

L'atteinte neurologique au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'enfant : de l'intestin au cerveau, un lien déjà établi qui s'élargit

Neurological involvement in pediatric inflammatory bowel disease: from the intestine to the brain, an already established link that is expanding

Ben Rabeh Trabelsi. R ^(1,2), Merdassi. A ^(1,2), Missaoui. N ^(1,2), Atitallah. S ^(1,2),
Yahyaoui. S ^(1,2), Bouyahya. O ^(1,2), Mazigh Mrad. S ^(1,2), Boukthir. S ^(1,2)

⁽¹⁾ Université de Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie.

⁽²⁾ Hôpital d'enfants Béchir Hamza, service de pédiatrie C, 1006, Tunis, Tunisie.

RESUME

Introduction : Les manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (rectocolite hémorragique (RCH) et maladie de Crohn (MC)) sont multiples mais l'atteinte neurologique reste rare. Depuis quelque temps, des atteintes neurologiques variées ont été décrites au cours des MICI.

Objectifs : Décrire les aspects cliniques et radiologiques des manifestations neurologiques centrales chez des enfants atteints de MICI.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective des cas pédiatriques de MICI avec atteinte neurologique centrale, colligés dans un service de pédiatrie sur une période de sept ans.

Résultats : Nous avons colligé au total 17 cas de MICI durant la période de l'étude: cinq cas de RCH et 12 cas de MC. Les manifestations neurologiques ont été retrouvées chez trois patients. Le 1er patient était un garçon âgé de 15 ans atteint d'une MC iléocolique droite. Il était en rémission sous azathioprine. Un an après le diagnostic, il a présenté une crise épileptique avec une hémiparésie gauche. Le diagnostic de vascularite cérébrale a été retenu devant la présentation clinique, les AAN positifs, l'hémorragie intracérébrale, les hypersignaux de la substance blanche à l'IRM cérébrale et l'atteinte vasculaire à l'angio-IRM. Le 2ème patient était une fille âgée de 14 ans suivie depuis deux ans pour MC iléocolique. Après 14 mois du diagnostic, elle a été hospitalisée pour une crise convulsive tonico-clonique généralisée sans fièvre. Le diagnostic d'épilepsie a été retenu. Le 3ème patient était une fille âgée de 9 ans, suivie pour une RCH dans sa forme pancolique depuis deux ans et elle était sous Méthotrexate. Elle a été hospitalisée pour des céphalées pulsatiles non fébriles avec une aphasie. Le diagnostic de thrombophlébite cérébrale a été retenu. Le bilan de thrombophilie était négatif.

Conclusion : Il faut penser à une atteinte du système nerveux central devant tout enfant atteint de MICI qui se présente avec des manifestations neurologiques pour poser le diagnostic et entamer le traitement rapidement car ces manifestations ont leur propre évolution clinique et nécessitent souvent un traitement spécifique.

ABSTRACT

Background : Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease (IBD) (ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD)) are multiple but neurological involvement remains rare. Recently, various neurological disorders have been reported in patients with IBD.

Auteur Correspondant :

Dr Rania Ben Rabeh Trabelsi

Email : raniabenrabeh@gmail.com - rania.benrabeh@fmt.utm.tn

Aim : Describe clinical and radiological features of central neurological manifestations in children with IBD.

Methods : It was a retrospective study of pediatric patients with IBD and neurological involvement, recorded in a pediatric department over a period of seven years.

Results : We recorded a total of 17 cases of IBD during the study period: five cases of UC and 12 cases of CD. Neurological manifestations were found in three patients. The first patient was a 15-year-old boy with ileocolic CD. One year after diagnosis, he presented with seizure and left hemiparesis. The diagnosis of cerebral vasculitis was made based on the clinical presentation, positive antinuclear antibodies, intra cerebral hemorrhage, white matter hyper intensities on cerebral MRI and vascular involvement on angio-MRI. The 2nd patient was a 14-year-old girl followed for two years for ileocolic CD. After 14 months of diagnosis, she was hospitalized for a generalized tonic-clonic seizure without fever. The diagnosis of epilepsy was made. The 3rd patient was a 9-year-old girl, followed for pancolic UC for two years and she was on Methotrexate. She was hospitalized for headache with aphasia. The diagnosis of cerebral venous thrombosis was made.

Conclusion : It is necessary to think of central nervous system involvement in front of any child with IBD who presents with neurological manifestations to make the diagnosis earlier and start the treatment because these manifestations have their own clinical course and they often require a specific treatment.

INTRODUCTION

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin (MICI): la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC) sont des maladies inflammatoires systémiques. Les manifestations extra-intestinales des MICI sont multiples mais l'atteinte neurologique reste rare. La fréquence des manifestations neurologiques dans les MICI n'est pas bien reconnue, variant de 0,2% à 35,7 % selon les séries de cas publiées (1). Les neuropathies périphériques et les accidents vasculaires cérébraux thrombotiques sont les manifestations neurologiques les plus fréquentes. Depuis quelque temps, d'autres atteintes neurologiques ont été rapportées au cours des MICI. Les atteintes neurologiques ont leur propre évolution clinique et nécessitent souvent leur propre traitement spécifique (2). L'objectif de cette étude était de décrire les aspects cliniques, paracliniques et évolutifs des manifestations neurologiques chez des enfants atteints de MICI.

METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective et descriptive des cas pédiatriques de MICI avec une atteinte neurologique, colligés dans le service de médecine infantile C de l'hôpital d'enfant Béchir Hamza de Tunis sur une période de 10 ans (du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2021). L'atteinte neurologique a été définie par les différentes manifestations neurologiques survenues chez des enfants atteints de MICI et confirmées par une imagerie du système nerveux central ou une exploration neurophysiologique : électroencéphalogramme (EEG), électroneuromyogramme (ENMG) ou potentiels évoqués (PE) (enregistrement des réponses du système nerveux aux stimulations visuelles, auditives ou somesthésiques (tact)). Nous avons étudié les caractéristiques cliniques de ces enfants et décrit la complication neurologique et son évolution.

RESULTATS

Nous avons colligé au total 17 cas de MICI durant la période de l'étude: cinq cas de RCH et 12 cas de MC. Les manifestations neurologiques ont été retrouvées chez trois patients :

Cas1 : Un garçon âgé de 15 ans chez qui le diagnostic de MC a été retenu à l'âge de 13 ans devant des douleurs abdominales récurrentes, une diarrhée chronique glairosanglante et une perte pondérale. Le bilan biologique a montré un syndrome inflammatoire biologique, des signes de malabsorption et des anticorps antinucléaires positifs de type moucheté avec des ASCA positifs type IgG. La coloscopie et l'étude anatomopathologique ont confirmé le diagnostic d'une MC iléocolique droite en poussée modérée. La rémission a été obtenue après deux mois de corticothérapie CTC orale à la dose de 1mg/kg/jour avec dégression sur huit semaines associée à une nutrition entérale à débit continu (NEDC) et immunothérapie à base d'azathioprine maintenue à la dose de 2mg/kg /jour. Deux ans après le diagnostic, l'enfant a consulté en urgence pour des céphalées d'installation brutale et une hémiparésie de la main gauche suivie d'une crise convulsive hypertonique généralisée de 15 minutes et un coma post critique de deux heures. L'examen clinique a montré un enfant apyrétique et une hypertension artérielle limite. L'auscultation cardiaque et des vaisseaux du cou, était normale. A l'examen neurologique, nous avons trouvé une hémiparésie gauche sans déficit sensitif ni atteinte des nerfs crâniens. Le reste de l'examen clinique était sans anomalies. La TDM cérébrale a montré un hématome lobaire frontal cortico-sous cortical mesurant 30*25 mm entouré d'une plage d'œdème cérébral exerçant un discret effet de masse sur le ventricule latéral homolatéral. Le bilan d'hémostase était correct. L'angio-IRM cérébrale a retrouvé l'hématome parenchymateux pariétal droit (Figure 1).

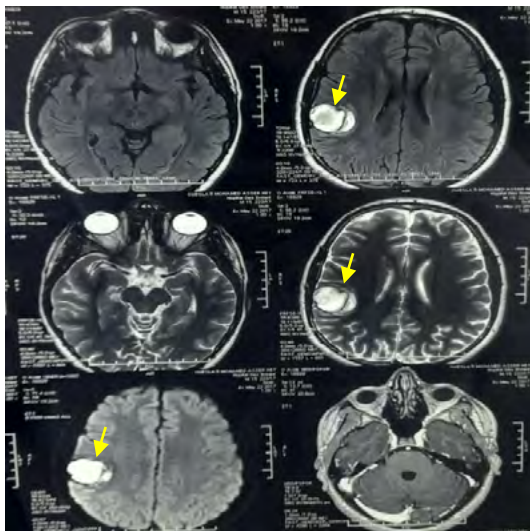


Figure 1 : Angio-IRM cérébrale : hématome intra parenchymateux pariétal droit (flèche jaune)

La ponction lombaire n'a pas été faite devant l'effet de masse qu'exerce l'hématome cérébral, également l'artériographie cérébrale était indiquée mais non faite car non disponible. Nous avons évoqué devant cette présentation le diagnostic d'une vascularite cérébrale secondaire à son MC. L'enfant avait reçu des bolus de méthylprednisolone et l'acide valproïque. L'évolution était marquée par la disparition de l'hémiplégie gauche. Nous avons éliminé les vascularites cérébrales d'origine bactérienne : IDR à la tuberculine négative, sérologie de Lyme négative, sérologie de la rickettsiose négative, sérodiagnostic de Wright négatif, échographie cardiaque normale éliminant une endocardite. Les sérologies virales VIH, VZV, HSV, CMV et VHC étaient négatives. A J26 d'hospitalisation devant la récurrence de crises convulsives partielles l'angio-IRM cérébrale a été refaite mettant en évidence la présence de multiples images d'addition et de collatéralités distales pariétales droites avec discrète diminution de l'hématome pariétal, des hypersignaux T2 de la substance blanche du lobe frontal droit et des flux lents à la séquence FLAIR (Figures 2 et 3).

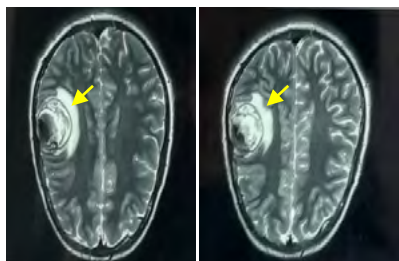


Figure 2 : Angio-IRM cérébrale (J26 d'évolution) : discrète diminution de l'hématome pariétal droit

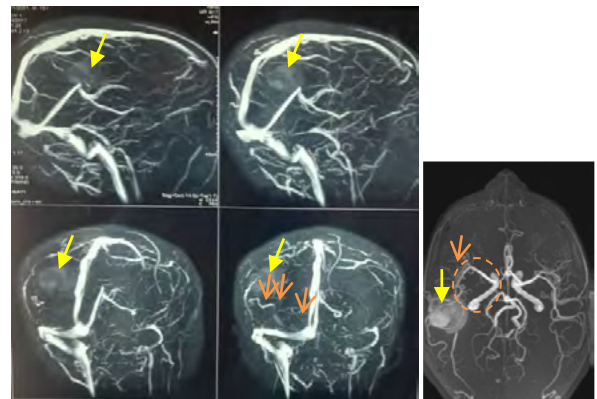


Figure 3 : Angio-IRM cérébrale (J26 d'évolution) : hématome intra cérébral pariétal droit (flèches jaunes) et multiples images d'addition et de collatéralités distales pariétales droites (flèches oranges et pointillé orange)

Le bilan immunologique a montré des AAN positifs à 1/100. Les anticorps anti ADN natifs, les anticorps antiphospholipides, les p-ANCA, les c-ANCA, les anticorps anti membrane basale glomérulaire étaient négatifs et cryoglobulines négatives. L'adolescent avait reçu un traitement d'induction par sept cures mensuelles intraveineuses (600 mg/m²) de cyclophosphamide associées à trois autres bolus de méthylprednisolone avec relais par une corticothérapie orale à 2mg/Kg/jour de prednisone diminuée progressivement. L'évolution était favorable sans récurrences des crises convulsives et récupération d'une fonction musculaire normale après kinésithérapie motrice fine. Le contrôle radiologique (IRM) fait quatre mois plus tard a révélé une nette régression de l'hématome et a éliminé une malformation artério-veineuse sous-jacente.

Cas 2 : Une fille âgée de 14 ans était suivie depuis l'âge de 12 ans pour MC. Le diagnostic a été évoqué devant une sacro-iléite droite fébrile associée à des douleurs abdominales récurrentes et des épisodes récidivants de diarrhée glaireuse depuis deux mois avec amaigrissement. L'IRM abdomino pelvienne a confirmé le diagnostic de sacro-iléite avec mise en évidence d'une infiltration de la graisse mésentérique et un épaississement circonférentiel non sténosant de la dernière anse étendue sur 20 cm en faveur d'une MC. La coloscopie a montré un œdème, un érythème en bande du colon droit, une muqueuse friable et des ulcérations superficielles punctiformes avec intervalles de muqueuse saine. L'histologie a confirmé le diagnostic de MC en poussée. La patiente a reçu une CTC orale avec une NEDC et a été mise sous azathioprine. L'évolution était favorable.

Après 14 mois du diagnostic, la jeune adolescente commençait à présenter des troubles du sommeil et a été hospitalisée pour une crise convulsive tonico-clonique généralisée sans fièvre. La crise a récidivé au service avec un coma postcritique de trois heures sans signes de localisation, ni déficit sensitivo-moteur post critique. Le bilan étiologique ne

trouvait pas de désordres métaboliques, notamment pas d'hypomagnésémie, la TDM cérébrale était normale, l'IRM cérébrale était sans anomalies, les anticorps de l'encéphalite auto-immune (LCR et sang) étaient négatifs, l'EEG a montré des activités rythmiques dans la région temporale droite. L'évolution était favorable sous Levetiracetam. Les troubles du sommeil ont été pris en charge par un pédopsychiatre.

Cas 3 : Une fille âgée de 9 ans, suivie pour une RCH dans sa forme pancolique depuis deux ans, ayant présenté auparavant, trois poussées : deux modérées traitées par sulfasalazine et CTC orale et une sévère traitée par CTC systémique. Elle avait développé une corticorésistance d'où le recours à l'azathioprine arrêté devant une pancytopenie sévère. Elle a été remise sous CTC orale, prednisone 1 mg/Kg/j. Nous avons obtenu une rémission aux dépens des effets secondaires de la CTC : obésité, acné et vergétures.

Elle a été hospitalisée pour une 4^{ème} poussée sévère associée à des céphalées pulsatiles intenses non fébriles, sans troubles visuels, ni vomissements. A l'admission elle présentait une crise convulsive tonico-clonique généralisée. L'examen clinique avait montré l'absence de syndrome méningé, une aphasie sans signes de localisation, l'examen des paires crâniennes était normal. Il n'existait pas d'œdème papillaire au fond d'œil. A l'hémogramme, elle avait une anémie microcytaire hypochrome sans thrombocytose. Elle n'avait pas de syndrome inflammatoire. Le bilan d'hémostase était normal. Le scanner cérébral a objectivé une hyperdensité spontanée du sinus latéral gauche. L'IRM cérébrale a confirmé l'existence d'une thrombophlébite du sinus latéral gauche compliquée d'un ramollissement veineux pariétal gauche et une thrombose de la partie haute de la veine jugulaire gauche. Le bilan de thrombophilie constitutionnelle et acquise était négatif. L'attitude thérapeutique était de la mettre sous HBPM, relayé par antivitamines K avec une durée totale du traitement de six mois. L'évolution clinique et radiologique, était favorable avec perméabilisation complète du sinus veineux latéral gauche. Actuellement elle est sous Méthotrexate, elle n'a pas refait de poussées.

DISCUSSION

Par rapport aux autres atteintes extra-digestives, les atteintes neurologiques au cours des MICI restent les moins décrites dans la littérature. Les mécanismes physiopathologiques demeurent incomplètement déterminés. Globalement, les principales hypothèses avancées sont : les carences vitaminiques, les agents métaboliques toxiques, l'immunodépression, les désordres immunologiques, le mécanisme thromboembolique et enfin les effets secondaires des différentes thérapeutiques (3).

Nous rapportons dans ce papier trois cas de manifestations neurologiques différentes observées

chez des enfants suivis pour des MICI. L'incidence des manifestations neurologiques dans notre série était de 18%. L'incidence des manifestations neurologiques au cours des MICI est mal connue et probablement sous estimée. Le plus souvent elles accompagnent les poussées mais peuvent survenir au cours de l'évolution de la maladie digestive comme nous l'avons rapporté dans les deux premiers cas (2). Les manifestations neurologiques sont polymorphes et hétérogènes intéressant le système nerveux central (SNC) et périphérique sans prédominance particulière pour la MC ou la RCH.

Nous avons rapporté trois cas illustrant trois manifestations neurologiques centrales différentes: la vascularite cérébrale secondaire, l'épilepsie et la thrombose veineuse profonde.

• Vascularite cérébrale secondaire:

Les vascularites cérébrales répondent à une définition neuropathologique. C'est l'invasion et l'infiltration de la paroi des vaisseaux du SNC par des cellules inflammatoires d'origine sanguine (4). Chez l'enfant, elles sont caractérisées par leur origine (infectieuse ou non infectieuse), leur évolutivité (transitoire ou chronique) et par le calibre du vaisseau principalement affecté.

Le diagnostic de vascularite cérébrale a été retenu chez notre patient devant un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques : la présentation clinique, les AAN positifs, l'hémorragie intracérébrale, les hypersignaux de la substance blanche à l'IRM et l'atteinte vasculaire à l'angio-IRM.

Une étude récente a révélé que, chez les patients atteints de MICI, il y avait plus d'hypersignaux de la substance blanche associés à une diminution du volume de la substance grise dans le cortex temporal, frontal et pariétal. Plusieurs mécanismes pathogéniques ont été envisagés: l'infarctus cérébral, la vascularite cérébrale et les effets neurotoxiques directs des cytokines inflammatoires (5).

Le diagnostic de vascularite cérébrale secondaire aux MICI est difficile en raison des présentations cliniques hétérogènes et de l'absence de test diagnostique et / ou d'imagerie spécifique. Seule la biopsie cérébrale reste le gold standard (6). L'IRM révèle typiquement des lésions multifocales et bilatérales des substances grises et blanches non spécifiques chez 75% de ces patients.

Les vascularites cérébrales chez l'enfant peuvent être primitives ou secondaires. Il faut éliminer les vascularites cérébrales d'origine infectieuse, surtout que notre patient (cas 1) était sous immunosuppresseurs. Dans le premier cas, nous avons éliminé la tuberculose neuroméningée étant donné le caractère endémique de cette maladie dans notre pays. La ponction lombaire n'a pas été réalisée chez notre patient (cas 1) devant l'effet de masse exercé par l'œdème cérébral mais les données de l'angio-IRM cérébrale étaient contre le diagnostic de tuberculose neuroméningée devant l'absence de signes radiologiques évocateurs de ce diagnostic

et la topographie des vaisseaux atteints. En effet, Les mycobactéries sont typiquement responsables d'une vascularite affectant la base du cerveau. De nombreux autres micro-organismes peuvent être associés à une vascularite cérébrale (7). Les micro-organismes les plus fréquemment associés à une vascularite du SNC sont le VZV, le VIH, le CMV, les Rickettsies, *Borrelia burgdorferi*, ainsi que d'autres infections bactériennes, parasitaires ou fongiques. La plupart de ces infections ont été éliminées chez notre patient.

Les vascularites cérébrales secondaires sont essentiellement observées dans les vascularites systémiques principalement la périartérite noueuse (3% à 38%), la polyangéite microscopique (2% à 20%), la maladie de Wegener (2% à 18%), le syndrome de Churg Strauss (6% à 25%)... Parmi les autres maladies systémiques pouvant se compliquer de vascularites cérébrales, les MICI sont rarement rapportées.

La vascularite cérébrale au cours des MICI est caractérisée par un polymorphisme clinique, elle peut se manifester par des atteintes neurologiques focales, des accidents vasculaires cérébraux ou des crises épileptiques, rarement par des signes d'atteinte des paires crâniennes ou une myélopathie. D'autres présentations ont été décrites: un tableau d'hémorragie méningée, un tableau d'encéphalopathie aiguë, une confusion... (8).

Les arguments paracliniques essentiels au diagnostic sont l'étude du LCR qui montre une pléiocytose lymphocytaire et des bandes oligoclonales et l'angio-IRM cérébrale qui révèle des anomalies à type d'infarctus, d'hémorragies intracérébrales, des anomalies de la substance blanche, une prise de contraste méningée et un épaississement des parois artérielles. Finalement l'angiographie cérébrale qui reste l'examen de référence visualise des sténoses étagées multifocales, des dilatations fusiformes, des irrégularités pariétales, des ectasies ou des anévrysmes multiples dans plusieurs lits vasculaires (9).

La particularité du premier cas rapporté était surtout la précocité du diagnostic et la réponse rapidement favorable au traitement d'induction.

• L'épilepsie :

Les crises épileptiques (CE) font partie des manifestations neurologiques rencontrées au cours des MICI. Elles sont peu fréquentes par rapport aux autres signes neurologiques et généraux. Tous les types des crises peuvent se rencontrer. L'épilepsie représente à 15 à 50% des manifestations neurologiques chez les patients atteints de la MC (3). La survenue des CE pose un problème de prise en charge à court et à long terme, aussi bien de l'épilepsie que de la pathologie générale en question. La surproduction d'un médiateur de l'inflammation, l'interleukine 1 bêta (IL-1 β), dans la zone cérébrale suractivée est l'une des hypothèses décrites mais le mécanisme physiopathologique reste non totale-

ment élucidé. La prise en charge thérapeutique ainsi que le pronostic neurologique dépendent essentiellement du type de la crise et de leurs récurrences (10). Notre patiente a bien répondu au traitement anticonvulsivant et n'a pas présenté de récurrence des crises épileptiques.

L'épilepsie peut être induite chez des enfants atteints de MC par l'infliximab qui est un anticorps monoclonal chimérique qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes soluble et transmembranaire du α -TNF (11). Le mécanisme des crises épileptiques induites par l'infliximab n'est pas clair. Cependant, cela peut être dû aux effets pro-inflammatoires systémiques des agents α -TNF qui provoquent une réponse inflammatoire dans les nerfs (12).

• Thrombose veineuse cérébrale :

Les complications thromboemboliques au cours des MICI sont parmi les complications les plus fréquentes et représentent une cause importante de morbidité et de mortalité.

L'incidence des complications thromboemboliques dans les MICI variait entre 1% et 7,7 % selon les études cliniques et les études post-mortem rapportaient des taux de 40% (13).

L'incidence de la thrombose veineuse profonde (TVP) est de 6,5% chez les patients atteints de MICI actives. Il s'agit le plus souvent de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. La thrombose veineuse cérébrale (TVC) est une complication rare mais potentiellement grave des MICI (14). Le diagnostic doit être envisagé chez tout patient atteint d'une MICI présentant des symptômes neurologiques. La TVC est plus fréquente dans la RCH que dans la maladie de Crohn. La physiopathologie implique deux Mécanismes intriqués (15). Le premier correspond aux thromboses des veines cérébrales et des sinus engendrant un œdème cérébral cytotoxique et vasogénique interstitiel lié à la destruction de la barrière hémato-encéphalique avec infarctissement veineux, hémorragies ou hématomas. Le second correspond à l'hypertension intracrânienne par occlusion des sinus veineux, augmentation de la pression veineuse d'aval et troubles de la résorption du LCR.

Les manifestations cliniques de TVC sont très variées. Les céphalées sont présentes dans 70-90% des cas, les convulsions dans environ 40% des cas. La survenue de céphalées isolées au cours d'une poussée de RCH doit faire évoquer le diagnostic de thrombophlébite cérébrale et faire indiquer une imagerie cérébrale urgente (16).

CONCLUSION

Les manifestations neurologiques au cours des MICI sont rarement rapportées. Les neuropathies périphériques et les accidents vasculaires cérébraux sont parmi les plus fréquentes. Néanmoins d'autres présentations moins connues telles qu'une épilepsie, une vascularite cérébrale secondaire ou une

TVC sont actuellement de plus en plus décrites. Une meilleure connaissance de ces complications permet de poser le diagnostic précocement et de réduire les séquelles neurologiques chez ces enfants.

REFERENCES

- [1] Nemati R, Mehdizadeh S, Salimipour H, Yaghoubi E, Alipour Z, Tabib SM, et al. Neurological manifestations related to Crohn's disease: a boon for the workforce. *Gastroenterol Rep.* 2019;7(4):291-7.
- [2] Ferro JM, Oliveira SN, Correia L. Neurologic manifestations of inflammatory bowel diseases. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014.595-605. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702040870000401>
- [3] Sibai M, El Moutawakil B, Chourkani N, Bourezgui M, Rafai MA, Slassi I. Manifestations neurologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Neurol.* 2008;164(10):859-65.
- [4] Gekka M, Sugiyama T, Nomura M, Kato Y, Nishihara H, Asaoka K. Histologically confirmed case of cerebral vasculitis associated with Crohn's disease –a case report. *BMC Neurol.* 2015;15(1):429-7
- [5] Yasuda T, Takagi T, Hasegawa D, Hirose R, Inoue K, Dohi O, et al. Multiple Cerebral Infarction Associated with Cerebral Vasculitis in a Patient with Ulcerative Colitis. *Intern Med.* 2021;60(1):59-66.
- [6] Whittaker K, Guggenberger K, Venhoff N, Doostkam S, Schaefer H-E, Fritsch B. Cerebral granulomatosis as a manifestation of Crohn's disease. *BMC Neurol.* 2018;18(1):1163-8
- [7] Smitka M, Bruck N, Engelland K, Hahn G, Knoefler R, von der Hagen M. Clinical Perspective on Primary Angiitis of the Central Nervous System in Childhood (cPACNS). *Front Pediatr.* 2020;3(8). Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2020.00281/full>
- [8] Garge S, Vyas P, Modi P, Ghatge S. Crohns disease with central nervous system vasculitis causing subarachnoid hemorrhage due to aneurysm and cerebral ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17(4):444.
- [9] Parks PT, Easton AS. Cerebral Vasculitis in Ulcerative Colitis Is Predominantly Venular: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Rheumatol.* 2019;26:1-6.
- [10] Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):1192-7
- [11] Lv Z, Zhang X, Wu L. Infliximab-induced seizures in a patient with Crohn's disease: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1). Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-021-01780-y>
- [12] Moser T, Bubel NE, Machegger L, Pikija S, Sellner J. Cerebral Vasculitis in Crohn's Disease: Always a Complication of Inflammatory Bowel Disease or Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibition? *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(12):e160-e161.
- [13] Moris G. Inflammatory bowel disease : An increased risk factor for neurologic complications. *World J Gastroenterol.* 2014;20(5):1228.
- [14] Stadnicki A, Stadnicka I. Venous and arterial thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2021;27(40):6757-74.
- [15] Zhang H, Wang X. Risk Factors of Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 2021;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.693927/full>
- [16] Kuenzig ME, Bitton A, Carroll MW, Kaplan GG, Otley AR, Singh H, et al. Inflammatory Bowel Disease Increases the Risk of Venous Thromboembolism in Children: A Population-Based Matched Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2021;15(12):2031-40.