

Zvezdana Dolenc Stražar¹, Anton Cerar²

Patologija kronične vnetne črevesne bolezni

Pathology of the Inflammatory Bowel Disease

IZVLEČEK

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

V preglednem članku je prikazan pogled patologa na kronično vnetno črevesno bolezen (KVČB) in z njo povezano neoplazijo. Etiologija KVČB je kljub intenzivnim raziskavam še vedno nejasna, vključuje pa tako genetsko nagnjenost kot tudi nenormalen, prekomeren odziv imunskega sistema na mikrobo. Incidenca je višja v razvitem svetu in v zadnjem času še narašča. Večina primerov KVČB je ali ulcerozni kolitis ali Crohnova bolezen, preostalih 5–15 % pa indeterminirani sindrom. Diferencialno diagnostično je potrebno histološko izključiti predvsem kolitis, povezan z jemanjem nesteroidnih antirevmatikov, ishemični, infekcijski in radiacijski kolitis, reakcijo presadka na gostitelja ter kolitis, povezan z divertikulitisom. Pacienti z dolgotrajnim potekom bolezni imajo večje tveganje za nastanek neoplazij: po 10 letih bolezni raste nevarnost za nastanek karcinoma za 1–2 % na leto.

ABSTRACT

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

The article shows a histopathological review of inflammatory bowel disease (IBD) and the associated neoplasia. Its etiology is still not well defined and it involves genetic susceptibility, abnormalities in the gut epithelium, gut bacteria, and dysregulation of host's immune response. Its incidence is higher in the developed world and is still growing. Most cases of IBD comprise ulcerative colitis and Crohn's disease, and the remaining 5–15% involve indeterminate colitis. In the differential diagnosis, colitis induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs, ischemic colitis, radiation colitis, infectious colitis, graft versus host disease, and colitis associated with diverticular disease need to be excluded. Patients with long-term disease have an increased risk of developing neoplasia and after 10 years with this disease the carcinoma risk increases by 1–2% each year.

¹ Strok. svet. Zvezdana Dolenc Stražar, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; zvezdana.dolenc@mf.uni-lj.si

² Prof. dr. Anton Cerar, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Etiologija kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) je kljub intenzivnim raziskavam še vedno nejasna. Raziskave so usmerjene predvsem na imunologijo, genetiko in infektologijo. Kot možne povzročitelje navajajo številne mikrobe, kot so *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes* in virus ošpic. Kot kaže, je verjetno odločilna genetska nagnjenost, ob kateri zaradi trajnega, nenormalnega in prekomernega lokalnega imunskega odziva na mikrobe pride do prekomernega vnetja v steni črevesa.

Pri raziskavah človeškega genoma so bile najdene pomembne povezave, npr. KVČB in genskega lokusa na kromosomu 3, Crohnove bolezni (CB) in genskih lokusov na kromosomih 6, 14 in 16, ulceroznega kolitisa (UK) in genskega lokusa na kromosomu 12. HLA haplotipi, ki so povezani z UK, so A7, A12, DRB*12 in DRB*103 (1). Lokus za občutljivost za IBD1 na kromosomu 16 je povezan z zgodnjim nastankom hude oblike CB, vendar ni povezan z nastankom UK. Mutacije v NOD2 (CARD15) se izražajo na monocitih in enterocitih (2, 3). Mutacije povzročijo neustrezen nespecifičen in prekomerno aktiven pridobljeni odgovor, kar povzroči povečano preživetje bakterij in več kroničnih vnetij.

Incidenca KVČB je višja v razvitem svetu; bolezen se pogosteje izrazi pri Evropejcih. V zadnjem času incidenca še raste, nekoliko hitreje za CB. V Severni Ameriki za KVČB zbolijo 10–20/100.000 ljudi. UK je pogostejši: letna povprečna incidenca v zahodni Evropi je 10,4/100.000, incidenca CB pa je le okrog 5,6/100.000 (4). KVČB se pojavlja v vseh življenjskih obdobjih, najpogosteje pri mlajših odraslih, v zgodnjih 40-tih letih. Pogostejša je pri ženskah, pri katerih se tudi pojavi prej. Ferkolj in sod. so na podlagi poizvedbene ankete po zdravstvenih domovih ugotovili, da je bilo leta 1998 pri nas 1150 bolnikov s KVČB, 1100 odraslih in 50 otrok. V Sloveniji je ocenjena prevalenca KVČB 50/100.000 (4, 5).

Klinična slika

Bolezen značilno poteka v zagonih (relapsih) in umiritvah (remisijah). V fazi kliničnega poslabšanja imajo bolniki bolečine v trebuhu

in mehko, vodeno ali krvavo blato tudi 10-krat dnevno. Med znake kliničnega poslabšanja spadajo še: hujšanje, utrujenost, povišana temperatura, nočno znojenje, kožne spremembe, bolečine v sklepih in kosteh ter otekline sklepov.

Preiskave

Pri kliničnem sumu na KVČB je potrebno opraviti laboratorijske preiskave, kot npr. določitev protiteles proti specifičnim antigenom. Protitelesa proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov (ANCA) so prisotna pri 60–70% bolnikov z UK in 10–40% bolnikov s CB. ANCA pozitivni bolniki s CB imajo običajno levostranski kolitis s klinično, endoskopsko in histološko sliko UK. Protitelesa proti kvasovki *Saccharomyces Cerevisiae* (ASCA) se pojavljajo pri CB, vendar niso specifična in ne zadoščajo za diagnozo. Test na ASCA je pozitiven pri 50–60% bolnikov s CB, specifičnost je 92% in občutljivost 67% (6).

Potrebno je narediti ultrazvočni, rentgenski pregled črevesa, scintigrafijo in kolonoskopijo z odvzemom biopsij za mikroskopski pregled.

Patohistološka ocena sprememb ob upoštevanju ostalih podatkov, predvsem pa endoskopske slike, omogoči postavitev diagnoze. Pri pregledih kontrolnih biopsij je potrebno upoštevati še vpliv zdravljenja na histološko sliko. Spremembe se običajno umirijo (remisija) in ponovno pojavijo (eksacerbacija). Lahko pa niha le jakost aktivnosti sprememb, brez prave umiritve bolezni. Ob umiritvi mikroskopsko lahko najdemo blago razoblikovane kripte, minimalne arhitekturne spremembe ali pa celo teh ne.

Diferencialno diagnostično je histološko potrebno izključiti predvsem kolitis, povezan z jemanjem nesteroidnih antirevmatikov (NSAR), kronični ishemični kolitis, infektivni in radiacijski kolitis, reakcijo presadka na gostitelja ter kolitis, povezan z divertikulitizmom (7, 8).

S trajanjem bolezni se močno poveča nevarnost za nastanek displazije in karcinoma. Po 10 letih bolezni se nevarnost za nastanek karcinoma vsako leto zviša za 1–2%.

UK in CB sta najpogostejši obliki KVČB; okrog 5–15% primerov pa sodi v indeterminirani sindrom (IS).

ULCEROZNI KOLITIS

UK je omejen na široko črevo. Izjemoma prizadene končni del ileuma, kjer lahko najdemo blage vnetne spremembe zaradi zatekanja črevesne vsebine oz. *backwash* ileitis. V 30–50% je omejen na rektosigmo, v 30–50% samo na levi hemikolon, v 15–20% (pogosteje pri otrocih) pa zajame celotno široko črevo. Navadno se začne v danki in od tod napreduje navzgor po širokem črevesu. Lahko je zajet slepič, redko tudi dvanajstnik.

Spremljajo ga lahko artritis, iritis, sklerozantni holangitis, ciroza jeter, nodozni eritem, anemija, hipoproteinemija, amiloidoza idr. Okrog 5% pacientov z UK ima primarni sklerozantni holangitis (PSH), obratno velja v okoli 70% (1).

Makroskopske spremembe

Značilno za makroskopske spremembe v sklopu UK je difuzna prizadetost sluznice in submukoze večjega segmenta širokega črevesa in danke, brez preskokov. Sluznica je zrnata, zaradi hiperemije rdeča, pokrita s sluzjo, ki je pomešana s krvjo. Vidne so vzdolžne erozije in ulkusi, med njimi vnetni polipi, t. j. regenerati sluznice, ki povzročajo makroskopski videz tlakovane ceste. Kasneje v poteku bole-

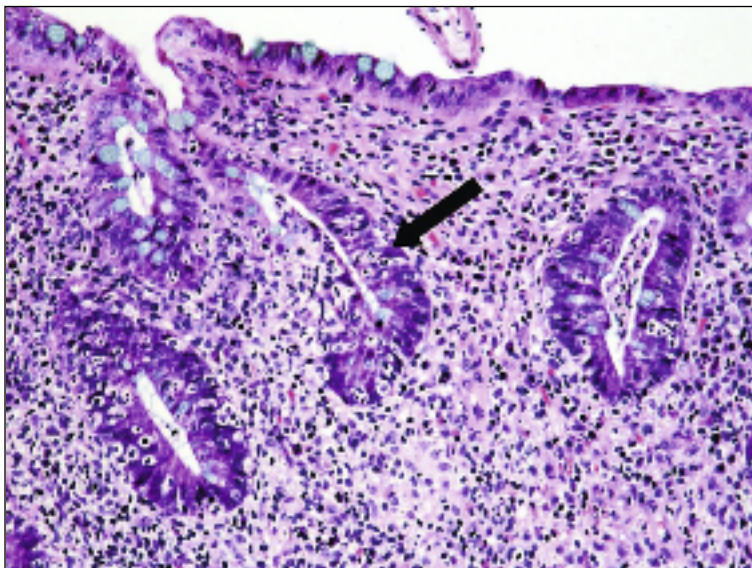
ni je žilje slabše vidno, gube zglajene, površina sluznice granulirana. Črevo se zaradi sprememb sluznice, fibroze in kontrakcije gladkega mišičja skrajša, zgladi in zoži.

Mikroskopske spremembe

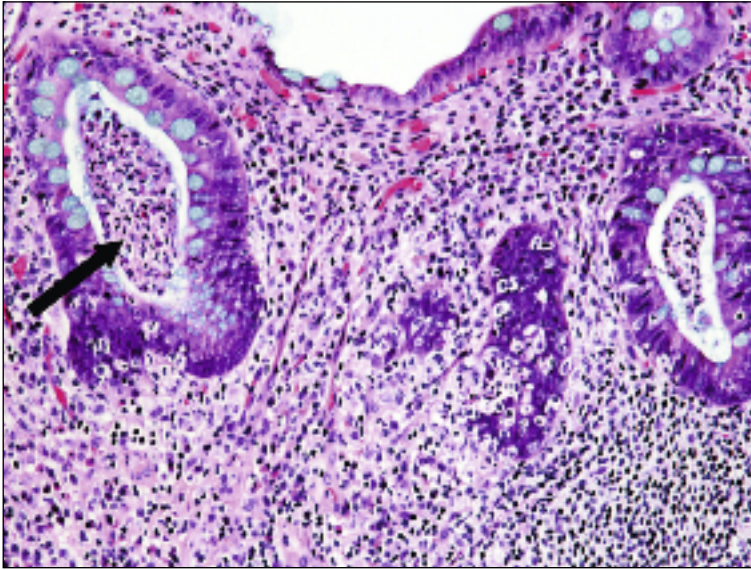
Za pravilno histološko oceno sprememb je nujno poznavanje lokacije odvzemov in endoskopske slike. Biopsije morajo biti odvzete tako iz spremenjenih kot iz endoskopsko normalnih delov črevesa, ki pa so lahko mikroskopsko vnetno spremenjeni.

Pri sekciji črevesa po kolektomiji je nujno potrebno odvzeti vzorce iz mejnega področja, kjer makroskopsko ni sprememb, in nato, zaporedno v distalni smeri, odvzemke vseh delov spremenjenega črevesa, polipozne spremembe in večje bezgavke (9). Če najdemo sumljive polipoidne ali ploščate spremembe, jih odvezamo v celoti. V tem primeru odvzamemo tudi vse najdene bezgavke.

V aktivni fazi bolezni mikroskopsko najdemo infiltracijo kriptnega epitela z nevtrofilnimi granulociti (kriptitis) (slika 1) in kriptne abscese (slika 2). Ulceracije predstavljajo kroničnost bolezni in zato ne vplivajo na oceno aktivnosti bolezni, kjer je potrebno ocenjevati intenziteto in agresivnost nevtrofilne vnetne infiltracije.



Slika 1. Ulcerozni kolitis: kriptitis.



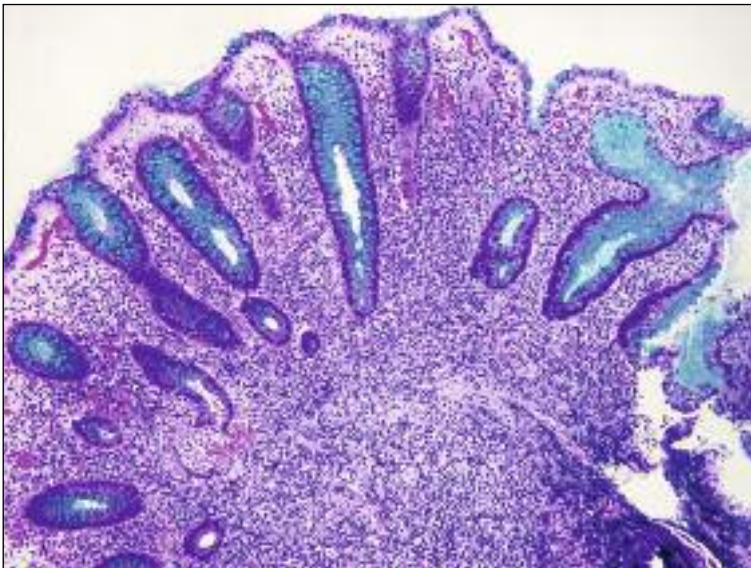
Slika 2. Ulcerozni kolitis: kriptni absces.

Na kroničnost vnetja kaže difuzen, mešan, pretežno limfoplazmocitni infiltrat, zlasti v globoki lamini propriji, pomešan z eozinofilnimi in nevtrofilnimi granulociti, praviloma brez granulomov (slika 3). Gost infiltrat plazmatk odmika baze kript od mišične pla-

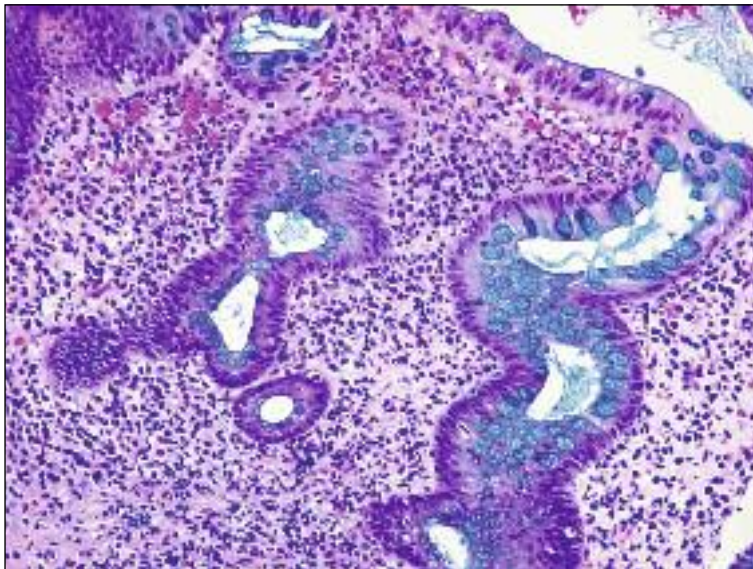
sti sluznice (10). Kripte so razredčene, v spodnji polovici cepljene (slika 4). Sekretija sluzi je manjša in epitel nižji (11).

V levem kolonu lahko nastane metaplazija Panethovih celic, ki so običajno prisotne samo v desnem kolonu in začetnem delu transverzuma.

448



Slika 3. Ulcerozni kolitis: limfoplazmocitna infiltracija lamine proprije, kriptni absces, arhitekturne spremembe.



Slika 4. Ulcerozni kolitis: arhitekturne spremembe – cepljenost in nepravilen potek kript.

Redko so prisotni granulomi, predvsem ob destruiranih kriptah, ob razliti sluzi in tujkovi granulomi ob ostankih hrane (12). Ni fisur ali sinusov, izven ulkusov tudi ni transmuralnih agregatov.

Ozki, filiformni polipi so običajno brez aktivnega vnetja, v dnu imajo lahko skupke ganglijskih celic. Lahko so zelo številni in nastane prava filiformna polipoza.

Zapleti

Resen zaplet UK, običajno pri pankolitisu, je toksični megakolon. Pri tem se črevo močno razširi na več kot 6 cm premera, stena se stanjša, peristaltika izgine. Lahko nastane nekroza stene in predrtje črevesa, posledično klinična slika akutnega abdomna, ki zahteva takojšnjo operacijo.

S časom se lahko v področju kroničnega vnetja pojavijo področja ploščate ali privzdignjene displazije. To je potrebno ločiti od hudih reaktivnih atipij, ki lahko nastanejo ob intenzivnem obnavljanju sluznice.

Zdravljenje

Zdravila za KVČB vključujejo mesalazin, kortikosteroide, 5-aminosalicilno kislino (5-ASA); pri refraktarni bolezni pa azatioprin, 6-mer-

kaptopurin, takrolimus, metotreksat, infliksimab, adalimumab (Humira) in probiotike (1).

Kirurška terapija je lahko urgentna, zaradi reševanja zapletov bolezni, kot so toksični megakolon, perforacija in hude krvavitve, ali programirana v primeru nastanka displazije/ karcinoma in slabega odziva na zdravlila. Pri totalni kolektomiji je narejena ileoanalna anastomoza z ilealnim rezervoarjem (IPAA) (13, 14). Z odstranitvijo celotnega širokega črevesa in danke je bolnika z UK možno ozdraviti.

Diferencialna diagnoza

UK je potrebno ločiti predvsem od CB, diferencialno diagnostično je potrebno izključiti še kolitis povezan z jemanjem nesteroidnih antirevmatikov (NSAR), kronični ishemični kolitis, infektivni in radiacijski kolitis ter kolitis povezan z divertikulitisom (1, 15). Pri slednjem je mikroskopska slika lahko povsem enaka UK, le da je segmentno vezana na področje divertikla.

Toksična okvara črevesne sluznice zaradi NSAR povzroča lokalno okvaro črevesne sluznice, z blagimi arhitekturnimi spremembami in z manj izraženo limfoplazmocitno infiltracijo lamine proprie. Mišična plast sluznice lahko izgine, kar je drugače kot pri

KVČB, kjer je običajno zadebeljena, lahko tudi podvojena.

Akutni infekcijski kolitis, ki ga povzročajo bakterije in virusi, je pretežno vnetje z nevtrofilnimi granulociti, ki je bolj izraženo v vrhnjih plasteh sluznice. Prisotni so kriptitis in kriptni abscesi, vendar običajno ni jasnih znakov kroničnosti vnetja, bazalne plazmocitoze ali arhitekturnih sprememb. Kadar gre za kronično infektivno vnetje, pa najdemo tudi slednje. Lahko nastane kombinacija UK z infekcijo, na kar moramo posumiti pri bolnikih, ki ne reagirajo na terapijo. Ob neznačilni histološki sliki nam pri odkrivanju sočasne okužbe s citomegalovirusom (CMV) pomaga imunohistokemično barvanje na CMV.

CROHNOVA BOLEZEN

CB je kronično granulomsko vnetje, ki se lahko pojavi v katerem koli delu prebavne cevi, od ust do zadnjika. Najpogosteje zajame končni del ileuma in široko črevo. Pri 30 % bolnikov je prizadeto le ozko črevo, pri 30 % le široko črevo, predvsem desno, pri 50 % danka ni zajeta, pri 40 % pa je zajeto hkrati ozko in široko črevo. Pri 5–30 % bolnikov je prizadet zgornji del prebavne cevi.

Spremljajo jo lahko artritis, ankilozantni spondilitis, sklerozantni holangitis, ciroza jeter, nodozni eritem kože, iritis, uveitis, konjunktivitis, obstruktivna hidronefroza, granulomska vnetja vagine in maternice, vaskulitis, hiperkoagulabilnost, anemija idr., kar govori za sistemsko bolezen.

V 10 letih po diagnozi pride pri 94 % bolnikov do ponovnega zagona bolezn (angl. *relaps*). Pri 5 % bolnikov nastane preko displazije adenokarcinom. Povečana je tako nevarnost za nastanek analnega ploščatoceličnega karcinoma, kot tudi malignega limfoma.

V državah v razvoju število bolnikov s CB narašča, verjetno v povezavi z boljšo higieno, cepljenji, manjšo izpostavitvijo patogenom in s tem nepravilnim razvojem imunskega odgovora. Kajenje poveča možnost nastanka bolezni in lahko sproži ponovni zagon bolezn (3).

Zbolevalo vse starostne skupine, predvsem mlajši odrasli v 20-ih in 30-ih letih. Večja incidenca je pri Aškenazi Judih in Valižanih. 5–10 % pacientov s KVČB ima sorodnika

s KVČB. Možnost bolezn, če jo že ima bližji sorodnik, je 10–25-krat večja.

Pri nekaterih pacientih so s polimerazno verižno reakcijo (PCR) dokazali okužbo z *Mycobacterium paratuberculosis*, nekateri povezujejo bolezen z *Yersinia*, drugi z virusom ošpic. V serumu pacientov so pogosto dokazali protitelesa proti različnim črevesnim mikroorganizmom (16).

Klinična slika

Začetni klinični znaki so blagi in odvisni od lokacije prizadetega dela črevesja. Kasneje se pojavijo krčevite bolečine, vodena driska in krvavitve. Nastanejo fistule in perforacije, motnje resorpcije vitaminov in pri otrocih zastoj rasti. Ileocekalna prizadetost se kaže kot vnetje slepiča. Zaradi striktur, predvsem v distalnem ileumu, nastane obstrukcija. Kadar je prizadet kolon, je klinična slika podobna kot pri UK. Nenadno poslabšanje je lahko posledica okužbe, predvsem s CMV, lahko tudi ishemije zaradi vaskulitisa.

Potek bolezn je lahko zelo hiter in agresiven, s perforacijami, fistulami in abscesi, ali pa počasen, umirjen, brez perforacij, s kasnejšimi in redkejšimi ponovitvami bolezn.

Makroskopske spremembe

Značilna je prizadetost črevesne stene na preskok, torej menjava prizadete stene črevesa in zdravih predelov. Spremembe so intenzivnejše v proksimalnih delih širokega črevesa. Danka običajno ni zajeta. Vnetje je žariščno, zajema celotno debelino stene, se širi v mezenterij in zajema tudi serozo (slika 5). Črevo se zlepi ali priraste na sosednje črevesne vijuge ali sosednje organe.

V sluznici najprej nastanejo aftam podobne razjede, edem in hiperemija, kasneje vzdolžni in zvijugani ulkusi, vmes so nespremenjeni predeli sluznice, kar povzroči »kaldrmi« oz. s kamni tlakovani površini podobno sliko. Vnetni (psevdo)polipi nastanejo običajno v prečnem kolonu. Lahko so veliki (do 5 cm) ali ozki, filiformni.

Najdemo še ozke, globoke ulkuse, t. j. fisuralne ulkuse, iz katerih lahko nastanejo fistule med črevesnimi vijugami ali črevesjem in kožo. Pri 25 % pacientov s CB, pri katerih je pozitivna p-ANCA, je običajno slika levostranskega kolitisa, podobnega UK (1).



Slika 5. Crohnova bolezen: stenoza, transmuralna prizadetost (desno) – v primerjavi z neprizadeto steno debelega črevesa (levo).

Vnetje v steni črevesa povzroči, da se maščevje razširi in s časom obkroži celotno črevo.

V vnetno spremenjeni steni se množi vezivo in pomnoži gladko mišičje, kar zoži svetlino črevesa in oteži endoskopsko spremljanje poteka bolezni.

Kadar najdemo za KVČB sumljive spremembe v zgornjem prebavnem traktu, potrebujemo za diagnozo hkratno distalno prizadetost. Pri 20–50 % pacientov je prizadetost oralna. Na ustnicah, lični sluznici in jeziku najdemo mehurčke, afte ali ulkuse. Požiralnik je zajet v manj kot 1 % bolnikov (1). Najdemo afte, erozije, nespecifični ezofagitis, iregularne strikture in stenoze.

Želodec je zajet predvsem distalno. Najdemo fokalni aktivni gastritis, z žariščno izrazitejšim kroničnim vnetnim infiltratom, ki ga je histološko potrebno ločiti od gastritisa zaradi okužbe s *Helicobacter pylori*. Ob prizadetosti ileuma in kolona je lahko zajet še dvanajstnik. Dvanajstnik je redko edina lokacija bolezni. Izključiti je potrebno peptično okvaro sluznice, eozinofilni gastroenteritis; zaradi intraepitelne limfocitoze in možnosti znižanja resic moramo izključiti tudi celiakijo.

Ob prizadetosti širokega črevesa CB pogosto zajame anorektalno področje, kjer najde-

mo fistule, abscese, sinuse, erozije in ulkuse, kar je lahko tudi prvi znak bolezni.

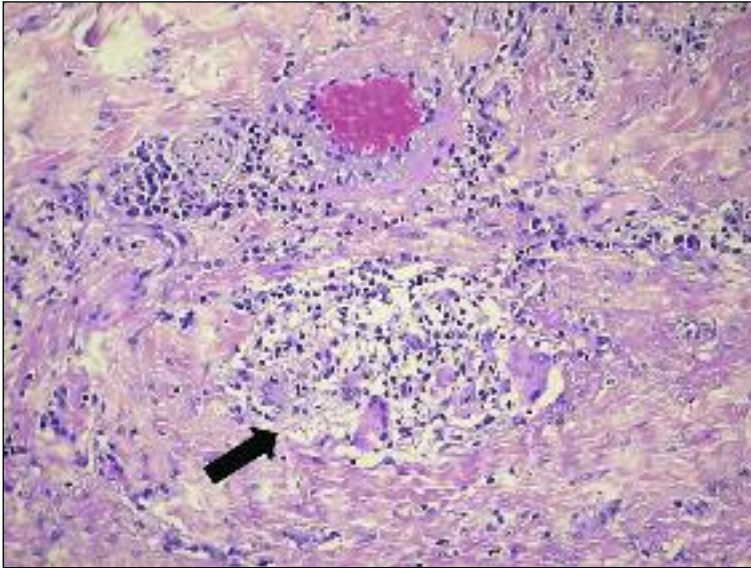
Mikroskopske spremembe

Glavna morfološka značilnost CB so rahli epiteloidnocelični granulomi v lamini proprijii med kriptami, ki niso vezani na mucin, so brez centralne nekroze in vsebujejo večjedrne velikanke, ki niso tujkovega tipa (slika 6). Gostejši epiteloidnocelični granulomi so običajno globlje, predvsem v submukozi in subserozi. Granulome najdemo le v 50–70 % resektatov, še redkeje v biopsijah – pri 25–40 % oz. več, če pregledamo številne stopničaste serije rezin (17, 18).

V lamini proprijii je žariščen mešan vnetni infiltrat, in sicer limfoplazmociten, z nevtrofilnimi in eozinofilnimi granulociti ter mastociti. Vmes so normalni predeli sluznice. Kot pri UK je prisoten kriptitis in manj številni kriptni abscesi; v globoki lamini proprijii je limfoplazmocitoza.

Nad limfatičnimi agregati nastajajo aftozni ulkusi. Prisotni so še transmuralni limfoidni agregati, ki so razporejeni linearno na meji med sluznico in submukozo, kot niz biserov ali rožni venec.

Znak kroničnosti vnetja so arhitekturne spremembe sluznice, ki so blažje kot pri UK. Najdemo cepljenost kript in odmik baze kript

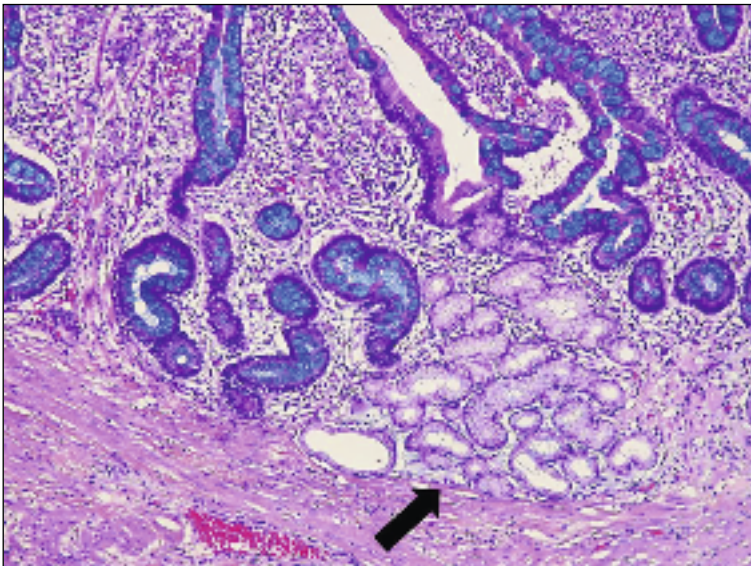


Slika 6. Crohnova bolezen: rahel granulom z večjedrnimi velikankami.

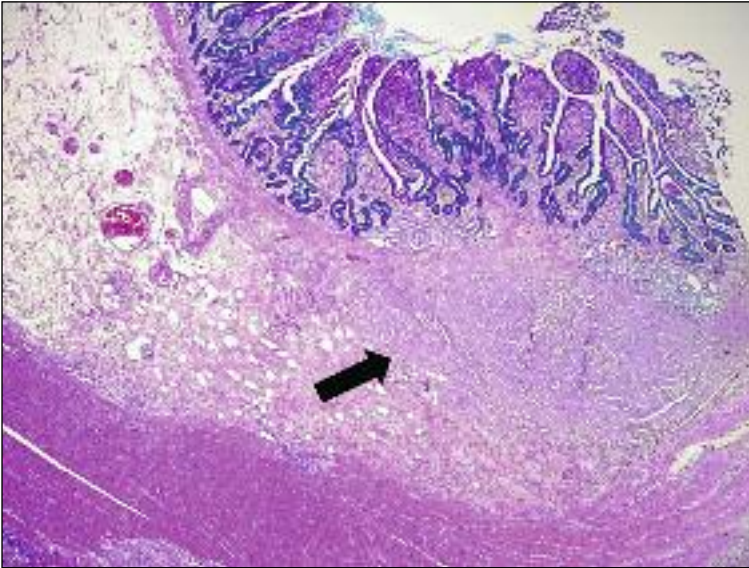
od mišične plasti sluznice. V levem kolonu je lahko metaplazija Panethovih celic. V ileumu in redkeje v desnem kolonu se pojavi psevdogastrična metaplazija (slika 7), predvsem v ileumu pa foveolna metaplazija. Sluznica je v področjih aktivne okvare nižja, z zmanjša-

nim izločanjem mucina, ob umiritvah boleznimi v kronično spremenjenih področjih regeneratorno visoka, s poudarjenim izločanjem mucina. Prisotna je fibroza submukoze, podvojitev mišične plasti sluznice, hipertrofija mišičja in živcev (slika 8) (1).

452



Slika 7. Crohnova bolezen: psevdogastrična metaplazija.



Slika 8. Crohnova bolezen: zadebelitev in podvojitev mišične plasti sluznice.

Najdemo tudi vnetne polipe iz granulacijskega tkiva, lahko pokrite z regeneratorno atipičnim epitelom (slika 9).

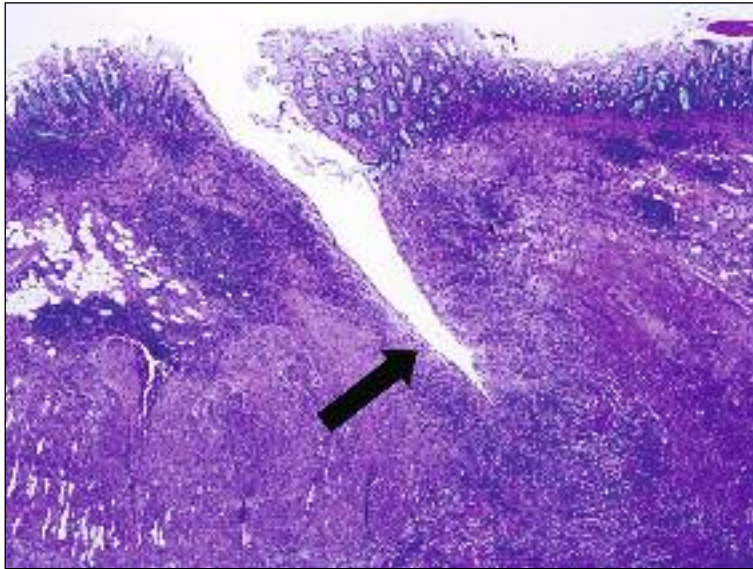
Fisure oziroma globoki ozki ulkusi, segajo v submukozo in mišično plast sluznice (slika 10). Obdaja jih granulacijsko tkivo in gra-

nulomi tujkovega tipa. Kot zaplet se lahko pojavijo fistule, stenoze (zožitve lumna), krvavitve, zrastleline, displazija in adenokarcinom.

Ob in v vnetno spremenjenih delih, predvsem ob fisurah, lahko nastane tromboza.



Slika 9. Vnetni polip.



Slika 10. Crohnova bolezen: fisura.

Spremembe na žilah, granulomski ali fibrinoidni vaskulitis, moramo ločiti od sistemskih vaskulitisov, ki lahko prizadenejo črevo. Limfangiji so običajno razširjeni.

Diferencialna diagnoza

Poleg UK in IS diferencialno diagnostično prideta v poštev tudi kronični ishemični kolitis in predvsem z NSAR povzročen medikamentni kolitis (10, 11, 19, 20). Pri slednjem so lahko prisotni aftozni ulkusi, lahko tudi kronične arhitekturne spremembe kript. Pri infekcijskem kolitisu običajno ni znakov kroničnosti in ne globoke limfoplazmocitoze. Pri tuberkulozi najdemo združujoče se granulome s centralno kazeozno nekrozo, pri infekciji z *Yersinia* pa abscese, ki so predvsem v slepiču in ileokolično. Pri Behcetovi bolezni v očesni, genitalni in oralni regiji nastanejo drobne erozije ali povrhnje ulceracije.

Zdravljenje

CB zdravimo z zdravili, kot so aminosalicilati (sulfasalazin, mesalazin), imunomodulatorji, antibiotiki (metronidazol, ciprofloksacin) ali kortikosteroidi. Zaradi dolgotrajnega jemanja teh zdravil pri pacientih nastanejo stranski učinki: od povečane nevarnosti okužbe

zaradi zmanjšane odpornosti, hemolitične anemije ali nefritisa do limfoproliferativnih bolezni.

Operacije so paliativne. Indikacije so: perforacije, abscesi, fistule, stenoze, krvavitve, displazija in karcinom (21). Več kot 60% pacientov s časom potrebuje več resekcij črevesa, kar povzroči skrajšanje črevesa.

INDETERMINIRANI SINDROM

V 5–15% KVČB spremembe niso značilne ne za CB, ne za UK. Takrat govorimo o IS. Ne gre za pravo, posebno kategorijo KVČB, ampak sklop primerov z neznačilnimi, histološko prekrivajočimi se spremembami, ki jih ne moremo zanesljivo razporediti v UK ali CB. 80% teh primerov v leti razvije specifično sliko za CB ali UK in jih zato uspemo naknadno opredeliti. Nekateri patologi v to kategorijo vključujejo tudi primere z nepopolnimi podatki. Vendar, kadar gre za primere s premalo kliničnimi, radiološkimi in endoskopskimi podatki ter primere s premalo odvzemi, bi bilo po mnenju drugih patologov spremembe verjetno bolje opredeliti kot neopredeljen aktivni kronični ileo/kolitis z neznanom razširjenostjo in ne kot IS (1, 6).

Včasih je v IS sodil še fulminantni kolitis, t. j. hud kolitis s sistemsko toksičnostjo, pove-

zan z raširitvijo črevesa, pri katerem so histološke spremembe značilne za UK, a maskirane z obsežnimi ulceracijami, fisurami, transmuralnimi limfoidnimi agregati in relativno neprizadeto danko, kar so značilnosti CB.

Natančna opredelitev KVČB je pomembna za načrtovanje operativnih posegov. Pri Crohnovi bolezni odsvetujejo ileoanalno anastomozo z ilealnim rezervoarjem (IPAA), ker je povezana z visoko smrtnostjo zaradi vnetja rezervoarja, fistulacije ter dehiscence anastomoze. Te komplikacije nastanejo kar pri 30–40% bolnikov s CB, pri 20% bolnikov z IS in le 8–10% bolnikov z UK (6).

NEOBİČAJNE OBLIKE KRONIČNE VNETNE ČREVESNE BOLEZNI

Neobičajne oblike KVČB nastanejo iz različnih vzrokov, najpogosteje pa zaradi lokalne ali oralne terapije. Zaradi vpliva terapije lahko celo kronične arhitekturne spremembe popolnoma izginejo; pri UK lahko nastane segmentna prizadetost značilna za CB. Zaradi klizm s 5-ASA ali uporabe steroidov lahko spremembe v danki pri UK popolnoma izginejo. Če podatkov o terapiji ni, lahko patolog pri oceni endoskopskih odvzemkov napačno klasificira UK v CB ali IS.

V robu sprememb v sklopu UK je vnetje običajno fokalno. To daje vtis lezij na preskok, kar lahko ob jemanju vzorcev iz tega, mejnega področja zavede k diagnozi CB.

Pri levostranskem UK se kot lezija na preskok lahko pojavi blago žariščno kronično aktivno vnetje tudi v cekumu, slepiču in ascendentnem kolonu.

Pri otrocih je lahko na začetku UK danka neprizadeta ali so v njej lezije na preskok (22). Včasih je ob UK spremenjen tudi zgornji del prebavne cevi, kar je lahko tudi znak druge, doslej neopredeljene, s KVČB povezane bolezni.

Granulomi so pri CB običajno številčnejši v ozkem kot v širokem črevesu. V širokem črevesu je vnetje lahko podobno UK, neprekinjeno, brez lezij na preskok, minimalno zajema submukozo. Vnetje zajema danko, ne sega pa v zgornji del prebavne cevi. Za postavitev prave diagnoze je v tem primeru potrebno najti granulome in prizadetost celotne debeline stene črevesa.

ILEITIS ZARADI ZATEKANJA ČREVESNE VSEBINE

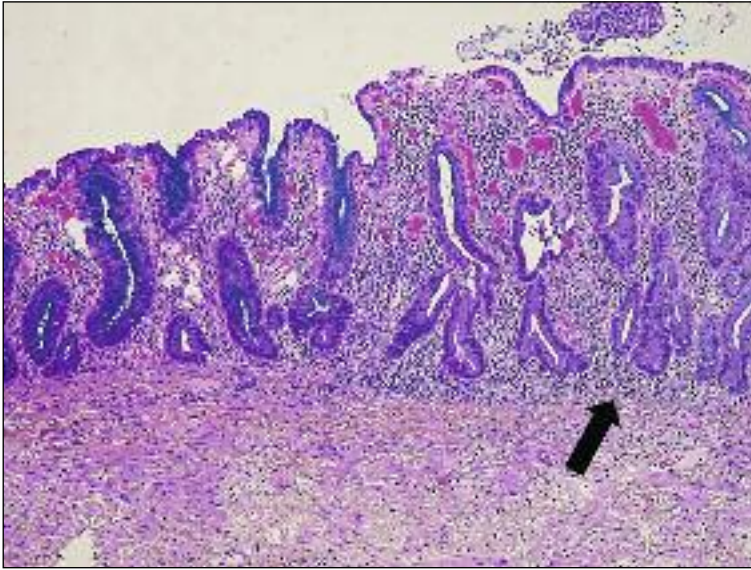
Zaradi zatekanja črevesne vsebine pri težkih oblikah ulceroznega pankolitisa nastane blago aktivno vnetje tudi v zadnjih nekaj centimetrih končnega ileuma, brez ali z minimalnimi kroničnimi spremembami (*backwash ileitis*). Histološki kriteriji za postavitev diagnoze niso jasno opredeljeni. Glede na študijo Heuschena je zatekanje povezano tudi s 30% večjo verjetnostjo pojava karcinoma v sklopu KVČB (23). Ne smemo ga zamenjati s terminalnim ileitisom v sklopu CB, ki zajame večje področje končnega ileuma, je kronično in aktivno, s fisurami, granulomi in transmuralnimi limfoidnimi agregati.

DISPLAZIJA IN KARCINOM

Nevarnost za razvoj karcinoma v sklopu UK in CB je ob upoštevanju enakega obsega in trajanja bolezni, glede na različne novejša študije, podobna (24, 25). V področju predhodnega kroničnega vnetja pogosto nastane displazija. Karcinom nastane preko zaporedja vnetje – displazija – karcinom (26).

Displazijo (nizke in visoke stopnje) v sklopu KVČB endoskopsko delimo na ploščato in privzdignjeno (angl. *dysplasia associated lesion or mass* – DALM) (slika 11, slika 12). Privzdignjeno displazijo – DALM – nadalje delimo glede na endoskopski videz na: polipoidno (adenomom podobno) in tisto, ki ni podobna adenomom (velika, slabo omejena širokobazna masa). DALM, ki ni podobna adenomom in ploščata displazija pogosto vodita v nastanek karcinoma, zato je priložna kolektomija. Privzdignjena, adenomom podobna displazija redko vodi v nastanek karcinoma. Običajno jo le odstranijo in to mesto nato kolonoskopsko kontrolirajo (27, 28). Problem je, ker pojem privzdignjenosti ni dobro definiran. Nekateri avtorji govorijo o ploščati displaziji, kadar je endoskopsko ne vidijo, drugi pa tako ločujejo endoskopsko odkrite spremembe (29–34). Poleg displazije, povezane s KVČB, lahko pri teh pacientih najdemo tudi običajne sporadične adenome.

Dejavniki tveganja za nastanek karcinoma pri UK so razširjenost in trajanje bole-



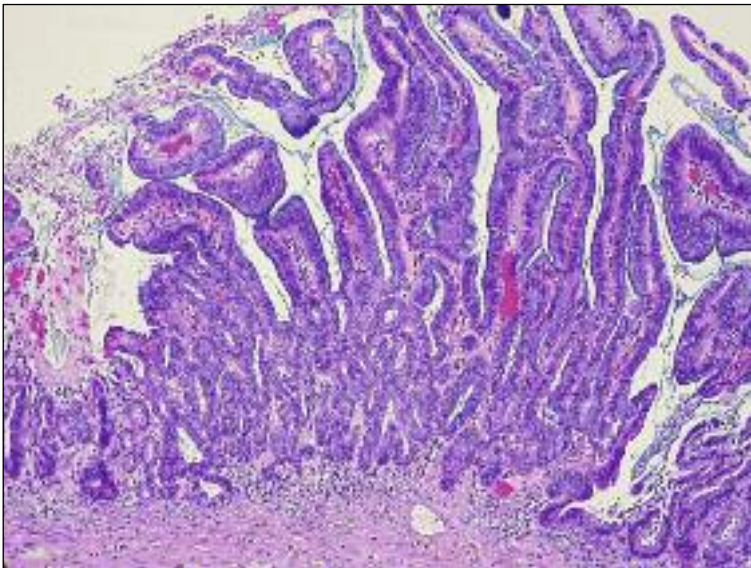
Slika 11. Ploščata displazija.

ni, sočasen sklerozantni holangitis, morda zgodnji nastanek KVČB in dedna nagnjenost h karcinomu.

Pri pacientih s KVČB pa se lahko pojavi tudi karcinom, ki ni povezan s KVČB.

Klasifikacije displazije/neoplazije

Pri ocenjevanju displazije se kljub poskusom poenotenja še vedno uporabljajo različne klasifikacije.



Slika 12. Privzdignjena displazija (angl. dysplasia associated lesion or mass – DALM).

V Ameriki in tudi pri nas večinoma uporabljamo trostopensko klasifikacijo, ki jo je predlagala skupina za študij morfologije displazije v KVČB leta 1983 (angl. *The IBD Dysplasia Morphology Study Group*) (35). Stopnje so:

- 1. stopnja: ni displazije (normalna sluznica ali regenerativna atipija),
- 2. stopnja: negotovo za displazijo (angl. *indefinite*) in
- 3. stopnja: pozitivno za displazijo, ki jo nadalje delimo na blago in hudo.

Ta trostopenska klasifikacija se je v praksi pokazala kot uporabna in primerljiva (34, 35).

Leta 1988 so se na Dunaju sestali evropski, japonski in ameriški patologi, da bi poenotili klasifikacije in zmanjšali oz. odpravili razlike med japonskim in zahodnjaškim pojmovanjem displazije in karcinoma (36). Japonskim patologom za postavitev diagnoze karcinoma zadoščajo že hude atipije in arhitekturne spremembe, pri ostalih klasifikacijah pa je nujna še invazija v lamino proprijo (37). Nastala je Dunajska klasifikacija, pri kateri ločimo pet kategorij:

- 1. kategorija: ni neoplazije/displazije,
- 2. kategorija: negotovo za neoplazijo/displazijo,
- 3. kategorija: neinvazivna neoplazija nizke stopnje (adenom/displazija nizke stopnje),
- 4. kategorija: neinvazivna neoplazija visoke stopnje (ki združuje adenom/displazijo visoke stopnje, neinvazivni karcinom oz. karcinom *in situ* in sumljivo za invazivni karcinom, kamor sodijo primeri, ki imajo določene značilnosti invazivnega karcinoma, vendar ne vse) ter
- 5. kategorija: invazivna neoplazija, ki je razdeljena na intramukozni in submukozni (oz. globlji) adenokarcinom.

Kljub določenim prednostim te klasifikacije je patologi v Ameriki in na Japonskem večina ne uporabljajo, uporabljajo pa jo nekatere patologi v Evropi in Daljnem vzhodu.

Makroskopska in histološka slika DALM

Polipoidne privzdignjene lezije so makroskopsko podobne oz. enake običajnim, sporadičnim adenomom. So gladke ali resičaste, polipoidne ali širokobazne in neulcerirane.

Ploščate lezije so endoskopsko težko prepoznavna gladka ali žametasta zadebeljena področja.

Mikroskopsko so ploščate in polipoidne privzdignjene displazije enake. So tubulne, vilozne ali tubulovilozne, podobne običajnim, sporadičnim adenomom.

Razlikovanje DALM od adenomov je zelo težko, včasih celo nemogoče. V poteku kroničnega vnetja pri UK običajno nastane DALM več kot 10 let po začetku bolezni, pri mlajši populaciji (stari okrog 48 let). Sporadični adenomi nastanejo povprečno kasneje, pri približno 63 letih. Fokusi displazije pri KVČB so običajno multipli. V področju in okolici displazije je v lamini propriji več mononuklearno celične vnetne infiltracije, kot jo je v adenomih. V okolni, makroskopsko normalni sluznici, je pogosto prisotna ploščata displazija, kar govori za displazijo v sklopu KVČB.

Pri ocenjevanju displazije/karcinoma lahko pride do napačne ocene: zaradi »napačnega«
vzorčenja, premalo vzorcev, preplitvih in premajhnih odvzemov in tudi variabilnosti ocenjevanja med patologi. V različnih študijah so primerjali rezultate ocen vzorcev in ugotovili dobro ujemanje le med patologi, usmerjenimi v gastrointestinalno patologijo in velike razlike med neusmerjenimi patologi (38).

Histokemične (mucini, sialomucin TN) in imunohistokemične (PCNA, MIB-1, p53) metode ocenjevanja rizičnosti za karcinom doslej niso pokazale nobenih prednosti pred histološkim pregledom. Alfa-metilacil-CoA racemaza se je v novejših študijah pokazala kot dokaj občutljiva za ločevanje regenerativnih sprememb od displazije nizke stopnje (90%), displazije visoke stopnje (80%) in karcinoma (71%) (39, 40). Jedrna ekspresija beta katenina pa obeta lažje ločevanje običajnega adenoma od DALMa (41).

Karcinom pri kronični vnetni črevesni bolezni

Karcinom pri KVČB je v 90% povezan s predhodno displazijo. Po nekaterih avtorjih je pogostejši pri UK kot pri CB (42, 43). Novejše študije kažejo, da je nevarnost za nastanek karcinoma pri CB podobna kot pri UK, vendar nastane karcinom v zvezi s CB pri nekoliko starejših pacientih, pri dolgotrajni CB,

vendar še vedno prej kot sporadični karcinom (24, 25, 44).

Po kolektomiji zaradi ploščate displazije nizke stopnje v resektatu pri manj kot 20 % bolnikov najdejo še karcinom. Pri 54 % bolnikov v 5 letih preide displazija nizke stopnje v displazijo visoke stopnje ali karcinom. Pri 40–90 % bolnikov ploščata displazija visoke stopnje v 2–5 letih preide v karcinom. Pri 40–67 % je v resektatu hkrati s ploščato displazijo visoke stopnje že prisoten sočasen karcinom.

Karcinomi, povezani s KVČB, so pogosto multipli (po nekaterih študijah do 27 %), slabše diferencirani, pojavijo se pri mlajših in so enakomerno razporejeni po črevesu, v nasprotju s sporadičnimi primeri karcinoma. Makroskopsko so podobni sporadičnim – polipoidni, ploščati, ulcerirani, nodularni, lahko tudi stenozirajoči. Pogosto se širijo difuzno in je prepoznavna težka (45–47).

Večina nastanejo adenokarcinomi, ki so v 50 % mucinozni. Mukocelularni (pečatnično-celični) so 10-krat pogostejši kot v ostali populaciji (48). Redko so zelo dobro diferencirani, z blago atipičnim enoslojnim epitelom neoplastičnih žlez, brez dezmozoplazije. Redko v povezavi s KVČB nastanejo drugi karcinomi, kot so nevroendokrini karcinom, adenokarcinom, mešan s ploščato-celičnim karcinomom, pravi ploščatocelični

karcinom, ki nastane predvsem v distalnem rektumu in analnem kanalu pri CB, ter nediiferencirani karcinomi (49–51).

Endoskopske kontrole bolnikov s KVČB s številnimi bioptičnimi odvzemki so nujne za spremljanje nastanka karcinoma. Pri pacientih s CB so otežene zaradi nastanka striktur, ki onemogočajo pregled z običajni mi endoskopi. Po določenih študijah je 12 % striktur malignih (47).

ZAKLJUČEK

Incidenca KVČB je višja v razvitem svetu in v zadnjem času še raste. Prepoznavna KVČB in natančna opredelitev na UK in CB je možna le ob pregledu številnih bioptičnih odvzemov vnetno spremenjene črevesne sluznice. Nujni so tudi podatki o prvotni razširjenosti bolezni, predhodnem zdravljenju, kot tudi sedanjí razširjenosti. Zelo pomembna je povezava med endoskopskimi in histološkimi spremembami ter natančna opredelitev lokacije bioptičnih odvzemov. Za opredelitev polipoidnih lezij – ali gre za adenom ali DALM – je nujen podatek o mestu odvzema in ali gre za odvzem v ali izven področij, zajetih s KVČB, tako aktivne kot v remisiji. Natančna opredelitev pomembno vpliva na terapijo, prognozo in kvaliteto življenja pacientov s CB in UK.

LITERATURA

1. Greenson JK, Polydorides AD, Montgomery EA, et al. Diagnostic Pathology: Gastrointestinal. Salt Lake City, Utah: Amysis; 2010.
2. Oostenbrug LE, Dullemen HM, Meerman GJ, et al. IBD and Genetics: New Developments. Scand J Gastroenterol. 2003; Suppl 239: 63–8.
3. Bonen DK, Cho JH. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2003; 124: 521–36.
4. Ferkolj I. Epidemiologija kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB). Gastroenterology. 1998; 2: 5–6.
5. Ocepek A, Skok P. Kronične vnetne črevesne bolezni in rak debelega črevesa in danke. Zdrav Vest. 2006; 75 Suppl 2: 99–103.
6. Odze MD. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. Mod Pathol. 2003; 16 (4): 347–58.
7. Geboes K. Diagnostic patterns and deceptive mimics in inflammatory bowel disease. In: Hauptmann S, Dietel M, Sorbrinho-Sinoes M, eds. Surgical Pathology Update 2001. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2001. p. 397–400.
8. Shepherd NA. Pathological mimics of chronic inflammatory bowel disease. J Clin Pathol. 1991; 44: 726–33.
9. Ullmann T, Odze R, Farraye FA. Diagnosis and management of dysplasia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in the colon. Inflamm Bowel Dis 2009; 15 (4): 630–8.
10. Seldenhrijck CA, Morson BC, Meuwissen SGM, et al. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. Gut. 1991; 32: 1514–20.
11. Surawicz CM: Mucosal biopsy diagnosis of colitis. Semin Colon Rectal Surg. 1992; 3: 154–9.

12. Surawicz CM, Meisel JH, Ylvisaker T, et al. Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease: Value of multiple biopsies and serial sectioning. *Gastroenterology*. 1981; 80: 66-71.
13. Roses RE, Rombeau JL. Recent trend in the surgery management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterology*. 2008; 14 (2): 408-12.
14. Rudolph WG, Uthoff SM, McAuliffe TL, et al. Indeterminate colitis. The real story. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45: 1528-34.
15. Yantis RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology*. 2006; 48 (2): 116-32.
16. Shepherd NA. Granulomas in the diagnosis of intestinal Crohn's disease: a myth exploded. *Histopathology*. 2002; 41: 166-8.
17. Kuramoto S, Oohara T, Ihara O, et al. Granulomas of the gut in Crohn's disease. A step sectioning study. *Dis Colon Rectum*. 1987; 30: 6-11.
18. Tanaka K, Riddell RH. The pathological diagnosis and differential diagnosis of Crohn's disease. *Hepato-gastroenterol*. 1990; 37: 18-31.
19. Berre NL, Heresbach D, Kerbaol N, et al. Histological discrimination of idiopathic inflammatory bowel disease from other types of colitis. *J Clin Pathol*. 1995; 48: 748-53.
20. Kleer CG, Appelman HD. Surgical pathology of Crohn's disease. *Surg Clin North Am*. 2001, 81 (1): 13-30, vii.
21. Lamps LW, Madhusudhan KT, Havens JN, et al. Pathogenic *Yersinia* DNA is detected in bowel and mesenteric lymph nodes from patients with Crohn's disease. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27: 220-7.
22. Glickman J, Bousvaros A, Farraye F. Relative rectal sparing and skip lesions are not uncommon at initial presentation in pediatric patients with chronic ulcerative colitis [izvleček]. *Mod Pathol*. 2002; 15: 127.
23. Heuschen UA, Hinz U, Allemayer EH, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001; 120: 841-7.
24. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1634-48.
25. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology*. 2001; 120 (4): 820-6.
26. Ullman TA. Dysplasia and colorectal cancer in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 36 Suppl 5: S75-8.
27. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology*. 1999; 117: 11295-300.
28. Odze RD, Farraye FA, Hecht JL, et al. Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2: 534-41.
29. Odze RD. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 1746-50.
30. Rutter M, Bernstein C, Matsumoto T, et al. Endoscopic appearance of dysplasia in ulcerative colitis and the role of staining. *Endoscopy*. 2004; 36 (12): 1109-14.
31. Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, et al. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut*. 1990; 31: 800-6.
32. Torres C, Antonioli D, Odze RD, et al. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22: 275-84.
33. Butt JH, Konishi F, Morson DM, et al. Macroscopic lesions in dysplasia in carcinoma complicating ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1983; 28: 18-26.
34. Rosenstock E, Farmer RG, Petras R, et al. Surveillance for colonic carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1985; 89: 1342-6.
35. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol*. 1983; 14: 931-68.
36. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000; 47: 251-5.
37. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, et al. Differences in diagnostic criteria used by Japanese and Western pathologists to diagnose colorectal carcinoma. *Cancer*. 1998; 82: 60-9.
38. Eaden J, Abrams K, McKay H, et al. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol*. 2001; 194: 152-7.
39. Marx A, Wandrey T, Simon P, et al. Combined alpha-methylacyl coenzyme A racemase/p53 analysis to identify dysplasia in inflammatory bowel disease. *Hum Pathol*. 2009; 40 (2): 166-73.
40. Odze RD. Pathology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin NA*. 2006; 35 (3): 533-52.
41. Walsh SV, Loda M, Torres CM, et al. P53 and beta catenin expression in chronic ulcerative colitis - associated polypoid dysplasia and sporadic adenomas: an immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*. 1999; 230: 963-9.

42. Webb BW, Petras RE, Bozdech JM, et al. Carcinoma and dysplasia in mucosal ulcerative colitis: a clinicopathologic study of 44 patients. *Am J Clin Pathol.* 1991; 96: 403-7.
43. Taylor BA, Pemberton JH, Carpenter HA, et al. Dysplasia in chronic ulcerative colitis: implications for colonoscopic surveillance. *Dis Colon Rectum.* 1992; 32: 950-6.
44. Korelitz BI. Carcinoma of the intestinal tract in Crohn's disease: results of a survey conducted by the National Foundation for Ileitis and Colitis. *Am J Gastroenterol.* 1983; 78: 44-6.
45. Harpaz N, Talbot IC. Colorectal cancer in idiopathic inflammatory bowel disease. *Semin Diagn Pathol.* 1996; 13: 339-57.
46. Richards ME, Rickert RR, Nance FC. Crohn's disease-associated carcinoma. A poorly recognized complication of inflammatory bowel disease. *Ann Surg.* 1989; 209: 764-73.
47. Yamazaki Y, Ribeiro MB, Sachar DB. Malignant colorectal strictures in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1991; 86: 882-5.
48. Nakahara H, Ishikawa T, Itabashi M, et al. Diffusely infiltrating primary colorectal carcinoma of linitis plastica and lymphangiosis types. *Cancer.* 1992; 69: 901-6.
49. Sigel JE, Goldblum JR. Neuroendocrine neoplasms arising in inflammatory bowel disease: a report of 14 cases. *Mod Pathol.* 1998; 11 (6): 537-42.
50. Michelassi F, Montag AG, Block GE. Adenosquamous cell carcinoma in ulcerative colitis. Report of a case. *Dis Colon Rectum.* 1988; 31: 323-6.
51. Hock YL, Scott KW, Grace RH. Mixed adenocarcinoma/carcinoid tumour of large bowel in a patient with Crohn's disease. *J Clin Pathol.* 1993; 46: 183-5.

Prispelo 15. 4. 2010