

NEJČASTĚJŠÍ ZÁNĚTLIVÁ STŘEVNÍ ONEMOCNĚNÍ

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Interní gastroenterologická klinika, FN MU Brno

Zánětlivé projevy a zánětlivá onemocnění střevní stěny mají specifické rysy, které pramení především z anatomické a fyziologické skutečnosti, že střevní stěna patří mezi tkáně kryté epitelii. Zánětlivá reakce může proběhnout jako fyziologická – účelový zánět, či patologická – poškozující zánět, což odpovídá dvojí zánětlivé odpovědi ve sliznici a stěně střevní. Zatímco fyziologického rázu jsou především záněty akutní, chronické záněty patří ke druhé skupině. V této skupině dominuje klinická problematika idiopatických střevních zánětů – ulcerózní kolitidy a Crohnovy nemoci. Etiopatogeneza obou nemocí je patrně multifaktoriální. Ulcerózní kolitida bývá řazena k tzv. orgánově nespecifickým autoimunním chorobám. Poslední desetiletí přináší v léčbě obou chorob nové možnosti konzervativní léčby, zejména v oblasti imunosuprese a léčby anticytokiny, stejně jako chirurgické.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty (IBD – Inflammatory Bowel Disease), ulcerózní kolitida (UC – Ulcerative Colitis), Crohnova choroba (CD – Crohn's Disease).

THE MOST COMMON INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Inflammatory signs and inflammatory diseases of intestinal wall show specific features, that are particularly due to anatomic and physiologic conditions of the intestinal wall, which belongs to tissues covered by epithelium. Inflammatory reaction can develop as a physiologic response – a purpose-made inflammation or as a pathologic response – an inflammation causing damage, which correlate with double inflammatory response in mucosa and intestinal wall. While the physiologic response is typical for acute inflammations, chronic forms show signs of the pathologic response. Among the latter, clinical management of idiopathic bowel diseases – ulcerative colitis and Crohn's disease occupies our attention. Etiopathogenesis seems to be multifactorial. Ulcerative colitis is often ranked with so called organ nonspecific autoimmune disorders. In last decades there have evolved new possibilities of conservative treatment mainly in the field of immunomodulators as well as of surgical therapy.

Key words: inflammatory bowel diseases (IBD), ulcerative colitis (UC), Crohn's disease (CD).

Imunitní systém střevní sliznice

Tkáně kryté epitelii, tedy také střevní sliznice, představují místo kontaktu mezi zevním a vnitřním prostředím a jsou neustále vystaveny toku velkého množství antigenů a mitogenních podnětů. Organismus je vybaven mechanickými, chemickými a imunologickými bariérami, které v místech kontaktu brání nekontrolovatelnému průniku těchto látek do vnitřního prostředí organismu. Právě k těmto tkáním patří slizniční povrchy zažívacího, dýchacího a urogenitálního traktu, jejichž styčná plocha k zevnímu prostředí činí přibližně 300 m², což je stokrát více než je kožní povrch lidského těla. Imunitní systém střevní sliznice zajišťuje tři základní úkoly:

1. bariéru proti patogenním mikroorganismům
2. bariéru proti proniknutí imunogennů přijatých cestou trávicího traktu
3. nereaktivnost organismu vůči těm složkám potravy, které do organismu pronikly v imunogenní podobě.

K základním rysům slizničního imunitního systému patří převaha protilátek třídy IgA, přednostní osídlování sliznic a exkrečních žláz buňkami, které pocházejí z lymfatických foliklů střevních (tzv. homing) a konečně transport polymerních imunoglobulinů do sekretu prostřednictvím epitelových buněk. Lymfoidní tkáň střeva – GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) tvoří (10):

- Volné intraepitelené lymfocyty a lymfocyty lamina propria. Jedná se převážně o T lymfocyty a z nich pak především o T helper (CD4), méně T supresor (CD8) eventuálně CD5. Produkují lymfokiny hrající zřejmě rozhodující roli v antimikrobiální ochraně sliznic, reagují na autoantigeny (heat shock proteins) a zajišťují orální tolerance.

- Organizovaná lymfoidní tkáň v Peyrových plátech apendixu obsahuje tzv. M buňky (microfold cells), mohutně pohlcující antigeny, aniž by byly vybaveny znaky hlavního histokompatibilního systému II. třídy. Tím informace pouze přenášejí, a to bez zásadního imunologického zpracování.

Součástí imunologické reaktivity střevní stěny je recirkulace a homing slizničních lymfocytů, zajišťující zpětnovazebný kontakt sliznice – lymfatický systém – oběhový systém – orgánové systémy – sliznice. Z těchto našich znalostí o imunitním systému sliznic vyplývá patogeneticky dvojí zánětlivá odpověď (3):

1. obranná zánětlivá odpověď
2. poškozující zánětlivá odpověď.

Jakkoli je zánět považován za projev patologický, je nepochybné, že se jedná o fylogeneticky nejstarší a nejvšobecnější fyziologický mechanismus, který probíhá v několika fázích:

- akutní cévní odpověď: její vznik je otázkou sekund a trvá minuty až několik hodin – podkladem je zvýšená permeabilita a vazodilatace
- akutní buněčná odpověď: vyvíjí se během hodin při leukocytární zánětlivé exudaci
- chronická buněčná odpověď: ta se může vyvinout během několika dnů a neměla by mít fyziologicky delší než týdenní trvání, přičemž ji provází exudace lymfocytů a makrofágů
- reparace tkáně: trvá týdny a obnovuje se při ní architektura zdravé tkáně – pokud se nezdaří destruovat a odstranit všechny projevy zánětu, hrozí obalení ložiska granulomatózní tkání.

Tato charakteristika podává jasnou hranici mezi zánětem účelným a zánětem s převahou chronicity a poruchami reparace – tedy zánětem poškozujícím.

Akutní záněty střevní stěny

Tyto záněty představují akutní reakci na antigenní a mitogenní podněty:

- záněty infekční
- zánětlivé reakce na antigenní složky potravy
- záněty postradiační
- záněty chemické.

Infekční záněty mohou být způsobeny patogeny, oportunními mikroorganismy a dysmikrobií neboli porušením homeostázy mikrobiálního systému trávicího traktu (6). Oportunní infekce je infekce za fyziologických podmínek kontrolovaná skupinou bakterií v rámci mikroekosystému trávicího traktu. Její nepatogenní množství nepřesahuje 0,001 promile střevní flóry (*streptococcus faecalis*, *staphylococcus aureus*, *klebsielly*, *enterobacter*, *pseudomonas aeruginosa*, *candidae*).

Chronické záněty střevní stěny

Do této skupiny nemocí patří rozsáhlá skupina nemocí s různou genezí. Jako příklad může sloužit divertikulitida, která začíná jako akutní zánětlivá odezva fyziologického typu, posléze však opakovanými dysmikrobiemi a vznikem anatomických změn stěny postiženého úseku trávicí trubice přechází v typický zánět chronický.

- ischemické kolitidy a enteritidy
- enteritidy a kolitidy při autoimunních chorobách
- kolitidy při séronegativní spondylartritidě
- Behcetův syndrom
- colitis cystica profunda
- alergické enterokolitidy
- divertikulitidy
- vředové léze tenkého střeva při celiakii
- neutropenní kolitidy a eosinofilní kolitidy
- amyloidová kolitida
- uremická kolitida
- kolitidy při AIDS, imunodeficiencích, po transplantacích kostní dřeně
- kolitida při Hirsprungově nemoci
- diverzní kolitida
- přechodná kolitida (self limited acute colitis).

Colitis cystica profunda je benigní, nepříliš časté onemocnění, kdy v submukóze kolon jsou cysty naplněné hlenem s okolní zánětlivou reakcí. Onemocnění bývá často spojeno se solitárním vředem a prolapsem rekta. **Eozinofilní kolitida** bývá u mužů kolem 30.–60. roku věku, přičemž symptomy zahrnují průjemy, enterorrhagie, horečky a bolesti břicha s eozinofilií. **Diverzní kolitidy** vznikají ve vyřazeném úseku střeva.

Klinicky obtížnou a závažnou kapitolu střevních zánětů představují IBD – UC a CD.

Crohnova choroba

Poprvé byla popsána Crohnem, Ginzbergem a Oppenheimerem v roce 1932. Jedná se o nespecifický zánět jícnu,

žaludku, tenkého a tlustého střeva. Je typický transmuralitou postižení střevní stěny (1). Choroba má celosvětovou incidenci 4–9 pacientů/100 000 obyvatel/rok. Nejvyšší je přitom v USA, u nás dosahuje 1,6–2,0 pacientů/100 000 obyvatel/rok. Maximum postižených je mezi 15–30 lety věku, stejnoměrně u obou pohlaví.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida byla pozorována již v minulém století Američanem Wilksem, u nás první práce o této nemoci vyšla již v roce 1948 z pera Mařatky (7). U tohoto onemocnění vzniká nespecifický zánět tlustého střeva v úrovni sliznice se vzácnou možností přestupu na hlubší struktury střevní stěny. Incidence choroby činí 6–10 pacientů/100 000 obyvatel/rok celosvětově, u nás v přibližně stejných hodnotách. Ženy jsou nepatrně častěji postiženy než muži, maximum výskytu je mezi 20.–40. rokem.

Klasifikace

CD může postihnout celou trávicí trubici, ovšem nejčastěji je postižena oblast ileocaeca (40–60 %) – odtud synonymum ileitis terminalis. Asi ve 20–40 % je postiženo anorektum, kolem 20 % trpí multisegmentární lokalizací na kolon a výjimečně bývá zachvácen žaludek (1–2 %) nebo jícen (0,3–0,5 %). Naprosto raritní může být miliární postižení trávicího traktu. CD se obvykle vyskytuje v tzv. typech A nebo B De Dombalovy klasifikace (2). Typ A je agresivní, provázený tvorbou píštělí, abscesů vedoucích k časté chirurgické léčbě. Typ B je mírnější, někdy komplikovaný vznikem stenóz (2).

UC může postihovat různý rozsah tračníku, podle toho rozlišujeme:

1. distální tvary (proktitidu, proktosigmoiditidu)
2. levostranný tvar
3. extenzivní tvar (postižení rekta, sigmatu, descendens, transversa popřípadě orální zbytek kolon – tzv. pankolitida).

Podle průběhu nemoci lze rozlišovat chronický remitující průběh UC (méně než jedna ataka ročně), chronický intermitující průběh (více než jedna ataka ročně) a chronický perzistující průběh (kontinuální aktivita). Nejzávažnější je průběh fulminantní UC hrozící vznikem toxického megakolon (8).

V terminologii kliniky se užívá pojmů:

- remise (klidová fáze nemoci s minimální aktivitou)
- relaps (akutní zhoršení nemoci s vysokou aktivitou)
- recidiva (objevení se choroby v dosud nepostiženém úseku)
- reaktivace (znovuvzplanutí nemoci v již dříve postižené a vyhojené lokalizaci)
- rekurence CD (výskyt objektivních morfologických známek CD).

Průběh IBD může být provázen komplikacemi a mimo-střevními příznaky.

Komplikace IBD

1. masivní krvácení (UC, CD)
2. střevní perforace (UC, CD)
3. striktury (UC, CD)
4. toxické megakolon (UC, CD)
5. nádorová přeměna (UC, CD)
6. abscesy a píštěle (CD, UC naprosto výjimečně)
7. tzv. metastatická CD

Mimostřevní příznaky IBD

1. kožní (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, ekzémy, psoriáza, Sweetův syndrom)
2. slizniční (afty, pyostomatitis vegetans, fisury ústní)
3. kloubní (artralgie, artritidy, paličkové prsty, sakroileitida, revmatoidní artritida)
4. oční (konjunktivitidy, keratitidy, iridocyklitidy, uveitidy)
5. cévní (flebotrombózy, vaskulopatie)
6. jaterní (primární sklerozující cholangitida, granulomatózní hepatitida)
7. relativně vzácné: perikarditidy, nefritidy, amyloidóza aj.

Diagnostika

Opírá se o:

1. anamnézu
2. morfolická vyšetření (koloskopie, rektoskopie, enteroklyza, histomorfologie tkáně, ultrasonografie střev, virtuální koloskopie)
3. laboratorní vyšetření sloužící hlavně k hodnocení aktivity (C-reaktivní protein, orosomukoid).

ANCA (antineutrophilic cytoplasmic antibodies) protilátky mohou mít diferenciatně diagnostický význam mezi UC a CD, protože zejména ve spojení UC s primární sklerozující cholangitidou bývají často pozitivní. Komplexní diagnostika má vyústit v klasifikaci IBD, jak byla výše uvedena a zhodnocení aktivity a tíže nemoci. Aktivita je velmi obtížně zachytitelná objektivně, a proto ze široké škály tzv. indexů aktivity se ujal spíše v rámci lékových studií CAI (Colitis Activity Index) podle Rachmilewite a CDAI (Crohn's Disease Activity Index) podle Besta a spol. (4).

Terapie

IBD musí být s ohledem na klinický průběh komplexní se střídáním různých modalit v pořadí důležitosti podle stavu a vývoje choroby.

Literatura

1. Allan, R. N. et al. (1997): Inflammatory Bowel Disease, Churchill Livingstone: 475–483.
2. De Dombal, F. T., Burton, I., Goligher, J. C. (1971): Recurrence of Crohn's disease after primary excisional surgery. Gut 12: 519–527.
3. Ferencík, M., Lokaj, J., Dlabač, V., Stančíková, M., Kačáni, L., Rossman, P., Šírová, M. (1994): Obranný a poškoďující zápal. Fórum imunologie 6: 193–198.
4. Lukáš, K. et al. (1999): Idiopatické střevní záněty, Triton, 2. vydání: 40–59.
5. Lukáš, M. et al. (1998): Idiopatické střevní záněty. Nejistoty, současné znalosti a klinický přístup. Galén: 256–257.
6. Macfarlane, G. T., Macfarlane, S. (1997): Human Colonic Microbiota: Ecology, Physiology and Metabolic Potential of Intestinal bacteria. Scan J Gastroent, Vol 32, Suppl 222: 3–9.
7. Mařatka, Z. (1948): Colitis ulcerosa. Česká grafická unie a.s., Praha.
8. Peppercorn, M. A. (1995): Ulcerative Colitis and Proctitis. Contemporary Diagnosis and Management. USA, Pennsylvania, Newtown: 86–96.

1. Terapie chirurgická dnes mimo klasických resekčních výkonů nabízí strikturoplastiky při CD a tzv. pouch u nemocných s UC. Při něm po subtotální kolektomii je z kličky ilea vytvořen náhradní vak, plnící funkci „náhradního rekta“, čímž je zachována i plná kontinence a přijatelný počet defekací.
2. Terapie konzervativní je medikamentózní, endoskopická, nutriční a psychosociální.

Medikamentózní terapie dnes poskytuje vedle škály základních léčiv, jakými jsou aminosalicyláty a kortikosteroidy, i řadu novinek. Patří k nim některá imunosupresiva, léky interferující s mediátory zánětu i jiné postupy, jako plazmaferéza (13).

Aminosalicyláty jsou stále základem léčby UC i CD, přičemž při CD v lokalizaci orálně od terminálního ilea je lékem první volby Pentasa pro svou nezávislost uvolnění účinné látky na pH střevního lumina. Obvyklé dávky v akutní fázi nemoci jsou 3–4 g/den, ve fázi remise kolem 2 g/den. Vedle orální formy existují pro distální kolitidy také nálevy a čípky.

Kortikosteroidy byly obohaceny v posledním desetiletí o skupinu tzv. topických steroidů (5), které různým mechanismem biodegradace dosahují vysoké lokální účinnosti a minimálních vedlejších systémových účinků. U nás je na trhu budesonid, který vyniká tzv. first pass effectem. Po jeho vstřebání totiž při prvním průchodu játry vzniká z 90 % podaného množství metabolit nezpůsobující systémové kortikosteroidní účinky.

Imunosupresiva byla vedle dnes již klasického azathioprinu obohacena o metotrexát a u nás zatím minimálně používány, nicméně ve světě frekventovaný cyklosporin (11). Perspektivní jsou také takrolimus, mykofenolát aj.

Látky interferující s mediátory zánětu, tedy cytokiny a anticytokiny, představují zatím vrchol snahy o jemný, selektivní zásah do inflamačního mechanismu IBD. První do klinické praxe dospěl anti-TNF alfa (9), u nás již registrovaný od ledna 2001 pro fistulující a klinicky nezvladatelné formy CD. Otevřené jsou otázky jiných imunomodulačních postupů, zatím v úrovni klinických experimentů (12).

► **Zkušební otázky k článku – str. 486**

9. Stack, W., Mann, S., Roy, A., Heath, P., Spowith, M., Freeman, J., Holmes, G., Long, R., Forbes, A., Kamm, H., Hawkey, C. J. (1996): The effects of CDP571, an engineered human IgCD4 anti-TNFalpha antibody in Crohn's disease. Gut, 38, Suppl 1: T107.
10. Tlaskalová-Hogenová, H. (1994): Imunita na sliznicích. Fórum imunologie 1: 11–17.
11. Zbořil, V., Prokopová, L., Pokorný, A., Hertlová, M., Ditě, P. (2001): Cyklosporin A v léčbě chronicky aktivních nespecifických zánětů střevních. Čsl. Gastroenterol. Výž. 1: 5–10.
12. Zbořil, V., Prokopová, L., Pokorný, A., Kuklínek, P., Hertlová, M. (1995): Different immunomodulation as a method of choice in the therapy of activated inflammatory bowel disease. Abstract, Inflammatory Bowel Disease. Falk Symposium, Haag.
13. Zbořil, V., Šiškeová, J., Kleinová, J. et al. (1991): Zkušenosti s použitím plazmaferézy v terapii nespecifických zánětů střevních. Čs. gastroenterol. Výž. 45, 5: 265.