metastatic Crohn disease: a rare cutaneous entity. *Arch Pathol Lab Med* 2012, 136, 329-332.
3. **Kurtzman D.J., Jones T., Lian F., Peng L.S.:** Metastatic Crohn's disease: a review and approach to therapy. *J Am Acad Dermatol* 2014, 71, 804-813.
4. **Witold B.:** Choroba Leśniowskiego-Crohna. [w:] *Choroby wewnętrzne*. A. Szczeklik (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków, 2006, 822-826.
5. **Rejestr choroby Leśniowskiego-Crohna:** www.choroba-crohna.pl [dostęp 2014-04-14].
6. **Sackett D.D., Meshekow J.S., Figueroa T.E., Napoli J.A.:** Isolated penile lymphedema in an adolescent male: a case of metastatic Crohn's disease. *J Pediatric Urol* 2012, 8, 55-58.
7. **Chuah J.H., Kim D.S., Allen C., Hollis L.:** Metastatic Crohn's disease of the ear. *Int J Otolaryngol* 2009, ID 871567, 3.
8. **Hogan N., Byrnes V., Hussey A., Joyce M.:** Surgical management of gluteal metastatic cutaneous Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2012, 6, 617-620.
9. **Umstatted L., Rapini L., Rapini R.R.:** Dermatologic manifestations of colonic disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2008, 25, 66-73.
10. **Albuquerque A., Magro F., Rodrigues S., Lopes J., Lopes S., Dias J.M. i inni:** Metastatic cutaneous Crohn's disease of the face: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011, 23, 954-956.
11. **Keiler S., Tyson P., Tamburro J.:** Metastatic cutaneous Crohn's disease in children: case report and review of the literature. *Pediatric Dermatol* 2009, 5, 604-609.
12. **Burns A.M., Walsh N., Green P.J.:** Granulomatous vasculitis in Crohn's disease: a clinicopathologic correlate of two unusual cases. *J Cutan Pathol* 2010, 37, 1077-1083.
13. **Crowson A.N., Nuovo G.J., Mihm M.C., Magro C.:** Cutaneous manifestations of Crohn's disease, its spectrum and its pathogenesis: intracellular consensus bacterial 16S rRNA is associated with the gastrointestinal but not the cutaneous manifestations of Crohn's disease. *Hum Pathol* 2003, 34, 1185-1277.

**Otrzymano:** 13 IV 2014 r.

**Zaakceptowano:** 21 VIII 2014 r.