

Živa Šubic¹

Krvave driske

27-letna ženska je obiskala osebno zdravnico, saj je zadnji mesec do petkrat dnevno odvajala tekoče krvavo blato. Pozivi na blato so bili nujni in so se pojavljali tudi ponoči, zaradi česar se je počutila utrujena. Občasno je imela težave s trebušnimi krči, ki so se prav tako začeli pred približno enim mesecem. Povedala je, da ima njen oče kronično vnetno črevesno bolezen (KVČB). V zadnjih šestih mesecih ni potovala v tujino, nihče v družini ni imel podobnih simptomov. Vročino in mrzlico je zanikala.

Osebna zdravnica je pri splošnem pregledu opazila blede veznice, drugih posebnosti ni bilo. Opravila je tudi rektalni pregled, pri čemer je na orokavičenem prstu opazila sledove sveže krvi.

1. Kakšna bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Katere so možne diferencialne diagnoze?
3. Katere nadaljnje preiskave bi bile potrebne pri bolnici?

Osebna zdravnica je naročila laboratorijske preiskave krvi in pregled blata za fekalni kalprotektin (FK). Preiskava krvi je pokazala blago mikrocitno anemijo (vrednost hemoglobina je znašala 110 g/l, povprečna prostornina eritrocita (angl. mean corpuscular volume, MCV) pa 75 fl), v diferencialni krvni sliki ni bilo posebnosti, koncentracija C-reaktivne beljakovine (angl. C-reactive protein, CRP) je bila v mejah normale. Vrednosti FK so bile povišane (86 mg/kg).

Postavljen je bil sum na KVČB. Da bi diagnozo dokončno potrdili, je bila bolnica napotena na ileokolonoskopijo. Pregled je pokazal zvezno vnetje sluznice descendente in sigmoidnega debelega črevesa ter rektuma. Sluznica je bila izrazito pordela, žilna risba je bila odsotna in v predelu sigmoidnega debelega črevesa so bile vidne plitve ulceracije. Biopsije, odvzete v rektumu in descendentnem ter sigmoidnem debelem črevesu, so pokazale kriptne mikroabscese. Arhitektura kript je bila spremenjena, kripe so se cepile, bile so neurejene in razredčene. Vidna je bila infiltracija tkiva z vnetnimi celicami, med katerimi so prevladovali nevtrofilci in limfociti. Spremembe so bile omejene na sluznico in povrhnji del podsluznice. Granulomov ni bilo.

4. Za kateri podtip KVČB gre? Katere točkovnike uporabljamo za opredelitev anatomskega mesta in stopnje prizadetosti prebavil pri tem podtipu?
5. Kako bi zdravili in spremljali bolnico?

Gastroenterolog je bolnici predpisal 5-aminosalicilno kislino (angl. 5-aminosalicylic acid, 5-ASA) v obliki zrnec za peroralno suspenzijo v odmerku trikrat 1 g dnevno in v obliki lokalno delujočega zdravila – klizem. Stanje bolnice se je po enem tednu nekoliko izboljšalo, odvajala je tekoče blato trikrat dnevno, a brez primesi krvi. Še vedno je imela težave s trebušnimi krči.

Čez tri mesece je prišla na nadzorni pregled h gastroenterologu, kjer je povedala, da je pred nekaj dnevi v blatu spet opazila svežo kri. Gastroenterolog ji je predstavil možnost zdravljenja z biološkimi zdravili, s čimer se je strinjala. Primer so obravnavali na KVČB-konziliju, kjer so sklenili, da bolnica prične z zdravljenjem z biološkim zdravilom ustekinumabom (zaviralac interleukina (IL) 12 in 23).

¹ Živa Šubic, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

6. Katere preiskave je pred uvedbo bioloških zdravil treba opraviti?

Gastroenterolog je pred uvedbo ustekinumaba bolnico poslal v laboratorij, kjer so ji odvzeli kri za določitev označevalca virusnega hepatitisa B in C, HIV in za tuberkulozni kvantiferonski test. Napotena je bila tudi k pulmologu, ki je glede na anamnezo, klinični pregled, negativne laboratorijske izvide in RTG pljuč zaključil, da je uvedba bioloških zdravil možna.

Na nadzornem pregledu mesec dni po uvedbi biološkega zdravila je bolnica povedala, da je opazila občutno izboljšanje stanja – enkrat dnevno je odvajala formirano blato brez primesi krvi, ni več imela trebušnih krčev in ni se počutila utrujeno. Laboratorijski izvidi krvi niso pokazali znakov vnetja, vrednosti FK niso bile povišane.

Gastroenterolog je ocenil, da je bolnica v klinični remisiji in glede na normalne vrednosti FK tudi v biokemični remisiji. Da bi potrdil endoskopsko remisijo, je bolnico poslal na ileokolonoskopijo, ki je pokazala makroskopsko in mikroskopsko normalno sluznico črevesa.

Bolnici je svetoval nadaljevanje zdravljenja z ustekinumabom in redne nadzorne preglede.

7. Kakšen je cilj zdravljenja? Kaj pomeni klinična in kaj endoskopska remisija?

8. Zakaj so pri bolnikih z UK potrebne nadzorne ileokolonoskopije in kdaj moramo z njimi začeti?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

Odgovori

1. Pri bolnici z dlje časa trajajočo krvavo drisko, nujnimi pozivi na blato (urgencami) in bolečinami v trebuhu posumimo na KVČB. KVČB je imunsko pogojena bolezen prebavil s kroničnim potekom. Ločimo dve glavni obliki bolezni, in sicer ulcerozni kolitis (UK) in Crohnovo bolezen (CB), 10 % vseh primerov pa predstavlja t. i. neklasificirani kolitis, pri katerem na osnovi klinične slike, endoskopske slike in patohistološkega pregleda biopsij črevesa ne moremo opredeliti podtipa KVČB (1). V tabeli 1 je prikazana primerjava med značilnostmi UK in CB.

Tabela 1. Primerjava med značilnostmi ulcerativnega kolitisa (UK) in Crohnove bolezni (CB) (2, 3). UK – ulcerativni kolitis, CB – Crohnova bolezen.

Značilnost	UK	CB
Mesto prizadetosti	debelo črevo in/ali rektum	kateri koli del prebavil
Zveznost bolezenskih sprememb	zvezne	nezvezne (področja zdrave sluznice se izmenjujejo z bolno)
Globina razjed	sluznica in podsluznica	celotna stena prebavil
Histološka slika	redko vidni granulomi	pogosto vidni granulomi
Najpogostejši črevesni simptomi in znaki	hematohezija, driska, trebušna bolečina	trebušna bolečina, driska, hematohezija, analna fistula
Najpogostejši zunajčrevesni simptomi in znaki	zvišana telesna temperatura, anemija, bolečine v sklepih	hujšanje, zvišana telesna temperatura, anemija

KVČB je posledica delovanja več dejavnikov, tj. genetske dovzetnosti, imunskega odziva, sestave črevesne flore in okoljskih dejavnikov (4). Težave se običajno prvič izrazijo v adolescenci ali pri mladih odraslih, lahko pa se pojavijo v katerem koli življenjskem obdobju. Prevalenca KVČB je največja v razvitih državah (v ZDA znaša 442/100.000 prebivalcev), a incidenca v zadnjih letih narašča predvsem v državah v razvoju (5).

2. Ker ima bolnica drisko, moramo izključiti okužbo. Krvavo drisko lahko povzročajo različni virusi, bakterije ali paraziti, najpogosteje *Salmonella* spp., enterohemoragična *Escherichia coli*, *Campylobacter pylori* in *Clostridium difficile* (5). Na okužbo s *Clostridium difficile* posumimo predvsem pri zgodovini jemanja antibiotikov, posebej fluorokinolona, in pri predhodnih bolnišničnih zdravljenjih. Kljub potrditvi okužbe z omenjeno bakterijo pa ne smemo izključiti diagnoze UK, predvsem pri simptomih, ki vztrajajo navkljub zdravljenju. Pri bolnikih z anamnezo potovanja posumimo na okužbo s *Campylobacter pylori* (6).

Ostali razlogi za pojav simptomov, ki spominjajo na UK, so še krvavitev iz hemoroidov, sindrom razdražljivega črevesa, vaskulitis, jemanje nesteroidnih antirevmatikov itd. (6).

3. Bolnici bi odvzeli vzorec blata za izključitev okužbe in določitev FK. Kalprotektin je protimikrobna beljakovina, ki jo večinoma izločajo nevtrofilci. Njegove povišane vrednosti v serumu lahko kažejo na bakterijsko okužbo srca ali ledvic ali zavrnitev presadka, v blatu pa na vnetje v prebavilih, saj odražajo prehajanje nevtrofilcev v prebavila.

Ker so si simptomi KVČB in sindroma razdražljivega črevesa pogosto zelo podobni, si lahko pri postavitvi diagnoze pomagamo s FK. Če so njegove vrednosti povišane (zgornja meja za zdrave odrasle znaša 50 mg/kg), gre za organski vzrok težav, najverjetneje za KVČB, zato diagnostiko nadaljujemo z ileokolonoskopijo (2).

Potreben bi bil tudi odvzem krvi za diferencialno krvno sliko in določitev označevalcev vnetja ter železa. Pri bolnici bi zaradi hematohezije in bledih veznic pričakovali anemijo, ki je pri KVČB pogost znak, predvsem zaradi izgube železa, kroničnega vnetja in motenega privzema vitamina B12 (6). CRP je označevalec vnetja, ki je pogosto povišan pri hudi obliki bolezni, pri zmerni ali blagi obliki pa so lahko njegove vrednosti normalne (7).

4. Zvezna prizadetost debelega črevesa in rektuma, ki je omejena le na sluznico in podsluznico, ter odsotnost granulomov govorita za diagnozo UK.

Obseg bolezni lahko po Montrealski razvrstitvi (Montreal Classification for Inflammatory Bowel Disease) delimo v tri skupine (8):

- E1 (ulcerozni proktitis): prizadeta sluznica je omejena na rektum,
- E2 (levostranski kolitis): prizadeta sluznica je omejena na debelo črevo distalno od lienalnega zavoja in
- E3 (razširjeni UK): prizadetost sluznice sega proksimalno od lienalnega zavoja.

Endoskopsko aktivnost UK ocenimo z endoskopskim točkovnikom Mayo (Mayo Endoscopic Subscore) (9):

- 0 točk: normalna sluznica ali neaktivna bolezen,
- 1 točka (blaga vnetna aktivnost): pordela sluznica, zabrisana žilna risba, blaga ranljivost,
- 2 točki (zmerna vnetna aktivnost): izrazito pordela sluznica, odsotnost žilne risbe, ranljivost, erozije in
- 3 točke (visoka vnetna aktivnost): spontane krvavitve, ulceracije.

Poznamo tudi točkovnik Mayo, ki združuje klinično in endoskopsko aktivnost UK, ter točkovnik Montreal za oceno aktivnosti UK na podlagi klinične slike in laboratorijskih rezultatov (9).

Glede na izvide ileokolonoskopije v opisanem kliničnem primeru bi spremembe uvrstili v skupino E2 (levostranski kolitis) po Montrealski razvrstitvi in jim po točkovniku Mayo dodelili 2 točki (zmerna vnetna aktivnost).

5. Ob novo diagnosticiranem blagem do zmernem UK je prva izbira zdravljenja 5-ASA oz. mesalazin v peroralni in/ali rektalni obliki (svečke, klizme, pena). Po trenutnih veljavnih smernicah je v primeru zdravljenja z le enim zdravilom peroralni dnevni odmerek 5-ASA enak ali večji od 2 g dnevno, še boljše rezultate pa dosežemo, če združimo peroralno in rektalno zdravljenje. Pri hujši obliki vnetja moramo razmisliti o takojšnji uvedbi kortikosteroidov in imunosupresivov, vendar se skušamo izogniti dolgotrajni uporabi kortikosteroidov (6-metilprednizolon, budezonid), saj ima slednja številne neželene učinke, npr. povečanje ješčnosti in telesne teže, nastanek oteklin, tanjšanje kože, mišično oslabeledost, motnje vida in povečano verjetnost za okužbe (10).

Če zdravljenje s 5-ASA ni uspešno, so naslednja izbira imunomodulatorji (npr. azatioprin), zaviralci Janusovih kinaz (JAK) (npr. tofacitinib) ali biološka zdravila (10, 11):

- infliksimab (zaviralec dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α)),
- adalimumab (zaviralec TNF- α),
- golimumab (zaviralec TNF- α),
- vedolizumab (zaviralec integrina $\alpha_4\beta_7$) in
- ustekinumab (zaviralec IL-12 in IL-23).

V primeru neuspešnosti zdravljenja akutnega zagona UK z zdravili bolnika predstavimo na kirurško-internističnem konziliju in razmišljamo o kolektomiji z morebitno tvorbo rezervoarja iz tankega črevesa (angl. *pouch*). Indikacije za operativni poseg so tudi različni zapleti, kot so toksični megakolon, predrtje črevesa in huda krvavitev (12).

6. Pred pričetkom zdravljenja z biološkimi zdravili je pri bolnikih nujno treba izključiti okužbo z virusom hepatitisa B in C, HIV in *Mycobacterium tuberculosis* zaradi možne reaktivacije bolezni ob zdravljenju z biološkimi zdravili (3).
7. Cilj zdravljenja je globoka remisija, kar pomeni klinično in endoskopsko remisijo. Klinična remisija je opredeljena kot normalna pogostost odvajanja blata in odsotnost krvi v blatu, endoskopska remisija pa kot 0 ali 1 točka po endoskopskem točkovniku Mayo, torej odsotnost erozij in ulceracij (3).
8. Prvi razlog za ileokolonoskopijo je potrditev endoskopske remisije po uvedbi ali zamenjavi načina zdravljenja. Drugi razlog pa je izključevanje predrakavih sprememb v črevesni sluznici pri dolgotrajni bolezni. Bolniki s KVČB imajo namreč večjo nevarnost za razvoj kolorektalnega raka. Vzrok za to ni povsem znan, verjetno pa imajo pri povečani incidenci pomen ponavljajoča se in razširjena vnetja črevesne sluznice in pomanjkanje ali neučinkovitost popravljalnih mehanizmov v mutageno spremenjeni črevesni sluznici (3, 13). Dodatna dejavnika tveganja sta sočasna prisotnost primarnega sklerozirajočega holangitisa in dedna obremenjenost s kolorektalnim rakom (3). Prvo nadzorno ileokolonoskopijo opravimo po osmih do desetih letih po odkritju bolezni. Ponavljali naj bi jo redno, glede na število dejavnikov tveganja in predhodne najdbe na ileokolonoskopijah (3, 13).

ZAHVALA

Najlepše se zahvaljujem doc. dr. Gregorju Novaku s Kliničnega oddelka za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana za pomoč in mentorstvo pri pisanju diagnostičnega izziva.

LITERATURA

1. Smrekar N. Kronična vnetna črevesna bolezen. *Med Razgl.* 2010; 49 (4): 511–6.
2. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, et al. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta.* 2020; 510: 556–65.
3. Drnovšek J, Drobne D, Grosek J, et al. Ulcerativni kolitis – blag zagon bolezn. In: Koželj M, Drobne D, Novak G, eds. Kronična vnetna črevesna bolezen od A do Š. Ljubljana: Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2020. p. 11–8.
4. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (1): 91–9.
5. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5 (1): 17–30.
6. Chaubal A, Pandey V, Choksi D, et al. Anemia in patients with ulcerative colitis in remission: A study from western India. *Indian J Gastroenterol.* 2017; 36 (5): 361–5.
7. Kaenkumchorn T, Wahbeh G. Ulcerative colitis: Making the diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020; 49 (4): 655–69.
8. Qiu Y, Chen B, Li Y, et al. Risk factors and long-term outcome of disease extent progression in Asian patients with ulcerative colitis: A retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19 (1): 7.
9. Drnovšek J, Drobne D, Grosek J, et al. Definicije, razdelitve, točkovniki. In: Koželj M, Drobne D, Novak G, eds. Kronična vnetna črevesna bolezen od A do Š. Ljubljana: Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2020. p. 97–112.
10. Vilč L. Ulcerozni kolitis – klinični primer. *Zdrav Vestn.* 2017; 68 (4): 283–7.
11. Hanžel J, D'Haens GR. Anti-interleukin-23 agents for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2020; 20 (4): 399–406.
12. Peyrin-Biroulet L, Germain A, Patel AS, et al. Systematic review: Outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44 (8): 807–16.
13. Novak G. Zgodnje odkrivanje displazije pri kronični vnetni črevesni bolezn. In: Zafošnik A, ed. 5. mariborski dan KVČB: Zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2022. p. 91–6.