

Aneta Kacprzak, Monika Szturmowicz, Jan Kuś

I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

## Zajęcie układu oddechowego w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit

Praca nie była finansowana

**Tłumaczenie artykułu, należy cytować wersję oryginalną:** Kacprzak A, Szturmowicz M, Kuś J. Respiratory system involvement in inflammatory bowel diseases. *Adv. Respir. Med.* 2017; 85: 161–168. doi: 10.5603/ARM.2017.0028

### Streszczenie

Nieswoiste zapalenia jelit to choroby systemowe z możliwością manifestacji w praktycznie każdej lokalizacji. Zagadnienie zajęcia układu oddechowego jest bardzo ważne z klinicznego punktu widzenia. W artykule próbujemy usystematyzować dotychczasową wiedzę na ten temat.

**Słowa kluczowe:** nieswoiste zapalenia jelit, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroby płuc, choroby dróg oddechowych

### Wstęp

Nieswoiste zapalenia jelit (IBD, *inflammatory bowel disease*) są przewlekłymi chorobami zapalnymi przewodu pokarmowego przebiegającymi z okresami zaostrzeń i remisji. Obejmują one wrzodziejące zapalenie jelita grubego (UC, *ulcerative colitis*), chorobę Leśniowskiego-Crohna (CD, *Crohn's disease*) oraz nieokreślone zapalenie okrężnicy [1]. Zapadalność na IBD w Europie wynosi 35/100 tys./rok i i stale wzrasta. Szacuje się, że około 0,3% populacji europejskiej cierpi na jedną z postaci tej choroby [1]. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest częstsze niż CD [1]. Patogeneza IBD pozostaje niewyjaśniona. Dotychczasowe badania wskazują na udział czynników genetycznych, zaburzeń w układzie immunologicznym oraz czynników środowiskowych [2]. U 15–20% pacjentów z UC oraz 20–40% pacjentów z CD występują tak zwane pozajelitowe objawy choroby [3–7]. Najczęstsza lokalizacja to: stawy centralne i obwodowe, skóra, oczy, wątroba

i drogi żółciowe [3–7]. Rolę w patogenezie zajęcia tych narządów przypisuje się przeciwciałom przeciwko antygenowi nabłonka jelita grubego, który jest wspólny dla tych narządów [8]. Dane na zajęcie innych organów są słabsze, jednak wydaje się, że praktycznie każdy organ może być włączony w proces chorobowy. Zajęcie dróg oddechowych występuje sporadycznie, lecz wzbudza duże zainteresowanie.

### Patomechanizmy interakcji: przewód pokarmowy–układ oddechowy w IBD

Choroby układu oddechowego u osób chorych na IBD mogą być:

- 1) wynikiem przypadkowego współistnienia obu chorób,
- 2) pozajelitowymi manifestacjami IBD,
- 3) powikłaniem miejscowym IBD: przetoki jelitowo-oskrzelowe i przetykowo-płucne,
- 4) powikłaniem leczenia immunosupresyjnego: infekcje, toksyczność stosowanych leków,

**Adres do korespondencji:** Aneta Kacprzak, I Klinika Chorób Płuc IGiChP, Płocka 26, 01–138 Warszawa, e-mail: ankac2000@yahoo.com

Wpłynęło do Redakcji: 2.01.2017 r.

Copyright © 2017 PTChP

5) konsekwencją stanu nadkrzepliwości: zatowarość płucna.

Hipoteza, że układ oddechowy jest jedną z lokalizacji pozajelitowych manifestacji IBD, opiera się na obserwacjach klinicznych i przesłankach teoretycznych. Przewód pokarmowy i układ oddechowy mają wspólne pochodzenie embrionalne z prajelita i posiadają podobną budowę [9]. Szczególne znaczenie ma podobna struktura błony śluzowej i obecność tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową. Uważa się, że kluczową rolę w powstawaniu stanu zapalnego w obrębie układu oddechowego w przebiegu IBD odgrywają: a) migracja pobudzonych limfocytów z przewodu pokarmowego do układu oddechowego, co prowadzi do 'przeniesienia' procesu zapalnego z jednego regionu w drugi, b) obecność antygenów takich jak bakterie, enzymy trawienne, czy cząstki pokarmowe, które dostają się do krwioobiegu na skutek upośledzenia bariery jelitowej w IBD, c) obecność krążących przeciwciał i kompleksów odpornościowych, które mogą reagować krzyżowo w różnych miejscach w ciele człowieka [2, 10].

### **Epidemiologia**

Nie ma opracowania epidemiologicznego dokumentującego ponad wszelką wątpliwość związek między IBD a patologią układu oddechowego. Z jednej strony duże oryginalne badania na temat pozajelitowych manifestacji w zapaleniach jelit nie wymieniają patologii w zakresie układu oddechowego lub podają występowanie współtowarzyszącej choroby układu oddechowego w bardzo małym odsetku przypadków [3–6, 11, 12]. Z drugiej strony bogate piśmiennictwo, głównie opisy przypadków i badania w niewielkich grupach pacjentów, sugerują, że choroby układu oddechowego mogą być jedną z lokalizacji pozajelitowych manifestacji IBD. Pierwsze publikacje na ten temat pojawiły się II połowie XX wieku [13, 14], od tego czasu opisano setki takich przypadków [15–18]. Uważa się, że komunikacja jelita-płuca jest dwukierunkowa, dlatego w literaturze można znaleźć dwa rodzaje podejścia do tego tematu. Jeden skupia się na występowaniu chorób dróg oddechowych u osób chorych na IBD, natomiast drugi na występowaniu IBD u pacjentów cierpiących na dolegliwości ze strony układu oddechowego.

Jedną z najbardziej godnych uwagi, z punktu widzenia epidemiologii, wydaje się analiza retrospektywna przeprowadzona przez Raja i wsp. [19]. Wśród 2192 pacjentów z chorobami

oskrzeli leczących się w jednej poradni pulmonologicznej badacze zidentyfikowali 37 (1,7%) osób z histologicznie potwierdzoną diagnozą IBD. Dziewięciu (24%) z nich chorowało jednocześnie na astmę oskrzelową, kolejnych 9 (24%) na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), 8 (22%) miało izolowany nieproduktywny kaszel, 7 (19%) rozstrzenie oskrzeli, 4 (10%) przewlekłe zapalenie oskrzeli. Okazało się, że częstość IBD wśród chorych z chorobami oskrzeli, z wyjątkiem astmy oskrzelowej, była wyższa niż oczekiwana w populacji ogólnej w tym rejonie — iloraz szans (OR, *odds ratio*) wystąpienia choroby oskrzeli dla IBD wynosił ogółem 4,26, dla CD 5,96, dla UC 4,21. Związek był szczególnie silny z chorobami oskrzeli przebiegającymi z produktywnym kaszlem. Istnieją jednak badania podające przeciwstawne wyniki na temat współzależności pomiędzy IBD a astmą. Opierając się na danych administracyjnych pochodzących z medycznych baz danych, wykazują one częstsze występowanie astmy zarówno u osób chorych na UC, jak i CD [7], lub częstsze występowanie UC i CD w grupie osób chorych na astmę [7, 20, 21], w porównaniu z grupami kontrolnymi. Bernstein i wsp. [7] odkryli, że ryzyko zachorowania na astmę wśród osób chorych na UC było większe o 50–70%, a wśród chorych na CD o 30–40% niż w grupie kontrolnej. Te same dane, ale rozpatrywane z innego punktu widzenia, wykazały, że także ryzyko zachorowania na IBD wśród osób chorych na astmę jest wyższe niż w grupie kontrolnej: wskaźnik chorobowości dla UC wynosił 1,56, zaś dla CD — 1,38. Brassard i wsp. [20] stwierdzili, że zapadalność na CD wśród osób chorych na astmę była o 27% większa niż w populacji ogólnej, natomiast zapadalność na UC nie różniła się w znaczny sposób od wyniku dla populacji ogólnej. Choroba Leśniowskiego-Crohna występowała także znacznie częściej, o 55%, wśród osób chorych na POChP niż w grupie kontrolnej. Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy astmą a IBD był również sugerowany przez Hemminkiego i wsp. [21]. Innym badaniem, którego wynik wykazał znacznie częstsze występowanie objawów ze strony układu oddechowego u osób chorych na IBD, była praca opublikowana przez Birringa i wsp. [22]. Porównali oni 64 pacjentów chorych na IBD ze 124 zdrowymi osobami. Ilorazy szans dla duszności, odkrztuszania płwociny i kaszlu wynosił odpowiednio 3,4, 2,5 i 1,8. Świszczący oddech i nocny kaszel występowały równie często w grupie chorych i w grupie kontrolnej. Pacjenci z CD zgłaszali objawy 1,4–3 razy częściej niż pacjenci z UC. W wielu podobnych badaniach

wykazano, że objawy chorobowe ze strony układu oddechowego zgłasza 26–48% chorych z IBD, i w tej grupie chorych są one częstsze niż w grupach kontrolnych [23–27].

Donoszono również o różnorodnych nieprawidłowościach w badaniu czynnościowym układu oddechowego (PFT, *pulmonary function tests*). Nawet do 58% chorych na IBD może mieć co najmniej jeden nieprawidłowy parametr [23–28]. Najczęściej powtarzającym się znaleziskiem jest obniżenie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO, *diffusion lung capacity for carbon monoxide*) [23–28]. W jednym z badań grupa chorych z zapaleniem jelit miała istotnie niższą średnią wartość DLCO i istotnie wyższą średnią wartość stosunku objętości zalegającej (RV, *residual volume*) do całkowitej pojemności płuc (TLC, *total lung capacity*) niż grupa kontrolna [23]. W innym badaniu, średnie wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>, *forced expiratory volume in 1 second*), FEV<sub>1</sub>/FVC (*forced vital capacity*, natężona pojemność życiowa), maksymalnego przepływu środkowowydechowego (MMEF, *maximum mid-expiratory flow*), DLCO i współczynnika dyfuzji (K<sub>co</sub>, *carbon monoxide transfer coefficient*) były niższe w grupie pacjentów niż osób zdrowych [26]. W badaniach czynnościowych ujawniano nieprawidłowości nawet u osób chorych na IBD, które nigdy nie paliły papierosów, w przeszłości nie chorowały na schorzenia dróg oddechowych, i które miały prawidłowy wynik badania RTG klatki piersiowej [28]. Nadreaktywność oskrzeli w próbach prowokacyjnych z metacholiną stwierdzano u 17–71% chorych na IBD — istotnie częściej niż w grupach kontrolnych [29–31].

Nieprawidłowości w badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high-resolution computed tomography*) płuc można stwierdzić u nawet 64% chorych na IBD, mimo braku objawów klinicznych ze strony układu oddechowego. Najczęściej są to zgrubienia okołooskrzelowe, rozstrzenie oskrzeli, objawy pułapki powietrznej, zagęszczenia siateczkowate, zacienienia o typie matowej szyby, rozedma, zmiany guzkowe/guzowe, limfadenopatia śródpiersia, zagęszczenia miąższowe, rzadko zmiany opłucnowe [24, 26, 27, 32].

Analizowano także płwocinę i płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL, *bronchoalveolar lavage*) chorych na IBD. Mohamed-Hussein i wsp. [25] stwierdzili istotnie większy średni odsetek limfocytów i eozynofili w płwocinie indukowanej w grupie chorych na UC niż zdrowych osobników. Inne zespo-

ły badawcze donosiły o zwiększonym odsetku eozynofili, ale nie limfocytów, w płwocinie indukowanej u chorych na UC [33] i chorych na CD [34]. Z kolei Fireman i wsp. [35] stwierdzili znacznie większą liczbę limfocytów w płwocinie indukowanej u osób chorych na CD, niepalących i niemających objawów z dróg oddechowych niż u osób z grupy kontrolnej; u 65% pacjentów wskaźnik limfocytów CD4/CD8 był wyższy niż 2,5. Bonniere i wsp. [36] porównali płyn pozyskany z BAL 22 pacjentów z CD, bez objawów ze strony układu oddechowego i z prawidłowym RTG klatki piersiowej, z płynem BAL 25 zdrowych ochotników. Całkowita liczba komórek w płynie BAL była identyczna, natomiast chorzy mieli wyraźnie wyższy odsetek limfocytów w rozmazie niż zdrowi. U 54% pacjentów odsetek limfocytów w płynie BAL był wyższy niż 18%. Nie wykazano zależności pomiędzy nieprawidłowościami płynu BAL a aktywnością choroby jelit, jej obecnością w innych miejscach organizmu lub wynikami PFT. Karadag i wsp. [32] zbadali płyn BAL u 10 chorych na UC, bez dolegliwości ze strony układu oddechowego i z prawidłowym wynikiem RTG kłp. Zaburzenia różnego typu stwierdzono u 50% chorych. U wszystkich osób z nieprawidłowym płynem BAL odsetek limfocytów przekraczał 15%. U wszystkich 10 pacjentów wykonano przezoskrzelową biopsję płuca, która w 2 przypadkach wykazała prawidłową histologię, zaś w pozostałych kumulację limfocytów w przegrodach międzypęcherzykowych i śródmiąższowe włóknienie.

Innym narzędziem stosowanym w badaniach nad utajonym zajęciem dróg oddechowych w przebiegu IBD był pomiar wydychanego tlenu azotu (eNO, *exhaled nitric oxide*). Parametr ten jest markerem stanu zapalnego dróg oddechowych. Co najmniej trzech niezależnych badaczy stwierdziło zwiększoną zawartość eNO u chorych na IBD w porównaniu z grupami kontrolnymi [37–39].

Kilka razy próbowano ocenić przepuszczalność komórek nabłonka pęcherzyków płucnych u osób chorych na IBD, niepalących papierosów i bez objawów ze strony układu oddechowego, za pomocą scyntygrafii wentylacyjnej z użyciem znakowanego technetem kwasu dietylenotriaminopentaoctowego (Tc-99m DTPA, *technetium--99m diethylene triamine penta acetic acid*). Podwyższony wskaźnik klirensu DTPA wskazuje na stan zapalny płuc o dowolnej przyczynie. Dwa z trzech opublikowanych badań z wykorzystaniem tej metody wykazały zwiększoną przepuszczalność bariery pęcherzykowo-włośniczkowej u chorych na IBD w porównaniu

z osobami zdrowymi [40, 41]. W trzecim badaniu nie zaobserwowano natomiast nieprawidłowości w zakresie przepuszczalności nabłonka pęcherzykowego u chorych na IBD [42].

### **Lokalizacja patologii w układzie oddechowym**

#### **Choroby dróg oddechowych — krtań, tchawica, oskrzela i oskrzeliki**

Istnieją doniesienia o związkach IBD z chorobami dróg oddechowych w całym ich przebiegu, jednak najczęstszą lokalizacją były oskrzela duże i średnie — 39–50% opublikowanych przypadków [16, 18, 43]. W 66% przypadków zajęcia oskrzeli rozpoznaje się rozstrzenie oskrzeli [16]. W przebiegu IBD może być ono masywniejsze i rozwijać się gwałtowniej niż rozstrzenie oskrzeli o innej etiologii. Drugą co do częstości patologią jest przewlekłe zapalenie oskrzeli [15, 16, 18]. Dominującym objawem rozstrzeni i przewlekłego zapalenia oskrzeli jest kaszel z obfitym wykrztuszaniem [14, 43–45]. Pomimo ropnego charakteru płwociny posiewy są zwykle negatywne [14]. W płynie BAL u takich pacjentów zwykle zwiększony jest odsetek neutrofilii, a wynik badania histopatologicznego wycinków błony śluzowej oskrzeli pokazuje obfity naciek z limfocytów i komórek plazmatycznych [43]. Rozstrzenie i przewlekłe zapalenie oskrzeli wydają się pojawiać częściej w przebiegu UC niż w CD [16, 18, 43]. Niektórzy autorzy twierdzili, że przewlekłe zapalenie oskrzeli związane z IBD dobrze reagowało na wziewne glikokortykosteroidy [43, 46].

Inną, rzadką formą zajęcia dróg oddechowych w przebiegu IBD są ich zwężenia, które mogą się umiejscawiać na dowolnym poziomie od krtani do oskrzeli segmentalnych [16, 43, 47–49]. Prezentacja kliniczna w takich przypadkach obejmuje duszność, gorączkę, wykrztuszanie, stridor i/lub świsty [16, 43, 47–49]. Wewnątrz dróg oddechowych stwierdza się struktury poplipowate lub guzowate i/lub nacieki okrężne zwężające ich światło. Twory te są kruche i łatwo krwawią [16, 43, 47–49]. W badaniu histopatologicznym stwierdza się ziarninę i mieszany naciek zapalny, w którym dominują limfocyty i komórki plazmatyczne [43, 47–49]. Zwężenia mogą być bardzo duże. W leczeniu stosuje się głównie leki mające opanować chorobę podstawową, tj. glikokortykosteroidy i aminosalicylany. W niektórych przypadkach konieczne jest poszerzenie mechaniczne lub ablacja laserowa [16, 43, 47–49].

Choroby oskrzelików występują w powiązaniu z IBD znacznie rzadziej — stanowią 3–10% wszystkich manifestacji IBD w obrębie układu

oddechowego [18]. Jednocześnie, przypuszcza się, że subkliniczne zajęcie drobnych dróg oddechowych oceniane na podstawie HRCT i PFT jest częstsze [24, 27, 30, 32, 50]. Objawami zapalenia oskrzelików są: kaszel suchy lub produktywny, postępująca duszność, świsty w badaniu osłuchowym. Zmiany w płucach widoczne w badaniach obrazowych obejmują: pułapkę powietrzną, zagęszczenia typu pączkującego drzewa, zacieńnienia typu matowej szyby, perfuzję mozaikową, guzki wewnątrzrazikowe [16, 18, 43]. Stwierdza się różne histologiczne typy zapaleń oskrzelików: od niespecyficznego włókniejącego i zwężającego przewlekłego zapalenia oskrzelików, przez zapalenie oskrzelików z naciekami komórek jednojądrowych i nieserowaciejącymi ziarniniakami z komórek nabłonkowatych i olbrzymich, do klasycznego zarostowego zapalenia oskrzelików i przewlekłego rozlanego zapalenia oskrzelików (*panbronchiolitis*) [12, 18, 32, 43]. Odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami jest różna [18, 43].

#### **Choroby mięszu płucnego**

U chorych na IBD pojawiają się choroby mięszu płucnego o szerokim spektrum: zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapalenie płuc — najczęstsze, eozynofilowe zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc z tworzeniem się nieserowaciejących ziarniniaków, niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc, złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc, włóknienie płuc, zmiany guzkowe i guzowate [12, 15–18, 43, 51]. Dominujące objawy to duszność wysiłkowa, kaszel suchy lub produktywny, gorączka, ból opłucnowy. Badaniem osłuchowym nad polami płucnymi stwierdza się trzeszczenia, rzężenia, rzadziej świsty. Nierzadko rozwija się niewydolność oddychania, może dojść do konieczności intubacji i sztucznej wentylacji. W badaniach radiologicznych uwidaczniają się różnorodne obustronne zmiany. W badaniach czynnościowych układu oddechowego stwierdza się obniżenie TLC i DLCO. Podstawą leczenia są glikokortykosteroidy stosowane systemowo. Rokowanie zazwyczaj jest dobre, choć są również doniesienia o zgonach [12, 15–18, 43].

Szczególne zainteresowanie wzbudza współistnienie IBD z sarkoidozą. Black i wsp. [16] znaleźli 53 takie przypadki opublikowane w literaturze do 2007 roku. Gdyby więc sarkoidozę traktowano jako pozajelitową manifestację IBD, byłaby to najczęstsza forma zajęcia płuc w przebiegu IBD. Opisano sarkoidozę towarzyszącą zarówno UC, jak i CD. Więcej zainteresowania

wzbudza sarkoidoza w kontekście CD, ze względu na podobieństwa między tymi chorobami: obecność nieserowaciejących ziarniaków z komórek nabłonkowatych, dominacja limfocytów pomocnicze typu 1, oddziaływanie czynników genetycznych i środowiskowych w patomechanizmach chorób. Diagnostyka różnicowa między sarkoidozą jelit a CD jest bardzo trudna. Proces zapalny w UC ma odmienną charakterystykę — główną rolę odgrywają limfocyty pomocnicze typu 2, a naciek zapalny ma charakter mieszany z udziałem granulocytów tworzących ropnie w kryptach jelit. Tymczasem, w 2009 roku brytyjscy badacze wykazali, że wśród chorych na sarkoidozę istotnie częściej niż w populacji ogólnej występuje UC, a nie CD [52]. Ciekawe, że aktywność surowiczego enzymu konwertującego angiotensynę (sACE, *serum angiotensin converting enzyme*) u chorych na IBD jest niższa lub taka sama jak u osób zdrowych [36, 53, 54]. W badaniu zawężonym do chorych z aktywnymi CD i UC stwierdzono, że aktywność sACE u chorych na UC była istotnie wyższa niż u chorych na CD i w grupie kontrolnej, aczkolwiek pozostawała istotnie niższa niż u chorych z ostrą sarkoidozą [55].

Choroby płuc u chorych na UC mogą się radiologicznie prezentować jako guz lub, częściej, guzy [43, 56–61]. Nierzadko w obrębie tych zmian stwierdza się rozpad. Weryfikacja histopatologiczna ujawnia: guzy nekrobiotyczne (jałowe agregaty neutrofilów zawierające obszary martwicy) — najczęściej, organizujące się zapalenie płuc, nieserowaciejące ziarniniaki, heterogeny naciek limfoidalny, włóknienie śródmiąższowe, depozyty amyloidowe. Większość pacjentów opisanych w literaturze otrzymała leczenie glikokortykosteroidem systemowym i/lub infliksymabem, podczas tej terapii obserwowano regresję zmian radiologicznych. Ustępowanie zmian odnotowano również u chorych pozostawionych bez leczenia. Wycofywanie się zmian guzkowych/guzowych, czy to spontaniczne czy też podczas leczenia, może być długotrwałe [43, 56–61].

### Opłucna

Zapalenie opłucnej w przebiegu IBD występuje rzadko. Zwykle towarzyszy chorobom miąższu płucnego lub przetokom jelitowo-oskrzelowym. Może też być wyrazem zapalenia błon surowiczych o nieustalonej etiologii, wtedy towarzyszy mu zapalenie osierdzia [16, 43].

### Płucna toksyczność leków

W farmakoterapii IBD stosuje się: a) leki przeciwzapalne: aminosalicylany (sulfasalazyna,

mesalazyna, olsalazyna, balsalazyd), glikokortykosteroidy, b) leki immunosupresyjne: azatiopryna, merkaptopuryna, metotreksat, oraz c) leki biologiczne (anty-TNF-alfa [*tumor necrosis factor alfa*]): infliksimab, adalimumab. Wszystkie te leki, z wyjątkiem glikokortykosteroidów, są podejrzewane o możliwość działania pneumotoksycznego [62–71]. Manifestuje się ono przede wszystkim chorobami śródmiąższowymi płuc: kwasochłonne zapalenie płuc, organizujące się zapalenie płuc, śródmiąższowe włóknienie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc z tworzeniem ziarniniaków, niesprecyzowane śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików [60–69]. Rzadko reakcja na leki stosowane w IBD objawia się wysiękiem w opłucnej [70–74]. Objawy kliniczne oraz obraz radiologiczny płuc są takie same jak w przypadku pojawienia się tych chorób w innych okolicznościach [62–71]. Nie ma testu, który pozwoliłby odróżnić chorobę płuc wyindukowaną lekiem od choroby płuc niezwiązanej ze stosowaniem leków. Za reakcją związaną ze stosowaniem leków przemawiają: wyraźny związek czasowy z rozpoczęciem stosowania leku, obecność eozynofili w krwi obwodowej, ustąpienie choroby po zaprzestaniu stosowania podejrzanego leku. Dostępna literatura wskazuje, że większość opisanych dotychczas chorób płuc u chorych na IBD jest potencjalnie związana ze stosowanymi lekami [17, 43]. Przy leczeniu immunosupresyjnym lub lekami biologicznymi zawsze konieczne jest wykluczenie etiologii infekcyjnej, z uwzględnieniem gruźlicy i drobnoustrojów oportunistycznych [75–80]. Powikłania płucne stosowanego w IBD leczenia mogą być śmiertelne [62, 67, 70, 77]. Podstawą terapii jest odstawienie leku podejrzanego o działanie alergizujące/toksyczne, często dodatkowo stosuje się glikokortykosteroidy systemowo [62, 67, 70, 77].

### Przetoki jelitowo-oskrzelowe

Wytwarzanie przetok między przewodem pokarmowym a sąsiadującymi strukturami jest nierzadko spotykane w CD. Opublikowano kilka doniesień o przetokach między przełykiem i oskrzelem [81–83], jelitem grubym (okolica zagięcia śledzionowego okrężnicy) i oskrzelem [84–88], rzadziej jelitem cienkim i oskrzelem [89]. Chorzy tacy prezentują kliniczne i radiologiczne objawy zapalenia płuc, typowy jest wysięk w opłucnej i bakterie beztlenowe w hodowli płwociny. Najczęściej konieczne jest leczenie operacyjne z resekcją płuca. O możliwości przetoki trzeba pamiętać w przypadkach chorych na CD z nieleczącym się zapaleniem płuc [81–88].

## **Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa**

Nieswoiste zapalenia jelit są dobrze udokumentowanym czynnikiem ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (TED, *thromboembolic disease*), o sile podobnej na przykład do choroby nowotworowej [90]. Zwiększają ryzyko TED średnio około dwukrotnie [91]. Ryzyko to wydaje się wysoce zależne od aktywności choroby zapalnej jelit, w aktywnym IBD może być ponad 8 razy wyższe niż w populacji ogólnej [92]. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa występuje częściej u chorych na CD, u których choroba zlokalizowana jest w okrężnicy, i u chorych na UC z większą rozległością choroby [93]. Nieswoiste zapalenia jelit zwiększają także ryzyko kolejnego epizodu TED po zakończeniu leczenia przeciwzakrzepowego [94]. Przyczyna zwiększonego ryzyka TED w przebiegu IBD nie jest wyjaśniona, ma zapewne złożony charakter. Obok nadkrzepliwości związanej ze stanem zapalnym, w powstawaniu TED zasadniczą rolę odgrywa współistnienie innych nabytych i wrodzonych czynników ryzyka. Nie stwierdzono częstszego występowania trombofilii u chorych z TED i współistniejącym IBD w stosunku do chorych z TED bez IBD [95]. Leczenie TED w tej grupie chorych jest takie samo jak w populacji ogólnej, choć stanowi większe wyzwanie w obliczu zwiększonego ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego. Brakuje badań na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u chorych na IBD długotrwałej pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

## **Relacje czasowe pomiędzy wystąpieniem IBD a patologią układu oddechowego**

W większości przypadków rozpoznanie IBD poprzedza problemy oddechowe, u części pacjentów objawy jelitowe i oddechowe pojawiają się jednocześnie, u niektórych zaś choroba układu oddechowego wyprzedza rozwój IBD. Pojawienie się IBD i choroby układu oddechowego może następować w odstępie od kilku dni do dziesiątek lat [12, 14, 43, 45, 51]. Choroby oskrzeli w przeważającej części przypadków rozwijają się po wystąpieniu IBD, natomiast około 30% przypadków zapalenia oskrzelików było rozpoznane wcześniej niż IBD [16, 17]. Intrygujący jest fakt, że do rozwoju rozstrzeni oskrzeli lub przewlekłego zapalenia oskrzeli dochodzi również po resekcji jelita grubego, w 50–60% opublikowanych przypadków nastąpiło to w ciągu roku od operacji [16, 18, 43]. Co więcej, kolektomia nie miała korzystnego wpływu na już istniejące objawy ze strony układu oddechowego [14, 51]. Opisano również

pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc u chorych na UC, którzy wcześniej przebyli kolektomię [96, 97]. Zapalenie błon surowiczych, nie związane z toksycznością leków, najczęściej rozwija się w czasie zaostrzenia lub pierwszego epizodu IBD [43].

## **Związek między patologią układu oddechowego a aktywnością IBD**

Usiłowano ustalić, czy istnieje związek między obecnością choroby układu oddechowego a aktywnością IBD. W badaniu Birring i wsp. [22] pacjenci z aktywnym IBD wykazywali tendencję do częstszego zgłaszania objawów oddechowych niż ci z chorobą w okresie remisji. Yilmaz i wsp. [26] znaleźli związek między objawami oddechowymi a endoskopowym wskaźnikiem aktywności UC, ale nie klinicznym wskaźnikiem aktywności UC. Podobnie, nieprawidłowości w badaniu czynnościowym układu oddechowego były częstsze u chorych z aktywnym IBD niż w okresie zacięcia choroby jelit [24, 28, 98]. Najczęściej donoszono o obniżaniu się FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, MMEF i DLCO w okresie większej aktywności choroby jelit [25, 26, 28, 98], rzadziej o narastaniu cech rozdęcia płuc: RV, RV/TLC, oraz czynnościowej pojemności zalegającej [23, 28, 99]. Nie stwierdzono związku między czasem trwania IBD a nieprawidłowościami w mechanice oddychania [26]. Nadreaktywność oskrzeli, wykazywana w próbach prowokacyjnych z metacholiną, pozostawała niezależna od aktywności, rozległości oraz czasu trwania choroby zapalnej jelit [29–31]. Zawartość NO (*nitric oxide*) w wydychanym powietrzu korelowała pozytywnie z aktywnością IBD [37–39]. Natomiast zwiększona przepuszczalność nabłonka oddechowego oceniana za pomocą scyntygrafii z użyciem Tc-99m DTPA była niezależna od aktywności choroby zapalnej jelit [40, 41]. Doniesienia na temat związku między obecnością zmian w HRCT płuc a aktywnością IBD są rozbieżne. Niektórzy autorzy donoszą o częstszym występowaniu nieprawidłowości w obrazie tromokomputerowym płuc u chorych z aktywną IBD w stosunku do chorych w okresie remisji [24], inni nie znajdowali takiej zależności [26]. Nie stwierdzono związku między obecnością zmian w HRCT płuc a czasem trwania IBD [26]. Nie znaleziono zależności między aktywnością IBD a liczbą limfocytów lub eozynofili w płwocinie [25] ani składem komórkowym w płynie z BAL [32, 36].

Analiza licznych opisów przypadków wskazuje na to, że choroby układu oddechowego mogą

się pojawiać zarówno w czasie zaostrzeń IBD, jak i w okresie remisji, u niektórych pacjentów występowały jednoczesowe zaostrzenia IBD i współistniejącej choroby układu oddechowego [14, 100].

### Podsumowanie

Literatura sugerująca zajęcie układu oddechowego w przebiegu IBD jest bardzo bogata; jednak dowody na to, że choroby układu oddechowego występują częściej wśród osób chorych na IBD niż w populacji ogólnej nadal pozostają niewystarczające. Niezbędne jest zachowanie świadomości o możliwych powikłaniach w obrębie układu oddechowego w przebiegu IBD. Niektóre z nich mogą być bardzo poważne, nawet zagrażające życiu. Należy także pamiętać o toksyczności leków stosowanych w leczeniu IBD, gdyż są one prawdopodobnie odpowiedzialne za większość powikłań ze strony układu oddechowego pojawiających się u chorych na IBD.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo:

- Burisch J, Jess T, Martinato M, et al. ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013; 7(4): 322–337, doi: [10.1016/j.crohns.2013.01.010](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.010), indexed in Pubmed: [23395397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23395397/).
- Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, et al. American College of Physicians, American Physiological Society. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med*. 2005; 143(12): 895–904, indexed in Pubmed: [16365470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16365470/).
- Lakatos L, Pandur T, David G, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2003; 9(10): 2300–2307, indexed in Pubmed: [14562397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14562397/).
- Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut*. 1963; 4: 299–315, indexed in Pubmed: [14084741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14084741/).
- Zippi M, Corrado C, Pica R, et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(46): 17463–17467, doi: [10.3748/wjg.v20.i46.17463](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i46.17463), indexed in Pubmed: [25516659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25516659/).
- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(4): 1116–1122, doi: [10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x), indexed in Pubmed: [11316157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11316157/).
- Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005; 129(3): 827–836, doi: [10.1053/j.gastro.2005.06.021](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.06.021), indexed in Pubmed: [16143122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16143122/).
- Bhagat S, Das KM. A shared and unique peptide in the human colon, eye, and joint detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology*. 1994; 107(1): 103–108, indexed in Pubmed: [8020652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8020652/).
- Ornitz DM, Yin Y. Signaling networks regulating development of the lower respiratory tract. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012; 4(5), doi: [10.1101/cshperspect.a008318](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008318), indexed in Pubmed: [22550231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22550231/).
- Mestecky J. The common mucosal immune system and current strategies for introduction of immune responses in external secretions. *J Clin Immunol*. 1987; 74: 265–267.
- Rogers BH, Clark LM, Kirsner JB. The epidemiologic and demographic characteristics of inflammatory bowel disease: an analysis of a computerized file of 1400 patients. *J Chronic Dis*. 1971; 24(12): 743–773, indexed in Pubmed: [5146188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5146188/).
- Casey MB, Tazelaar HD, Myers JL, et al. Noninfectious lung pathology in patients with Crohn's disease. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27(2): 213–219, indexed in Pubmed: [12548168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12548168/).
- Isenberg JI, Goldstein H, Korn AR, et al. Pulmonary vasculitis—an uncommon complication of ulcerative colitis. Report of a case. *N Engl J Med*. 1968; 279(25): 1376–1377, doi: [10.1056/NEJM196812192792506](https://doi.org/10.1056/NEJM196812192792506), indexed in Pubmed: [5697529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5697529/).
- Kraft SC, Earle RH, Roesler M, et al. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med*. 1976; 136(4): 454–459, indexed in Pubmed: [1267553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1267553/).
- Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2003; 9(2): 104–115, indexed in Pubmed: [12769444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12769444/).
- Black H, Mendoza M, Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest*. 2007; 131(2): 524–532, doi: [10.1378/chest.06-1074](https://doi.org/10.1378/chest.06-1074), indexed in Pubmed: [17296657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296657/).
- Ji XQ, Wang LX, Lu DG. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(37): 13501–13511, doi: [10.3748/wjg.v20.i37.13501](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i37.13501), indexed in Pubmed: [25309080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25309080/).
- Papanikolaou I, Kagouridis K, Papiris SA. Patterns of airway involvement in inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014; 5(4): 560–569, doi: [10.4291/wjgp.v5.i4.560](https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i4.560), indexed in Pubmed: [25400999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25400999/).
- Raj AA, Birring SS, Green R, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in patients with airways disease. *Respir Med*. 2008; 102(5): 780–785, doi: [10.1016/j.rmed.2007.08.014](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.08.014), indexed in Pubmed: [18321696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18321696/).
- Brassard P, Vutcovici M, Ernst P, et al. Increased incidence of inflammatory bowel disease in Québec residents with airway diseases. *Eur Respir J*. 2015; 45(4): 962–968, doi: [10.1183/09031936.00079414](https://doi.org/10.1183/09031936.00079414), indexed in Pubmed: [25406447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25406447/).
- Hemminki K, Li X, Sundquist J, et al. Subsequent autoimmune or related disease in asthma patients: clustering of diseases or medical care? *Ann Epidemiol*. 2010; 20(3): 217–222, doi: [10.1016/j.annepidem.2009.11.007](https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2009.11.007), indexed in Pubmed: [20036578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20036578/).
- Birring SS, Morgan AJ, Prudon B, et al. Respiratory symptoms in patients with treated hypothyroidism and inflammatory bowel disease. *Thorax*. 2003; 58(6): 533–536, indexed in Pubmed: [12775870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12775870/).
- Douglas JG, McDonald CF, Leslie MJ, et al. Respiratory impairment in inflammatory bowel disease: does it vary with disease activity? *Respir Med*. 1989; 83(5): 389–394, indexed in Pubmed: [2616823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2616823/).
- Songür N, Songür Y, Tüzün M, et al. Pulmonary function tests and high-resolution CT in the detection of pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 37(4): 292–298, indexed in Pubmed: [14506385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14506385/).
- Aar M-H, Nas M, Mear I. Changes in pulmonary function in patients with ulcerative colitis. *Respir Med*. 2007; 101(5): 977–982, doi: [10.1016/j.rmed.2006.09.005](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.09.005), indexed in Pubmed: [17049827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17049827/).
- Yilmaz A, Yilmaz Demirci N, Hoşgün D, et al. Pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(39): 4952–4957, indexed in Pubmed: [20954282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20954282/).
- Desai D, Patil S, Udwadia Z, et al. Pulmonary manifestations in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Indian J Gastroenterol*. 2011; 30(5): 225–228, doi: [10.1007/s12664-011-0129-1](https://doi.org/10.1007/s12664-011-0129-1), indexed in Pubmed: [21935713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21935713/).
- Ateş F, Karıncaoğlu M, Hacıevliyaglı SS, et al. Alterations in the pulmonary function tests of inflammatory bowel diseases. *Turk J Gastroenterol*. 2011; 22(3): 293–299, indexed in Pubmed: [21805420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21805420/).
- Louis E, Louis R, Drion V, et al. Increased frequency of bronchial hyperresponsiveness in patients with inflammatory bowel disease. *Allergy*. 1995; 50(9): 729–733, indexed in Pubmed: [8546267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8546267/).



30. Mansi A, Cucchiara S, Greco L, et al. Bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents with Crohn's disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(3 Pt 1): 1051–1054, doi: [10.1164/ajrccm.161.3.9906013](https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.3.9906013), indexed in Pubmed: [10712362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10712362/).
31. Ceyhan BB, Karakurt S, Cevik H, et al. Bronchial hyperreactivity and allergic status in inflammatory bowel disease. *Respiration*. 2003; 70(1): 60–66, doi: [68407](https://doi.org/10.1159/000090107), indexed in Pubmed: [12584393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12584393/).
32. Karadag F, Ozhan MH, Akçiçek E, et al. Is it possible to detect ulcerative colitis-related respiratory syndrome early? *Respirology*. 2001; 6(4): 341–346, indexed in Pubmed: [11844126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11844126/).
33. Fireman E, Masarwy F, Groisman G, et al. Induced sputum eosinophilia in ulcerative colitis patients: the lung as a mirror image of intestine? *Respir Med*. 2009; 103(7): 1025–1032, doi: [10.1016/j.rmed.2009.01.016](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.01.016), indexed in Pubmed: [19230639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19230639/).
34. Louis E, Louis R, Shute J, et al. Bronchial eosinophilic infiltration in Crohn's disease in the absence of pulmonary disease. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29(5): 660–666, indexed in Pubmed: [10231326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10231326/).
35. Fireman Z, Osipov A, Kivity S, et al. The use of induced sputum in the assessment of pulmonary involvement in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(3): 730–734, doi: [10.1111/j.1572-0241.2000.01843.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01843.x), indexed in Pubmed: [10710066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10710066/).
36. Bonniere P, Wallaert B, Cortot A, et al. Latent pulmonary involvement in Crohn's disease: biological, functional, bronchoalveolar lavage and scintigraphic studies. *Gut*. 1986; 27(8): 919–925, indexed in Pubmed: [3015749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3015749/).
37. Koek GH, Verleden GM, Evenepoel P, et al. Activity related increase of exhaled nitric oxide in Crohn's disease and ulcerative colitis: a manifestation of systemic involvement? *Respir Med*. 2002; 96(7): 530–535, indexed in Pubmed: [12194639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12194639/).
38. Ozyilmaz E, Yildirim B, Erbas G, et al. Value of fractional exhaled nitric oxide (FE NO) for the diagnosis of pulmonary involvement due to inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16(4): 670–676, doi: [10.1002/ibd.21085](https://doi.org/10.1002/ibd.21085), indexed in Pubmed: [19705414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19705414/).
39. Malerba M, Ragnoli B, Buffoli L, et al. Exhaled nitric oxide as a marker of lung involvement in Crohn's disease. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011; 24(4): 1119–1124, doi: [10.1177/039463201102400434](https://doi.org/10.1177/039463201102400434), indexed in Pubmed: [22230422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22230422/).
40. Gursoy S, Guven K, Kula M, et al. Subclinical alveolar involvement in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11(4): 372–375, indexed in Pubmed: [15803027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15803027/).
41. Adenis A, Colombel JF, Lecouffe P, et al. Increased pulmonary and intestinal permeability in Crohn's disease. *Gut*. 1992; 33(5): 678–682, indexed in Pubmed: [1612487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1612487/).
42. Robertson DA, Taylor N, Sidhu H, et al. Pulmonary permeability in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Digestion*. 1989; 42(2): 98–103, indexed in Pubmed: [2670648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2670648/).
43. Camus P, Piard F, Ashcroft T, et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)*. 1993; 72(3): 151–183, indexed in Pubmed: [8502168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8502168/).
44. Higenbottam T, Cochrane GM, Clark TJ, et al. Bronchial disease in ulcerative colitis. *Thorax*. 1980; 35(8): 581–585, indexed in Pubmed: [7444824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7444824/).
45. Spira A, Grossman R, Balter M. Large airway disease associated with inflammatory bowel disease. *Chest*. 1998; 113(6): 1723–1726, indexed in Pubmed: [9631822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9631822/).
46. Hamada S, Ito Y, Imai S, et al. Effect of inhaled corticosteroid therapy on CT scan-estimated airway dimensions in a patient with chronic bronchitis related to ulcerative colitis. *Chest*. 2011; 139(4): 930–932, doi: [10.1378/chest.10-1105](https://doi.org/10.1378/chest.10-1105), indexed in Pubmed: [21467060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21467060/).
47. Kuźniar T, Sleiman C, Brugière O, et al. Severe tracheobronchial stenosis in a patient with Crohn's disease. *Eur Respir J*. 2000; 15(1): 209–212, indexed in Pubmed: [10678648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10678648/).
48. Plataki M, Tzortzaki E, Lambiri I, et al. Severe airway stenosis associated with Crohn's disease: case report. *BMC Pulm Med*. 2006; 6: 7, doi: [10.1186/1471-2466-6-7](https://doi.org/10.1186/1471-2466-6-7), indexed in Pubmed: [16603056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16603056/).
49. Lu DG, Ji XQ, Zhao Qi, et al. Tracheobronchial nodules and pulmonary infiltrates in a patient with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(39): 5653–5657, doi: [10.3748/wjg.v18.i39.5653](https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i39.5653), indexed in Pubmed: [23112563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23112563/).
50. Tzanakis N, Samiou M, Bouros D, et al. Small airways function in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(2): 382–386, doi: [10.1164/ajrccm.157.2.97-04075](https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.2.97-04075), indexed in Pubmed: [9476847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9476847/).
51. Mahadeva R, Walsh G, Flower CD, et al. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J*. 2000; 15(1): 41–48, indexed in Pubmed: [10678619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10678619/).
52. Rajoriya N, Wotton CJ, Yeates DGR, et al. Immune-mediated and chronic inflammatory disease in people with sarcoidosis: disease associations in a large UK database. *Postgrad Med J*. 2009; 85(1003): 233–237, doi: [10.1136/pgmj.2008.067769](https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.067769), indexed in Pubmed: [19520873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19520873/).
53. Studdy P, Bird R, James DG. Serum angiotensin-converting enzyme (SACE) in sarcoidosis and other granulomatous disorders. *Lancet*. 1978; 2(8104-5): 1331–1334, indexed in Pubmed: [82838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/82838/).
54. Matsuda T, Suzuki J, Furuya K, et al. Serum angiotensin I-converting enzyme is reduced in Crohn's disease and ulcerative colitis irrespective of genotype. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(9): 2705–2710, doi: [10.1111/j.1572-0241.2001.03945.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03945.x), indexed in Pubmed: [11569699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11569699/).
55. Letizia C, D'Ambrosio C, Agostini D, et al. Serum angiotensin converting enzyme activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol*. 1993; 25(1): 23–25, indexed in Pubmed: [8381313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8381313/).
56. Beer TW, Edwards CW. Pulmonary nodules due to reactive systemic amyloidosis (AA) in Crohn's disease. *Thorax*. 1993; 48(12): 1287–1288, indexed in Pubmed: [8303644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8303644/).
57. Alrashid AI, Brown RD, Mihalov ML, et al. Crohn's disease involving the lung: resolution with infliximab. *Dig Dis Sci*. 2001; 46(8): 1736–1739, indexed in Pubmed: [11508676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11508676/).
58. Gill KRS, Mahadevan U. Infliximab for the treatment of metastatic hepatic and pulmonary Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11(2): 210–212, indexed in Pubmed: [15677920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15677920/).
59. Nguyen T, Shepela C, Patnaik M, et al. Pulmonary nodules as an extra-intestinal manifestation of inflammatory bowel disease: a case series and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(5): 1135–1140, doi: [10.1007/s10620-008-0442-4](https://doi.org/10.1007/s10620-008-0442-4), indexed in Pubmed: [18716869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18716869/).
60. Warwick G, Leecy T, Silverstone E, et al. Pulmonary necrotic nodules: a rare extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Eur Respir Rev*. 2009; 18(111): 47–50, doi: [10.1183/09059180.00011114](https://doi.org/10.1183/09059180.00011114), indexed in Pubmed: [20956123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956123/).
61. Carrascosa MF, Salcines-Caviedes JR, Millán MV, et al. Pulmonary nodules as respiratory manifestation of inflammatory bowel disease: case report and review. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17(8): E99–101, doi: [10.1002/ibd.21762](https://doi.org/10.1002/ibd.21762), indexed in Pubmed: [21604333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21604333/).
62. Parry SD, Barbatzas C, Peel ET, et al. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J*. 2002; 19(4): 756–764, indexed in Pubmed: [11999006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11999006/).
63. Foster RA, Zander DS, Mergo PJ, et al. Mesalamine-related lung disease: clinical, radiographic, and pathologic manifestations. *Inflamm Bowel Dis*. 2003; 9(5): 308–315, indexed in Pubmed: [14555914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14555914/).
64. Kacprzak A, Siemion-Szcześniak I, Szturmowicz M, et al. Pulmonary pathology in patients with ulcerative colitis treated with mesalazine—a challenging and complex diagnostic problem. Case series and literature review. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014; 82(4): 368–376, doi: [10.5603/PiAP.2014.0047](https://doi.org/10.5603/PiAP.2014.0047), indexed in Pubmed: [24964241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24964241/).
65. Ananthakrishnan AN, Attila T, Otterson MF, et al. Severe pulmonary toxicity after azathioprine/6-mercaptopurine initiation for the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2007; 41(7): 682–688, doi: [10.1097/O1.mcg.0000225577.81008.ee](https://doi.org/10.1097/O1.mcg.0000225577.81008.ee), indexed in Pubmed: [17667053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17667053/).
66. Nagy F, Molnar T, Makula E, et al. A case of interstitial pneumonitis in a patient with ulcerative colitis treated with azathioprine. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(2): 316–319, indexed in Pubmed: [17226917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17226917/).
67. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, et al. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J*. 2000; 15(2): 373–381, indexed in Pubmed: [10706507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10706507/).



68. Margagnoni G, Papi V, Aratari A, et al. Methotrexate-induced pneumonitis in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2010; 4(2): 211–214, doi: [10.1016/j.crohns.2009.11.007](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.11.007), indexed in Pubmed: [21122509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21122509/).
69. Riegert-Johnson DL, Godfrey JA, Myers JL, et al. Delayed hypersensitivity reaction and acute respiratory distress syndrome following infliximab infusion. *Inflamm Bowel Dis*. 2002; 8(3): 186–191, indexed in Pubmed: [11979139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11979139/).
70. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86(4): 242–251, doi: [10.1097/MD.0b013e3181441a68](https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181441a68), indexed in Pubmed: [17632266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17632266/).
71. Reid JD, Bressler B, English J. A case of adalimumab-induced pneumonitis in a 45-year-old man with Crohn's disease. *Can Respir J*. 2011; 18(5): 262–264, indexed in Pubmed: [21969926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21969926/).
72. Hamadeh M, Atkinson J, Smith L. Sulfasalazine-induced Pulmonary Disease. *Chest*. 1992; 101(4): 1033–1037, doi: [10.1378/chest.101.4.1033](https://doi.org/10.1378/chest.101.4.1033).
73. Sesin GP, Mucciardi N, Almeida S. Mesalamine-associated pleural effusion with pulmonary infiltration. *Am J Health Syst Pharm*. 1998; 55(21): 2304–2305, indexed in Pubmed: [9825882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9825882/).
74. Trisolini R, Dore R, Biagi F, et al. Eosinophilic pleural effusion due to mesalamine. Report of a rare occurrence. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2000; 17(3): 288–291, indexed in Pubmed: [11033846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11033846/).
75. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001; 345(15): 1098–1104, doi: [10.1056/NEJMoa011110](https://doi.org/10.1056/NEJMoa011110), indexed in Pubmed: [11596589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11596589/).
76. Kaur N, Mahl TC. Pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Dig Dis Sci*. 2007; 52(6): 1481–1484, doi: [10.1007/s10620-006-9250-x](https://doi.org/10.1007/s10620-006-9250-x), indexed in Pubmed: [17429728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17429728/).
77. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004; 126(1): 19–31, indexed in Pubmed: [14699483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14699483/).
78. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, et al. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(2): 181–194, indexed in Pubmed: [18241628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18241628/).
79. Cohen RD, Bowie WR, Enns R, et al. Pulmonary actinomycosis complicating infliximab therapy for Crohn's disease. *Thorax*. 2007; 62(11): 1013–1014, doi: [10.1136/thx.2006.075150](https://doi.org/10.1136/thx.2006.075150), indexed in Pubmed: [17965080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17965080/).
80. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008; 134(4): 929–936, doi: [10.1053/j.gastro.2008.01.012](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.012), indexed in Pubmed: [18294633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294633/).
81. Ghahremani GG, Gore RM, Breuer RI, et al. Esophageal manifestations of Crohn's disease. *Gastrointest Radiol*. 1982; 7(3): 199–203, indexed in Pubmed: [7106483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7106483/).
82. Cynn WS, Chon H, Gureghian PA, et al. Crohn's disease of the esophagus. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1975; 125(2): 359–364, indexed in Pubmed: [1200234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1200234/).
83. Steel A, Dyer NH, Matthews HR. Cervical Crohn's disease with oesophago-pulmonary fistula. *Postgrad Med J*. 1988; 64(755): 706–709, indexed in Pubmed: [3251228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3251228/).
84. Karmy-Jones R, Chagpar A, Vallieres E, et al. Colobronchial fistula due to Crohn's disease. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60(2): 446–448, indexed in Pubmed: [7646116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7646116/).
85. Mera A, Sugimoto M, Fukuda K, et al. Crohn's disease associated with colo-bronchial fistula. *Intern Med*. 1996; 35(12): 957–960, indexed in Pubmed: [9030994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9030994/).
86. Domej W, Kullnig P, Petritsch W, et al. Colobronchial fistula: a rare complication of Crohn's colitis. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142(5): 1225–1227, doi: [10.1164/ajrccm/142.5.1225](https://doi.org/10.1164/ajrccm/142.5.1225), indexed in Pubmed: [2240849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2240849/).
87. Singh D, Cole JC, Cali RL, et al. Colobronchial fistula: an unusual complication of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89(12): 2250–2252, indexed in Pubmed: [7977257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7977257/).
88. Leichtling JJ, Garlock JH. Granulomatous colitis complicated by gastrocolic, duodenocolic, and colopulmonic fistulas. *Gastroenterology*. 1962; 43: 151–165, indexed in Pubmed: [14463834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14463834/).
89. Gumbo T, Rice TW, Mawhorter S. Recurrent pneumonia from an ileobronchial fistula complicating Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2001; 32(4): 365–367, indexed in Pubmed: [11276288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11276288/).
90. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014; 35(43): 3033–69, 3069a, doi: [10.1093/eurheartj/ehu283](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283), indexed in Pubmed: [25173341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25173341/).
91. Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37(10): 953–962, doi: [10.1111/apt.12294](https://doi.org/10.1111/apt.12294), indexed in Pubmed: [23550660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23550660/).
92. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*. 2010; 375(9715): 657–663, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)61963-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61963-2), indexed in Pubmed: [20149425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20149425/).
93. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(1): 97–101, indexed in Pubmed: [14687149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14687149/).
94. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*. 2010; 139(3): 779–87, 787.e1, doi: [10.1053/j.gastro.2010.05.026](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.05.026), indexed in Pubmed: [20546736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20546736/).
95. Grip O, Svensson PJ, Lindgren S. Inflammatory bowel disease promotes venous thrombosis earlier in life. *Scand J Gastroenterol*. 2000; 35(6): 619–623, indexed in Pubmed: [10912662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10912662/).
96. Balestra DJ, Balestra ST, Wasson JH. Ulcerative colitis and steroid-responsive, diffuse interstitial lung disease. A trial of N = 1. *JAMA*. 1988; 260(1): 62–64, indexed in Pubmed: [3379724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3379724/).
97. Marten K, Fend F, Hautmann H, et al. Case report: Fatal acute exacerbation of usual interstitial pneumonia in ulcerative colitis. *Br J Radiol*. 2005; 78(932): 762–766, doi: [10.1259/bjr/95651807](https://doi.org/10.1259/bjr/95651807), indexed in Pubmed: [16046433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16046433/).
98. Marvisi M, Borrello PD, Brianti M, et al. Changes in the carbon monoxide diffusing capacity of the lung in ulcerative colitis. *Eur Respir J*. 2000; 16(5): 965–968, indexed in Pubmed: [11153600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11153600/).
99. Pasquis P, Colin R, Denis P, et al. Transient pulmonary impairment during attacks of Crohn's disease. *Respiration*. 1981; 41(1): 56–59, indexed in Pubmed: [7244392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7244392/).
100. Forrest JA, Shearman DJ. Pulmonary vasculitis and ulcerative colitis. *Am J Dig Dis*. 1975; 20(5): 482–486, indexed in Pubmed: [1130374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1130374/).