

Nespecifické střevní záněty u dětí, část 1 – epidemiologie, etiologie, manifestace a diagnostika

MUDr. Nabil El-Lababidi

Centrum dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu (KPDPM) VFN a 1. LF UK, Praha

Nespecifické střevní záněty (IBD) jsou skupinou zánětlivých onemocnění postihujících zažívací trakt. Incidence a prevalence IBD v dětství jsou na vzestupu. IBD se klasifikují na Crohnovu chorobu (CD) a ulcerózní kolitidu (UC). Speciální jednotky tvoří IBD u dětí mladších 6 let (VEO-IBD) a IBD s nediferencovaným postižením tlustého střeva (IBD-U). Etiologie IBD je multifaktoriální a není dosud plně objasněna. Genetické predispozice, alterace střevní mikrobioty, dieta a faktory životního prostředí v ní zcela jistě hrají roli. Klinické projevy CD se odvíjí od lokalizace postižení a obvykle se skládají z bolestí břicha, nauzey, zvracení, průjmů s/bez příměsí krve a hubnutí. U UC jsou typicky bolesti břicha s imperativními defekacemi průjmovitých stolic s makroskopickou příměsí krve. Stanovení diagnózy IBD je postaveno na anamnéze, fyzikálním vyšetření, laboratorních nálezech a zobrazovacích metodách, zejména endoskopiích.

Klíčová slova: nespecifické střevní záněty, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, zobrazovací metody – endoskopie, ultrazvuk, magnetická rezonance.

Inflammatory bowel disease in children, part 1 – epidemiology, etiology, manifestations and diagnostics

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of inflammatory illnesses affecting the gastrointestinal tract. The incidence and prevalence of paediatric IBD is on the rise. IBD is classified into Crohn's disease (CD) and Ulcerative colitis (UC). Special subunits consist of IBD affecting children younger than 6 years of age (VEO-IBD) and undifferentiated affection of the colon (IBD-U). IBD aetiology is multifactorial and still not fully understood. Genetic predisposition, alterations of gut microbiota, diet and environmental factors play a role in its development. Clinical manifestations of CD depend on disease location, and they usually consist of abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhoea with/out blood and weight loss. UC presents with abdominal pain and imperative defecations of bloody diarrheal stools. Establishing IBD diagnosis is based on careful history, thorough physical examination, laboratory work and imaging methods, mainly endoscopies.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, imaging methods – endoscopies, ultrasound examination, magnetic resonance imaging.

Definice, klasifikace a epidemiologie

Nespecifické střevní záněty (IBD – Inflammatory Bowel Disease) jsou chronická zánětlivá onemocnění gastrointestinálního traktu (GIT) (1). IBD se dělí na Crohnovu chorobu (CD) a ulcerózní kolitidu (UC) (1). Za speciální skupinu IBD se považuje výskyt onemocnění u dětí mladších 6 let, tzv. VEO-IBD (Very Early Onset IBD) (2). V některých případech, při izolovaném endoskopickém postižení tlustého střeva, ne-

vykazuje zánět jednoznačné známky CD nebo UC a nazývá se IBD-U (IBD Unclassified) (3).

CD a UC se odlišují lokalizací a hloubkou postižení střevní stěny (1). Zatímco CD je transmurálním zánětem a může postihnout jakýkoliv úsek GIT, UC se omezuje na střevní sliznici a postihuje tlusté střevo kontinuálně, od rekta orálně (1). Nejčastější lokalizací CD je ileocekální oblast (1).

Incidence CD se v dětském věku globálně zvyšuje (4) a odhaduje se na 2,5–11,4/100 000

(5). Její prevalence se odhaduje na 58/100 000 (6). Incidence CD pro věkovou skupinu 0–15 let se v České republice (ČR) odhaduje na 4,6/100 000 a ve věkové kategorii 0–19 let 10/100 000 (7). Až 10 % pacientů s CD je diagnostikováno před dosažením věku 17 let (8).

Roční incidence UC se stanovenou diagnózou v dětském věku se v Severní Americe a Evropě odhaduje na 4/100 000 (5). V ČR se odhaduje pro věkovou kategorii 0–15 let na 2/100 000 a pro děti ve věku 0–19 let

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Nabil El-Lababidi, nabil.el-lababidi@vfn.cz

Centrum dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu (KPDPM) VFN a 1. LF UK, Ke Karlovu 2, 120 00 Praha 2

Cit. zkr: *Pediatr. praxi* 2021; 22(6): 374–380

Článek přijat redakcí: 22. 7. 2021

Článek přijat k publikaci: 30. 9. 2021

INZERCE

6,2/100 000 (7). Pediatrická UC představuje 15–20% všech případů UC (9) a 60–80% je tzv. extenzivní onemocnění, přesahující rektosigma (10).

Kanadská studie prokázala, že za období 1999–2010 nedošlo k významnému zvýšení incidence IBD v absolutních číslech (9,68/100 000), ale došlo k jejímu významnému zvýšení ve věkové kategorii 0–5 let, a to až o 11,56% (11).

Etiologie a etiopatogeneze

Etiologie a etiopatogeneze IBD nejsou dosud plně objasněny. Předpokládá se souhra genetické predispozice, antigenů střevní mikrobioty, patologické imunitní reakce a faktorů životního prostředí (12, 13).

V případě pediatrické CD hraje genetika dominantnější roli než v případě onemocnění se začátkem v dospělosti (4). Riziko recurence CD u příbuzného prvního stupně je 10–25% (13, 14). CD je častější u kavkazské populace než u Afroameričanů nebo Hispánců (13, 14). V dnešní době je známo přes 200 kandidátních genů asociovaných s rozvojem IBD (13). První z identifikovaných genů byl NOD2 lokus na 16. chromozómu (13, 15). Homozygotické mutace v NOD2 zvyšují riziko rozvoje CD 20–40x, zatímco heterozygotní změny zvyšují toto riziko „jen“ 2–4x (13, 15). Genetické mutace mohou postihnout různé dráhy, vč. autofagie, adaptivní imunity a epiteliálních funkcí (13, 16).

Množí se důkazy o vlivu střevní mikrobioty a její alterace v etiopatogenezi CD (13). U pacientů s IBD je prokázána nižší diverzita ve složení střevní mikrobioty v porovnání s populací bez těchto onemocnění (13, 17). I přes tyto znalosti, není dosud plně objasněn mechanismus vedoucí k rozvoji IBD při alteracích střevní mikrobioty (13).

Diskutuje se také možný vliv expozice antibiotikům v dětském věku na zvýšení rizika rozvoje IBD (13, 18).

Historicky se také udávalo zvýšení rizika rozvoje CD v souvislosti s apendektomií. Nyní se jeví, že se jednalo o nesprávnou klasifikaci apendicitidy, která byla v době výkonu ve skutečnosti projevem CD (13, 19).

Velký důraz se klade na složení diety a její úlohu v rozvoji CD (13). Tzv. západní dieta je charakteristická nízkým obsahem vlákniny (20), vysokým obsahem tuků, živočišných bílkovin,

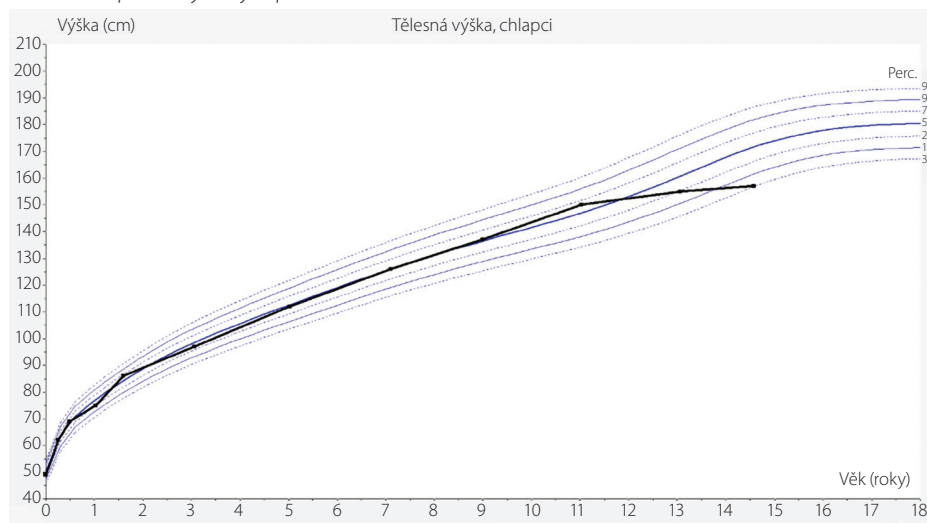
polynenasycených mastných kyselin (PUFA – Polyunsaturated fatty acids) a rafinovaných cukrů (20, 21). Jedním z diskutovaných etiopatogenetických mechanismů je zvýšení střevní permeability se vznikem zánětu střeva nízkého stupně v důsledku rozvoje střevní dysbiózy na podkladě dlouhodobého požívání této diety (21). Jeví se, že dlouhodobý vysoký přísun vlákniny je významným protektivním faktorem proti rozvoji CD (22). Její dlouhodobý nedostatek může vést k šíření bakterií degradujících střevní hlenovou vrstvu a podporovat rozvoj kolitidy (23). Za použití zvířecích modelů se zdá, že dlouhodobé podávání diety s vysokým obsahem tuků a cukrů by mohlo vést ke zvýšení střevní propustnosti se ztenčením hlenové vrstvy tlustého střeva, poklesu počtu pohárkových buněk (21) a ke zvýšenému osídlení střeva *E. coli* (20). Na myších modelech se jeví lepek jako dietní faktor, který by mohl vyvolávat chronický zánět tenkého střeva (24). Emulzifikátory

mohou měnit složení mikrobioty a usnadnit přesun bakterií přes střevní slizniční povrch (25, 26). Maltodextriny ve stravě mohou mít negativní dopad na střevní imunitní mechanismy poškozením (27) a potlačení antibakteriální odpovědi (28), usnadněním přilnutí bakterií ke střevním epitelům (27) a změnami ve složení mikrobioty (29). Karraginany mohou zvýšit propustnost střevní stěny a vést ke ztrátě tight-junctions buněčných spojů (28).

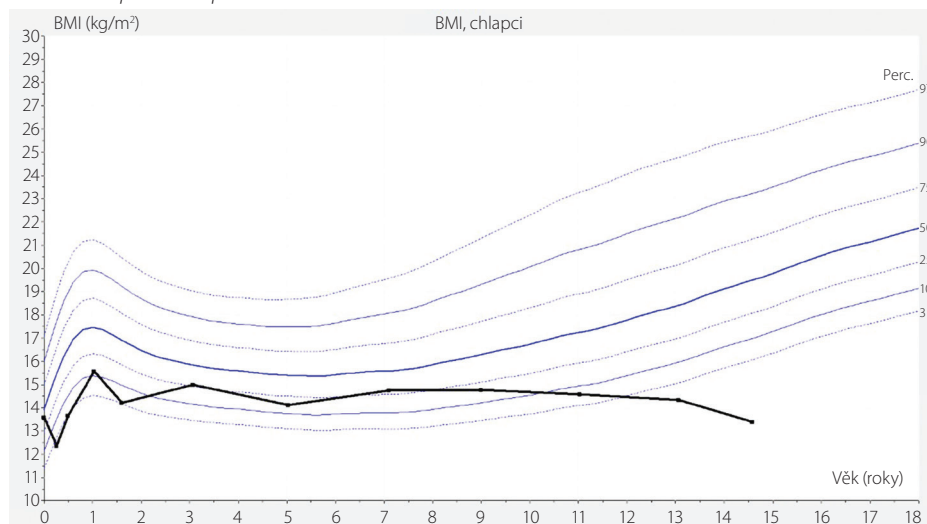
Klinické manifestace IBD

Klinické manifestace CD v dětském věku jsou různorodé a odvíjejí se od lokalizace onemocnění (30). V některých případech mohou být symptomy ze začátku nenápadné, což může vést k pozdní diagnóze (30). Terminální ileum (TI) je postižen u 50–70% dětských pacientů, > 50% má současně postižené tlusté střevo, 10–20% má jeho izolované postižení a 10–15% má rozsáhlé postižení kliček ten-

Obr. 1. Propad ve výškových percentilech



Obr. 2. Propad v BMI percentilech



kého střeva (30). Současné postižení žaludku a duodena se objevuje ve 30–40 % ale jejich izolované postižení je vzácné (< 5 %) (30).

Při CD si mohou děti stěžovat na bolesti břicha, zvracení, průjmovitě stolice s nebo bez makroskopické příměsí krve, tenesmy, imperativní defekaci, hubnutí, únavu a horečku (31). V klinickém nálezů může být patrný bledý kožní kolorit a sliznice, palpační citlivost břicha, hmatná rezistence, zejména v pravém dolním břišním kvadrantu, perianální píštěle, fisury a abscesy a opožděná puberta (31). Při sesta-

vení růstových grafů může být patrný propad v růstových percentilech (31) – obr. 1. a 2. znázorňují propad ve výškových a BMI (body mass index) percentilech u 15letého chlapce s nově stanovenou diagnózou těžké rozsáhlé Crohnovy choroby. Propad ve výškových percentilech patrný od 11 let a v BMI percentilech od zhruba 7,5 let.

Manifestace UC bývají uniformnější a obvykle zahrnují bolesti břicha, tenesmy, imperativní defekace krvavých stolic a hubnutí (30).

Neméně důležité jsou mimostřevní manifestace (EIM – extra-intestinal manifestations) IBD, které mohou v některých případech předcházet gastrointestinálním projevům onemocnění (32). Udává se, že až 50 % dětských UC a 80 % CD má minimálně jednu EIM v průběhu onemocnění (33), přičemž 29 % pediatrických případů je vyvine v průběhu prvních 15 let od stanovení diagnózy (34). V klinické praxi se nejčastěji setkáváme s periferní artropatií, erytema nodosum, pyoderma gangrenosum, uveitidou a primární sklerozující cholangitidou (32). Souhrn veškerých možných EIM – viz tab. 1.

Tab. 1. Možné extraintestinální manifestace nespecifických střevních zánětů (převzato a modifikováno z: Jang H-J, Kang B, Choe B-H. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr* 2019; 8(1): 4–15)

Manifestace	Konkrétní onemocnění
Muskuloskeletální systém	Periferní artropatie
	Axiální artropatie
	Osteoporóza/osteopenie
Kožní	Erytema nodosum
	Pyoderma gangrenosum
	Sweetův syndrom
	Metastatická Crohnova choroba
Orální	Aftózní stomatitida
	Cheilóza
	Pyostomatitis vegetans
	Orofaciální granulomatóza
Oční	Uveitida
	Episkleritida
	Skleritida
	Konjunktivitida
	Glaukom
	Retinální vaskulární onemocnění
Hepatobiliární	Primární sklerozující cholangitida
	Cirhóza
	Cholangiokarcinom
	Steatóza
	Granulomatózní hepatitida
	Autoimunitní hepatitida
	Jaterní absces
Hematologické	Anémie
	Leukocytóza
	Trombocytóza
	Trombocytopenie
	Koagulopatie
	Hyperkoagulační stavy
	Trombóza portální žíly
Kardiovaskulární	Kardiomyopatie
	Endokarditida
	Myokarditida
Plicní	Chronická bronchitida
	Bronchiektázie
	Fibrotizující alveolitida
	Plicní vaskulitida
Jiné	Nefrolitiáza
	Obstrukční uropatie
	Amyloidóza

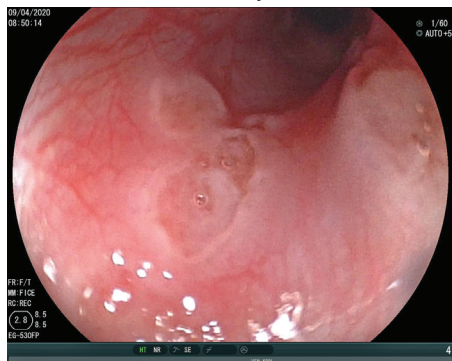
Diagnostika IBD

Kromě odběru podrobné anamnézy, detailního fyzikálního vyšetření vč. ústní dutiny a perianální krajiny a sestavení růstových grafů zahrnuje diagnostika IBD laboratorní a zobrazovací vyšetření.

Laboratorní vyšetření

Základní laboratorní vyšetření by měla zahrnovat krevní obraz vč. diferenciálního rozpočtu, CRP, sedimentaci erytrocytů (FW), jaterní testy, albumin (30, 35, 36), pre-albumin a transferrin (30). V krevním obraze bývá často chudokrevnost, jejíž příčinou je nejčastěji nedostatek železa a/nebo anémie chronických onemocnění (37). Méně často bývá anémie v důsledku nedostatku kyseliny listové a/nebo vitamínu B₁₂ (37). Senzitivita a specifita současné přítomnosti anémie a elevace FW jako prediktorů IBD je 83 %, resp. 94 % (38). U dětí s onemocněním tenkého střeva nebo malnutricí je senzitivita a specifita současného výskytu anémie a trombocytózy jako prediktoru IBD 90,8 %, resp. 80 % (39). Mezi další důležité laboratorní ukazatele patří fekální kalprotektin (FC), který přispívá v diferenciaci funkčních obtíží od IBD (35, 36). FC je vysoce senzitivní ale málo specifický a je nutná opatrnost při jeho interpretaci (36). Jeho hodnoty korelují se slizničním zánětem a lze jej užívat jako ukazatel zánětu (36, 40). Normalizace jeho hodnot koreluje se slizničním hojením (40). Ze sérologických testů se užívá stanovení titrů protilátek ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) a pANCA (perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody) (30, 36). ASCA je tradičně asociována s CD a při současném výskytu pozitivního titru protilátek ve třídách IgG a IgA je specifita 100% (30, 41). Vysoké hladiny

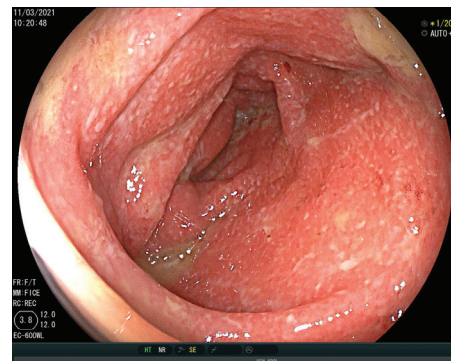
Obr. 3. Crohnova choroba jícnu



Obr. 4. Crohnova choroba žaludku



Obr. 5. Crohnova choroba terminálního ilea



ASCA jsou asociované se začátkem onemocnění v mladším věku a fibrostenozujícím chováním onemocnění (30, 41). Pozitivní pANCA je asociována s UC v 60–80% (30). Vysoký titr těchto protilátek je však detekovatelný i při CD při levostranné kolitidě nebo pankolitidě (30, 41). Fyziologické laboratorní výsledky nevylučují IBD (35, 36). V prospektivní multicentrické studii staršího data bylo prokázáno, že fyziologické hodnoty trombocytů, FW, albumin a hemoglobinu byly přítomny u 21% pacientů s lehkou formou CD, 54% lehké formy UC a u 4% těžší formy CD nebo UC (42).

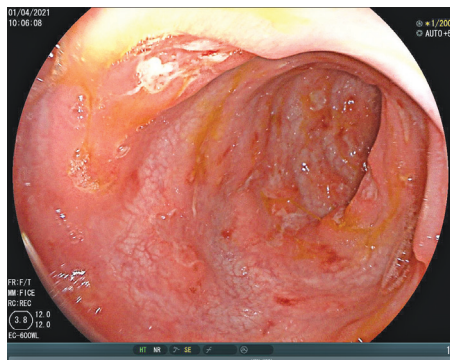
Součástí laboratorních vyšetření je vyloučení bakteriálních infekcí (Salmonella, Yersinia, Campylobacter a Cl. difficile) (30, 36). Vyloučení infekcí vyvolaných Giardia lamblia by mělo být vyhrazeno pro endemické oblasti nebo při návratu po pobytu v nich (36).

Zobrazovací metody

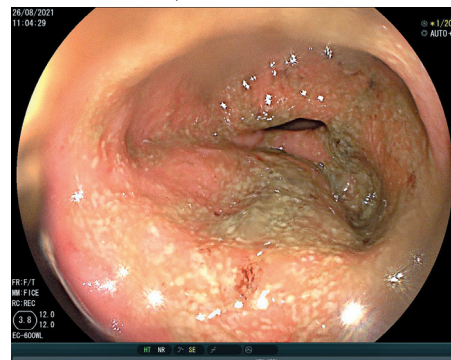
Endoskopická vyšetření

Nejdůležitějšími zobrazovacími vyšetřeními při suspekci na IBD jsou ezofagoduodenoskopie (EGDS) a koloskopie s odběrem dostatečného počtu biptických vzorků ze všech etází i při fyziologickém makroskopickém nálezů (35, 36). Tato vyšetření by měla být vždy prováděna po řádné přípravě dítěte zkušeným dětským gastroenterologem při adekvátní analgosedaci nebo v celkové anestezii (36). Při koloskopii by měl být vždy proveden pokus o intubaci TI, který však není vždy úspěšný (35, 36). Velká pediatrická endoskopická centra udávají až 10% neúspěšnost při zobrazení TI (36). EGDS by se měla vždy provést ke zhodnocení postižení proximálního GIT (35). Až 35% pacientů s CD má patologický makroskopický nález při EGDS (36, 43). Mikroskopické abnormality při EGDS pomohly ve stanovení diagnózy CD ve 4,5–10% (35, 36, 44) a nález izolovaných granulomů při EGDS se udává ve 2–21% (45).

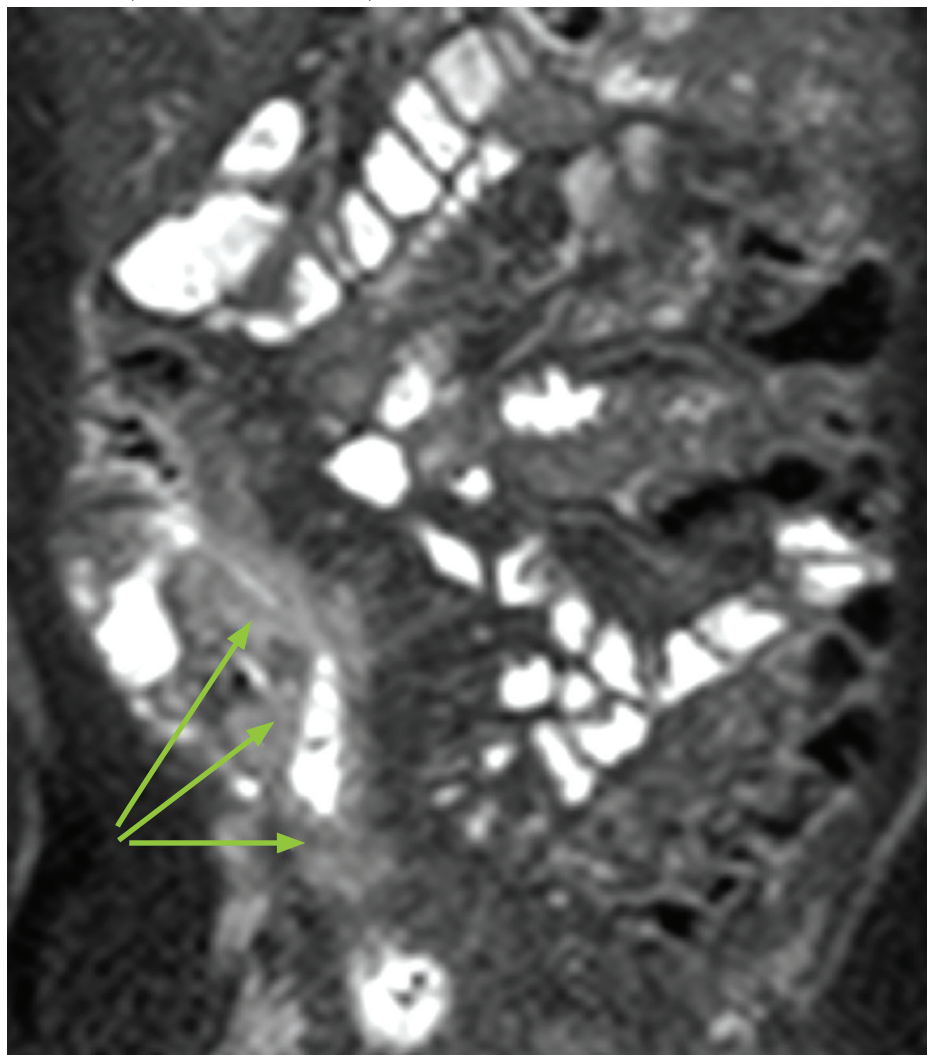
Obr. 6. Crohnova choroba tlustého střeva

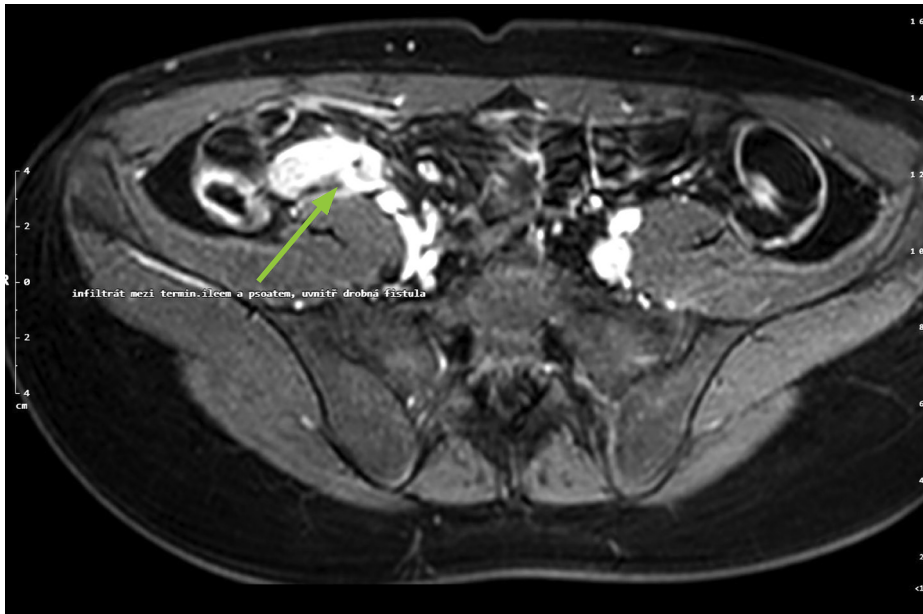
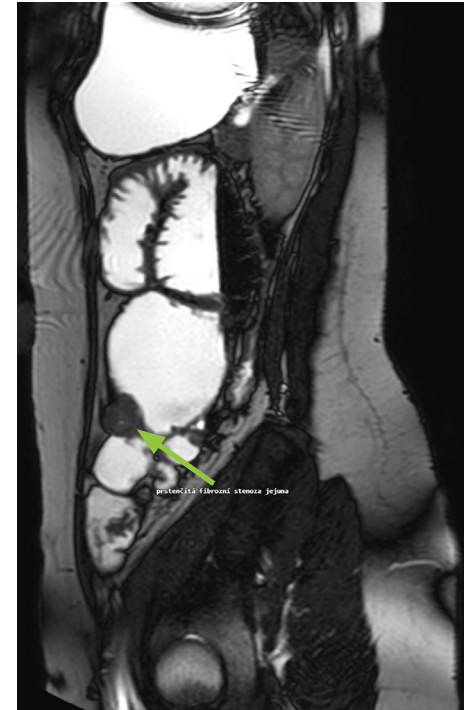
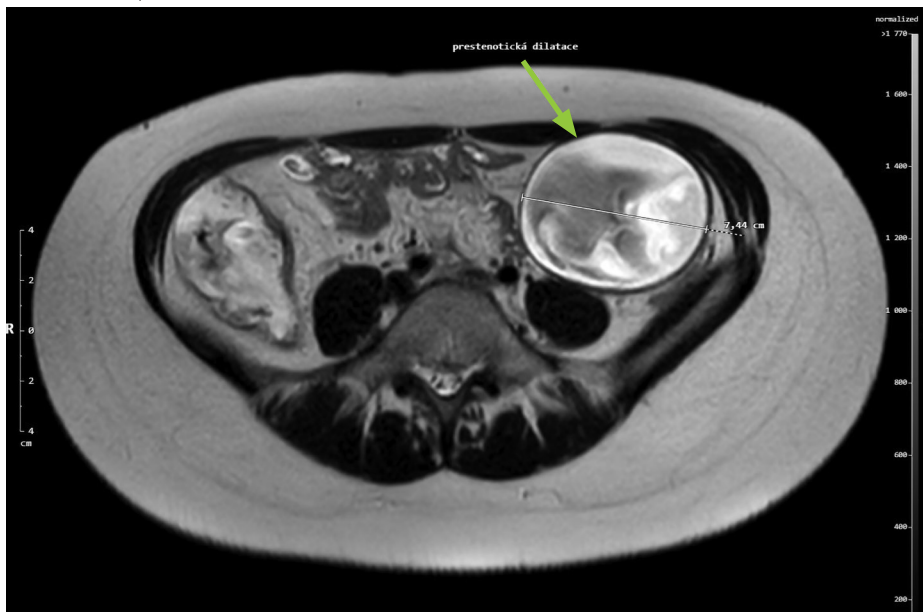
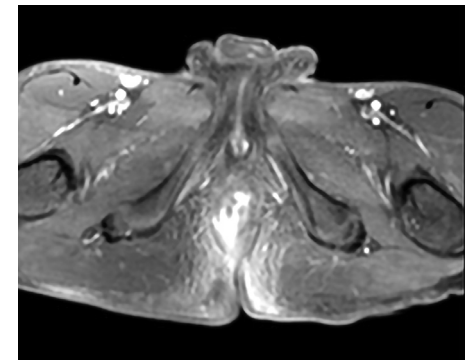
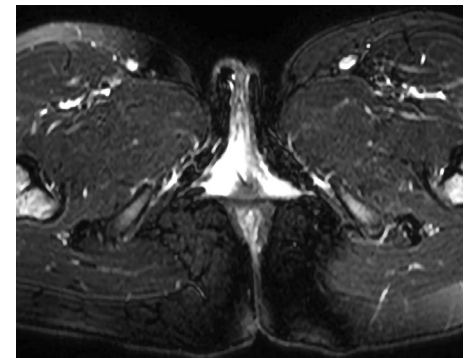


Obr. 7. Ulcerózní pankolitida



Obr. 8. MRre postižení terminálního ilea při Crohnově chorobě



Obr. 9. MRe infiltrát mezi terminálním ileem a psoatem s drobnou píštělí**Obr. 10.** MRe prstenčitá fibrózní stenóza jejunum**Obr. 11.** MRe prestenotická dilatace**Obr. 12.** MRI pánevního dna intersfinkterická píštěl vpravo**Obr. 13.** MRI pánevního dna s hojící se pravostrannou píštělí a zduřením labia

Postižení jícnu při CD – viz obr. 3., postižení žaludku při CD – viz obr. 4., postižení TI při CD – viz obr. 5., postižení tlustého střeva při CD – viz obr. 6., pankolitida při UC – viz obr. 7. Veškeré snímky pocházejí z archivu autora.

MR enterografie

MR enterografie (MRe) se považuje v dnešní době za metodu volby ke zobrazení tenkého střeva při stanovení diagnózy IBD (36). Tato vyšetřovací metoda umožňuje, kromě zobrazení tenkého střeva, zhodnocení zánětlivých změn střevní stěny a identifikaci případných píštělí, abscesů a stenóz (36). MRe se preferuje před CT vyšetřením a fluoroskopií pro vysokou

diagnostickou přesnost při absenci rentgenového záření (36).

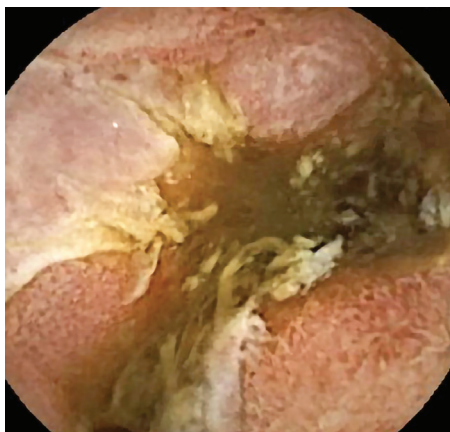
Postižení TI při CD na MRe, T2 vážený obraz s potlačení tuků, koronální rovina, šipky ukazují rozšíření stěny terminálního ilea, se zúžením lumen – viz obr. 8. (z archivu MR oddělení Radiodiagnostické kliniky VFN, laskavě poskytnuto a publikováno se souhlasem prof. MUDr. Manuely Vaněčkové, Ph.D., MBA). MRe s přítomností infiltrátu mezi terminálním ileem a psoatem s píštělí – viz obr. 9. MRe s prstenčitou fibrózní stenózou jejunum – viz obr. 10. MRe s prestenotickou dilatací viz obr. 11. (Obr. 9.–11. laskavě poskytnuté a publikované se souhlasem prim. MUDr. Jaromíra

Frydrycha, Radiodiagnostické oddělení nemocnice Jablonec nad Nisou, p. o.).

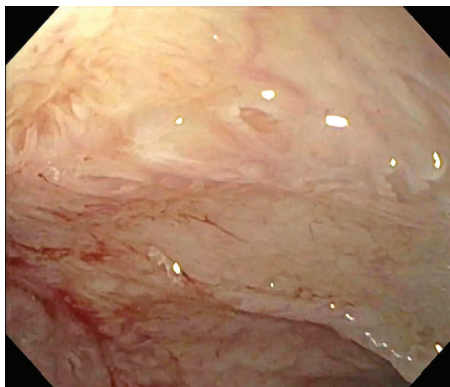
MRI pánevního dna

MRI pánevního dna se doporučuje u pacientů s CD při suspekci nebo při prokázaném perianálním postižení (36). Touto metodou

Obr. 14. WCE Crohnova choroba



Obr. 15. Crohnova choroba při enteroskopii



Ize zhodnotit rozsah a lokalizaci perianálních píštělí a abscesů (36).

Nález pravostranné intersfinkterické píštěle při MRI pánevního dna – viz obr. 12. MRI pánevního dna s hojící se pravostrannou píštělí a zduřením labia – viz obr. 13. Obr. 12. a 13. z archivu MR oddělení Radiodiagnostické kliniky VFN, laskavě poskytnuto a publikováno se souhlasem prof. MUDr. Manuely Vaněčkové, Ph.D., MBA.

Sonografie břicha

Neinvazivnost, rozšířenost a nízké náklady spojené s tímto vyšetřením činí ze sonografie břicha (UZ) dobrou zobrazovací metodu zejména při vyhledávání CD (36). UZ v rukou zkušeného sonografisty pomáhá v detekci, lokalizaci a charakterizaci zánětu střevní stěny a zhodnocení peri-intestinálních patologií (36). Tato metoda má dobrou negativní prediktivní hodnotu zejména pro CD, méně pro UC (36). V dnešní době se vyvíjí několik skórovacích systémů ke sjednocení sonografického hodnocení postižení střeva při IBD (46).

Tab. 2. Pařížská modifikace montrealské klasifikace Crohnovy choroby (převzato a graficky upraveno z: Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(6): 1314–1321)

Věk v době diagnózy	A1a: < 10 let A1b: 10 ≤ 17 let A2: 17–40 let A3: > 40 let
Lokalizace	L1: distální 1/3 ilea ± limitované onemocnění céka L2: kolonické onemocnění L3: onemocnění ilea a tlustého střeva L4a: onemocnění horní části GIT proximálně od Treitzova ligamenta L4b: onemocnění horní části GIT distálně od Treitzova ligamenta a proximálně od distální 1/3 ilea
Chování onemocnění	B1: nestrikurizující nepenetrující B2: strikturizující B3: penetrující B2B3: strikturizující a penetrující P: perianální onemocnění
Růst	G0: bez opoždění růstu G1: opoždění růstu

GIT – gastrointestinální trakt

Tab. 3. Pařížská modifikace montrealské klasifikace ulcerózní kolitidy (převzato a graficky upraveno z: Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(6): 1314–1321)

Rozsah	E1: ulcerózní proktitida E2: levostranná ulcerózní kolitida (distálně od splenického ohbí) E3: rozsáhlé onemocnění (distálně od hepatálního ohbí) E4: pankolitida (proximálně od hepatálního ohbí)
Závažnost onemocnění	S0: nikdy nebylo těžké (PUCAI < 65) S1: bylo těžké (PUCAI ≥ 65)

PUCAI – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index

Kapslová endoskopie

Kapslová endoskopie (WCE – Wireless capsule endoscopy) se považuje za nejlepší alternativu pro MRe ke zhodnocení postižení tenkého střeva (36). WCE umožňuje zobrazení tenkého střeva v celém rozsahu (36, 47) a identifikaci slizničních změn s vyšší senzitivitou než MRe (36). Hlavní limitace WCE jsou nemožnost detekce komplikací spojených s CD, riziko retence kapsle, nemožnost ovládnutí jejího pohybu, vysoké riziko nálezu málo specifických slizničních změn a nutnost zhodnocení průchodnosti střev před jejím provedením (36). Mezi kontraindikace WCE patří stenózy, těžká forma CD se systémovými projevy a věk < 1 rok (36, 48, 49). Mezi relativní kontraindikace patří předchozí břišní operace (36, 48, 49).

Postižení tenkého střeva při WCE – viz obr. 14. (laskavě poskytnuto a publikováno se souhlasem Petara Mamuly, M.D., Children's Hospital of Philadelphia, USA).

Balónová enteroskopie

Balónová enteroskopie (BAE – balloon enteroscopy) postupně nahrazuje tzv. push enteroskopii (36). Role BAE v diagnostice dětského IBD je významně limitována (36). Výhodami BAE v porovnání s WCE je možnost přímé vizualizace slizničních změn a odběr bioptického materiálu z lézí (36).

Postižení tenkého střeva při BAE – viz obr. 15. (laskavě poskytnuto a publikováno se souhlasem Petara Mamuly, M.D., Children's Hospital of Philadelphia, USA).

Po kompletizaci vyšetření CD s určeným jejím rozsahem by se měla stanovit tzv. pařížská modifikace Montrealské klasifikace onemocnění – viz tab. 2. Pro UC existuje obdobná klasifikace – viz tab. 3.

Terapii a komplikacím IBD se věnuje druhá část článku.

Tato článek vznikl za podpory grantu Ministerstva zdravotnictví ČR RVO VFN 64165/2012.