

Zánětlivá střevní onemocnění u dětí

MUDr. Katarína Mitrová

Oddělení dětské gastroenterologie, Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Zánětlivá střevní onemocnění (inflammatory bowel disease, IBD) představují skupinu chronických, imunitně podmíněných onemocnění postihujících primárně gastrointestinální trakt. Mezi tyto nemoci řadíme Crohnovu nemoc, ulcerózní kolitidu a tzv. indeterminovanou kolitidu. Nezřídka se jedná o bolestivé a vysilující onemocnění, negativně ovlivňující nutriční stav dítěte. Včasná diagnostika a správně vedená terapie může významně ovlivnit nepříznivý průběh nemoci a zajistit tak optimální růst a vývoj dítěte.

Klíčová slova: Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, bolesti břicha, úbytek na hmotnosti, porucha růstu.

Inflammatory bowel disease in children

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic, immune-mediated diseases primarily affecting the gastrointestinal tract. IBD includes Crohn's disease, ulcerative colitis and indeterminate colitis. IBD can be painful and debilitating disease affecting child's nutritional status. Early diagnosis and optimal therapy can significantly change the course of the disease and ensure optimal child's growth and development.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, abdominal pain, weight loss, growth failure.

Pediatr. praxi 2012; 13(6): 388–390

Definice

Crohnova nemoc (CD) je charakterizována přítomností segmentálního, granulomatózního, transmuralního zánětu střevní stěny, a to v jakékoliv části trávicího traktu od dutiny ústní po rektum. Vzhledem k tomu, že zánět může prostupovat celou stěnou střeva, jsou pro onemocnění typické komplikace jako píštěle, abscesy či stenotické úseky (1, 2).

Ulcerózní kolitida (UC) je charakterizována hemoragicko-katarálním zánětem sliznice kolon, který nejčastěji postihuje rektum a šíří se kontinuálně proximálním směrem na různě rozsáhlou část tlustého střeva. Může postihovat pouze část nebo i celé kolon – pak mluvíme o tzv. pankolitidě (typické pro dětský věk) (1, 2, 3).

Indeterminovaná kolitida (IC) pak představuje zvláštní jednotku, u dětí častější než u dospělých, která nenaplní jednoznačně kritéria CD ani UC.

Incidence

Incidence IBD se poslední dobou pořád zvyšuje. Stejně tak se posouvá věková hranice manifestace nemoci do nižších věkových skupin. Průměrný věk v době stanovení diagnózy se u dětí pohybuje kolem 12–13 let. Bohužel se onemocnění nevyhýbá ani dětem z nejnižších věkových kategorií. Incidence IBD u dětí je v současné době přibližně 4/100 000 (2).

Etiopatofyziologie nemoci

I navzdory značným pokrokům ve výzkumu etiologie a patogeneze IBD zůstává příčina těchto onemocnění dosud nejasná. Významnou roli však nepochybně sehrává genetická predispozice. Nejspíše se zde uplatňuje polygenní typ dědičnosti, přičemž faktory vnějšího prostředí (infekce,

stres apod.) sehrávají úlohu spouštěče. Dosud nejpravděpodobnější se jeví porucha slizniční imuno-regulace a ztráta tolerance vůči normální střevní mikroflóře u geneticky predisponovaných osob (2).

Klinické příznaky

Klinické příznaky nemoci jsou velice různorodé, v závislosti na typu a lokalizaci nemoci. Může se jednat jak o příznaky gastrointestinální, tak extraintestinální. V pediatrii však může být často jediným a nejdůležitějším symptomem porucha růstu a opoždění puberty. Právě proto je zhodnocení růstu a vývoje dítěte za pomoci percentilového grafu (výšky, hmotnosti, proporcionality, BMI) naprosto nezbytné. U pacientů s CD je opoždění růstu popisováno cca u třetiny pacientů v době diagnózy. V případě UC se s poruchou růstu setkáváme zejména u těžké formy pankolitidy. Naproti tomu úbytek hmotnosti nemusí být natolik signifikantní, jak je tomu u CD.

Gastrointestinální příznaky

CD postihuje u dětí nejčastěji oblast terminálního ilea. Proto k nejčastějším příznakům patří bolesti břicha, typicky lokalizované v oblasti pravého podbřišku. Ty bývají doprovázeny nechutenstvím, úbytkem na váze a již zmiňovanou poruchou růstu. Při postižení kolon bývají přítomné průjemové stolice a enterorhagie, při postižení horní části GIT pak nauzea či zvracení (2, 3). Postižení perianální oblasti se může manifestovat píštělmi, fisurami, enterorhagií, abscesem a přítomností strážných hrbolků. Pacienti bývají mnohdy subfebrilní, jednotlivé příznaky mohou mít plíživý charakter a trvat i řadu let před stanovením definitivní diagnózy.

K typickým příznakům UC patří četné průjemové stolice, často s příměsí hlenu a krve,

defekace je doprovázena křečovitými bolestmi břicha – tenezmy.

Extraintestinální příznaky

K nejčastějším mimostřevním příznakům patří postižení kůže a kloubů. Z kožních změn se jedná zejména o léze charakteru erythema nodosum (častější) či pyoderma gangrenosum. Kloubní postižení bývá reprezentováno oligo- nebo polyartritidou, predilekčně postihující zejména dolní končetiny, výjimkou však není ani spondylartritida či sakroileitida. K dalším projevům patří také postižení očí ve smyslu iridocyklitidy a uveiditidy. Za zmínku stojí také hepatobiliární projevy – UC bývá často asociována s primární sklerózující cholangitidou, CD častěji s autoimunitní hepatitidou.

Diagnostika

Diagnostika nemoci se opírá o data získaná z anamnézy, fyzikálního vyšetření pacienta a nepochybně také z výsledků laboratorních, zobrazovacích a histologických vyšetření (2, 3, 4).

Anamnéza

V anamnéze pátráme po neprospívání, poruchách růstu, úbytku na váze či bolestech břicha. Důležitý je údaj o trvání a charakteru jednotlivých obtíží. Stejně tak je důležité zaměřit pozornost na výskyt IBD a autoimunitních onemocnění v bližší rodině (5).

Fyzikální nálezy

Fyzikální vyšetření je zaměřeno na zhodnocení růstu pacienta a odhalení klinických projevů nemoci. Porucha růstu může být totiž často hlavním a jediným příznakem onemocnění,

růstová křivka dítěte za využití percentilových grafů je proto naprosto nezbytná. Porucha růstu může i o několik let předcházet výskyt gastrointestinálních příznaků. Vyšetření perianální oblasti včetně vyšetření per rektum bývá pediatrii často opomíjeno, přestože u některých pacientů významným způsobem usnadňuje diagnostiku.

Laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření je zaměřeno na odhalení nejčastějších abnormalit spojených s IBD, tj. hypochromní mikrocytární anémie, trombocytózy, vysoké hodnoty FW či elevace CRP (1, 2, 3). Svě místo v diagnostice již dlouhodobě zastává také stanovení imunoglobulinů v séru a stanovení specifických protilátek. U UC jsou to protilátky proti neutrofilním leukocytům (ANCA), u CD pak protilátky proti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Jejich negativita však onemocnění nevylučuje a může být typická pro IC. V současné době se do popředí dostává stanovení zánětlivých markerů ve stolici (kalprotektin, laktoferin), kterých lze využít jak v diagnostice, tak i monitoringu nemoci (usnadňuje včasné odhalení hrozícího relapsu) (6, 7). Jejich výpočetní hodnota je významně vyšší u pacientů s UC nebo u pacientů s kolickou formou CD. Samozřejmě je vždy nutné vyloučit (kultivačně či sérologicky) infekční příčinu obtíží, zejména pak infekci *Clostridium difficile*, *Salmonella enteritidis* či *Campylobacter jejuni* (3).

Ultrasonografie

Tato neinvazivní a v současné době již běžně dostupná zobrazovací metoda umožňuje velice spolehlivě zobrazit střevní kličky, jejich zánětlivé postižení nebo také výskyt s IBD spojených komplikací (abscesy, stenózy, prestenotické dilatace apod.).

MR enterografie

Enterografie jakožto kontrastní zobrazovací vyšetření umožňuje posouzení slizničního reliéfu střeva, a tedy i jeho případné zánětlivé postižení. Dále přináší informace o lumen střeva, umožňuje detekovat případné striktury. Zejména u dětských pacientů je pak s výhodou prováděno zobrazení za pomoci magnetické rezonance, která eliminuje radiační zátěž a umožňuje navíc odhalit komplikace nemoci jako píštěle či abscesy (3, 8).

Endoskopické vyšetření

Endoskopie horní i dolní části GIT s odebráním biopsických vzorků a jejich následným histologickým vyšetřením je stěžejním bodem diagnostiky IBD. V diagnostice UC je rozhodující

nález při kolonoskopii, ale obecně je doporučováno u těchto pacientů vždy endoskopicky vyšetřit i horní GIT. U pacientů s CD je kromě kolonoskopie s intubací terminálního ilea také nezbytné provedení esofagogastroduodenoskopie k odhalení postižení horní části GIT (3). U některých pacientů může být navíc k detekci postižení tenkého střeva provedena kapslová endoskopie. Vzhledem k riziku retence kapsle je však vhodné před vyšetřením vyloučit možné striktury.

Terapie

Terapie IBD je primárně zaměřena na dosažení klinické remise, přičemž je kladen důraz zejména na dosažení slizničního hojení. U dětí má však optimálně nastavená terapie navíc docílit normalizaci růstu a pubertálního vývoje. S ohledem na zmiňovaná fakta je v léčbě dětských pacientů potřeba zvýšené opatrnosti při užívání kortikosteroidů, a to jak s ohledem na délku trvání kortikoterapie, tak i k jejímu dávkování. Všeobecně by se dalo říci, že v úvodu je zahajována léčba indukční, která bývá zejména u těžkých forem nemoci agresivnější a intenzivnější. Po dosažení remise je pak pokračováno v léčbě udržovací. Volba jednotlivých preparátů se odvíjí od typu a aktivity nemoci.

Indukční léčba

„Step-up strategie“

Indukční léčba u pacientů s CD by měla být zahájena enterální výživou. Exkluzivní enterální výživa (po dobu 6 týdnů), která je při navození remise stejně efektivní jako dříve využívaná terapie kortikoidy, postrádá z ní vyplývající nežádoucí účinky a pozitivně ovlivňuje růst pacienta (2, 9, 10). U pediatrických pacientů je však na rozdíl od těch dospělých ihned zahajována i terapie imunosupresivy (azathioprin). Použití kortikoidů v indikaci CD není metodou volby, a pokud je jejich použití nevyhnutné (např. při intoleranci enterální výživy), slouží pouze k překlenutí období do dosažení plné účinnosti imunosupresivní terapie (2, 11). V některých indikovaných případech, ev. u pozdně diagnostikovaného onemocnění, zejména pak u některých stenózujících forem, je indikováno včasné chirurgické řešení, které eliminuje rizika a nežádoucí účinky protrahované a v dané indikaci často neúčinné farmakoterapie.

Indukční terapie středně těžké a těžké formy UC bývá zahajována kortikoidy a imunosupresivy. U mírné formy nemoci lze použít aminosalicyláty (mesalazin, sulfasalazin). S výhodou se jeví také použití lokální terapie (kortikoidy, aminosalicyláty) ve formě klyzmat nebo čípků (2, 12).

„Top-down strategie“

S posouváním manifestace nemoci do stále nižších věkových kategorií a častěji diagnostikovaným závažným klinickým i endoskopickým nálezem se také častěji přistupuje k tzv. „top-down strategii“, tj. zahájení co nejefektivnější a nejintenzivnější terapie hned v začátku nemoci. K této strategii přistupujeme zejména u pacientů s perianálním onemocněním, extenzivním postižením tenkého střeva a s ním spojených komplikací (píštěle), dále pak u pacientů s těžkou malnutricí, růstovou retardací či extraintestinálními projevy, a to zejména v prepubertálním období či období časně puberty. V těchto indikacích je pak možné v indukční terapii použít i biologickou léčbu v klasickém dávkovacím schématu (infiximab 5 mg/kg v intravenózní infuzi v 0., 2., 6. týdnu), s následným pokračováním v léčbě udržovací (v intervalu 8 týdnů) (13, 14, 15). Dle aktivity nemoci je pak samozřejmě možné režim intenzifikovat nebo upravovat. Biologická léčba u dětí musí být podávána v Centru biologické terapie pod dohledem zkušeného dětského gastroenterologa.

Udržovací léčba

V udržovací terapii IBD u dětí se jeví jako nejúčinnější použití imunosupresiv z řady thiopurinů (azathioprin, 6-merkaptopurin). Systémové kortikoidy nejsou u dětí v dlouhodobé udržovací terapii používány vzhledem k jejich nežádoucím účinkům na kostní metabolismus a růst. Při intoleranci thiopurinů je alternativou podání metotrexátu (2, 15). V léčbě mírné formy UC lze jako udržovací terapii použít i aminosalicyláty (2, 11, 16). V terapii relapsů a komplikací nemoci se uplatňují také antibiotika nebo chemoterapeutika. Nejčastěji používaným antibiotikem bývá ciprofloxacín, který má široké antibiotické spektrum s dobrým průnikem do tkání a sekretů. Z chemoterapeutik je to pak metronidazol, využívaný zejména v terapii anaerobních infekcí (2). Při selhání standardní konzervativní terapie přichází dle „strategie step-up“ na řadu léčba biologická (infiximab, adalimumab) (13, 14, 17).

Při selhání farmakologické léčby je pak v indikovaných případech na místě léčba chirurgická. Ta se s výhodou uplatňuje i při řešení komplikací, jakými jsou píštěle, abscesy či striktury (2).

Nezastupitelné místo má samozřejmě i léčba podpůrná, a to jak medikamentózní (vitaminy, sipping), tak i psychologická podpora dítěte a jeho rodiny.

Závěr

Péče o pediatrického pacienta s IBD musí být komplexní. Optimálně vedená a dobře načasovaná terapie totiž významně zvyšuje kvalitu

života, zlepšuje průběh onemocnění a vyhlídky pacientů do budoucna.

Literatura

1. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence – based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010; 4(1): 7–27.
2. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, et al. on Behalf of the IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition: Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50: S1–S13.
3. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis-The Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41(1): 1–7.
4. de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, et al. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(3): 374–380.
5. Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, et al. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37(5): 609–613.
6. Logan R, et al. Faecal calprotectin for the diagnosis of inflammatory bowel disease. *BMJ* 2010; 15, 341: c3636.
7. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Faecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Feb 16. doi: 10.1002/ibd.22917. [Epub ahead of print].
8. Horsthuis K, de Ridder L, Smets AM, et al. Magnetic resonance enterography for suspected inflammatory bowel disease in a pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51(5): 603–609.
9. Day AS, Whitten KE, Lemberg DA, et al. Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21(10): 1609–1614.
10. Critch J, Day AS, Otley A, et al on behalf of the NASPGHAN IBD Committee. Use of Enteral Nutrition: for the control of intestinal inflammation in Paediatric Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(2): 298–305.
11. Sherlock ME, Griffiths AM. Medical therapy for pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012; 14(2): 166–173.
12. Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2(1): 24–62.
13. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132(3): 863–873.
14. Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al. Induction and Maintenance Therapy With Infliximab for Children With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 [Epub ahead of print].
15. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(2): 214–223.
16. Wilson D, Thomas A, Croft N, et al. and the IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition: Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50: S14–S34.
17. Hyams J, Griffiths AM, Markowitz J, et al. Induction and maintenance adalimumab therapy for the treatment of moderate to severe Crohn's disease in children. *J Crohn Colitis* 2011; 5: S5–7.

Článek doručen redakci: 30. 8. 2012

Článek přijat k publikaci: 18. 10. 2012

MUDr. Katarína Mitrová

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol
katarina.mitrova@gmail.com
