

Bogdan Vidmar¹, Tadeja Pintar²

Crohnova bolezen s težjim potekom - prikaz primera

Severe Crohn's Disease - Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Crohnova bolezen, operativno zdravljenje, konservativno zdravljenje, vnetje

Crohnova bolezen je kronično potekajoča bolezen neznane etiologije, ki jo skupaj z ulceroznim in intermediarnim kolitisom uvrščamo med kronične vnetne črevesne bolezni. Najpogosteje se pojavlja v industrijsko razvitih državah. Čeprav je bolezen neozdravljiva, jo lajšamo s konservativno in z operativno terapijo. Na začetek in razvoj bolezni vplivata tako dedna kot tudi okoljska komponenta, vendar osnovni vzroki in razmerje med njimi še niso popolnoma raziskani. Za opredeljevanje patomorfologije in aktivnosti bolezni uporabljamo Montrealsko klasifikacijo in Indeks aktivnosti Crohnove bolezni. V članku nazor prikazujemo potek težko potekajoče Crohnove bolezni in njeno zdravljenje od diagnoze do konca sledenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: Crohn's disease, surgical management, conservative treatment, inflammation

Crohn's disease is a chronic disease of unknown etiology. Together with ulcerative colitis and intermediate colitis, it forms the classification group of inflammatory bowel diseases. It is most prevalent in industrialized countries. Although by definition incurable, the disease is usually treated conservatively and surgically. The onsets and progression are influenced by genetic and environmental components; nevertheless, this has yet to be fully clarified. To make it easier to quantify pathomorphology and disease activity, the Montreal classification and the Crohn's Disease Activity Index are widely used. We used a case report to illustrate the disease's natural course and its treatment from diagnosis through to the end of our follow-up.

¹ Bogdan Vidmar, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; vidmar.bogdan@gmail.com

² Doc. dr. Tadeja Pintar, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) je ime za skupino bolezni, katerih skupni značilnosti sta vnetje v prebavnem traktu in neznana etiologija. Imajo kroničen potek z značilnimi zagoni in vmesnimi remisijami. Ločimo ulcerozni kolitis (UK) in Crohnovo bolezen (CB) s številnimi podobnostmi v kliničnem poteku, simptomih, znakih, morfoloških značilnostih in v odzivnosti na zdravlila. V nekaterih primerih razmejitev ni mogoča; takrat bolezen imenujemo intermedijarni kolitis (1). CB je kronično poteka-joča črevesna bolezen, ki bolnikom močno zmanjša kakovost življenja. Svetovna zdravstvena organizacija je vpliv CB na življenje ocenila z utežjo (angl. *disability weigh*) 0,224, kar jo postavlja ob bok bolezenskim stanjem, kot so gluhost, zastojno srčno popuščanje in terciarni sifilis (2).

Epidemiologija

CB je pogostejša v razvitejših državah kot v državah v razvoju, njena pojavnost in pogostnost pa zadnje desetletje naraščata. V Avstraliji so leta 2005 ocenili pojavnost na 140/100.000 prebivalcev in pogostnost na 3,8/100.000, v Kanadi je pojavnost leta 2006 znašala 200/100.000, pogostnost pa 14,7/100.000 (3). Ob spremljanju podatkov napovedujejo do leta 2020 v Avstraliji dvig pojavnosti za 19,6%. Na Šrilanki je pojavljanje CB občutno nižje: leta 2010 so ocenili pojavnost na 1,2/100.000 in pogostnost na 0,09/100.000 prebivalcev (4). Zanesljivih epidemioloških podatkov za Slovenijo ni. Ferkolj in sodelavci (3) so na podlagi povernjenih anket po zdravstvenih domovih ugotovili, da je bilo leta 1998 pri nas 1.150 bolnikov s KVČB. Ocenjena pojavnost obeh bolezni skupaj je bila tako 50/100.000, kar nas uvršča na dno evropske lestvice (3, 5). Pogosteje za CB zbolijo ženske, vrh zboljenosti pa se pri obeh spolih pojavi med 20. in 35. letom (1, 6, 7).

Etiologija

Objavljeni so številni medicinski prispevki o poteku in zdravljenju, vendar mehanizma, ki pripelje do nastanka in vzdrževanja CB, znanstveniki še niso uspeli dokazati z gotovostjo. Raziskovalci se večinoma strinjajo, da so zunanje okolje, bolnikova genetska zasnova, črevesna mikrobna flora in imunski sistem kot vzroki med seboj prepleteni. Na podlagi rezultatov epidemioloških in laboratorijskih raziskav so se oblikovale skupine zagovornikov treh teorij o nastanku CB, čeprav se njihove trditve med seboj tudi dopolnjujejo (8).

Teorija o avtoimunosti oz. neuravnoveženem imunskem odgovoru

CB je bila leta opredeljena kot avtoimuna bolezen. Telo naj bi imunski odgovor namesto na škodljive mikrobe usmerilo na lastne antigene oz. naj bi se imunost prebavne cevi, ki je usmerjena proti črevesni mikrobni flori, v primeru CB prekomerno aktivirala. Predpogoj za avtoimuno reakcijo je po tej teoriji genetska predizpostavljenost (9).

Teorija predvideva napake v regulatornih mehanizmih, kar se odraža v pretiranem številu limfocitnih celic T-pomagalk tipa 1 (Th1) v primerjavi s Th2 na mestu prekomernega imunskega odgovora. Odkrita je bila tudi nova vrsta celic pomagalk, Th17, ki se v večjem številu pojavlja v črevesnem tkivu bolnika s CB v primerjavi z zdravimi ljudmi. Do nepravilnega razmerja med celicami Th naj bi prišlo zaradi neznačilnih koncentracij pro-vnetnih in protivnetnih citokinov. Citokini nadzorujejo črevesno vnetje po več različnih medsebojno prepletenih poteh. Mikrobna stimulacija v epiteljskih celicah, dendritnih celicah in makrofagih spodbudi sproščanje citokinov interferona-gama, interlevkina-12 in interlevkina-23, ki imajo receptorje na še nediferenciranem limfocitu Th. Slednje sproži pretvorbo nediferenciranega limfocita Th v limfocit Th tipa 1 (10).

Teorija o mikroorganizmih

Strokovnjaki so sprva domnevali, da je vzrok za nastanek kronične vnetne bolezni sprememba v sestavi mikrobne flore v prebavni cevi. Metagenomske raziskave so s preiskovanjem dednega materiala mikrobov dokazale spremembo v ravnovesju med različnimi in škodljivimi bakterijami pri bolnikih s CB oz. z dizbiozo (angl. *dysbiosis*). Kljub temu je zelo verjetno prvi vzrok za izgubo obrambne sposobnosti črevesne sluznice določen invazivni endocelični infekcijski patogen. Raziskave opisujejo najdbe bakterij *Micobacterium avium*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus spp.*, *Eubacterium spp.* in virusa Epstein-Barr, virusov *Cytomegalovirus*, virusa herpesa simpleksa tipa 1 in 2, adenovirusov, viru - sa varicella-zoster in drugih (11, 12).

Bakterija *M. Tuberculosis* je v raziskavah o etiologiji CB opisovana najpogosteje. V svoji lipidni celični steni ima molekule, ki ji omogočajo fizično obrambo, onemogočajo zlitje fagosomov in lizosomov v makrofagih ter otežujejo uravnavanje normalnega imunskega odgovora s citokinskim signaliziranjem. Posebna pozornost je bila usmerjena na vrsto *Mycobacterium avium subspecies para - tuberculosis* (MAP), za katero je že dolgo znano, da povzroča Johnovo bolezen, tj. kronični enteritis pri govedu in drugi živini (13).

Teorija nezadostnega imunskega odziva

Teorija predpostavlja, da je primarni vzrok za nastanek CB napaka v nespecifičnem imunskem odzivu, predvsem v nefunkcionalnih nevtrofilnih granulocitih. Kot posledica tega naj bi nastal kompenzator, še okrepljen imunski odgovor, gnan s pomočjo limfocitov Th1. Do zmanjšanja učinkovitih nevtrofilcev naj bi prišlo zaradi dednih ali okoljskih dejavnikov, morda celo zaradi eksotoksinov iz črevesne flore. Teorija ne trdi, da je za bolezen kriv določen patogen organizem, vendar domneva, da nefunkcio -

nalni nevtrofilci omogočijo organizmom, kot je MAP, uspešno okužbo, kar naj bi pripeljalo do CB (13).

Da bi teorijo potrdili, so znanstveniki 81 bolnikom osem tednov vsak dan vbrizgavali spodbujevalni dejavnik rasti kolonij granulocitov in makrofagov (angl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF). Rezultati so pokazali 48 % izboljšanje v skupini z GM-CSF v primerjavi s 26 % izboljšanjem v kohorti s placebom (14).

Asociacijske raziskave celotnega genoma

Raziskave dvojčkov so ugotovile, da genetski dejavnik prispeva več kot 50 % k nastanku CB, zato se že vrsto let odvijajo številne raziskave, ki poskušajo poiskati poveza - vo med genetskimi mutacijami in klinično sliko (15). Leta 2001 so prišli do prvega pomembnega odkritja: gen *NOD2/CARD15* na kromosomu 16 je bil zaporedno dokazan v več raziskavah. Leta 2003 so s projektom Human Genome Project dokončno razkrili zaporedje DNA. To je omogočilo razmah asociacijskih raziskav celotnega genoma (angl. *genome-wide association studies*, GWAS) po letu 2005, v katerih so s pomočjo tehnologije biočipov poiskali polimorfizme v človeškem genomu, ki so statistično povezani s pojavljanjem CB in drugih bolezni nepoznanega vzroka (16). Potrdili so *NOD2/CARD15*, našli pa so vsaj še šest pomembnih genov: *ATG16L1*, *IL23R*, *IL12B*, *SLC22A4*, *SLC22A5* in *IRGM* (17, 18). *ATG16L1* in *IRGM* sta genetska zapisa za proteina, ki sodelujeta pri fagocitozi v makrofagih in monocitih, *SLC22A4* in *SLC22A5* sta genetska zapisa za proteina OCTN1 in OCTN2, transmembranska transporterska proteina za pozitivno nabite ione, *IL12B* in *IL23R* pa imata ključno vlogo pri citokinskem vnetnem odzivu in pomnoževanju limfocitnih celic Th17 (19, 20).

Brez dvoma ima CB močno genetsko komponento, vendar k njenemu nastanku prispeva več genov in tudi več polimorfizmov znotraj posameznega gena. Razlike se

pojavnjajo tako med posamezniki kot tudi med različnimi geografskimi področji in državami. Na Kitajskem so npr. našli statistično značilno ujemanje popolnoma drugih polimorfizmov gena za zapis beljakovine IL23R kot v evropskih raziskavah (21).

Patomorfologija

Bolniki s CB imajo lahko prizadet katerikoli del prebavne cevi od ust do danke, a je prizadetost zgornjega dela veliko redkejša kot prizadetost spodnjega dela. Približno ena tretjina bolnikov ima prizadet terminalni ileum, ena tretjina kolon, ostali pa oba predela. V drugih predelih so vnetne spremembe manj pogoste. Prebavna cev je prizadeta v pasovih z vmesnimi zdravimi predeli. Morfološke značilnosti razvite bolezni so: ostro omejeno vnetje v celotni debelini stene črevesja s poškodovano sluznico, v od 40 do 60 % prisotnost nenekrozantnih granulomov ter ozke in globoke fisure, ki dajejo vtis tlakovane ceste (22).

Ločimo tri različne vzorce, s katerimi lahko opredelimo potek bolezni (23):

- Pri vnetni obliki CB je prisotna predvsem zadebelitev stene prebavne cevi kot posledica vnetnega edema.
- Pri strikturni obliki CB je najbolj izrazito brazgotinjenje, ki zožuje svetlino prebavne cevi in povzroča motnje prehodnosti.
- Pri penetrantni obliki CB se tvorijo globoke razjede, ognjoki in fistule. Nastanejo lahko povezave svetline prebavne cevi s peritonealno votlino, povezave med črevesnimi vijugami, povezave med svetlino prebavne cevi in sosednjimi organi ter preko kože z zunanostjo.

Našteti vzorci se pogosto med seboj prepletajo. V začetnem poteku bolezni je prevladujoča vnetna oblika, z napredovanjem bolezni pa lahko pričakujemo, da se bosta pojavili tudi strikturna in penetrantna oblika. Vzorec bolezni in višina prizadetosti v prebavni cevi narekujejo klinično sliko, s katero se bo CB pokazala (24).

Klinična slika

Prvi znaki so po navadi utrujenost in hujšanje. Bolezen se nadaljuje z rahlo povišano telesno temperaturo, izgubo apetita, slabim počutjem, driskami in bolečinami v trebuhu, ki so lahko stalne ali v obliki krčev (6).

Prizadetost zgornje prebavne cevi se kaže s slabostjo, bruhanjem, težkim in bolečim požiranjem (25). Pri bolezni tankega črevesa je v 90 % prisotna bolečina v trebuhu, izguba teže (zaradi izgube apetita ali izogibanja hranjenju) ter napet in boleč trebuh. Simptomi pri prizadetosti debelega črevesa so tekoče odvajanje blata s primesjo krvi ali brez, bolečina v trebuhu, vročina in meteorizem. Simptomi zaradi prizadetosti analnega predela so prisotni pri 40 % bolnikov s CB in se kažejo s perianalnim iztekanjem črevesne vsebine, bolečinami pri odvajanju blata, hipertrofičnimi izpuščaji po koži ob zadnjiku in s težavami s težkim odvajanjem/zadrževanjem blata (26).

Pogosto se pojavljajo tudi zunajčrevesna bolezenska znamenja; najpogosteje artritis, ankilozirajoči spondilitis ter spremembe na koži in očeh. Prizadetost sklepov je precej pogosta in časovno sovпада z aktivnostjo črevesne bolezni. Najpogosteje so prizadeti kolenski, skočni in zapestni sklep, značilne pa so bolečine v križu (1, 6).

Za lažjo opredelitev od leta 2005 uporabljamo Montrealsko klasifikacijo CB (tabela 1), ki bolnike deli na podlagi lokalizacije, vzorca poteka bolezni in starosti bolnika ob postavitvi diagnoze CB (27). Namen klasifikacije je omogočiti pregled nad kliničnim stanjem bolnika, oceno prognoze, izbor najprimernejšega zdravljenja in standardizacijo za raziskave.

Največja pomanjkljivost Montrealske klasifikacije je dejstvo, da je CB dinamičen proces, saj se aktivnost bolezni s časom neprestano spreminja. Slednjo zato opredelimo z Indeksom aktivnosti CB (angl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) (tabela 2) (28).

Tabela 1. Montrealska klasifikacija Crohnove bolezni (27).

Kategorija	Oznaka	Opis
Starost ob diagnozi	A1	16 let in manj
	A2	med 17 in 40 let
	A3	41 let in več
Lokalizacija	L1	ileum
	L2	kolon
	L3	ileum in kolon
	L4	izolirana zgornja prebavna cev
Vzorec poteka bolezni	B1	nestenozirajoča, neperforantna
	B2	stenozirajoča
	B3	perforantna
	p ^a	perianalna prizadetost ^a

^a - Podrazred p dodajamo k oznakam B1-B3, kadar je prisotna tudi perianalna prizadetost.

Tabela 2. Indeks aktivnosti Crohnove bolezni opredeljuje, ali je bolnik v fazi remisije ali zagona bolezni. Vsota točk pod 150 pomeni, da je bolnik v popolni klinični remisiji. Vsota točk nad 450 pomeni, da je bolnik v fazi akutnega zagona bolezni. Vsota točk 150–450 opredeljuje linearno skalo aktivnosti bolezni med remisijo in akutnim zagonom (28).

Kategorija	Opis	Utež
Tekoče ali zelo mehko blato	Vsota vseh odvajanj tekočega ali mehkega blata v zadnjih sedmih dneh.	2
Bolečina v trebuhu	Vsota zadnjih sedmih dni. Jakost bolečine za vsak dan pomnožite z utežjo: <ul style="list-style-type: none"> • brez bolečine = 0, • blaga bolečina = 1, • zmerna bolečina = 2 ali • močna bolečina = 3. 	5
Splošno dobro počutje	Vsota zadnjih sedmih dni. Oceno počutja za vsak dan pomnožite z utežjo: <ul style="list-style-type: none"> • dobro počutje = 0, • slabše kot po navadi = 1, • slabo = 2, • zelo slabo = 3 ali • nevzdržno = 4. 	7
Zunajčrevesna bolezenska znamenja	Pojav katerega od naštetih zunajčrevesnih bolezenskih znamenj v zadnjih sedmih dneh: <ul style="list-style-type: none"> • artritis ali bolečine v sklepih, • razjede kože ali ustne sluznice, • iritis ali uveitis, • analna fisura, fistula ali perianalni ognojek; • druge fistule kože in • telesna temperatura nad 37,8 °C. 	20 vsaka alineja
Opiatno zdravljenje tekočega odvajanja blata	V primeru opiatnega zdravljenja – vse točke.	30
Rezistenca v trebušni votlini	Ugotovitev ob tipanju trebuha se pomnoži z utežjo.	10
Hematokrit	Če ima moški hematokrit nad 0,47 in ženske nad 0,42 – vse točke.	6
Telesna teža	$100 \times [1 - (\text{telesna teža} / \text{standardna teža}^a)]$	1

^a - Standardna teža je opredeljena glede na višino (npr. za 180 cm visokega moškega je standardna teža 78 kg).

Diagnostika

Na CB pomislimo pri bolnikih s kronično drisko, s primesjo krvi ali brez, bolečinami v trebuhu, oslABLJENO absorpcijo, perianal -nimi spremembami in značilnimi zunajčrevesnimi znaki. Za diagnozo je najprimernejša kombinacija neinvazivnih testiranj z endoskopijo in/ali slikovnimi metodami (1, 6).

Krvni testi zdravnika usmerjajo oz. napeljujejo na sum, niso pa dovolj specifični za končno diagnozo. Pogosto ugotavljamo levkocitozo, povišane vrednosti sedimentacije krvnih teles in C-reaktivnega proteina, v zadnjem času pa tudi protitelesa ASCA (angl. *anti-saccharomyces cerevisiae antibodies*) in p-ANCA (angl. *perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) v krvi ter proteina kalprotektin in laktoferin v blatu. Slednja se ob intestinalnem vnetju sproščata iz nevtrofilnih granulocitov. Kot kazalca KVČB imata dobro občutljivost, vendar slabo specifičnost, zato ju uporabljamo za izključevanje CB (29).

Ileokolonoskopije in biopsije ostajajo zlati standard pri postavitvi diagnoze. V preteklih nekaj letih so se inštrumenti občutno tehnično izboljšali. Sodobne tehnike s kapsulo ali z dvojnimi balonom omogočajo tudi pregled tankega črevesa (6, 29).

Rentgensko kontrastna preiskava debelega črevesa, irigografija, je v obdobju videoendoskopije izgubila svoj odločilni pomen, poleg tega je v zgodnji fazi CB pogosto neznačilna. Preiskava je indicirana le, kadar kolonoskopija ni mogoča ali je celo kontraindicirana. Rentgenski kontrastni preiskavi tankega črevesa, jejunoileografija in enterokliza, sta pomembna diagnostična postopka tega dela prebavil pri CB. Pri jejunoileografiji bolnik popije kontrast, pri enteroklizi pa ga doziramo po nazogastrični cevki. Radioizotopsko preiskavo z označenimi levkociti lahko uporabimo kot dopolnilno endoskopskim in rentgenskim preiskovalnim tehnikam (1).

Enterografija z računalniško tomografijo (angl. *CT-enterography*) in mangnetno

resonančna (MR) enterografija sta slikovni diagnostični metodi za tanko črevo, ki se vedno bolj uveljavljata tudi za diagnostiko CB. S pomočjo izboljšane časovne in prostorske ločljivosti metodi omogočata prepoznavo skritih črevesnih krvavitev, malih črevesnih novotvorb in nekroz, predvsem pa sta uporabni za ločevanje med aktivnimi in kroničnimi vnetnimi procesi v črevesu. Slednje veliko pripomore k pravilni izbiri farmakološkega zdravljenja in odločitvi za kirurški poseg (30).

Zdravljenje

Konservativno zdravljenje

Zdravljenje je usmerjeno v blaženje simptomov ter doseganje in podaljševanje remisij, saj etiologija bolezni še ni pojasnjena. V prvih zagonih, ko je diagnoza še dvomljiva, drisko kratkotrajno zdravimo z anti-diaroičnimi zdravili (loperamid, atropin) in hkrati poskušamo zmanjšati trebušne krče (propantelin, diciklomin) (6). Če izboljšanja ni, v zdravljenje kmalu vpeljemo kombinacijo antibiotikov, najpogosteje metronidazola in ciprofloksacina. Črevesno simptomatiko, pri kateri z antibiotičnim zdravljenjem ne uspemo doseči izboljšanja, začnemo zdraviti s protivnetnimi zdravili. Prva izbira je sulfasalazin samostojno ali v kombinaciji z mesalazinom oralno in lokalno (kadar je prizadeta rektosigma), ob dobri aplikaciji lahko tudi descendenti kolon (31). Če je opisano zdravljenje neuspešno oz. če je aktivnost CB zmerna do huda, primarni terapiji dodamo kratkotrajno kortikoidno zdravljenje ali jo z njim začnemo. Zdravilo izbora je prednisolon. Kortikosteroide zaradi številnih stranskih učinkov uporabljamo le kratek čas. Kadar so neučinkoviti oz. imajo prehude stranske učinke, uporabimo imunomodulatorje (azatioprin, metotreksat). Če sumimo na sočasno okužbo bližnjih organov ali sepso, v zdravljenje ponovno vpeljemo antibiotik metronidazol. Indiciran je predvsem pri bolnikih, ki imajo prizadet tudi perianalni predel (6, 31).

Omejena uspešnost konvencionalnih terapevtskih pristopov je v zadnjem desetletju botrovala poskusom razvoja novih bioloških učinkovin, pri čemer so se znanstveniki opirali na znanje o imunoloških mehanizmih. Infliksimab je himerno človeško-murino protitelo, ki se veže in blokira topne in transmembranske oblike dejavnika tumorske nekroze α (angl. *Tumor Necrosis Factor α* , TNF- α). Za učinkovite so se v kliničnih preizkusih in zadnje čase tudi pri zdravljenju na ljudeh pokazala tudi rekombinantna človeška protitelesa proti TNF- α (adalimumab). Fragmenti monoklonskih protiteles proti TNF- α (certolizumab pergol), fuzijski proteini s topnimi receptorji TNF- α (etanercept, onercept), rekombinantni človeški protivnetni citokin interleukin-10 (ilodekain) in protitelesa proti interferonu-gama (fontolizumab), receptorju za interleukin-2 in interleukin-12 so še v fazi kliničnih preizkusov. Potekajo klinične raziskave o uporabnosti bioloških učinkovin, ki preprečujejo dostop vnetnih celic do mesta vnetja, omejujejo tkivne poškodbe zaradi vnetja in spodbujajo obnovo tkiv (31).

Operativno zdravljenje

Operativno zdravljenje CB je simptomatsko in je indicirano le ob neuspehu zdravljenja z zdravili, krvavitvi, perforaciji, fistuli, ognjoku, toksični dilataciji, zapori, pojavu malignega procesa, zunajčrevesnih bolezenskih znakov in zastoj v rasti. Od pojava prvih simptomov do dvajsetega leta se v Združenih državah Amerike operativno zdravi 75 % bolnikov z diagnozo CB. Kadar je prizadet terminalni ileum oz. vzpenjajoči se del debelega črevesa, operativno zdravijo kar 90 % bolnikov (32).

Kirurške tehnike

Intestinalna resekcija je najpogosteje uporabljen poseg, saj z njim zdravnik kirurg hkrati odstrani vnetno žarišče in izključi možnost prehodnostne motnje zaradi brazgotinjenja. Oblikovanje perkutane stome je

umetna povezava črevesne svetline z zunanostjo, preko katere črevesna vsebina zapusti prebavno cev. Kirurška tehnika je pogosto uporabljena pri operacijah bolnikov s CB. Začasna stoma ščiti distalno postavljeno anastomozo pred obremenitvijo s črevesno vsebino in jo s kasnejšim kirurškim posegom odstranimo. Stalno stomo uporabimo v primeru težko potekajoče perianalne bolezni in nadomesti delovanje analnega sfinktra pri odvajanju blata. Strikturoplastika je poseg, s katerim omogočimo razrešitev zožitve brez skrajšanja črevesa (32). Poznamo Heinecke-Mikuliczevo tehniko za kratke zožitve ter Finneyjevo in Jaboulayjevo tehniko za strikturo, ki so daljše. Strikturoplastike zmanjšajo verjetnost nastanka sindroma kratkega črevesa, vendar se poveča verjetnost ponovitve bolezenskega procesa. Nekateri kirurgi svetujejo, da je pri oblikovanju anastomoz pri bolnikih s CB bolje uporabiti tehniko stranskih stikov (angl. *side-to-side anastomosis*) kot pa tehniko združevanja koncev (angl. *end-to-end anastomosis*), vendar se mnenja med seboj pogosto razlikujejo (33).

Laparoskopija

Indikacije za laparaskopsko operacijo CB so enake kot za laparatomijsko. V zadnjih letih se je izkazala za varno in uspešno tehniko. Najprimernejša je za mlade bolnike v pretežno dobri fizični kondiciji, ki si želijo čim manjšo pooperativno brazgotino. Primerna je tudi za bolnike, ki bodo verjetno potrebovali ponovne operacije v kasnejšem postopku zdravljenja. Laparaskopska operacija je težko izvedljiva ob obsežnem vnetju, zadebeljenem mezenteriju, prisotnosti zarastlin, ognjokov in fistul ter prisotnosti številnih vnetnih področjih, vendar je kontraindicirana samo, kadar je bolnik tako kritično bolan, da ne bi prenesel višjega tlaka plinov v peritoneju ob operaciji. Kontraindikacija je tudi močno vnetno spremenjena anatomija trebušne votline (32).

Kirurg vedno odstrani zgolj oboleni predel, saj se želimo izogniti sindromu kratkega

črevesa, ki se pojavi zaradi obsežnih operativnih resekcij. Široke resekcije oz. daljši varnostni rob ne izboljša poteka CB oz. ne zmanjša umrljivosti bolnikov (32).

PRIKAZ PRIMERA BOLNIKA S TEŽJE POTEKAJOČO CROHNOVO BOLEZNIJO

Mladi gospod do 20. leta starosti ni imel težav z zdravjem. Razen endoskopske operacije kolena namreč ni imel drugih posegov. Njegovi sorodniki do drugega kolena niso imeli kroničnih obolenj prebavil, bolezen ni prebavil s pomanjkanjem prebavnih sokov, sladkorne bolezni, malignih bolezni, bolezni imunske pomanjkljivosti ali endokrinih motenj. Tudi druga dedna obolenja se v družini ne pojavljajo. Večkrat je imel v jesenskem času težave z redkim odvajanjem blata in meteorizmom, ki so vedno doslej izzvenele brez dodatnega zdravljenja. Pripisoval jih je virusnim okužbam. Živi v večstanovanjskem objektu v mestu.

V starosti 21 let se je v jesenskem času pojavila bolečina v trebuhu, odvajanje mehkega blata in meteorizem, vendar močnejše kot večinoma doslej. Prve bolečine so se pojavile ob fizični aktivnosti, zatem so se sčasoma stopnjevale. Postajal je slaboten, bolečine so bile izrazito močne ob kašljanju in spremembah položaja, medtem ko v mirovanju bolečin ni imel. V zadnjih dveh mesecih je izgubil 5 kg telesne teže. Ker so simptomi trajali več kot 14 dni, ga je pregledal izbrani osebni zdravnik. Izmeril je telesno temperaturo 38,5 °C in vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) 237 mg/l, zato ga je napotil na Klinični oddelek za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (KOG), kjer je bil sprejet na bolnišnično zdravljenje.

Ob kliničnem pregledu so odkrili na dotik bolečo oteklino v levem spodnjem kvadrantu. Laboratorijski izvidi so potrdili aktivno vnetje, blago anemijo in trombocitopenijo – vrednost trombocitov v krvi je bila povišana ($950 \times 10^9/l$), prav tako število lev-

kocitov ($11,7 \times 10^9/l$), hematokrit in vrednosti krvnega hemoglobina sta bila znižana (85 g/l in 0,276); povprečna velikost rdečih krvnih telesc je bila pod spodnjo mejo (69,0 fl). Urinokultura po Sanfordu ni pokazala rasti na gojišču, negativne so bile tudi hemokulture. Rentgenski pregled prsnega koša ni pokazal posebnosti. Ob pregledu blata znakov za okužbo s paraziti niso opazili, po nanosu blata na gojišče (koprokultura) so izolirali glive kvasovke.

Kljub uvedbi dvotirne antibiotične terapije s ciprofloksacinom in z metronidazolom ter antimikotične terapije bolniku v tednu dni ni upadla telesna temperatura. Pri preiskavi s kolonoskopijo so ugotovili za CB značilne spremembe v rektumu, cekumu in terminalnem ileumu. Po uvedbi zdravljenja z metilprednizolonom je v roku 24 ur telesna temperatura upadla pod 37 °C, zniževati so se začele vrednosti vnetnih parametrov, medtem ko sta hematokrit in hemoglobin blago porastla. Bolnika so v izboljšanem stanju odpustili v domačo oskrbo z navodili, naj odmerke kortikosteroidov zmanjšuje do prenehanja jemanja. Postavili so diagnozo CB.

Leto dni po prvem zdravljenju v bolnišnici se je poslabšanje ponovilo z enakimi bolezenskimi znaki, le da je tokrat opazil tudi vnetje sluznice ustne votline, pretirano slinjenje in pekoče požiranje. Med bolnišničnim zdravljenjem so po uvedbi antibiotične terapije s ciprofloksacinom, antimikotične terapije s flukonazolom ter po protivnetnem zdravljenju z metilprednizolonom in azatioprinom vnetni parametri ponovno upadli; črevesne težave in težave z ustno sluznico so izzvenele. Test absorpcije železa je pokazal slabo absorpcijsko sposobnost prebavne cevi, zato je prejel tudi preparate železa v parenteralni obliki. Odpuščen je bil v domačo oskrbo z navodili, naj se zgleda na rednih pregledih. Sčasoma je opustil vsa zdravljenja, razen zdravljenja z azatioprinom 50 mg dvakrat dnevno.

Leto in pol po drugem zdravljenju v bolnišnici se je ponovil zagon CB. Tokrat so že

poznane simptome spremljale krčevite bolečine v levem spodnjem kvadrantu trebušne votline, boleče odvajanje blata in novonastala perianalna fistula. Z MR so potrdili obstoj perianalne fistule, ognjok in močno vnetno spremenjeno sluznico sigmoidnega dela debelega črevesa. Na kirurškem konziliju so odločili, da je indicirano operativno zdravljenje.

Na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (KOAK) so napravili resekcijo sigme z ognjokom in zaprtje perianalne fistule. Bolnik je po operaciji uspešno okreval. Prejemal je infuzije glukosaliničnih raztopin, analgetike, antibiotike (ciprofloksacin in metronidazol), antitrombotično in antiulkužno zaščito. Osem dni po operaciji so bolnika odpustili v domačo oskrbo. Doma je prejemal terapijo sulfasalazin 500 mg 3 tablete dnevno in azatioprin 50 mg 2 tableti dnevno ter zdravila za osteoporozo (kalcijev karbonat in alfacalcidol). Na 3–4 mesece je bil naročen na kontrolo hemograma in jetrnih testov.

Naslednji dve leti in pol je bolnik preživel v remisiji z enim samim zagonom, ki ga je prebolel ambulantno ob antibiotični terapiji z metronidazolom. Ves ta čas je prejemal azatioprin 50 mg 3 tablete dnevno.

Pri starosti 29 let je ponovno prišlo do močnega poslabšanja CB. Sprva so se simptomi kazali z retropubično bolečino, meteorizmom in slabšim apetitom. Ob pregledu na KOGA so našli tudi mikrocitno anemijo. Ponovno so uvedli začasno zdravljenje z železovim (III) proteinsukcinatom, metilprednizolonom, ciprofloksacinom in metronidazolom. Po kratkotrajnem izboljšanju so se čez tri mesece simptomi ponovili, tokrat se je pojavila tudi pekoča bolečina ob odvajanju vode, v urinu je opazil sledove krvi in mehurčke zraka. Po posvetu z infektologom so uvedli intravenozno zdravljenje s ceftriaksonom. MR trebušne votline je prikazala 2 × 2,5 cm velik infiltrat na mestu, kjer so bile ozkočrevesne vijuge zlepljene

s steno sečnega mehurja. Cistografija s kontrastnim sredstvom je potrdila obstoj fistule. Na kirurškem konziliju je bilo sklenjeno, da je indicirano operativno zdravljenje. Na KOAK so v splošni anesteziji napravili ileocekalno resekcijo, levo hemikolektomijo, holecistektomijo in zašitje sečnega mehurja. Okrevanje je bilo zelo podobno kot pri predhodnem operacijskem posegu. Že osmi dan po operaciji je bil odpuščen v domačo oskrbo. Histopatološka preiskava je prikazala za CB značilne bolezenske spremembe. Znakov malignega procesa niso našli.

Po operaciji je ponovno prišlo do remisije bolezni. Prvo leto bolnik ni prejemal nobene terapije, a kljub temu ni imel nobenih simptomov, značilnih za CB. Pol leta po drugi operaciji so mu uvedli oralno zdravljenje z mesalazinom 500 mg trikrat dnevno, kljub temu da niti klinično niti laboratorijsko ni bilo znakov novega zagona bolezni. Občasno je še prejemal železov (III) proteinsukcinat, s pomočjo katerega so bile vrednosti hemoglobina in hematokrita v okviru normalnih.

Po približno treh letih popolne remisije je nato nenadoma prišlo do ponovnega močnega zagona bolezni z visoko temperaturo, mrzlico, motnjami prebave in bolečino v trebušni votlini. Tokrat je bolnik odklonil zdravljenje z azatioprinom in metronidazolom, saj naj bi ju slabo prenašal. Mesalazin se je izkazal za neučinkovitega. Tokrat so uvedli zdravljenje z budenozidom in metotreksatom, saj se je bolezen izkazala za odvisno od metilprednizolona, ter antibiotično zdravljenje s ciprofloksacinom. Hitro so se pokazali stranski učinki metotreksata (vnetje ustne sluznice, predvsem po jeziku in dlesnih; novonastale eflorescence po koži; v laboratorijskem izvidu ugotovljena znižana vrednost levkocitov in trombocitov), zato ga je bolnik prenehal jemati. Po mesecu blagega izboljšanja so se simptomi ponovno vrnil. Kontrolna kolonoskopija je pokazala močno aktivno bolezen, posamezne afte

in pordelo anastomozo z ulkusom. Zaradi izčrpanja drugih možnosti zdravljenja se je bolnik ob zdravniškem nasvetu odločil za zdravljenje z biološkimi zdravili. Zdravljenje je nadaljeval z budenozidom in infliksimabom, pred tem pa je opravil še presejalne teste za HIV in tuberkulozo.

Mesec dni od začetka zadnjega zagona, pri starosti 33 let, je prejel prvi odmerek intravenoznega infliksimaba 400 mg, zdravljenje z budenozidom pa je opustil. Ko se je čez 14 dni zgledal na drugo aplikacijo infliksimaba, je poročal o neverjetno dobrem občutku: simptomi so skoraj v celoti izzveneli, stranskih učinkov ni opazil. Tretjo aplikacijo je prejel po štirih tednih, nato pa so aplikacije infliksimaba sledile v razmaku osmih tednov. Ob tem je občasno jemal preparate železa. CB je bila ves čas v remisiji, bolnik se je počutil odlično.

Pol leta po uvedbi bioloških zdravil so laboratorijsko preverili vrednosti vnetnih parametrov. CRP in hitrost sedimentacije eritrocitov sta bila blago povišana (24 mg/l in 16 mm/h), vrednosti levkocitov so bile normalne. Ker bolnik znakov bolezn ni imel, je nadaljeval z enakim zdravljenjem. Posamezne vmesne kontrole so pokazale, da so vnetni parametri vztrajali na približno enakih vrednostih.

Leto dni od uvedbe bioloških zdravil je bolnik prejel deseto aplikacijo infliksimaba. Dobro počutje je vztrajalo, znakov aktivne CB bolnik ni imel. Kljub temu je laboratorijsko izmerjena vrednost CRP tudi tokrat znašala 33 mg/l, povišano je bilo tudi število levkocitov v krvi ($12,7 \times 10^9/l$). Zaradi omenjenih izvidov so se ambulantno odločili za novo kontrolno kolonoskopijo. Slednja je prikazala ponovno aktivno bolezen v predelu kolona in anastomoze. Zaradi očitnega popuščanja zdravljenja z biološkimi zdravili so se odločili za zmanjšanje razmika med aplikacijami infliksimaba na šest tednov. Ob zadnji kontroli je bil bolnik brez simptomov CB, le pri globoki palpaciji je začutil bolečino v levem spodnjem

kvadrantu trebušne votline. Nadaljujejo s sledenjem.

RAZPRAVA

Opisan potek bolezn lahko opredelimo kot CB s težkim potekom. Kljub aktivnemu sodelovanju pri vseh vrstah zdravljenja bolnik namreč od začetka bolezn do sedaj doseže največ triletno remisijo. Bolnik sam ocenjuje, da v povprečju preboli en zagon letno. Občutek ima, da bolezen s časom napreduje in da so bolezenski znaki ob zagonih vedno močneje izraženi. CB močno vpliva na kakovost njegovega življenja, saj meni, da je močno omejen pri vsakodnevnih dejavnostih tako iz zasebnega kot poklicnega vidika. Poleg tega mora veliko pozornosti posvetiti pravilnemu prehranjevanju. Bolezen se je začela že pri 21 letih, torej je breme bolezn veliko.

Patomorfološko lahko opisani primer bolezn opredelimo kot perforantno in vnetno CB. Anatomsko je omejena na prebavno cev distalno od terminalnega ileuma, a vseeno poteka področno (prizadetost rektosigme, terminalnega ileuma, anastomoze) z vmesnimi predeli zdrave črevesne sluznice – patomorfološko značilno za CB. Po Montrealski klasifikaciji bi bolnika lahko uvrstili v razred A2L3B2-B3^P. Aktivnost bolezn pri bolniku neprestano niha: pri aktivnih zagonih CDAI močno preseže 450 točk, medtem ko se v času remisij spuсти pod 150 točk. Znaki za zunajčrevesno CB niso prepričljivi: ulkusi ustne sluznice bi lahko bili virusnega ali glivičnega izvora, odzvali so se na tarčno zdravljenje in se v kasnejšem poteku bolezn niso več pojavljali.

Sum na diagnozo CB je bil postavljen že v času prve bolnišnične obravnave zaradi značilne klinične slike in potrjen z izločitvijo patološkega povzročitelja, slikovnih preiskovalnih metod (gastroskopija, MR) in odzivom na protivnetno zdravljenje.

Pri bolniku so bili med potekom bolezn uporabljeni številni načini zdravljenja:

- V začetku je zadostovalo zdravljenje z imunosupresivom azatioprinom (100–150 mg).
- Akutne zagone so umirili s kombinacijo antibiotičnega in kortikosteroidnega zdravljenja – z azatioprinom za vzdrževalno zdravljenje po doseženi remisiji. Zdravljenje se je začelo po smernicah z visokim odmerkom metilprednizolona (32 mg) z znižanjem vsake tri dni po 4 mg do prenehanja. Antibiotično zdravljenje izbora za CB je kombinacija ciprofloksacina in metronidazola. Pri bolniku je bila uporabljena pri zagonih s povišanimi vrednostmi vnetnih kazalnikov, povišano telesno temperaturo in mrzlico.
- Zaradi zapletov vnetnega dogajanja v črevesni steni je bil bolnik zdravljen z operacijskim posegom. V obeh primerih je bila narejena laparatomija, saj je močno vnetno spremenjena anatomija prebavne poti kontraindikacija za laparaskopsko metodo. Uporabljena je bila metoda resekcije, s katero so bili odstranjeni najbolj prizadeti deli črevesa. Fistule na mehurju so bile zaprte z enostavnimi šivi.
- Po izčrpanju drugih možnosti zdravljenja je bilo uvedeno zdravljenje z biološkimi zdravili. Sprva zelo uspešno zdravljenje je po letu in pol uporabe (dokler smo bolnika še sledili) začelo kazati prve znake popuščanja učinkov: počasna rast vnetnih kazalnikov, znaki vnetja pri kolonoskopskem pregledu in pri zadnjem pregledu blaga bolečina pri globoki palpaciji trebuha.

ZAKLJUČEK

S klinični primerom smo želeli ponazoriti nepredvidljivost procesa in vpliv bolezni na

kakovost življenja pri bolnikih s težko potekajočo CB, ki je neodzivna na konservativno zdravljenje. Pri našem bolniku, žal, kljub upoštevanju kliničnih smernic in aktivnemu sodelovanju bolnika nismo uspeli doseči zadovoljive remisije. K sreči CB ne prizadene vseh bolnikov z enako jakostjo. Pri nekaterih lahko že nizki odmerki povzročijo dolgoročne remisije in posledično blažji klinični potek z redkejšimi zapleti.

Ker je etiologija CB še vedno nepojasnjena, vzročnega zdravljenja ne poznamo. Vse vrste zdravljenja, ki se jih poslužujemo pri delu s takšnimi bolniki, so zgolj blaženje in odpravljanje bolezenskih simptomov. Žal zdravljenje ne prinaša zgolj koristi. Večina zdravilnih učinkovin ne vpliva le na imunski odziv prizadetega dela prebavne cevi, ampak oslabi tudi imunsko obrambo celotnega organizma, to pa poveča možnost oportunističnih okužb. Citostatska zdravila in kortikosteroidi imajo ob pretirani uporabi številne neprijetne stranske učinke. Antibiotično zdravljenje spremeni mikrobiotsko ravnovesje črevesne flore in povzroči dodatne motnje v presnovi. Ravno zato mora biti zdravljenje prilagojeno vsakemu bolniku posebej in odmerki določeni tako, da omogočijo najboljše razmerje med terapevtskimi in neželenimi učinki.

Trud, ki je bil zadnja leta vložen v odkrivanje vzrokov CB, je že omogočil preboj na področju dedne predizpostavljenosti, vloge mikropatoloških dejavnikov in okvar celičnih mehanizmov. Prihodnost zdravljenja CB je zagotovo skrita v boljšem poznavanju skrivnostih bolezni, ki je za nas v veliki meri še misterij.

LITERATURA

1. Markovič S. Bolezni prebavil. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: DZS; 1998. p. 394–400.
2. World Health Organization: Disability weights, discounting and age weighting of DALYs [internet]. Geneva, Switzerland: WHO; c2013 [citirano 2013 Nov 23]. Dosegljivo na: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/daly_disability_weight/en/
3. Ferkolj I. Epidemiologija kronične vnetne bolezni. *Gastroenterolog*. 1998; 2: 5–6.
4. Niriella MA, De Silva AP, Dayaratne AH, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: a hospital based survey. *BMC Gastroenterol*. 2010; 10: 25–32.
5. Pintar T, Carli T, Jelenc F, et al. Epidemiološke posebnosti operiranih bolnikov s Crohnovo boleznijo v slovenski populaciji. *Gastroenterolog Ljubl*. 2010; 15: 24–34.
6. eMedicine: Crohn Disease [internet]. New York: WebMD; c1994–2010 [citirano 2010 Mar 17]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/172940-overview/>
7. Australian Crohn's and Colitis Association (ACCA). Economic Costs of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis [internet]. Sydney: Access Economics; 2007 [citirano 2011 Jul 23]. Dosegljivo na: <http://www.crohnsandcolitis.com.au/access-economics.php/>
8. Scaldaferrri F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis*. 2007; 8: 171–8.
9. Chamberlin WM, Naser SA. Integrating theories of the ethiology of Crohn's Disease: Questioning the Hypotheses. *Med Sci Monit*. 2006; 12: RA27–33.
10. Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*. 2005; 6: 1133–41.
11. Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, et al. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2193–201.
12. Knösel T, Schewe C, Petersen N, et al. Prevalence of infectious pathogens in Crohn's disease. *Pathol Res Pract*. 2009; 205: 223–30.
13. Chamberlin WM, Naser SA. Integrating theories of the ethiology of Crohn's Disease: Questioning the Hypotheses. *Med Sci Monit*. 2006; 12: RA27–33.
14. Marteau P, Chaput U. Bacteria as trigger for chronic gastrointestinal disorders. *Dig Dis*. 2011; 29: 166–71.
15. Vermeire S, Rutgeerts P. Current status of genetics research in inflammatory bowel disease. *Genes Immun*. 2005; 6: 637–45.
16. Fiocchi C. Susceptibility genes and overall pathogenesis of inflammatory bowel disease: where do we stand? *Dig Dis*. 2009; 27: 226–35.
17. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet*. 2008; 40: 955–62.
18. Potocnik U. Odkrivanje genov za kronične vnetne črevesne bolezni – model za genetske študije kompleksnih bolezni? In: Filipič M, Zajc I. *Genetika 2006*, 4. Kongres Slovenskega genetskega društva in 2. srečanje Slovenskega društva za humano genetiko, z mednarodno udeležbo; 2006 Sep 28–Oct 1; Ljubljana. Ljubljana: Slovensko genetsko društvo; 2006.
19. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006; 314 (5804): 1461–3.
20. Wang K, Zhang H, Kugathasan S, et al. Diverse genome-wide association studies associate the IL12/IL23 pathway with Crohn Disease. *Am J Hum Genet*. 2009; 84: 399–405.
21. Bin C, Zhirong Z, Xiaoqin W, et al. Contribution of rs11465788 in IL23R gene to Crohn's disease susceptibility and phenotype in Chinese population. *J Genet*. 2009; 88: 191–6.
22. Robbins SI. The Oral Cavity and the Gastrointestinal Tract. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, et al, eds. *Robbins basic pathology*. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 579–80.
23. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J. A simple classification of Crohn's disease: Report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*. 2000; 6: 8–15.
24. Steinhart AH, Girgrah N, McLeod RS. Reliability of a Crohn's disease clinical classification scheme based on disease behavior. *Inflamm Bowel Dis*. 1998; 4: 228–34.
25. Decker GA, Loftus EV, Jr, Pasha TM. Crohn's disease of the esophagus: Clinical features and outcomes. *Inflamm Bowel Dis*. 2001; 7: 113–9.

26. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1979; 77: 898–906.
27. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006; 55: 749–53.
28. Thia K, Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, et al. Short CDAI: development and validation of a shortened and simplified Crohn's disease activity index. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17: 105–11.
29. Morrison G, Headon B, Gibson P. Update in inflammatory bowel disease. *Aust Fam Physician*. 2009; 38: 956–61.
30. Elsayes KM, Al-Hawary MM, Jagdish J, et al. CT enterography: principles, trends, and interpretation of findings. *Radiographics*. 2010; 30 (7): 1955–70.
31. Ferkolj I. Novosti v terapiji KVČB. In: Vidali P, ed. 2. kongres Združenja internistov SZD, novosti in aktualnosti; 2005 Oct 21–22; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Interna medicina; 2005.
32. Hazabent M, Ivanecz A, Koželj M, et al. Kirurško zdravljenje zapletov Crohnove bolezni. *Med Mes*. 2007; 3: 65–70.
33. Parray FQ, Wani ML, Bijli AH, et al. Crohn's disease: a surgeon's perspective. *Saudi J Gastroenterol*. 2011;17 (1): 6–15.

Prispelo 26. 11. 2013