

Crohnova choroba

doc. MUDr. Martin Huorka, CSc.

Gastroenterologicko-hepatologické oddelenie, V. interná klinika FNŠP Bratislava – Ružinov

Crohnova choroba je celoživotné ochorenie vyplývajúce z interakcie medzi genetickými a environmentálnymi faktormi, vyskytujúce sa prevažne v rozvinutých krajinách sveta. Jednoznačná etiológia je neznáma a preto príčinná liečba nie je možná. Diagnóza CD je založená na podrobnej anamnéze, klinickom obraze, endoskopických, rádiologických a laboratórnych vyšetreniach. Hoci veľká časť pacientov je liečiteľná preparátmi 5-ASA, mnoho pacientov vyžaduje kortikoidnú a imunosupresívnu liečbu. Viac ako 30 % pacientov je rezistentných alebo dependentných na kortikoidy a imunosupresíva majú pomalý začiatok účinku. Jediná možná liečba pre týchto pacientov je biologická liečba, v súčasnosti pomocou anti TNF alfa monoklonálnymi protilátkami.

Kľúčové slová: Crohnova choroba, etiológia, priebeh, liečba, biologická liečba.

Crohn's disease

Crohn's disease is a life long disease arising from an interaction between genetic and environmental factors, observed predominantly in the developed countries of the world. The precise aetiology is unknown and therefore medical therapy to cure the disease is not yet available. The diagnosis of CD is made on the basis of careful medical history, clinical picture, endoscopic, radiological and laboratory findings. Although a great part of the patients can be treated with aminosalicylates, many patients eventually require corticosteroids and immunosupresives. More than 30% patients are resistant or dependent on corticosteroids and immunosupresives have a slow onset. One such possible therapy for these patients is the biological approach of therapy, nowadays with anti TNF alfa monoclonal antibody.

Key words: Crohn's disease, aetiology, course, treatment, biological therapy.

Via pract., 2009, roč. 6 (3): 108–110

Definícia a úvod

Crohnova choroba (*Crohn's disease* – CD) je **systemové zápalové ochorenie tráviaceho ústrojenstva**. Ide o chronický nešpecifický zápal ktorejkoľvek časti tráviacej trubice, segmentálny alebo plurisegmentálny, transmúrálly, v typických prípadoch granulomatózny. Najčastejšia a charakteristická lokalizácia Crohnovej choroby je terminálne ileum a ileocekálna oblasť.

Segmentálne črevné zápaly boli známe už skôr, ale odlišovali sa od tuberkulózných zápalov. Až v roku 1932 publikácia Crohna, Ginzberga a Oppenheimera charakterizovala toto ochorenie ako zvláštnu klinickú jednotku (opísaných 14 pacientov). Ochorenie nazvali *ileitis terminalis*, pre jeho typický výskyt. Vzhľadom na možnú lokalizáciu v celom úseku tenkého čreva pristupuje názov *enteritis regionalis*. Koniec 50-tych rokov minulého storočia prináša správy o výskyte ochorenia aj v hrubom čreve a preto sa v literatúre objavuje pomenovanie *enterocolitis regionalis*. Jednotlivé synonymá ochorenia ešte komplikovali pomenovania, ktoré zohľadňovali histologický obraz – granulomatózna enterokolitída. Nález granulómov sa síce považuje za typický, avšak nie je jedinou podmienkou pre diagnózu. Logickým vyústením tohto „terminologického neporiadku“ bolo spontánne ujetie sa názvu Crohnova choroba, pod ktorým môžu vystupovať rôzne lokalizácie a klinické prejavy ochorenia.

Etiológia

Napriek takmer 80-ročnej histórii prvej publikácie, ako aj významným pokrokom v medicíne, **etiológia a patogenéza CD stále nie je uspokojivo vysvetlená**. Súčasné **teórie** sa opierajú o **genetické vplyvy** a **faktory vonkajšieho prostredia**.

Genetické vplyvy

Význam genetických vplyvov podčiarkuje familiárny výskyt ochorenia (až 15-krát vyšší výskyt CD u prvostupňových príbuzných), vysoká konkordancia u monozygotných dvojčiat, ako aj združený výskyt s inými vzácnymi genetickými chorobami. Zaznamenaný bol aj familiárny výskyt niektorých laboratórnych markerov. Uplatňuje sa aj vyššia prevalencia u etnických skupín, napr. u židovskej populácie. V ostatnom období boli pri sledovaní členov rodín s familiárnym výskytom nešpecifických zápalových ochorení čreva (*inflammatory bowel diseases* – IBD) identifikované viaceré fókusy disponovanosti k týmto ochoreniam, najmä ku CD – tzv. IBD gény 1-6 a IBD-9. V roku 1996 bol v Pasteurovom ústave v Paríži popísaný IBD-1 gén na dlhom ramene chromozómu 16. Pôvodné označenie NOD2 mutácia bolo neskôr zmenené na CARD15 (*C-terminal Caspase Recruitment Domain*). V súčasnosti sú známe tri genetické varianty CARD15, ktoré predstavujú zvýšenú náchylnosť ku CD.

Vonkajšie faktory

Napriek pokrokom v štúdiu genetických možností vzniku CD je zrejmé, že genetická mutácia sama o sebe nestačí. Významným spôsobom vplyvajú na vznik a rozvoj ochorenia **vonkajšie faktory**. Sú to najmä: **fajčenie**, **vyššia spotreba rafinovaných cukrov**, **stres** a **infekčné príčiny** (najmä anaeróbne baktérie, ktoré indukujú tvorbu zápalových mediátorov, napr. TGF-beta-transformujúci rastový faktor), uvažuje sa o užívaní nesteroidných antiflogistík.

Patogenéza

Rozhodujúce postavenie v patogenéze CD majú T lymfocyty a osobitne ich subpopulácie CD4+ lymfocyty (pomocné T lymfocyty). Tieto lymfocyty sa podľa tvorby cytokínov **delia do troch skupín**:

- 1. skupina – Th1 lymfocyty, ktoré produkujú TNF alfa a interferón gama;
- 2. skupina – Th2 bunky, ktoré tvoria cytokíny s imunomodulačným účinkom (IL-4-5);
- 3. skupina – Th3 lymfocyty, ktoré sú zodpovedné za tvorbu TGF beta, látku, ktorá blokuje uvoľňovanie prozápalovo pôsobiacich cytokínov.

V súčasnosti je akceptovaná najmä tzv. **hygienická hypotéza** vzniku ochorenia. CD je prítomné najmä v ekonomicky rozvinutých krajinách. Je nutná genetická vložka s nevyzretým imunitným systémom čreva, ktorý je dôsledkom

vysokého hygienického štandardu v rozvinutých krajinách. Imunitný systém čreva tak nedokáže rozpoznávať antigény fyziologickej črevnej flóry a vníma ich ako patogénny. Následkom je vznik a rozvoj chronickej zápalovej odpovede s deštrukciou vlastného tkaniva.

Epidemiológia

Z geografického hľadiska je najvyššia incidencia v severnej Európe, Veľkej Británii a Severnej Amerike. V Škandinávii sa výskyt ochorenia pohybuje okolo 5/100 000 obyvateľov, vo Veľkej Británii okolo 8/100 000 a v Severnej Amerike asi 10/100 000 obyvateľov. Prevalencia CD je v Európe asi 380 pacientov/100 000 obyvateľov. Situácia v strednej Európe nie globálne epidemiologicky podchytená, vychádza sa len z lokálnych štúdií.

Patológia

Na začiatku ochorenia je prítomná zápalová infiltrácia okolo krýpt, neskôr aftózne povrchové ulcerácie sliznice vo veľkosti do 3 mm. Sú obklopené erytémom. Postupne sú infiltrované všetky vrstvy čreva, ktorého stena zhrubne a postihnutý úsek nadobúda vzhľad rigidnej hadice. V rozvinutých štádiách je postihnuté aj mezentérium a regionálne lymfatické uzliny. Patognomickým histopatologickým obrazom je nález granulómov, ktoré sa skladajú z obrovských mnohojadrových buniek epiteloïdného zoskupenia. Na rozdiel od tuberkulózy v granulómoch pri CD nedochádza k centrálnej nekróze. Zachytenie týchto granulómov je v histopatologických vzorkách asi 30 – 40 % a v resekátoch približne 60 %. Pre diagnózu CD však nebyvajú podmienkou *sinequa non*.

Diagnóza a diferenciálna diagnóza

Diagnóza CD je zložitá. Určité laboratórne, či zobrazovacie alebo histopatologické znaky, ktoré sú charakterizované ako patognomické, nemusia byť vždy prítomné, resp. sa ich nedarí detekovať. O to väčšiu pozornosť musíme venovať anamnéze, či klinickému vyšetreniu. Okrem hlavných črevných príznakov sa zameriavame na febrilitu nejasného pôvodu, nejasnú chudokrvnosť, či straty telesnej hmotnosti. Je dôležité si všímať aj početné mimočrevné príznaky (klbové, hepatálne, kožné, pľúcne...).

Klinický obraz

V typických prípadoch v **symptomatológii** dominujú **hnačky, bolesti brucha**, zvlášť v pravých kvadrantoch brucha, kde môže byť hmatná aj **bolestivá rezistencia**. Prítomné sú **subfebrilita a febrilita**. **Pokles hmotnosti s malnutríciou** dotvárajú klinický obraz.

Laboratórny obraz

Laboratórny obraz sa vyznačuje eleváciou markerov zápalovej aktivity – leukocytózou, zvýšenou sedimentáciou krviniek a C-reaktívnym proteínom (CRP). Markery sú nešpecifické, korelujú však s aktivitou ochorenia. Malnutrícia je vyjadrená hypalbuminémiou, hypokalcémiou ako aj hypoprotrombinémiou. Anémia je kombinovaná – zo strát pri chronickom zápale, hyposiderémie, nedostatku vitamínu B12 a nadprodukcie interferónu gama, TNF a IL-1, ktoré inhibujú tvorbu erytropoetínu.

Diferenciálna diagnóza

V rámci diferenciálnej diagnózy je najdôležitejšie **odlíšenie od ulceróznej kolitídy**. Z laboratórnych vyšetrení slúžia na odlíšenie najmä dva testy: vyšetrenie p-ANCA (perinukleárne antineutrofilové cytoplazmatické protilátky) a ASCA (proti látky proti kvasinkám *Saccharomyces cerevisiae*). Pozitivita p-ANCA a negativita ASCA svedčia skôr pre diagnózu ulceróznej kolitídy, negativita p-ANCA a pozitivita ASCA sa klonia ku Crohnovej chorobe.

Zobrazovacie metódy

Pre rozsah postihnutia čreva pri Crohnovej chorobe majú rozhodujúci význam zobrazovacie metódy a digestívna endoskopia. **V rtg. obraze** (irigografia, enteroklýza) možno zachytiť hypomotilitu daného postihnutého úseku, prípadné zúženie, či zhrubnutie rias. Nezriedka sa darí zobraziť aj prípadnú fistulu. **CT vyšetrenie** je skôr rezervované na odhalenie komplikácii ochorenia ako sú fistuly, abscesy, hepatobiliárne a obličkové postihnutie. **MRI** sa javí citlivejšie pri vyšetrení malej panvy. **Rádionuklidové vyšetrenie** značkovými leukocytmami má význam najmä u pacientov neschopných podstúpiť endoskopické či rtg. vyšetrenie.

Endoskopické metódy

Z endoskopických metód sa okrem **kolonoskopie** sa v ostatnom čase uplatňuje **enteroskopické vyšetrenie**. Okrem „push“ enteroskopie je v súčasnosti k dispozícii aj kapsľová

Tabuľka 1. Blackstoneova klasifikácia slizničných zmien.

- **pokojuvé štádium:** vymiznutá cievna kresba, granularita sliznice
- **lahká aktivita:** fokálny alebo difúzny erytém
- **stredne ťažká aktivita:** aftoidné alebo menšie vredy, ktoré sú menšie ako 5 mm a ich počet je menej ako 5 na 10 cm úsek
- **silná aktivita:** vredy, ktoré sú väčšie ako 5 mm a ich počet je viac ako 5 na 10 cm segment

a dvojbalónková enteroskopia. Tieto vyšetrenia nám umožnia prehliadnúť celé tenké črevo. Zatiaľ čo prvé z nich sa dá použiť len na diagnostické vyšetrenie, dvojbalónkovou enteroskopiou sa dajú odoberať vzorky na histologické vyšetrenie, či robiť určité terapeutické úkony (dilatácia stenóz). Endoskopický obraz CD je charakterizovaný hlbokými aftoidnými vredmi, v ľahších formách fokálnym alebo difúznym erytémom s granularitou sliznice. Ťažké formy CD sa prezentujú defiguráciou lúmenu čreva, mnohokrát s polypoidnou prestavbou a stenotizáciou. Endoskopická klasifikácia zmien sa opiera o CDEIS (*Crohn's Disease Index Severity*), v praxi sa skôr využíva Blackstoneova klasifikácia slizničných zmien (tabuľka 1).

Priebeh ochorenia

Priebeh CD je charakterizovaný iniciálnym vzplanutím, remisiou (pokojuvá fáza), relapsom (opakovaným akútnym vzplanutím) a recidívou (návrat prítomnosti ochorenia).

V základe existujú **dva typy pacientov s CD:**

- **agresívny typ** – charakterizovaný sklonom k tvorbe fistúl a častým chirurgickým zákrokom,
- **indolentný typ** – ataky sú menej časté, je sklon ku stenózam, chirurgická intervencia nie je taká častá.

Aktivita ochorenia sa hodnotí skórovacím systémom CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) podľa Besta, ktorý dosiahneme retrospektívnym hodnotením stavu pacienta (celkový stav, aktivita intestinálnych a extraintestinálnych prejavov) počas týždňa. Bodové hodnotenie nad 150 znamená aktivitu ochorenia. Z praktického hľadiska je vhodné **delenie aktivity CD na stupne**, podľa ktorých sa orientuje aj liečba:

1. **mierny až stredný stupeň** – je to skupina ambulantných pacientov s dobrou toleranciou stravy, bez známk malnutrície, bez teplôt a tvorby zápalových infiltrátov v bruchu. Pokles hmotnosti nedosahuje viac ako 10 %;
2. **stredný až ťažký stupeň** – pacienti, ktorí nereagujú na liečbu mierneho stupňa, pokles hmotnosti je viac ako 10 %, sú prítomné teploty ako i bolesti brucha, anémia;
3. **závažný až fulminantný** – napriek liečbe kortikoidmi sa stav nelepší, sú prítomné vysoké teploty, bolesti brucha, príznaky obštrukcie, ťažká anémia, kachexia.

Komplikácie a mimočrevné príznaky

Priebeh CD je často sprevádzaný komplikáciami vyplývajúcimi z postihnutia čreva ako aj mimočrevnými príznakmi.

Tabuľka 2. Schéma dávkovania kortikoidov podľa Malachowa.

Čas (v týždňoch)	prednizón	metylprednizón
1	60 mg	48 mg
2	40 mg	32 mg
3	30 mg	24 mg
4	25 mg	20 mg
5	20 mg	16 mg
6	15 mg	12 mg
7–16	10 mg	8 mg

Vlastné, črevné komplikácie sú charakterizované tvorbou **fistúl, abscesov, perforáciou čreva a stenozáciou**. Toxický megakolón je vzácnosťou.

Extraintestinálne príznaky, ktoré svedčia o aktivite ochorenia, **postihujú najmä kožu** (*erytema nodosum, pyoderma gangrenosum*), **kĺby** (artritídy, sakroileitída), **oči** (iritída, iridocyklitída), **pečeň** (granulomatózna hepatopatia, primárna sklerotizujúca cholangitída) (2, 4).

Liečba

Liečba CD je zložitá a komplexná, napriek tomu výsledky dlhodobej medikamentózneho terapie nie sú uspokojivé. Príčinou býva limitovaná účinnosť a časté vedľajšie účinky. **Komplexnosť** liečby okrem medikamentózneho dotvára nutričná podpora, psychosociálny aspekt a chirurgická intervencia. Liečba je zameraná na tri problémové okruhy: navodenie remisie, jej udržanie a liečba komplikácií.

Nutričná liečba

Indikáciou na úplnú parenterálnu liečbu je prítomnosť fistúl a stenózy s klinickými príznakmi ileózneho stavu, pri závažných poruchách pasáže. Enterálna liečba nemá len význam nutričný, ale aj liečebný. U detských pacientov je enterálna výživa schopná navodiť klinickú remisiu. Nutričná príprava je nevyhnutná pred elektívnou operáciou pri CD. Cieľom nutričnej intervencie je tiež zníženie imunogénneho vplyvu baktérií, ktorých počet sa enterálnou výživou znižuje.

Farmakoterapia

Voľba lieku je založená na znalosti lokalizácie a aktivity ochorenia. **Základnými skupinami** liekov sú: **aminosalicyláty, kortikoidy, imunosupresíva a biologická liečba**.

Aminosalicyláty

K dispozícii je viacero preparátov, ktoré sa líšia najmä mechanizmom uvoľnenia účinnej

látky v závislosti na črevnom pH. Zatiaľ čo **mesalazín** v prípravkoch Salofalk a Samezil pôsobí v miestach terminálneho ilea a hrubého čreva, v Pentase sa uvoľňuje nezávisle na črevnom pH a pôsobí aj v iných oddieloch tenkého čreva. Odporúčané dávky v akútnej fáze sú 4 g/deň, udržiavacia dávka je 2–3 g/deň. Prechod na udržiavaciu liečbu je asi po 8–12 týždňoch. Aminosalicyláty sú efektívne najmä pri miernej a stredne aktívnej forme CD.

Kortikoidy

Sú rezervované pre stredne ťažkú a ťažkú formu ochorenia. Pri systémovom podaní sa riadime aplikačnou schémou podľa Malachowa (tabuľka 2).

Pri liečbe kortikoidmi je nevyhnutné rátať s dvomi situáciami: kortikodependenciou a kortikorezistenciou. Hraničná hodnota kortikodependencie je zhruba 20 mg **prednizónu**/deň. Až 30 % pacientov s CD je naopak kortikorezistentných. Kortikoidy nemajú žiadny profylaktický význam a na udržanie remisie sú nevhodné. Kortikoidná liečba disponuje aj topickým steroidom (**budesonid**), avšak jeho použitie je obmedzené na terminálne ileum. Jeho výhodou je však takmer žiadne vstrebávanie s minimalizáciou nežiaducich účinkov.

Imunosupresíva

Imunosupresíva sú sú indikované pri kortikorezistencii a kortikodependencii. Ich účinok nastupuje pomaly v priebehu niekoľkých týždňov a uplatňujú sa predovšetkým pri predĺžení navodenej remisie a liečbe komplikácií. Najširšie použitie má **azatioprin/6 merkaptopurin** a **metotrexát**, cyklosporín A sa na rozdiel od ulcerózneho kolitídy neujal. Odporúčaná dávka azatioprinu je 2–3 mg/kg/deň, v profylaxii je v súčasnosti najúčinnnejším liekom. Účinná liečba má trvať až 4 roky.

Biologická liečba

Touto liečbou zasahujeme viac špecificky do patogenézy CD na rozdiel od kortikoidov a imunosupresív. V roku 1997 FDA (*Food and Drug Administration*) definoval biologickú liečbu ako **podanie látok** rôzneho zloženia a mechanizmov účinku, ktoré **zasahujú do imunitných a zápalových dejov sprevádzajúcich vznik a vývoj IBD**.

V praxi sa pri liečbe CD uplatnili látky blokujuce TNF (*Tumor Necrosis Factor*) – **infiximab, adalimumab a certolizumab**. Sú to monoklonálne receptorové protilátky, ktorých mechaniz-

mus účinku spočíva v neutralizácii solubilných a membránových receptorov TNF alfa s následnou deštrukciou lymfocytov produkujúcich tieto cytokíny. V Slovenskej republike je na liečbu CD registrovaný infiximab a adalimumab. Indikáciou na biologickú liečbu je refraktérny priebeh CD, ktorý nereaguje na inú liečbu, alebo CD, ktorá je komplikovaná fistulou. Efektivita biologickej liečby dosahuje až 70 %, zhruba v 30 % dosahujeme tzv. „*mucosal healing*“ (slizničné vyhojenie). Nemenej významnou výhodou biologickej liečby je tiež výrazný kortikoidný šetriaci efekt a pozitívne pôsobenie na osteopéniu (1, 3, 5).

Prognóza

CD je chronické ochorenie, ktoré nevieme definitívne vyliečiť, z tohto dôvodu je prognóza nepriaznivá. Približne dve tretiny pacientov sa v priebehu ochorenia podrobia chirurgickej intervencii kvôli komplikáciám. Mortalita priamo úmerne narastá s dĺžkou trvania choroby, vznikom komplikácií a počtom chirurgických výkonov. Nezanedbateľná je aj súvislosť so vznikom nádorov GIT.

Záver

Vzhľadom na chronicitu ochorenia, jeho modifikovaný, mutilujúci priebeh v ostatných 3 desaťročiach, závažnosť a psychosociálne aspekty kladú veľké nároky na komunikáciu a dôveru vo vzťahu medzi pacientom a lekárom. Miera informovanosti pacienta je často limitujúcim faktorom spolupráce, ktorá je u pacientov s CD problematická. Bezchybná spolupráca pacienta s CD a ošetrojúcim lekárom je základom úspešného manažmentu priebehu ochorenia.

Literatúra

1. Frulloni I, Bernardoni L, Scattolini C. Biological approach in the treatment of Crohn's disease. In: *Inflammatory Bowel Disease and Familial Adenomatous Polyposis*. Eds. Delaini GG, Springer-Verlag Italia 2006: 157–1711.
2. Greguš M, Huorka M, Lukáč L. Racionálna liečba chronických nešpecifických zápalov čreva. Metodický list racionálnej farmakoterapie 2007; ročník 11, č. 5–6.
3. Lukáš M, Chalupná P, Bortlík M. Imunosupresíva a biologická terapie ulcerózne kolitídy a Crohnovej nemoci. *Remedia* 2003; supplementum: S75.
4. Lukáš M. Crohnova choroba. In: *Gastroenterológia*. Eds. Jurgoš L, Kužela L, Hrušovský Š. Veda, Bratislava 2006: 368–384.
5. Sandborn WJ et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with Infiximab. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829–838.

doc. MUDr. Martin Huorka, CSc.

Gastroenterologicko-hepatologické oddelenie, V. interná klinika FNŠP Bratislava – Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
huorka@stonline.sk

