

# Diagnostika a léčba idiopatických střevních zánětů

prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc., MUDr. Michal Konečný, Ph.D.

II. interní klinika – gastroenterologická a hepatologická LF a FN Olomouc

Jde o edukační článek pojednávající o diagnostice a léčbě idiopatických střevních zánětů, konkrétně o ulcerózní kolitidě a Crohnově nemoci. Je určen zejména pro praktické lékaře, ale také internisty a gastroenterology. Etiologie a patogeneze obou chorob jsou podobné, a proto jsou rozvedeny společně. Epidemiologie, patologicko-anatomický obraz, klinický průběh a diagnostika jsou odlišné, a proto jsou uvedeny pro každou chorobu samostatně. Zvláštní pozornost je věnována léčbě, tj. léčbě konzervativní a chirurgické.

**Klíčová slova:** nespecifické střevní záněty, ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc, diagnostika, léčba.

## Diagnosis and treatment of idiopathic inflammatory bowel diseases

The educational article reviews main principles of the diagnostic procedures and treatment of the inflammatory bowel diseases, in the concrete the ulcerative colitis and Crohn's disease. The article is determined especially to general practitioners but also to specialists in internal medicine and gastroenterology. The etiology and pathogenesis of a both diseases are alike and are described together. The epidemiology, pathology, clinical course and diagnosis are different and are described separately. The special interest is in the conservative and surgical treatment of the inflammatory bowel diseases.

**Key words:** inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, diagnostic procedures, treatment.

Med. praxi 2011; 8(10): 435–437

### DEFINICE

Jde o chronické záněty, postihující trávicí trakt vznikající z dosud nepoznaných příčin a jen s částečně poznanou patogenezi, které označujeme souhrnným termínem idiopatické střevní záněty nebo také nespecifické střevní záněty (inflammatory bowel disease – IBD). V užším smyslu mezi ně řadíme ulcerózní kolitidu (UC), Crohnovu nemoc (CN) a tzv. přechodný tvar „indeterminate colitis“. V širším smyslu mezi ně navíc řadíme mikroskopické kolitidy.

### ETIOLOGIE PATOGENEZE

Dnes je všeobecně přijímán názor, že UC a CN vznikají v důsledku porušení geneticky determinované slizniční rovnováhy mezi mohutným imunitním systémem střeva a obrovským luminálním antigenním potenciálem mikrobiálním a potravinovým.

### MIKROBIÁLNÍ STŘEVNÍ FLÓRA

Nejsou důkazy pro přímý přenos nemoci z pacienta na jinou osobu. Na druhé straně je prokázána vysoká incidence IBD v zemích s nízkým výskytem střevních infekcí a naopak nízká hygienická úroveň je protektivním faktorem IBD. Bez mikrobiální flóry, která se ale odlišuje od zdravých osob, nemoc nevznikne. Příčiny dysbiózy se intenzivně studují (způsob a uchovávání potravy, opakované užívání ATB v dětství, umělá výživa novorozenců, vysoký hygienický standard v rodinách).

### EPITELIÁLNÍ BUŇKY A SLIZNIČNÍ IMUNITA

V poslední době jsou studovány zejména poruchy enterocytů (kolonocytů) v rozpoznávání molekulárních znaků komenzální a abnormální mikrobiální střevní flóry. Dále je výzkum zaměřen na antimikrobiální peptidy, syntetizované a vylučované na povrch sliznice a na střevní hlen, který je kostrou pro jejich udržení. Zkoumána je účast epitelálních buněk na formování přirozené a získané humorální a buněčné střevní imunity.

### DĚDIČNOST

Genetické vlohy (je známo více než 60 genových lokusů asociovaných s IBD), daleko více vyjádřené u CN než u UC, jsou sice nezbytným předpokladem, aby došlo ke klinickým projevům IBD, rozhodující roli pro vznik a průběh choroby ale nemají. Genetické testování je zatím jak pro UC, tak i CN v klinické praxi nepoužitelné.

### ZEVNÍ FAKTORY

Jde zejména o psychický stres, vliv diety, kouření a vliv apendektomie. Ačkoliv zkušenosti ukazují, že emocionálně negativní prostředí nebo situace bývají provokující momentem při vzplanutí choroby a dříve se uvažovalo, že zejména UC je psychosomatické onemocnění, důkazy pro takové tvrzení chybí. Obdobné je to i u stravování. Nadměrná konzumace živočišných produktů, zejména tmavého masa, nedostatek vlákniny a zvýšený obsah nasycených mastných kyselin ve stravě západního typu, představují podle některých riziko pro vznik UC, nebo zvýšený příjem uhlovodanů riziko pro vznik CN, nicméně jednoznačné důkazy chybí. Kouření ale bylo opakovaně potvrzeno coby protektivní faktor UC. U CN je ale tomu právě naopak. Některými studiemi byla potvrzena negativní korelace mezi apendektomií a UC.

### EPIDEMIOLOGIE

Incidence UC v ČR je 3–5/100 000, prevalence 21–47/100 000. Existuje přímá úměra mezi incidencí UC a socioekonomickou úrovní. Věková distribuce je bimodální, první mezi 15.–25. rokem, druhá mezi 50.–80. rokem. Závislost na pohlaví nebyla prokázána.

Incidence CN je v ČR 1–2/100 000, prevalence 11–22/100 000. Existuje přímá úměra mezi incidencí CN a socioekonomickou úrovní. Věková distribuce je bimodální, první mezi 15.–25. rokem, druhá mezi 50.–80. rokem. Závislost na pohlaví nebyla prokázána. Vysoká je incidence CN u Židů Aškenázů.

### PATOLOGICKO-ANATOMICKÝ OBRAZ A KLASIFIKACE

**UC:** Jde o ulcerózně hemoragický zánět sliznice tračníku. Typické pro zánět je, že vždy postihuje rektum a šíří se aborálně. Podle rozsahu zánětu na tlustém střevě rozlišujeme typ E1 s postižením rekta a distální části tračníku (ohraničený typ), E2 s postižením levého tračníku a E3 s extenzivním, difuzním postižením tlustého střeva – pankolitida.

**CN:** Jde o segmentární granulomatózní zánět celé stěny trávicího traktu, nejčastěji postihující oblast ileocékální (45–60 %), tračník (25–45 %), jen tenké střevo (5–15 %), jen rektum a anální oblast (5 %) a jiná atypická lokalizace (žaludek, jícen nebo dokonce dutina ústní do 5 %).

### KLINICKÝ PRŮBĚH A PŘÍZNAKY

**UC:** Průběh tohoto chronického, stále nevyléčitelného onemocnění, může být intermitující, remitující, vleklý či epizodický. Nárazy – ataky jsou charakterizovány průjmy s krví a křečemi v břiše a dále podle aktivity teplotou, anémií a případně komplikacemi uvedenými níže. V remisi, i dlouhodobě, léta trvající, je nemocný bez obtíží.

**CN:** Průběh tohoto chronického, stále nevyléčitelného onemocnění, může být agresivní- perforující (tvorba píštělí a abscesů) nebo indolentní, fibrozující a stenozující. Příznaky odvisí od lokalizace choroby. Prvními příznaky klasické ileocékální lokalizace jsou průjmy, bolesti v pravém podbříšku, teploty, hubnutí. V případě postižení tračníku jsou podobné UC. Při lokalizaci na tenkém střevě jsou známky malabsorpce a subileózní stavy.

### DIAGNOSTIKA

**UC:** Laboratorní známky aktivity: vysoká FW a CRP, nízký hemoglobin. Koloskopie (sigmoideoskopie) je klíčovým diagnostický vyšetřením. Musí být podpořena histologií. Ostatní zobrazovací či jiné metody jsou k vyloučení komplikací.

**CN:** Laboratorní známky aktivity: vysoká FW a CRP, vysoký počet trombocytů, nízký hemoglobin. Koloskopie s biopsií jsou klíčovým vyšetření CN tračníku, v případě CN tenkého střeva to jsou MRI enterografie, event. DBE/SBE/push enteroskopie či kapslová enteroskopie. Ostatní zobrazovací či jiné metody jsou k vyloučení komplikací.

### KOMPLIKACE IBD

*Spojené s prudkým průběhem:* masivní krvácení do GIT, toxické megakolon, perforace střeva.

*Spojené s chronickým průběhem:* dysplazie a karcinom, stenóza střeva, abscesy, zevní a vnitřní píštěle.

*Extraintestinální komplikace:* hepatobiliární (zejména PSC a jaterní steatóza); kožní (pyoderma gangrenózum, erytéma nodózum); revmatologické (ankylozující spondylitida s neg. HLA-B27); oční (iridocyklitida, episkleritida); nefrolitiáza, amyloidóza, osteopatie, tromboembolická nemoc.

### LÉČBA

Zahajujeme léčbou **konzervativní**. **Chirurgická** terapie je indikována většinou až při ohrožení života nemocného závažnými komplikacemi. Pro náležitý výsledný efekt má velký význam **poučení nemocného** o dietě a charakteru onemocnění. Zejména v období aktivity IBD je nutná bezlezytková dieta. Nemocný musí být informován o chronicitě, nebezpečí relapsů a prognóze onemocnění.

Základem konzervativní terapie zůstávají i v dnešní době **aminosalicyláty**, které jsou s úspěchem užívány již od roku 1948. Teprve v sedmdesátých letech byl ale podán důkaz o tom, že vlastní účinnou látkou je **kyselina 5 – aminosalicylová (5-ASA)**. Preparáty jsou dobře tolerovány, nesnášenlivost jednotlivých preparátů 5 – ASA je udávána méně jak 10 % u nemocných s dlouhodobým perorálním podáváním, v případě lokální léčby je to ještě méně. Pro efektivní účinnou terapii je důležitá nejen vhodná volba preparátu, ale i správná volba lékové formy. Ta je odvislá především od typu a lokalizace střevního zánětu.

Druhou skupinou léků, již téměř padesát let užívaných v léčbě IBD, jsou **kortikoidy**. Využívá se jejich protizánětlivá a imunomodulační aktivita založená na inhibici uvolňování prozánětlivých cytokinů, migraci granulocytů, supresi makrofágů, mastocytů a lymfocytů. Úspěšně v léčbě IBD jsou užívány i kortikoidy s topickým efektem a minimem systémových nežádoucích účinků.

**Antibiotika**, zejména metronidazol, ciprofloxacin a rifaximin, mají stále v léčbě IBD svoje místo, především u nemocných s mírnou a střední aktivitou onemocnění. V posledních letech jsou stále častěji užívány i jiné léky s **imunosupresivním a imunomodulačním účinkem**, než jsou kortikoidy. Nutno ale na druhou stranu poznamenat, že se stále jedná o léčbu druhé a třetí volby a vzhledem k poměrně velkému množství nežádoucích účinků je potřeba řízení léčby ponechat v rukou zkušeného odborníka. Nejčastěji se můžeme setkat se změnami v krevním obraze (leukopenie, popřípadě pancytopenie), proto je potřeba u takto léčených nemocných sledovat krevní obraz v 1–3 měsíčních intervalech.

Z preparátů je dnes nejčastěji užíván **azatioprin**, podávaný perorálně v denní dávce 1,5–2,5 mg/kg hmotnosti. Vzácněji, pouze ve zvlášť indikovaných případech, je podáván **cyklosporin A**. Indikací k zahájení léčby cyklosporinem A je vysoce aktivní extenzivní typ UC či **fulminantní ataka** s velmi těžkým průběhem a **toxicko-septickými komplikacemi**.

**Metotrexát** se dnes v léčbě UC používá zřídka, své místo si udržuje nadále v určitých indikacích CN. Nejčastější indikací k nasazení imunosupresiv je kortikodependence a kortikorezistence.

V minulém desetiletí byly postupně syntetizovány 3 generace protilátek proti TNF- $\alpha$ . Jsou to jednak chimérické monoklonální protilátky obsahující 75 % lidské bílkoviny tvořené imunoglobulinem G1 a 25 % bílkoviny myši, která jako **monoklonální anti TNF protilátka** tvoří variabilní oblast výsledné molekuly imunoglobulinu. Představitelem chimérických protilátek je infliximab, v současnosti anticytokin, používaný v klinické praxi a registrovaný v ČR k léčbě CN i UC. Zástupcem další generace jsou humanizované protilátky proti TNF – adalimumab používaný v klinické praxi a registrovaný v ČR k léčbě CN.

Individuálně je třeba nemocným s IBD podávat podpůrnou a symptomatickou terapii (enterální výživa, antidiaroeika, probiotika, vitaminy a minerály, spazmoanalgetika a anxiolytika).

O možnostech chirurgické léčby NSZ se zmiňujeme pouze ve stručnosti. Je známo, že **v posledním desetiletí u UC postupně klesá potřeba chirurgické léčby**. Akutně jsou operováni nemocní s fulminantním toxickým průběhem, malá část nemocných je akutně operována pro masivní nebo opakované významné krvácení. K elektivní nebo profylaktické operaci jsou indikováni pacienti u kterých došlo k selhání medikamentózní terapie a nemocní ohrožení vznikem střevní malignity. U naprosté většiny pacientů se provádí proktokolektomie s ileorektálním či ileoanálním rezervoárem (výkon je kontraindikován u nemocných CN).

Naprostá většina nemocných **se stenotickou formou CN** vyžaduje v průběhu onemocnění chirurgickou léčbu. Vzhledem k nejčastější lokalizaci bývá prováděna ileocekální resekce, popřípadě pravostranná či levostranná hemikolektomie. Velmi oblíbené jsou v posledním desetiletí strikturoplastiky, výkon je především šetrný k zachování délky tenkého střeva. Operační výkony v oblasti perianální vyžadují pro svou náročnost speciální operační taktiku, jejíž popis není předmětem tohoto sdělení.

## Literatura

1. Fefferman DS, Farrel RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. Clin Gastro Hepatol 2005; 3: 11–24.
2. Lukáš M, Bortlík M. Etiologie a patogenéze ulcerózní kolitidy. Stále více otázek než jasných odpovědí. Gastroenterologie a hepatologie 2011; 65(2): 56–64.
3. Lukáš M, Ďuricová D, Bortlík M. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů. Čes a slov Gastroent a Hepatol 2008; 62(5): 285–291.
4. Mudter J. What's new about inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 2011; 17(27): 3177–3182.
5. Travis SPL, Stange EF, Léman M, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. Journal of Crohn's and Colitis 2008; 2: 24–62.

**prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.**  
II. interní klinika – gastroenterologická  
a hepatologická LF a FN Olomouc  
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc  
jiri.ehrmann@fnol.cz

