

Nataša Smrekar¹

Kronična vnetna črevesna bolezen

Inflammatory Bowel Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična vnetna črevesna bolezen, ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) je bolezen prebavil neznane etiologije, ki navadno traja vse življenje. Zanja je značilen kroničen potek s pogostimi zagoni in vmesnimi različno dolgimi obdobji remisije. Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen sta dve glavni obliki KVČB. Še vedno ni znano, ali gre za dve različni bolezni ali le za različen odgovor na številna vnetna dogajanja.

ABSTRACT

KEY WORDS: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease

Inflammatory bowel disease (IBD) is a gastrointestinal disease of unknown etiology, which usually lasts a lifetime. It is characterized by a chronic course with frequent flares and intermediate periods of variable length of remission. Ulcerative colitis and Crohn's disease are two main forms of IBD. It is still not known whether they are two different diseases or merely represent a different response to numerous inflammatory events.

¹ Nataša Smrekar, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Gastroenterološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana; nataša.smrekar @kclj.si

EPIDEMIOLOGIJA

V Evropi in ZDA je incidenca ulceroznega kolitisa (UK) 7,3 bolnika na 100.000 prebivalcev na leto, prevalenca pa 116 primerov na 100.000 prebivalcev. Incidenca Crohnove bolezni (CB) znaša 5,8 bolnika na 100.000 prebivalcev na leto in prevalenca 133 primerov na 100.000 prebivalcev.

Incidenca kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) je višja v razvitih in hladnejših predelih sveta. Bolezen se enako pogosto pojavlja med moškimi in ženskami, pogostejša je pri beli rasi, predvsem pri Židih.

KVČB je bolezen mladih odraslih, UK je najpogostejši med 25. in 35. letom, CB pa med 15. in 30. letom. 10% bolnikov s KVČB je mlajših od 18 let, bolezen se lahko prvič pojavi tudi pri otrocih, mlajših od 5 let, ter starejših od 50 let. V zadnjem času incidenca CB narašča, medtem ko incidenca UK ostaja nespremenjena (1-2).

ETIOPATOGENEZA

Etiopatogeneza KVČB je še vedno nejasna. Genetski dejavniki, dejavniki iz okolja in motnje v uravnavanju imunskega odziva imajo pomembno vlogo pri nastanku bolezni, katere končni rezultat je nenadzorovano vnetje črevesne sluznice.

Genetski dejavniki imajo najverjetneje najpomembnejšo vlogo pri nastanku bolezni, zlasti pri predisponiranih osebah. Gena za KVČB še niso odkrili, so pa našli povezavo med genom na kromosomu 16 (NOD2/CARD15) in CB. Verjetno je KVČB večgenska bolezen, saj ugotavljamo spremembe na več kromosomih. Bolezen se pogosteje pojavlja v določeni družinah (20-30% bolnikov ima pozitivno družinsko anamnezo za KVČB). Sprožilni dejavnik še vedno ni znan, možni dejavniki so patogeni organizmi, imunski odgovor na intraluminalni antigen ali nepravilni imunski odziv na antigene (1-2).

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika KVČB je odvisna od lokalizacije vnetja, njenega obsega in intenzivnosti. UK praviloma prizadene le široko črevo. Pri tej obliki KVČB je vedno prizadet rektum, vnetje se lahko razširi na preostale predele široke

ga črevesa in je omejeno le na sluznico črevesa. Glede na razširjenost bolezni tako ločimo:

- ulcerozni proktitis, kjer je vnetje omejeno le na rektum,
- levostranski kolitis, kjer vnetje sega do lienalne fleksure,
- razširjeni kolitis, kjer se vnetje razširi čez lienalno fleksuro in lahko zajame celotno debelo črevo.

Bolniki z UK imajo najpogosteje krvave driske, lažne pozive na blato ter tenezme. Pogosto so utrujeni zaradi vnetja in slabokrvnosti. Glede na aktivnost bolezni ločimo:

- blago obliko, kjer imajo bolniki do štiri stolice dnevno, med blatom je le malo krvi, splošni znaki vnetja so odsotni,
- zmerno aktivno obliko, kjer imajo bolniki do šest stolic dnevno, imajo rahlo povišano telesno temperaturo (<37,8 °C) ter blage sistemske znake vnetja (C – reaktivni protein (CRP) <30 mg/l, hitost sedimentacije (SR) <30 mm/h) in
- hudo (fulminantno) obliko, kjer imajo bolniki več kot šest stolic dnevno, stolice so krvavo gnojne, bolniki imajo povišano telesno temperaturo (>37,8 °C) in pospešen pulz (>90/min), bolečine v trebuhu ter močno izražene sistemske znake vnetja (SR >30 mm/h, CRP >30 mg/l). Bolezen v tej obliki hudo prizadene bolnika. Zaradi izgube vode, elektrolitov in krvi pride do izsušenosti, hujšanja, anemije (hemoglobin pod 105 g/l) in hipoalbuminemije.

Za CB je značilno transmuralno granulomatozno vnetje, ki lahko prizadene kateri koli del prebavne cevi od ustne votline do anusa, čeprav je vnetje najpogosteje omejeno na terminalni ileum in cekum. Bolezenski simptomi so tako odvisni od anatomske lokalizacije vnetja, njegove intenzivnosti ter tendence k zoževanju črevesne svetline. Za bolnike s CB je značilna predvsem bolečina v trebuhu ter driska. Najpogosteje imajo bolečino v desnem spodnjem kvadrantu, zato te bolnike pogosto operirajo zaradi suma na vnetje slepiča. Krvave driske se pojavijo le, če je prizadeto tudi široko črevo. Tudi ti bolniki tožijo zaradi utrujenosti, ki je posledica kroničnega vnetja in anemije. Kadar je prizadeto samo ozko črevo, je vodilni znak lahko le malabsorpcija (pomanjkanje vitaminov in mineralov,

Tabela 1. *Zunajčrevesni simptomi pri KVČB.*

Organ	Zunajčrevesne manifestacije KVČB
Koža	nodozni eritem, pioderma gangrenozum, Sweetov sindrom
Sklepi	periferna (enteropatični artritis) in aksialna (ankilozantni spondilitis, sakroiliitis) artropatija
Oči	episkleritis, uveitis
Jetra	primarni sklerozantni holangitis
Srce	perikarditis, miokarditis
Pljuča	pljučna fibroza, alveolitis
Kri	venska tromboembolija, avtoimuna hemolitična anemija

anemija, elektrolitske motnje, motnje koagulacije ipd) s hujšanjem, kar je še posebno pomembno pri otrocih. Vnetne spremembe v zgornjih prebavilih so lahko brez klinične simptomatike, lahko pa bolniki navajajo disfagijo ali imajo dispeptične težave. Včasih se bolezen začne le z lokalnimi zapleti v obliki fisur, fistul ali abscesov (3–4).

KVČB se lahko pojavi tudi v otroštvu in predstavlja eno najtežjih bolezni pri otrocih. Pogostejša je CB, predvsem pri dečkih. Otroci s KVČB zaostajajo v rasti in spolnem razvoju, kar je predvsem posledica podhranjenosti zaradi bolezni ter neposrednega vpliva vnetnih citokinov na linearno rast.

Pri 35% bolnikov s KVČB se pojavijo t. i. zunajčrevesni simptomi (5). V sklopu bolezni so lahko prizadeti koža, oči, sklepi, jetra, srce, pljuča in krvotvorni organ (tabela 1). Prizadetost drugih organov se lahko pojavi hkrati z zagonom KVČB ali neodvisno od KVČB. Najpogosteje imajo bolniki vnetje velikih sklepov, pri bolnikih s CB je pogostejši anki-lozantni spondilitis. Pogoste so tudi kožne spremembe, predvsem nodozni eritem, kjer na ekstenzorni strani spodnjih okončin (predvsem tibije) tipljemo boleče, podkožne vozličice. Koža nad njimi je pordela ali vijolična. Primarni sklerozantni holangitis (PSH) je pogostejši pri bolnikih z UK. Je znan dejavnik tveganja za razvoj holangiokarcinoma in raka debelega črevesa. Pri bolnikih s KVČB so 3,5-krat pogostejše venske tromboembolije, kar pomembno vpliva na obolevnost in umrljivost teh bolnikov.

DIAGNOSTIKA

Z diagnostičnim postopkom poskušamo ugotoviti bolezen, ki bolniku povzroča težave.

Ključnega pomena pri obravnavi in odkrivanju KVČB sta dobra anamneza in klinični pregled. Pri anamnezi smo predvsem pozorni na začetek in trajanje simptomov (težave pri KVČB trajajo več kot 3–6 tednov), na število stolic, prisotnost krvi v blatu ter krčev v trebuhu. Pomemben je podatek o morebitnem nedavnem potovanju v eksotične dežele, podatek o jemanju zdravil, kot so nesteroidni antirevmatiki in antibiotiki ter povezava težav z določeno vrsto hrane (mleko, fruktoza, pšenica itd). Pri kliničnem pregledu smo pozorni predvsem na barvo kože in vidnih sluznic, morebitne zatrdline v trebuhu ter spremembe na koži, sklepih in očeh. Bolniku izmerimo telesno temperaturo in pulz, določimo indeks telesne mase (ITM) ter opravimo rektalni pregled. Pri diagnozi bolezni uporabljamo še laboratorijske, endoskopske, histološke (morfološke) ter rentgenske slikovne preiskave.

Laboratorijske preiskave

Laboratorijske preiskave so neznčilne, vendar nam dajo pomembne podatke predvsem o bolnikovem splošnem stanju, vnetni aktivnosti in uspešnosti zdravljenja. Osrednje laboratorijske preiskave so: sedimentacija, celotna krvna slika, koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP), koncentracije elektrolitov, koncentracija serumskega železa, proteinogram in hepatogram. Bolniku določimo tudi ščitnične hormone ter serologijo za celiakijo. Serološki marker za postavitev diagnoze KVČB ne obstaja, za ugotavljanje zagonov bolezni si v zadnjem času pomagamo z določitvijo kalprotektina v blatu, vendar z njim ne moremo ločiti tipov KVČB.

Endoskopske preiskave

Najpomembnejša preiskava pri diagnostiki KVČB je ileokolonoskopija. Na osnovi endoskopskega izvida lahko že ločimo med obema oblikama KVČB. Za UK je značilna prizadetost sluznice od rektuma navzgor. Za CB pa je značilna segmentna prizadetost črevesne sluznice, pogosto sluznica rektuma ni prizadeta. Ob endoskopski preiskavi lahko odvzamemo material za patohistološki pregled, opravimo lahko tudi terapevtske posege. Od endoskopskih preiskav še vedno uporabljamo tudi rektoskopijo, predvsem za oceno intenzivnosti vnetja pri UK ter za ugotavljanje izvodi perianalnih fistul pri CB. Za ugotavljanje perianalnih fistul in abscesov uporabljamo tudi endoskopski ultrazvok. Pri sumu na prizadetost zgornjih prebavil uporabimo ezofagogastroduodenoskopijo ter enteroskopijo. »Kapsulna« endoskopija je bolj občutljiva preiskava za dokaz majhnih in povrhnjih lezij ozkega črevesa kot MRI in CT, vendar je pred njeno izvedbo potrebno izključiti strikture in stenoze v ozkem črevesu.

Histološke (morfološke) preiskave

Pri endoskopskih preiskavah odvzeti bioptični material se pregleda pod mikroskopom. Morfološko razlikovanje ni enostavno, tako da diagnoza KVČB sloni na skupku sprememb. Za CB so tako značilni granulomi, zadebeljena in edematozna submukoza z vnetjem in limfoidnimi infiltrati, transmuralno vnetje z limfoidnimi agregati, fisuralni ulkusi, aftozne lezije, fibrozne strikture in fistule z granulacijskim tkivom, medtem ko je za UK značilna porušena arhitektura kripta, bogat mononuklearni vnetni infiltrat, kriptitis in kriptni abscesi ter difuzno kronično vnetje.

Rentgenske slikovne preiskave

Rentgensko slikovno diagnostiko uporabljamo predvsem za ugotavljanje zapletov KVČB. Pregledna slika trebuha nam lahko prikaže toksični megakolon, najresnejši zaplet UK, ki pogosto zahteva takojšnje, tudi kirurško ukrepanje. Poleg tega nam prikaže tudi ileus kot zaplet stenozirajoče oblike CB ter perforacijo črevesja. Za oceno prizadetosti ozkega črevesa pri CB uporabljamo predvsem magnetno

resonančno (MR) enterografijo (bolnik spi je oralno kontrastno sredstvo). Če ne moremo opraviti MRI preiskave, se odločimo za CT enteroklizo, kjer bolnik prejme kontrastno sredstvo preko jejunalne sonde. Obe preiskavi sta superiorni v primerjavi s kontrastnim slikanjem ozkega črevesa, zato se slednja preiskava v diagnostiki CB opušča. Velik problem CT enteroklize je radiacijska obremenitev, zato pri mladih bolnikih, če je le možno, opravimo MRI. Pri sumu na morebitne zaplete CB, kot so fistule in abscesi, se zaradi boljše občutljivosti preiskave odločimo za MRI male medenice (3–4).

ZAPLETI KVČB

Toksični megakolon se lahko razvije v sklopu težko potekajoče oblike KVČB, največkrat v sklopu UK. Taki bolniki so prizadeti, imajo visoko temperaturo in povišano srčno frekvenco. Laboratorijsko najdemo levkocitozo s pomikom v levo in hipalbuminemijo. Pri sosen je meteorizem z dilatacijo širokega črevesa (na pregledni sliki trebuha vidimo razširjeno in z zrakom napolnjeno široko črevo, katerega premer v transversalnem delu presega šest centimetrov, haustracije izginejo). Pri močno vneti in stanjšani črevesni steni lahko pride do perforacije. Bolnikovo stanje se nenadoma močno poslabša, pojavijo se močne bolečine v trebuhu, bolnik je prizadet in šokiran. Klinično se pojavi mišični defans trebušne stene, na pregledni sliki pa vidimo zrak pod prepono. Tak bolnik nujno potrebuje operativni poseg, smrtnost je kljub temu še vedno večja kot 30%.

Rak širokega črevesa in danke se pri bolnikih s KVČB pojavlja pogostejše kot pri ostalem prebivalstvu. Glavni dejavniki tveganja so prizadetost celotnega širokega črevesa, trajanje bolezni več kot deset let, začetek bolezni v otroštvu ter pozitivna družinska anamneza glede raka širokega črevesa in danke. Sam karcinom predstavlja velik diagnostični problem, saj je klinična slika enaka kot pri KVČB. Običajno je visoko malignen in se pogostejše pojavlja pri bolnikih z UK. Po desetih letih bolezni prične nevarnost za pojav karcinoma naraščati za 0,5–1 % na leto. Zaradi tega svetujemo preventivne letne kolonoskopije z odvzemom številnih vzorčkov za

patohistološki pregled pri bolnikih z UK in Crohnovim kolitisom.

Fistule, abscesi in klinično pomembne zožitve črevesne svetline so značilne za CB in pogosto zahtevajo kirurško obravnavo. Pseudopolipi se pojavljajo pri obeh oblikah bolezni, kadar trajata dlje časa. So vnetne narave in nimajo prekanceroznega značaja (3–5).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA KVČB

Številne bolezni imajo podobno klinično sliko kot KVČB. Pri vseh bolnikih z akutno drisko je potrebno pomisliti na okužbo s patogenimi črevesnimi bakterijami, predvsem iz rodov *Salmonella*, *Shigella* in vrste *Campylobacter jejuni* ter okužbo s paraziti (*Giardia*, *Entamoeba* itd). Izključiti moramo tudi okužbo s *Clostridium difficile*, še zlasti, če je bolnik predhodno prejemal antibiotike. Pri akutni driski moramo pomisliti tudi na morebitno okužbo s koronavirusom in rotavirusom. Pogosto ima podobno klinično sliko tudi okužba s citomegalovirusom. Pri kroničnih driskah z znaki malabsorpcije moramo izključiti celiakijo, pri krvavih driskah pa je potrebno izključiti zlasti raka širokega črevesa in danke. Krvave driske lahko vidimo tudi pri radiacijskem kolitisu, krvavitvi iz divertiklov, ishemičnem kolitisu in sistemskih vaskulitidih. Z drisko in krči se lahko manifestirajo tudi laktozna intoleranca, eozinofilni enterokolitis, kolagenozni kolitis in tudi iritabilni kolon. Pri bolečinah v desnem spodnjem kvadrantu je potrebno pomisliti na vnetje slepiča, pri ženskah tudi na ginekološka vnetja in tumorje, ektopično nosečnost in endometriozo.

ZDRAVLJENJE

KVČB zdravimo simptomatsko, saj njenega vzroka ne poznamo. Zdravila so pomembna za zdravljenje akutnih zagonov bolezni (za indukcijo remisije) in za vzdrževanje remisije. Remisija je klinična (umiritev simptomov bolezni) in endoskopska (popolna zacelitev sluznice). V ta namen uporabljamo 5-amino-salicilno kislino, kortikosteroide, imunosupresive in biološka zdravila.

5-aminosalicilna kislina

5-aminosalicilna kislina (5-ASA) (sulfasalazin, mesalazin) se uporablja za zdravljenje in vzdrževanje remisije pri bolnikih z UK, učinkovito v dozi 3–4,5 g/dan. Zdravilo je po zadnjih smernicah neučinkovito za zdravljenje CB tako ozkega kot tudi debelega črevesa. Pri proktitisu in levostranskem kolitisu je učinkovitejša lokalna uporaba mesalazina v obliki svečk ali klizem. Zdravljenje s 5-ASA pri UK zniža incidenco raka debelega črevesa in danke.

Kortikosteroidi

Kortikosteroide uporabljamo za zdravljenje akutnih zagonov, vendar zaradi številnih stranskih učinkov in nezmožnosti povzročitve popolne zacelitev sluznice niso primerni za vzdrževanje remisije. So zdravilo izbora pri zmerni do hudi obliki KVČB, pogosto so tudi zdravilo izbora za zdravljenje najhujših simptomov KVČB. Za oralno zdravljenje pri nas uporabljamo metilprednisolon v dozi 0,5–0,75 mg/kg telesne teže, maksimalni parenteralni odmerek znaša 1 mg/kg telesne teže. Posebna oblika kortikosteroidov je budesonid, ki se sprošča šele v končnem delu ileuma in začetnem delu debelega črevesa ter ima manj stranskih učinkov kot sistemski kortikosteroidi. Predvsem se uporablja za zdravljenje Crohnove bolezni, omejene na terminalni ileum in cekum v dozi 9 mg/dan, le v redkih primerih pa tudi pri UK.

Imunosupresivi

Imunosupresivi so zdravila, ki jih uporabljamo za vzdrževanje remisije KVČB, medtem ko za indukcijo remisije niso primerni, saj je učinek njihovega delovanja viden šele po 3–6 mesecih. Zdravila zmanjšajo imunološki odgovor, najpogosteje pa uporabljamo azatioprin (2–2,5 mg/kg telesne teže), 6-merkaptopurin (1,5 mg/kg telesne teže), metotreksat (25 mg in/ali oralno 1 × tedensko) in redkeje ciklosporin.

Biološka zdravila

Biološka zdravila zavirajo sproščanje ali delovanje vnetnih citokinov. Najpomembnejši mediator vnetja pri bolnikih s KVČB (zlasti pri Crohnovih bolnikih) je tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF-alfa). Izločajo ga spod-

bujeni makrofagi, monociti in limfociti T. Zdravila vežejo vnetni mediator in na ta način zmanjšajo vnetje, poleg tega se z vezavo na TNF-alfa sproži apoptoza oz. programirana celična smrt. Biološka zdravila so trenutno namenjena skupini bolnikov s KVČB, ki so neodzivni na standardno zdravljenje (5-ASA, kortikosteroidi, imunosupresivi) ali razvijejo hude stranske učinke ob jemanju standardnih zdravil. Kadar biološko terapijo uporabimo za standardnimi zdravili, govorimo o t. i. *step-up* terapiji. V primeru težko potekajoče KVČB se lahko odločimo za t. i. *top-down* terapijo, kjer zdravljenje pričnemo z biološkimi zdravili in nato dodamo imunosupresive. Za Crohnovo bolezen uporabljamo infliksimab in adalimumab, za UK trenutno le infliksimab. Infliksimab je himerno (75% humanih in 25% mišjih proteinov) monoklonsko protitelo IgG1, medtem ko je adalimumab popolnoma humano monoklonsko protitelo (6–8).

Antibiotiki

Antibiotiki se uporabljajo predvsem za zdravljenje zapletov CB, kot so abscesi in perianalne fistule. Najučinkovitejša sta metronidazol in ciprofloksacin.

Kirurško zdravljenje

Operativno zdravljenje je indicirano pri zapletih bolezni. Indikacije so absolutne (kadar komplikacije ogrožajo življenje, npr. toksični megakolon) in relativne (kadar bolezni ne moremo več dobro nadzorovati z zdravili). Operativno zdravljenje CB je vedno le simptomatsko, večinoma je potrebno za razrešitev zapletov (zožitev, fistul, abscesov). Za razliko od CB je bolnika z UK možno ozdraviti z operacijo (odstranitev celotnega širokega črevesa in danke).

ZAKLJUČEK

KVČB je kronična bolezen prebavil, ki pri večini bolnikov traja vse življenje. Le bolniki z UK po kolektomiji nimajo več težav. Potek bolezni je zelo različen in nepredvidljiv ter odvisen od razširjenosti, lokalizacije ter aktivnosti bolezni. Na potek pomembno vpliva starost bolnika ob pričetku težav ter pojav zapletov. Pri večini bolnikov nam uspe z zdravljenjem doseči remisijo, ki je različno dolga. Bolniki s KVČB imajo višjo obolevnost in krajšo pričakovano življenjsko dobo kot zdrava populacija ter slabšo kvaliteto življenja.

LITERATURA

1. Smrekar N. Epidemiologija in etiopatogeneza kronične vnetne črevesne bolezni. In: Kronična vnetna črevesna bolezen. Krka Med Farm. 2004; 25 Suppl 1: 9–15.
2. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. Gastroenterology. 2004; 126: 1504–17.
3. Ferkolj I. Klinična slika in naravni potek kronične vnetne črevesne bolezni. In: Repše S, ed. Kirurgija širokega črevesa in danke. Simpozij. Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike, Kirurška šola; 1996. p. 13–6.
4. Rowe WA. Inflammatory Bowel Disease. eMedicine [internet]. 2008 [citirano 2010 Sep 17]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/179037-overview>
5. Rankin GB. Extraintestinal and Systemic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Med Clin North Am. 1990; 74: 39–48.
6. Hanauer SB, Present DH, Wolf JL. The state of the art in the management of Inflammatory Bowel Disease. Clinician. 2002; 20: 1–19.
7. Travis SPL, Stange EF, Lemann 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.
8. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. Journal of Crohn's and Colitis. 2010; 4: 28–62.