

Postavení koloskopie u idiopatických střevních zánětů

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty ISCARE, a. s. a 1. LF UK v Praze

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK v Praze

Koloskopické vyšetření je hlavní vyšetřovací a terapeutická metoda, která se využívá u všech pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Její největší význam spočívá při stanovení diagnózy IBD, zjištění zánětlivé aktivity a rozsahu poškození tlustého střeva. Je nezbytnou součástí všech postupů při vytvoření diferenciální diagnózy. V současné době se stále ve větší míře používá při zhodnocení účinnosti podávané biologické a imunosupresivní léčby. U vybraných pacientů je základní metodou pro aplikaci některých terapeutických postupů, jako je provádění dilatací střevních stenóz. Dispenzární programy vysokorizikových skupin nemocných se střevními záněty využívají při koloskopii některé nové metody zobrazení, jako je chromoendoskopie, zvětšovací endoskopie nebo NBI technika.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, koloskopie.

The position of colonoscopy in inflammatory bowel diseases

Colonoscopy has to be considered as a crucial investigation and therapeutic method in every patients who are suffering from Crohn's disease or ulcerative colitis. This is the most important investigation with the regard on diagnosis establishment, evaluation of disease activity and assessment a large bowel inflammatory involvement. It is a part of spectrum all procedures which are focused on differential diagnosis of IBD patients. Currently, colonoscopy is applied for evaluation of mucosal healing due to modern therapies include immuno-suppressants and biologics. In some selected patients colonoscopy might be used as a therapeutical procedure due to stenosis dilations. Dispensarisation programs in patients with extremely high risk of dysplasia or colorectal cancer due to colonoscopy a new techniques as a chromoendsocopy, magnifying endoscopy and narrow band imaging are used.

Key words: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, colonoscopy.

Endoskopie 2010; 19(3 a 4): 105–111

Jako idiopatické střevní záněty (IBD – inflammatory bowel diseases) označujeme Crohnovu nemoc (CN), ulcerózní kolitidu (UC) a neklasifikovatelnou (indeterminate) kolitidu (IK).

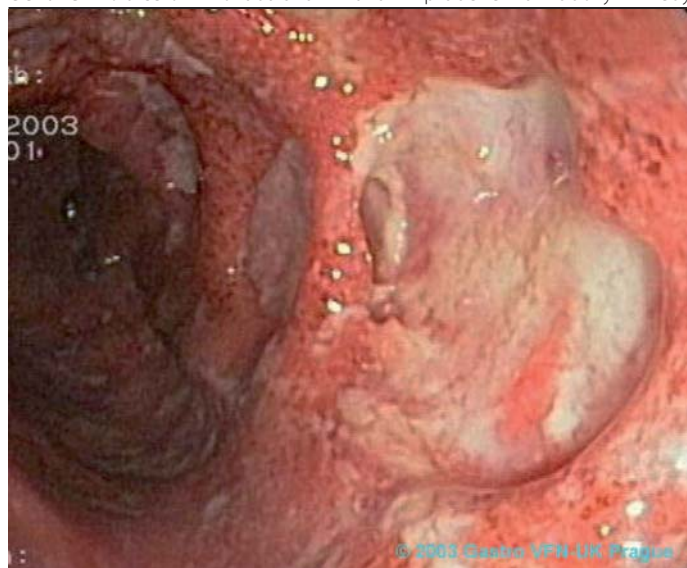
Crohnova nemoc (CN) je granulomatózní a transmurální zánět postihující segmentárně nebo pluri-segmentárně kteroukoliv část trávicí trubice. Onemocnění probíhá chronicky s obdobími zhoršení (relapsů) a zklidnění (remisí) a je medikamentózně i chirurgicky nevyléčitelné. Je to choroba, která se objevuje především v mladém věku, medián výskytu CN je mezi 25–28 lety. V posledních dvaceti letech se její diagnostika posouvá stále více do adolescentního a dětského věku. Nejčastější lokalizací CN je oblast ileocékální (40 %), tlusté střevo bývá postiženo ve 30 % případů a izolované postižení tenkého střeva (proximálně od terminálního ilea) u 15–20 % nemocných. U 5–10 % pacientů jsou prokazatelné také změny v jícnu, žaludku a v duodenu. Kromě trávicího traktu bývají asi u třetiny nemocných postiženy i vzdálené orgány v podobě tzv. mimostřevních projevů choroby. Incidence CN se ve všech ekonomicky vyspělých zemích neustále zvyšuje, a to zvláště v populaci adolescentů a starších dětí. V České

republice se v současné době pohybuje kolem 2–4 nových případů na 100 000 obyvatel za rok, ve Skandinávii a některých oblastech severní Ameriky je výskyt významně vyšší, 8–16 na 100 000 obyvatel za rok.

Ulcerózní kolitida (UC) je hemoragicko-katarální zánět sliznice tlustého střeva postihující vždy rektum a šířící se kontinuálně na různě rozsáhlou část tlustého střeva. Průběh onemocnění je chronický a je charakterizován střídáním období remisí a relapsů. Jedná se o medikamentózně nevyléčitelné onemocnění, k definitivnímu vyřešení stavu vede pouze chirurgická léčba, která spočívá v provedení proktokolektomie. Medián výskytu onemocnění je kolem 25. roku života. Podle rozsahu poškození tlustého střeva můžeme ulcerózní kolitidu diferencovat do tří forem: proktitidu (25 % pacientů); levostrannou formu postihující rektum a různě velkou část levého tračnicku (45 %) a extenzivní tvar (30 %) se zánětem přesahujícím lienální flexuru a v některých případech dosahující až na dno céka. V západní Evropě a v severní Americe je výskyt ulcerózní kolitidy v posledních třiceti letech zhruba stejný a pohybuje se kolem 6–12 nových případů na 100 000 obyvatel za rok.

Naproti tomu v postkomunistických zemích, jejichž obyvatelé si v posledních dvaceti letech osvojili západní způsob života a stravování, se incidence nemoci stále zvyšuje. Data z oblasti západního Maďarska ukazují, že v průběhu posledních deseti let se incidence UC zdvojnásobila a pohybuje se nyní kolem 8–10 případů na 100 000 obyvatel. Odhaduje se, že ulcerózní kolitida spolu s Crohnovou nemocí postihují cca 0,1–0,2 % populace vyspělých zemí střední a západní Evropy.

Diagnostiku IBD je možno přirovnat k obrazu, který je vytvořen jako mozaika, v níž má významné postavení klinický náález, zobrazovací (MR, CT, US, endoskopie) a laboratorní metody (parametry zánětlivé aktivity a sérologie). I když endoskopické metody (koloskopie, rektoskopie, enteroskopie, kapsulová endoskopie, gastroscopie a ERCP) patří mezi tyto základní kameny mozaiky, je nutné zdůraznit, že jejich postavení je v mnoha ohledech dominantní a z řady důvodů nejvýznamnější. Na výsledku endoskopického vyšetření je postavena diagnóza IBD, provedení diferenciální diagnózy, stanovení zánětlivé aktivity a rozsahu choroby a také potvrzení některých komplikací. Velmi významnou měrou

Obrázek 1. Ulcerózní kolitida – mírná zánětlivá aktivita (Mayo 1)**Obrázek 2.** Ulcerózní kolitida – středně těžká zánětlivá aktivita (Mayo 2)**Obrázek 3.** Ulcerózní kolitida – vysoká zánětlivá aktivita Mayo (Mayo 3)**Obrázek 4.** Ulcerózní kolitida s fulminantním průběhem a hlubokými vředy

se endoskopie uplatňuje při monitorování pacientů na podávanou medikamentózní terapii a také v dlouhodobé dispenzarizaci pacientů pro nebezpečí vzniku dysplazie a kolorektálního karcinomu. V určitých situacích se také endoskopické metody využívají jako součást terapeutického armamentária, jako je balonová dilatace střevních striktur, odstraňování menších neoplazií, zástava krvácení, nebo implantace stentů do dominantních stenóz na vývodných žlučových cestách, event. na pankreatickém vývodu. Zavedení výživové sondy endoskopicky u kriticky nemocných je již řadu let rutinní záležitostí na jednotkách intenzivní péče.

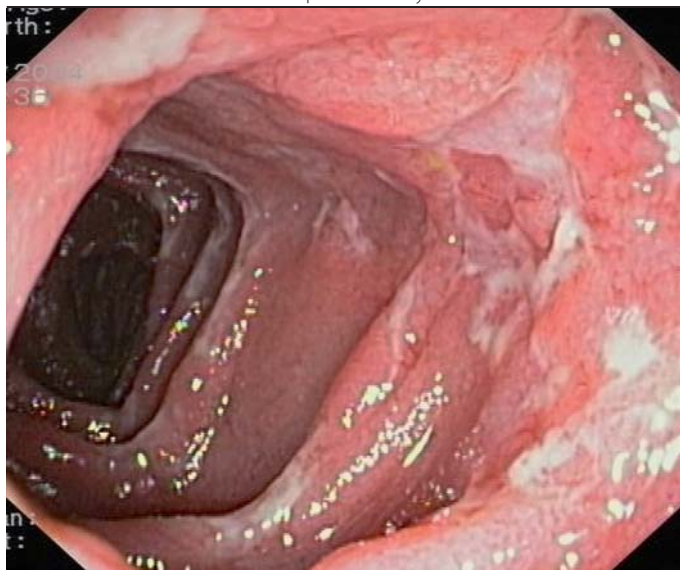
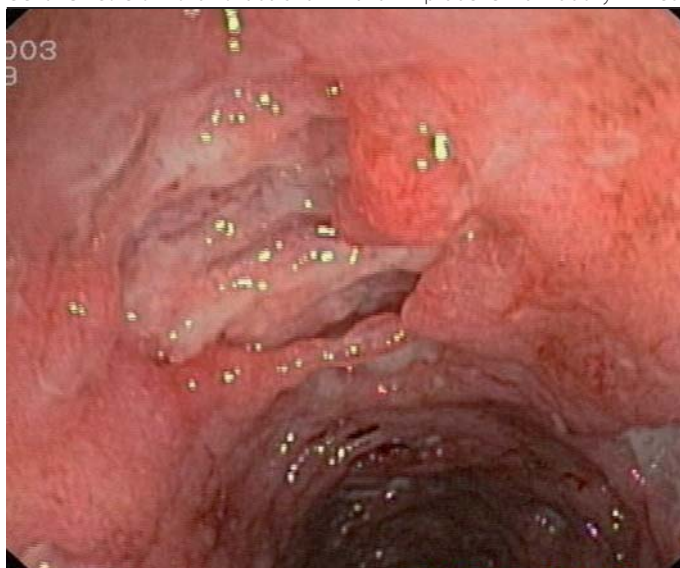
1. Diagnostika IBD

1.1. Ulcerózní kolitida

Tato choroba postihuje vždy rektum (proktitida); u některých nemocných se zánětlivé změny šíří směrem proximálním, a to v různém rozsahu (prokosigmoiditida, levostranná

kolitida) tak, že mohou zaujímat většinu nebo dokonce celé tlusté střevo (extenzivní kolitida, pankolitida). Endoskopický obraz není pro UC patognomonický, ale je do značné míry charakteristický. Makroskopický obraz se mění podle stupně zánětlivých změn. V případě mírné zánětlivé aktivity je nápadný lehký otok sliznice, který vede ke ztrátě cévní slizniční kresby; s narůstáním intenzity zánětu dochází k většímu prosáknutím sliznice a způsobuje vznik drobných (1–2 mm) nerovností, které vyvolávají granulární vzhled sliznice. Podle nejčastěji užívané endoskopické klasifikace je tento nálezní hodnocen Schroderovým indexem endoskopické aktivity jako Mayo 1. Při ještě větší zánětlivé intenzitě se objevuje charakteristický fenomén křehké sliznice, která po lehkém dotyku bodovitě krvácí; navíc se mohou objevovat drobné slizniční defekty (eroze) a na sliznici může být

větší množství hleny (Mayo 2). Při pokročilé formě zánětu sliznice spontánně krvácí, může mít vzhled „rudého sametu“ a můžeme zde detekovat přítomnost vředů (Mayo 3), které jsou jen výjimečně hluboké nebo dokonce splývající. Obraz hlubokých a splývajících vředů bývá při fulminantním průběhu UC, který hrozí komplikacemi, jako je toxické megakolón, nebo spontánní perforace tlustého střeva. U ohraničených forem UC je přechod v normální sliznici relativně velmi ostrý. U většiny pacientů s ohraničenou formou UC na levou polovinu bývá při totální koloskopii patrné zarudnutí a prosáknutí sliznice v okolí ústí appendixu. Podle některých pozorování se zdá, že přítomnost periapendikulárních změn na sliznici céka může být známkou pro lepší odpověď na medikamentózní terapii, v porovnání s pacienty, kteří podobné změny neměli detekovány (3). U nemocných s extrémně těžkým průběhem a difúzním poškozením tlustého střeva

Obrázek 5. Crohnova nemoc – prvotní léze eroze a aftoidní vřed**Obrázek 6.** Crohnova nemoc – ploché vředy v neoterminálním ileu**Obrázek 7.** Crohnova nemoc – hluboké, podélné vředy v tlustém střevu**Obrázek 8.** Crohnova kolitida s fulminantním průběhem a hlubokými vředy

se mohou vyskytnout podobné difúzní zánětlivé změny na sliznici terminálního ilea v rozsahu cca do 10 cm (tzv. „back-wash ileitida“). Zvláštní opatrnost by měla být při provádění koloskopie u všech nemocných, kteří mají klinické a laboratorní známky vysoké aktivity střevního zánětu. U těchto nemocných jde o potenciálně rizikové vyšetření s možností indukce toxického megakolónu, sepse nebo perforace střeva. Vyšetření by mělo být provedeno s minimální insuflací a velmi šetrně (1).

Pro diagnózu UC je velmi důležitý odběr biotických vzorků, který by měl být proveden vždy z rektu a také ze segmentu střeva, které není zánětem postiženo.

Při déle trvajícím a těžším průběhu UC se mohou v tlustém střevě nacházet následné změny způsobené destrukcí tkáně a regenerací sliznice. Charakteristickým nálezem jsou zánětlivé polypy, jenž jsou tvořeny regeneráty

sliznice, granulační tkáně a zánětlivou infiltrací. Někdy takové polypy nabývají až bizarních tvarů v podobě přemostujících polypů nebo objemných prstovitých útvarů. Vždy by mělo být několik těchto útvarů odstraněno „in toto“ a vyšetřeno histologicky, protože rozlišení od neoplastických lézí (např. DALM) není podle makroskopického vzhledu dobře možné. Jinou následnou změnou u nemocných s UC je vznik tubulizovaného střevního lumen s vymizením hauster a fibrózou sliznice nebo celé stěny tlustého střeva. Jde o důsledek těžce probíhajícího zánětu s transmuraní extenzí na všechny vrstvy stěny střeva. Vzácněji mohou být objemné polypy příčinou vzniku obstrukce nebo intususcepce střevní a musí být odstraněny endoskopicky nebo provedením resekce střeva. Velmi významným je nález striktur, které jsou u nemocných s UC neobvyklé a vždy musí být podezřelé z maligního původu. Nádory se v těchto lézích často šíří submukózně a ani

opakované biotické vyšetření z místa stenózy nemusí být dostačující pro odhalení této závažné komplikace (2).

1.2. Crohnova nemoc

Hlavní odlišností v endoskopickém nálezu od UC je distribuce zánětlivých změn, které nejsou jako v případě ulcerózní kolitidy kontinuální a difúzní, ale vysloveně segmentární a ložiskové (fokální), kde těžce změněné úseky střeva jsou včleněny mezi zcela intaktní úseky sliznice. Další odlišností je makroskopický obraz zánětlivých změn. Typickým nálezem u CN jsou vředy, a to různého rozsahu a charakteru. Nejčasnější endoskopickou známkou CN jsou aftoidní vředy v jinak intaktní sliznici střeva. Patologickým korelátem je povrchová nekróza epitelu nad zvětšeným a prosáklým lymfatickým folikulem lokalizovaným ve sliznici nebo submukóze střeva. Aftoidní vřed má vzhled terčiku s centrální

bílo-žlutou nekrózou ohraničenou červeným lemem a celá léze mírně prominuje nad okolní sliznici. Pokročilejším nálezem je větší povrchový slizniční defekt velikosti do 5–8 mm, obvykle s bílou spodinou, kterou označujeme jako erozi. Histologicky jde o vředovitý defekt, který zasahuje hluboko do sliznice, nicméně neproniká přechodovou vrstvou hladké svaloviny do submukózy. Pokročilou endoskopickou změnou jsou hluboké, tzv. serpiginózní vředy, které jsou orientované v podélné ose střeva, jsou často velmi dlouhé a hluboké a často zasahují nejen do vlastní svaloviny tlustého nebo tenkého střeva, ale až na serózu, nebo dokonce penetrují mimo stěnu a dávají tak vznik vnitřním píštělím, abscesům nebo zánětlivým infiltrátům. Velmi často se extramurální extenze zánětu děje především v místě úponu mezenteria a podél něho směrem do retroperitonea. Mnohočetné hluboké fisurální vředy v silně prosáklé, kypré sliznici dávají vznik charakteristickému obrazu, který na kontrastním rentgenovém vyšetření tlustého střeva připomíná obraz dlažebních kostek, tzv. „cobblestone pattern“. Vzácně se může při endoskopii zachytit přítomnost vnitřního ústí píštěle, a to v oblasti anorektální junkce nebo v oblasti vrcholu kličky sigmatu, kde se objevují ileo-sigmoidální píštěle, při těžkém zánětlivém postižení terminálního ilea. Je nutné zdůraznit, že u všech nemocných, u kterých je podezření na diagnózu IBD, musí být provedena koloskopie totální a vždy by mělo být vyšetřeno také terminální ileum. Zvláštní pečlivost by endoskopista měl věnovat podrobnému endoskopickému vyšetření análního kanálu a aspekci perianální oblasti, kde jsou u většiny nemocných s aktivní formou CN, i s lokalizací mimo tlusté střevo, přítomny zánětlivé změny, jako je prosáknutí a zbytnění análních papil, nebo přítomnost fisurálních, nebo oválných a hlubokých vředů. Postižení rekta při Crohnově nemoci je při endoskopii prokazatelné jen asi u 50 % případů, nicméně velmi přínosné je odebrat biotické vzorky, a to i z normálně vyhlížející sliznice. Až ve 40 % případů je pozitivní histologický nález v podobě mikrogranulomů a činí tak diagnózu CN za velmi pravděpodobnou (2). Při podezření na CN na tenkém střevě je první volbou provedení zobrazovacích metod, a to magnetické rezonanční nebo výpočetní tomografické enterografie, event. enteroklýzy. V případě nejasného nálezu anebo přetrvávajícího podezření na Crohnovu nemoc je vhodné provést enteroskopické vyšetření kombinované (prográdně a retrográdně) dvoubalonkovým nebo event. jednobalonkovým enteroskopem. Určitou alternativu může u těchto nemocných

poskytovat vyšetření kapsulovou endoskopií. Hlavní nevýhodou této endoskopické metody je možnost retence kapsle, která je v případě pacientů s CN několika násobně vyšší v porovnání s jinými pacienty, a nemožnost získat biotický materiál na histologické vyšetření.

Histologické vyšetření biotických vzorků u CN je přínosné, i když senzitivita pozitivního histologického nálezu z biotického materiálu je významně nižší, než je tomu v případě UC. Charakteristickým histologickým nálezem u Crohnovy nemoci jsou skupinky aktivovaných makrofágů a histiocytů, které v typických případech dávají vznik tzv. nekaseifikujícím granulomům, nebo v případě omezeného počtu těchto buněk (více než 5) tzv. mikrogranulomům. Typický je ložiskový charakter zánětu („patchy distribution“) a zmnožení lymfatické tkáně (tzv. lymfatické agregáty) a přítomnost chronického zánětlivého infiltrátu. Pozitivita detekce popsanych změn, především granulomů, je v 15–36 % a je významně nižší, než je tomu při histologickém vyšetření resekátů střeva, kde se pozitivní záchyt pohybuje mezi 50–65 % (2).

2. Diferenciální diagnóza

2.1. Akutní kolitida z nepoznané infekce („acute self limited colitis“)

Endoskopická diferenciální diagnostika IBD je relativně široká, avšak nejčastěji je nutné odlišit infekční příčinu střevního zánětu. U některých pacientů i přes opakovaně negativní mikrobiologické vyšetření stolice se nejedná o IBD, ale o tzv. akutní kolitidu z nepoznané infekce („acute self limited colitis“) (4). Jde o onemocnění s prudkým začátkem a se symptomatologií podobnou UC. Zánět odezní spontánně nebo po antibakteriální léčbě a nemá žádnou tendenci k recidivám. Rozlišení je možné podle endoskopického obrazu, kde jsou spíše vyznačeny změny fokální než difúzní a především z typického histologie, kde chybí chronické zánětlivé změny, charakterizované úbytkem pohárkových buněk a poruchou architektiky lieberkinských krypt, naopak jsou přítomné pouze akutní zánětlivé změny, a to v horní polovině sliznice a povrchovém epitelu.

2.2. Pseudomembranózní kolitida

Pseudomembranózní kolitida s nálezem drobných ložisek pablán velikosti špendlíkové hlavičky vzniká v důsledku infekce *Clostridium difficile* a je prokazatelná v endoskopickém obraze spíše výjimečně než často; zato průkaz clostridiového toxinu A/B ve stolici je pro potvrzení této oportunní infekce daleko přínosnější. Problém

nastává v okamžiku, kdy v terénu chronické UC dochází k superinfekci *Clostridium difficile*, k čemuž dochází u nemocných na kombinované imunosupresivní terapii. V těchto případech je endoskopický obraz naprosto nepříznačný a infekci musíme vyloučit pouze na základě stanovení clostridiového toxinu.

2.3. Cytomegalovirová kolitida

Diagnostika cytomegalovirové kolitidy, která často nasedá na chronický zánětlivý terén u nemocných s IBD léčených kombinovanou imunosupresivní léčbou, je založena na detekci virových inkluzí v endoteliálních buňkách ve sliznici tlustého střeva. K průkazu se využívá specifické imunohistologické vyšetření biotických vzorků. Endoskopický obraz není pro diagnózu vůbec příznačný. Odlišení nasedající oportunní infekce na aktivní IBD od spontánní zánětlivé aktivity vysokého stupně je zásadním požadavkem před maximalizací imunosupresivní a biologické léčby.

2.4. NSA-kolopatie a enteropatie

Diagnostika iatrogenního postižení tlustého nebo tenkého střeva při užívání nesteroidních antirevmatik (NSA) je založena na distribuci zánětlivých změn v pravém tračníku a v terminálním ileu, přítomností menších vředů v jinak intaktní sliznici, vyšším věkem nemocných a anamnézou abúzu NSA. Histologický nález je nápadný nepřítomností zánětlivých změn z okolí vředů, často jsou patrné tromby v drobných kapilárách a granulační tkáň ze spodiny ulcerace.

2.5. Postiradiační proktitida a proktosigmoidita

Postiradiační proktitida a proktosigmoidita mají jednoznačnou anamnézu proběhlé nebo probíhající aktinoterapie (obvykle pro rakovinu prostaty nebo rakovinu děložního hrdla). Endoskopicky je v akutní fázi patrná prosáklá kyprá a spontánně krvácející sliznice, v chronické fázi jsou nápadné mnohočetné angiodysplazie a event. striktura střeva a/nebo hluboké, nehojící se vředy.

2.6. Kolitida při divertikulóze

Kolitida při divertikulóze je segmentárně lokalizována v místech nejtěžšího výskytu divertiklů, což bývá v esovitě kličce a sestupném tračníku. Nápadné jsou proliferativní změny sliznice s tvorbou zánětlivých polypů a ložiskovým erytémem a hleno-hnisem na sliznici. Zavádějící může být nesprávná interpretace histologického vyšetření. Přítomnost aktivovaných makrofágů

nebo dokonce granulómů je způsobena nespecifickou reakcí kolem cizích těles a je spojena s penetrací fekálního materiálu do sliznice, která je u komplikované divertikulózy relativně častým jevem.

2.7. Ischemická kolitida

Ischemická kolitida se od IBD odlišuje především distribucí změn v oblasti lienální flexury, s prosáklou, kyprou a krvácející sliznicí. Je nápadná náhlým vznikem u staršího pacienta s koincidujícími chorobami. Téměř vždy jde o ischemickou příhodu v důsledku hypoperfuze střeva v jeho nejcitlivějším místě (oblast Riolandovy kaskády), kde se spojuje povodí horní a dolní mezenterické tepny (oblast lienální flexury). K hypoperfuzi dochází při centralizaci oběhu z důvodu akutního oběhového selhání nebo těžké dehydratace. V typických případech dochází ke spontánní úpravě po odstranění vyvolávající systémové oběhové příčiny. Ve výjimečných případech může docházet během několika desítek hodin k progresi stavu a vzniku gangrény tlustého střeva. Takový dramatický průběh se může objevit v časně pooperační době po rekonstrukčních výkonech na břišní aortě.

2.8. Odlišení UC a CN

Odlišení ulcerózní kolitidy od Crohnovy kolitidy a indeterminované kolitidy je v některých případech velmi těžké a často i nemožné. Při interpretaci nálezu je potřeba využít distribuci a charakter zánětlivých změn, přítomnost vředů v tlustém střevě, postižení análního kanálu a perianálních změn (píštěle a abscesy). Často je nutné využít také další zobrazovací metody, které mohou potvrdit transmuralní šíření zánětu, proliferaci tukové tkáně a zmnožení a zvětšení lymfatických uzlin v mezenteriu. Velkým přínosem je sérologické vyšetření se stanovením ANCA a ASCA protilátek. Přesto u 10–15 % nemocných, ačkoliv využijeme veškeré možnosti, nejsme schopni jednoznačně chorobu zařadit, takové změny v širším slova smyslu označujeme jako neklasifikovatelnou (indeterminate) kolitidu. Pro upřesnění terminologie v užším a původním významu ze sedmdesátých let minulého století se za indeterminovanou kolitidu označovala náhle vzniklá kolitida s fulminantním průběhem, která musela být vyřešena provedením urgentní kolektomie. Až později, v devadesátých letech minulého století, byl tento původní termín přenesen i na pacienty s chronickým průběhem zánětu na tlustém střevě, kteří vykazují znaky obou chorob.

3. Monitorování efektivity léčby a stanovení prognózy nemoci

3.1. Ulcerózní kolitida

Již od šedesátých let minulého století je známo, že u nemocných s UC je lepší prognóza nemoci s minimálním počtem relapsů spojena s restitucí střevní sliznice na podávanou léčbu. V roce 1966 publikovali Wright a Truelove studii, ve které ukázali, že byla-li dosažena klinická remise a zároveň byla potvrzena normalizace slizničního endoskopického nálezu, bylo 40 % z těchto nemocných během dalšího roku bez jakýchkoliv klinických známek aktivity nemoci. Naopak, mezi nemocnými, u kterých došlo vlivem léčby pouze ke klinické (symptomatické) normalizaci stavu, s přetrvávajícím endoskopickým nálezem, bylo pouze 18 % nemocných v dlouhodobé remisi (5). Vedle endoskopického nálezu je dalším prognostickým kritériem nález histologický. Nejtrvalejší fáze remise dosahují ti pacienti, u kterých dojde k úpravě aktivních zánětlivých histologických změn (6, 7). V současné době jsou přesvědčivé důkazy, že příznivého efektu na slizniční hojení dosahují všechny léky, které se u této choroby používají: aminosaliciláty, kortikosteroidy, imunosupresiva (thiopuriny) a infliximab. Počet dosažených remisí je pochopitelně závislý na délce léčby, velikosti dávky, předcházejícím průběhu nemoci a také na kritériích, kterými je slizniční restituce definována. Pro ilustraci možno zmínit zkušenosti z nedávné studie ACT1 a 2. Jestliže se použilo velmi přísné kritérium vyžadující úplný ústup zánětlivých změn (May 0), tak bylo ve studii ACT1/2 (hodnotící efekt infliximabu na UC se střední až vysokou zánětlivou aktivitou) ve 26. týdnu pouze 25 % nemocných, kteří byli kompatibilní s tímto kritériem. Při užití méně přísné definice, připouštějící možnost perzistence mírného edému sliznice (granulární povrch sliznice, ložisková ztráta cévní kresby), pak počet nemocných v této studii vykazujících slizniční restituci byl 65 % (8). Na základě klinických zkušeností a dat z klinických studií je možné jednoznačně doporučit pravidelné endoskopické monitorování po dokončení léčby relapsu, nebo indukční terapii biologiky nebo kortikosteroidy, neboť je zde zřetelný přínos pro úpravu terapie a stanovení další prognózy pacienta.

3.2. Crohnova nemoc

V případě nemocných s Crohnovou chorobou je situace daleko méně jasná. Významná je práce francouzské skupiny GETAID, která počátkem devadesátých let ukázala, že ze 132 nemocných s Crohnovou chorobou, u kterých byla

vlivem podávání kortikoidů navozena během 3 měsíců klinická remise (CDAI < 150), pouze 27 % z nich mělo také zhojené vředy na sliznici. Jestliže u těchto nemocných byla prodloužena doba podávání kortikoidů o dalších 5 týdnů nebo bylo-li během pěti týdnů zavedeno postupné snižování kortikoidů, byly dlouhodobé výsledky, tj. počet relapsů v průběhu dalšího roku v obou skupinách stejné (82 % vs. 80 %). Ani prodloužení délky podávání systémových kortikoidů o 5 týdnů nevedlo k dosažení významně vyššího počtu slizničního zhojení (restituce) u těchto nemocných (30 %) (9, 10). Na výsledcích této studie byl postaven závěr, že u nemocných s CN, u kterých došlo k navození remise kortikoidy, nemá endoskopické monitorování větší význam, protože neposkytuje žádné další relevantní informace ohledně prognózy a dalšího průběhu choroby. Se zavedením biologické terapie do klinické praxe, dochází ke změně původního názoru. Ukazuje se, že biologika a imunosupresiva vedou k častějšímu slizničnímu zhojení (mucosal healing) než kortikoidy a že monitorování odpovědi na indukční fázi léčby biologiky může být významný prediktivní faktor pro stanovení prognózy pacienta a výběr další terapie. Ve studii ACCENT I (testující efektivitu infliximabu u nemocných s CN ve fázi střední a vysoké zánětlivé aktivity) se poprvé ukázalo, že u nemocných s dosaženou endoskopickou remisí nemoci je významně prodloužená doba do dalšího relapsu CN v porovnání s těmi pacienty, u kterých k dosažení slizničního hojení nedošlo (11). Studie SONIC (testující efektivitu infliximabu na CN ve fázi střední a vysoké zánětlivé aktivity) prokázala, že naivní nemocní, kteří nebyli v minulosti nikdy léčeni imunosupresivy ani biologiky, nejvíce profitují z kombinované léčby azathioprinem a infliximabem, a to s ohledem na dosažený počet klinických remisí a slizničního zhojení (48 % ve 26. týdnu terapie), v porovnání s těmi pacienty, kteří dostávali jen azathioprin nebo jen infliximab jako monoterapii (12). V současné době se má za to, že pro významné zlepšení dlouhodobé prognózy pacientů není nutné dosažení úplné, kompletní normalizace slizničního nálezu, ale významné se zdá „pouze“ vyhojení slizničních vředů. Tento názor se zřetelně odlišuje od přístupu k pacientům s UC. V několika kontrolovaných klinických zkouškách (EXTEND – testující efekt adalimumabu na dosažení slizničního hojení u nemocných se střední a vysokou aktivitou CN v oblasti ileocekální a tlustého střeva), které monitorovaly efekt terapie biologiky a jako hranice (cut-off) endoskopického nálezu, který byl spojen s významně lepším

dlouhodobým průběhem, charakterizovaným snížením počtu akutních operací, hospitalizací a nutností podávání kortikosteroidů, byla hodnota CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index Activity) 3 a nižší; nebo hodnota SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) 5 a nižší. Oba tyto indexy ve stanovených hodnotách připouští přítomnost erytému, aftoidních vředů nebo nečetných erozí. Monitorování nemocných po indukční fázi biologické léčby se zdá být přínosné, avšak jednoznačná doporučení pro klinickou praxi zatím chybí. Ukazuje se, že s příznivou endoskopickou odpovědí a zhojením vředovitých defektů na sliznici těsně koreluje dostatečná koncentrace infliximabu v séru („trough level“) před podáním udržovací léčby (12).

4. Monitorování IBD pacientů po operaci

4.1. Ulcerózní kolitida

U nemocných s UC po provedené proktokolektomii s vytvořením rekonstrukčního pánevního rezervoáru (ileo-pouch-anální anastomóza), je nutné monitorovat další komplikace, jako je vznik pouchitidy a event. dysplazie v pouche. Ke stanovení aktivity pouchitidy se užívá již validovaný index aktivity PDAI (Pouchitis Disease Activity Index). Pro vyšetření pouche se doporučuje užít tenký přístroj, event. gastroskop; je potřeba prohlédnout nejen oblast pouch-anální anastomózy, ale také obě raménka pouche (nejčastěji je vytvořen J pouche) a odebrat vícečetné biopsie.

4.2. Crohnova nemoc

Velký význam má endoskopické monitorování v pooperačním průběhu u CN, zvláště po ileocekální resekci s vytvořením ileokolické anastomózy. Rutgeerts provedl koncem osmdesátých let minulého století koloskopická vyšetření celkem u 89 nemocných po ileokolické resekci. Ačkoliv většina pacientů byla klinicky asymptomatická, závažná endoskopická recidiva Crohnovy nemoci na neoterminálním ileu jeden rok po operaci byla potvrzena u 70 % z nich. Tento nález potvrdil představu, že u nemocných po operaci pro Crohnovu nemoc nelze spoléhat na klinickou symptomatologii, která je obvykle pozdním důsledkem již pokročilých a často nereparabilních změn, jako je vznik stenózy anastomózy, nebo transmurální extenze zánětu na neoterminálním ileu. Druhým zásadním přínosem této legendární práce bylo, že byla prokázána těsná korelace mezi tíží endoskopického nálezu na neoterminálním ileu a pravděpodobností vzniku klinicky symptomatické

recidivy a nutnosti další operace. K tomuto účelu byla vytvořena škála slizničních změn po operaci na neoterminálním ileu (Rutgeertsovo skóre i0–i4) (13). Z praktického hlediska je vhodné provádět koloskopická vyšetření s intubací neoterminálního ilea za 6 a za 12 měsíců po operaci. V případě, že bude endoskopický nález zcela normální (skóre i0–i1) nebo budou přítomné jen minimální změny v oblasti neoterminálního ilea (ojedinělé aftoidní vředy) (skóre i2), pak riziko klinického vzplanutí choroby nebo dokonce nutnost operace v dalším průběhu je minimální. V případě nálezu těžkých změn (splývající vředy, skóre i3–i4) je nutné i v nepřítomnosti větších klinických obtíží zahájit intenzivní medikamentózní terapii.

4.3. Stavy po derivaci střevního obsahu

U nemocných, u kterých byla provedena stomie s derivací střevního obsahu formou ileostomie nebo kolostomie, se mohou ve vyřazeném úseku střeva objevit difúzní zánětlivé změny, jenž připomínají IBD s difúzní prosáklou a kyprou sliznicí. Jde o diverzní kolitidu, jejíž správnou diagnostiku a odlišení od vzplanutí IBD je někdy velmi obtížné určit. Pomocná může být histologie biotických vzorků a předchozí průběh a lokalizace nemoci.

5. Specifické situace

5.1. Dilatace stenóz

Dilatace stenóz patří u CN k rutinním terapeutickým výkonům. Těsná stenóza ileokolické anastomózy je nejčastějším důvodem pro balonovou dilataci. K dilataci jsou indikovány stenózy prokazatelně benigní, krátké do 5 cm délky, které jsou klinicky symptomatické a vedou k opakovaným obstrukčním obtížím. Důležité je, aby stenóza nebyla příliš dlouhá, byla dobře dostupná pro endoskop a nebyla ohnutá nebo zalomená, která znemožňuje zavedení dilatačního balonu. Rovněž tak přítomnost hlubokých fisurálních vředů ve stenóze nebo píštěl z ní vycházejících představuje kontraindikace k provádění balonové dilatace. Komplikace po dilataci anastomózy nejsou časté, jde o krvácení nebo perforaci střeva (1–2 %); celková a dlouhodobá efektivita je relativně vysoká. Okamžitý úspěch dilatace se dostavuje u 90 % pacientů, dlouhodobý efekt léčby s minimalizací dalších chirurgických výkonů je prokazatelný u 2/3 pacientů (67 %), kteří se těmito zákroky podrobí (14). Méně častou indikací jsou vícečetné zánětlivé stenózy na tenkém střevě, kde se balonové dilatace mohou provádět v průběhu enteroskopického vyšetření.

U nemocných s UC musí být přítomnost stenózy na tlustém střevě hodnocena velmi obezřetně a vždy je nutné zvážit proktokolektomii, protože přítomnost stenózy je spojena s velmi vysokým rizikem kolorektálního karcinomu. Z tohoto důvodu lze u stenóz při UC akceptovat dilataci pouze jako dočasný výkon, umožňující provedení zevrubného přezetření etiologie stenózy, nikoliv jako vlastní terapeutický zákrok.

5.2. Zástava krvácení

Endoskopická zástava krvácení patří u IBD pacientů k výjimečným endoskopickým procedurám. Provádí se u pacientů s CN a lokalizovaným zdrojem krvácení, jak tomu může být u masivního krvácení ze spodiny hlubokého vředu v anastomóze, který arodoval větší cévu. Opět je nutno i tento zákrok považovat za paliativní a vždy by měla být zvážena chirurgická terapie ve druhé době. Endoskopickou léčbu toxického megakolon považují za výkon mimořádně riskantní s velmi nejistým výsledkem. Zásadní léčbu toxického megakolon představuje chirurgická intervence, a to maximálně do 72 hodin od vzniku nebo detekce této komplikace.

6. Dispenzární program v prevenci dysplazie a kolorektálního karcinomu

Nemocní s extenzivní formou UC nebo CN postihující tlusté střevo s průběhem delším než 8–10 let mají zvýšené riziko vzniku dysplazie a kolorektálního karcinomu (CRC). Pravidelné koloskopické prohlídky jsou u této rizikové populace základním nástrojem pro dispenzární program. Nemocní s UC, kteří splňují kritéria pro zařazení do dispenzárního programu, mají odlišné riziko. Je možné rozlišit skupinu pacientů s vysokým rizikem vzniku CRC. Jsou to nemocní s pozitivní rodinnou anamnézou CRC, jedinci s prokázanou primární sklerózující cholangitidou a pacienti s endoskopickým nálezem dlouhodobé aktivity zánětu nebo s následnými změnami, jako jsou striktury střeva, tubulizace lumen, nebo s mnohočetnými zánětlivými polypy. V těchto případech se doporučuje provádět dispenzární prohlídky 1x ročně. Nízkorizikovou skupinu tvoří pacienti s UC, kteří mají velmi sporadické relapsy nemoci a koloskopický nález je bez větších odchylek. V anamnéze není přítomna PSC a v rodinné anamnéze se nevyskytl CRC nebo adenom. U této skupiny nemocných je doporučováno provádět dispenzární koloskopické prohlídky 1x za 5 let. Původní program byl založen na provádění koloskopií s odběry mnohočetných biopsií

„naslepo“ po 10 cm, vždy ze 4 kvadrantů střeva. Někteří autoři doporučovali v oblasti rektosigmoidea, zatížené nejvyšším rizikem CRC, odebrat biopsie po 5 cm. Je nutné zdůraznit, že dispenzární koloskopický program se musí provádět u plně informovaného nemocného a v klidové fázi IBD. Základní premisy dispenzárního programu pro nemocné s ulcerózní kolitidou a Crohnovou nemocí vycházejí z poznatků šedesátých let minulého století. Současné možnosti endoskopické detekce premaligních změn jsou však diametrálně odlišné od možností tehdejší doby. Doporučený postup vychází z historického přesvědčení, že většina dysplastických ložisek není endoskopickým vyšetřením zjistitelná a je prokazatelná pouze histologickým vyšetřením. Proto bylo doporučeno provádění necílených (non-targeted) biopsií, a to nejméně čtyř z každého deseticentimetrového segmentu střeva. Výsledkem je odebrání 32 až 64 biopsií z každého segmentu. Vlastnosti koloskopů založených na vláknové optice v sedmdesátých letech jsou se současnou generací videoendoskopů naprosto neporovnatelné. V současné době se ukazuje, že nejefektivnějším jsou cílené biopsie („targeted

biopsy“) pouze z podezřelých ložisek na sliznici střeva, které jsou detekovány na základě panchromoendoskopie tlustého střeva, nebo lze v tomto ohledu využít i některé nové metody, jako je zobrazení pomocí NBI („narrow band imaging“) (15).

Literatura

1. Hommes D, Van Deventer SJ. Endoscopy in inflammatory bowel diseases *Gastroenterology* 2004; 126: 1561–1573.
2. Fefferman DS, Farrel RJ. Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease: Indications, Surveillance, and Use in Clinical Practice. *Clin Gastro Hepatol* 2005; 3: 11–24.
3. Chutkan RK, Wayne JD. Endoscopy in inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, ed. *Inflammatory bowel disease*. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 2000: 453–477.
4. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1670–1689.
5. Wright R, Truelove SR. Serial rectal biopsy in ulcerative colitis during the course of a controlled therapeutic trial of various diets. *Am J Dig Dis* 1966; 11: 847–857.
6. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991; 32: 174–178.
7. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 13–20.
8. Rutgeerts P, Sanborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Medicine* 2005; 353: 2462–2476.

9. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease: evolution on prednisolone – Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98: 811–818.

10. Landi B, Anh TN, Cortot A, et al. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial – The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1992; 102: 1647–1653.

11. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549.

12. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *New England Journal Medicine* 2010; 362: 1383–1395.

13. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956–963.

14. Lukáš M. Idiopatické střevní záněty a kolorektální karcinom. Nové souvislosti a další perspektivy. *Čes a slov Gastro Hepatol* 2006; 60(3): 113–118.

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

*Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty
ISCARE, a. s. Lighthouse
Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7
milan.lukas@email.cz*
