

KRONIČNA UPALNA BOLEST CRIJEVA U DJECE

MLADEN PERŠIĆ*

U grupu bolesti zajedničkog naziva kronična upalna bolest crijeva ubrajamo ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest. Incidencija i prevalencija ovih bolesti, posebice M. Crohn svakodnevno raste. Etiologija nije jasna, a najvjerojatnije se radi o imunološki posredovanoj bolesti. Na kroničnu upalnu bolest crijeva valja posumnjati u djece s učestalim stolicama koje traju duže od 6 tjedana, često udružene s bolovima u trbuhu, gubitkom na težini, zastojem u rastu ili febrilitetom nepoznate etiologije. Sumnja na bolest se postavlja na osnovi kliničke slike, fizikalnog pregleda, laboratorijskih pretraga, a dokazuje se endoskopskim, rendgenološkim i histološkim pregledom sluznice crijeva. Cilj terapije kronične upalne bolesti crijeva je indukcija remisije, sprječavanje relapsa, poboljšanje nutritivnog stanja te osiguranje normalnog rasta i razvoja djeteta. S obzirom da je etiologija nepoznata, gore navedene ciljeve postižemo različitim lijekovima, što ovisi o težini bolesti, te u slučaju komplikacija i kirurškim liječenjem.

Ključne riječi: kronična upalna bolest crijeva, djeca, dijagnostika, terapija

UVOD

Kronična upalna bolest crijeva (*chronic inflammatory bowel disease* - CIBD) je zajednički naziv za ulcerozni kolitis (*colitis ulcerosa* - CU) i Crohnovu bolest (*Morbus Crohn* - MC). One su po nekim elementima slične, dok ima i značajnih razlika zbog čega se ne zna da li se radi o dvije bolesti ili o dva kraja jedne te iste bolesti. Tome u prilog ide i 10% bolesnika u kojih se na početku sa sigurnošću ne može dokazati da li se radi o jednom ili drugom entitetu. Tada bolest nazivamo *nediferencirani kolitis*. Bolest se javlja u mlađih odraslih, ali i u bilo kojoj dječjoj dobi. Trećina svih oboljelih je mlađa od 20 godina. Početak bolesti prije desete godine života je rijedak.

Incidencija i prevalencija CIBD je u posljednjih dvadesetak godina u stalnom porastu za sve dobne skupine. Incidencija se kreće od 4,8 do 6,8/100000, a prevalencija od 17,9 do 30,7/100000 bolesnika mlađih od dva-

deset godina (1,2). Ovo se povećanje incidencije uglavnom odnosi na MC, dok je incidencija CU bez značajnijeg porasta. Posebice se ističe povećani broj bolesnika s Crohn kolitisom. Odnos Crohnove bolesti prema ulceroznom kolitisu je 4:1, a obje se bolesti nešto češće javljaju u muškog spola (3).

Genetski faktori nemaju još potpuno definiranu ulogu. U porodici u kojoj jedan roditelj ili prvi rođak ima jednu od kroničnih upalnih bolesti crijeva rizik oboljenja je 15-25%. Ako je bolest započela rano, u prvih pet godina života, mogućnost za bolest u obitelji je visokih 56%. U teških oblika ulceroznog kolitisa nalazi se povezanost s genotipom HLA klase II, odnosno DR3DQ2 haplotipom. Spominje se povezanost s genima lokaliziranih na kromozomu 6. Kod CU to su TAP A4 i AA aleli, te mucin-2-gen, dok su to u MC geni TNF alfa (4,5).

ETIOLOGIJA

Etiologija i patogeneza KUBC daleko je još od jasnog i poznatog. Ne postoji niti jedan čvrsti dokaz o *jednom* uzročniku ili mehanizmu. Raspravlja se o tri osnovne teorije:

- reakcija sluznice crijeva na stalnu crijevnu infekciju;
- oštećena sluznica crijeva i neadekvatan imunski odgovor prema antigenima u crijevu;
- poremećeni imunološki odgovor domaćina na uobičajene antigene.

Prateći povijesni razvoj razmišljanja o etiologiji CIBD uočava se da je već prvi opis bolesti ukazivao na značaj infekcije "optužujući" za nastanak bolesti *Mycobacterium paratuberculosis* (6). Uz ovu se bakteriju kao moguću uzročnicu spominju i niz drugih poput *Mycoplasma hyorhinis*, *Campylobacter sputorum*, *Mycobacterium kansasii*, organizmi slični *Pseudomonas*, zatim *Lysteria monocytogenes* ili *Serratia marcescens* i druge. U posljednje se vrijeme sve češće povezuje infekcija citomegalovirusom i virusom morbila s nastankom MC. Sve ove teorije podupiru neki klinički i eksperimentalni radovi, ali je u potpunosti ne potvrđuju (7). U novije se vrijeme sve veći značaj pridaje imunološkim procesima koji se odvijaju u ovih bolesnika, a koji su u rezultatima kliničkih ispitivanja dokazani na životinjama i u nekih pretraga u čovjeka (7-10). Osnovno je pitanje da li je CIBD manifestacija primarno poremećenog imuniteta, ili su imunološke

* Klinički bolnički centar Rijeka
Klinika za dječje bolesti "Kantrida"

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. Mladen Peršić
Klinički bolnički centar Rijeka
Klinika za dječje bolesti "Kantrida"
51000 Rijeka, Istarska 43

promjene sekundarne na primarno upalno promijenjenu sluznicu infektivnog uzroka. Dakle, u svakoj od ovih teorija, bez obzira da li se radi o patogenoj ili uobičajenoj crijevnoj bakteriji ista stimulira lokalni (sluznički) i sistemni imunološki sustav na stalnu imunološku aktivnost. Postoji niz poznatih, vjerojatno i više nepoznatih, imunoregulatornih mehanizama u bolesnika s CIBD poput odnosa proinflammatoryh i imunosupresorskih citokina (Slika 1.), selektivnih aktivacija raznih podgrupa T pomoćničkih stanica ili poremećaja u prikazivanju epitelnih antigena. Kada se aktiviraju, početnom upalnom reakcijom, makrofagi i T limfociti izlučuju citokine koji aktiviraju druge tipove stanica upale i dovode do oštećenja tkiva, odnosno sluznice probavnog trakta (4,7,8,10-12).

"Dokazi" imunološkog udjela u etiologiji i patogenezi CIBD jesu:

- histopatološke lezije pokazuju snažnu infiltraciju sluznice upalnim stanicama tipa plazma stanice, T limfocita, makrofaga i neutrofila, a u MC i nastanak tipičnih granuloma;
- povezanost s ekstraintestinalnim imunološkim fenomenima poput artritisa, uveitisa ili eritema nodosum, odnosno uz autoimune bolesti poput autoimunog hepatitisa, primarnog sklerozirajućeg kolangitisa ili piodermije gangrenosum;

- hipergamaglobulinemija i stvaranje autoantitijela karakteristika su u većine ovih bolesnika;

- imunosupresivna je terapija, u nedostatku "etiološke", jedina efikasna.

Uloga nasljeđa u etiologiji ovih bolesti spomenuta je ranije, a psihogena i uloga prehrane danas nema značaj koji su im ranije pridavali u smislu etiologije bolesti, ali bi mogli imati određenu ulogu u nastanku recidiva bolesti.

KLINIČKA SLIKA

Činjenica da se kronična upalna bolest crijeva sve češće dijagnosticira u dječjoj dobi je posljedica, kako realnog povećanja incidencije te bolesti u djece, tako i sve bolje edukacija glede simptomatologije ovih bolesti koja, posebice u Crohnovoj bolesti, može biti izrazito nespecifična. Klinička slika ovisi o mjestu i proširenosti upalnih promjena, prisustvu ekstraintestinalnih simptoma ili mogućih komplikacija. Bolest ovisi i o dobi djeteta, te promjenama vezanim uz rast i razvoj (13).

Općenito možemo simptome podijeliti u tri grupe: vezane uz probavni trakt; ekstraintestinalni simptomi te opći simptomi. U slučajevima tipične kliničke slike jasno, već na osnovi anamnestičkih podataka, možemo raz-

Tablica 1.
Simptomi Crohnove bolesti

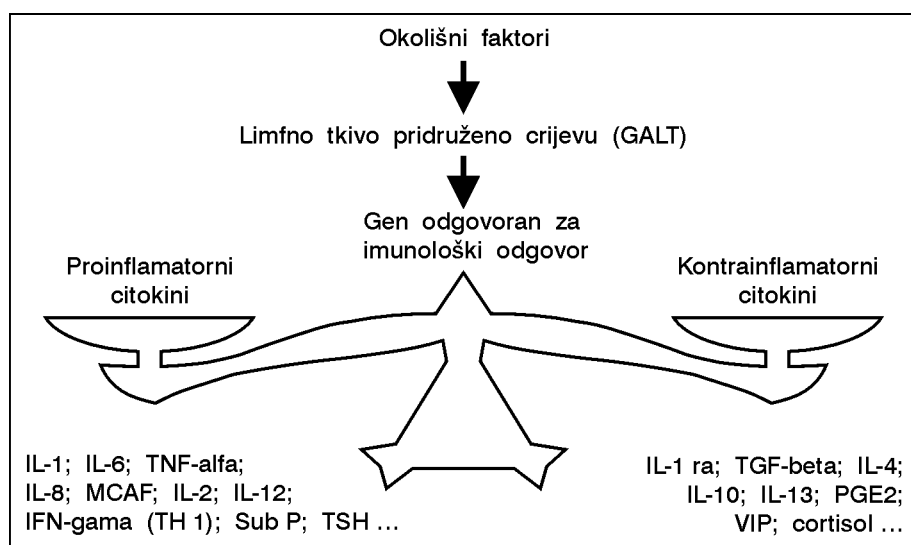
Table 1
Crohn disease symptoms

Na Morbus Crohn treba pomisliti ako imamo:
abdominalne bolove, proljev, temperaturu i gubitak na težini
neobjašnjivi zastoj u rastu i razvoju
perinealne (posebice perianalne) upale
neobjašnjivu anemiju, artritis ili eritema nodosum

likovati ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest (14). Kod ulceroznog kolitisa dominantni simptomi su od strane probavnog trakta, a kao posljedica karakterističnih promjena u sluznici crijeva koje se šire od distalno prema proksimalno, a patofiziološke promjene zahvaćaju površinu sluznice. Iz tog razloga osnovni simptom jesu učestale, kašaste do proljevaste stolice s primjesom sluzi i/ili krvi praćene bolovima u donjem dijelu trbuha neposredno prije defekacije. Opći su simptomi manje zastupljeni. Za razliku od UC u bolesnika s MC nerijetko dominiraju opći simptomi u smislu blaže do značajnije povišenje temperature, mršavljenje, inapetencija, zaostatak u rastu te nespecifični abdominalni bolovi koji su nerijetko osnovni razlog dolaska k liječniku (2,12,13,15,16). Perianalne promjene nisu rijetkost (Tablica 1.).

Komplikacije mogu biti primarna prezentacija bolesti, a svakako dominiraju kliničkom slikom u bolesnika s ranije dijagnosticiranom bolesti. Kod ulceroznog kolitisa najčešće se spominju: krvarenja različitog intenziteta, striktura crijeva, perforacija crijeva s peritonitisom i stanjem toksičnog megakolona ili fulminantnog kolitisa koji može biti i fatalan. Malnutricija i zaostajanje u rastu i razvoju, pijelonefritis i urolitijaza, te psihičke smetnje češće se javljaju u mlađeg djeteta, te u teških oblika bolesti (17). Maligna alteracija predstavlja najtežu komplikaciju s visokim rizikom koji raste ako se bolest javlja ranije i ako je težeg oblika s čestim recidivima.

U bolesnika s Morbus Crohn, u kojih bolest može zahvatiti bilo koji dio probavnog trakta, a patofiziološki proces zahvaća stjenku u njezinoj dubini



Slika 1.
Imunološki posredovana patogeneza kronične upalne bolesti crijeva

Figure 1
Immune pathogenesis of inflammatory bowel disease

Tablica 2.
Komplikacije Morbus Crohn

Table 2
Crohn disease complications

Intestinalne	
adhezije, stenoze, fistule, abscesi	pseudopolipoza
hemoragija - hematemeza, melena	Ca kolona
toksični megakolon, perforacija	
Ekstraintestinalne	
nutritivni deficit zaostatak u rastu, razvoju i seksualnoj maturaciji, hipoalbuminemija, hiposideremija, hipocinkemija	15-30%
urinarne infekcije, nefrolitijaza, hidroureter, hidronefroza, nefritis	rijetko
očne promjene episcleritis, iritis, uveitis	4%
više oblika artritisa periferni sinovitis, destruktivni monartikularni artritis, ankilozirajući spondilitis, hipertrofična osteoartropatija	5-25%
promjene na koži eritema nodosum, piodermija gangrenosum, afte	3-10%
promjene na jetri primarni sklerozirajući kolangitis, kronični aktivni hepatitis, ciroza jetre	6-7%
tromboflebitis, kolelitijaza	rijetko

dica su metaboličkih i upalnih reakcija, a najčešće se javljaju oksalatni kamenici (2,12,14,16). Povezanost jetrenih bolesti i kronične upalne bolesti crijeva javlja se u 2-5% u vidu primarnog sklerozirajućeg kolangitisa, perikolangitisa, kroničnog autoimunog hepatitisa, ciroze jetre, masne infiltracije jetre, granulomatoznog hepatitisa ili kolelitijaze (19-21) (Tablica 2.).

Na kraju, glede kliničke slike, možemo zaključiti da je šarolikost kliničke slike, posebice u bolesnika s Morbus Crohn, izuzetno velika. Uz to ekstraintestinalne manifestacije mogu prethoditi i više mjeseci simptomima probavnog trakta, što je sve razlogom relativno kasno postavljenih dijagnoza bolesti. Međutim, ako mislimo da se ove bolesti mogu i da se javljaju u djece, tada ćemo ranije pomisliti i dijagnosticirati ove bolesti. Osnovne razlike između ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti prikazane su na Tablici 3.

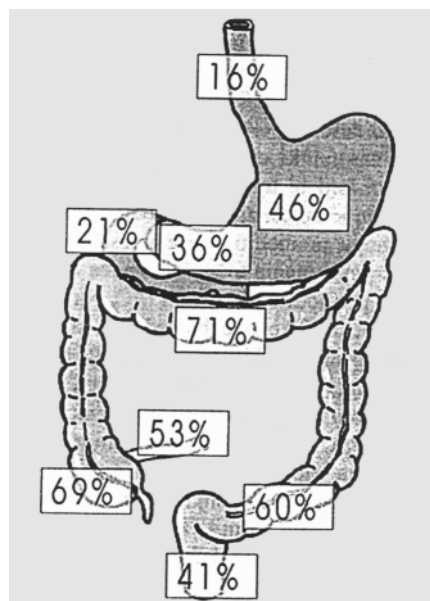
česte su komplikacije: fistule (enteroenterične, enterovezikalne, enterovaginalne, enterokutane), striktore crijeva do stenoze i opstrukcije sa znacima ileusa, apscesi a mogu se javiti, iako rjeđe nego u bolesnika s ulceroznim kolitisom, krvarenje, perforacija, toksični megakolon te maligna alteracija. S obzirom na zahvaćenost probavne cijevi ovisit će i klinička slika na osnovi koje možemo podijeliti bolesnike s Crohnovom bolesti u tri grupe (18). To su: bolesnici u kojih je upalno promijenjeno tanko crijevo, oni s upalnim promjenama debelog crijeva i grupa bolesnika u kojih dominiraju ekstraintestinalni simptomi i zaostatak u rastu i razvoju.

Česte su ekstraintestinalne komplikacije ili su to možda manifestacije poput: artritisa velikih zglobova ili kuka koje se javljaju u oko 25% bolesnika. Promjene na koži u vidu eritema nodosum, piodermije gangrenosum, eritema multiforme ili ekcemi, te aftozne promjene na sluznici usne šupljine prisutne u oko 5-10% pedijatrijskih bolesnika. Najčešće promjene na očima jesu konjuktivitis, uveitis, episkleritis i skleritis. Promjene na urotraktu poslje-

Tablica 3.
Osnovne razlike između ulceroznog kolitisa i Morbus Crohn

Table 3
Comparison of Crohn disease and ulcerative colitis

	Ulcerozni kolitis	Morbus Crohn
Incidencija u djece do 20 god.	2-3 / 100.000	3-4 / 100.000
Početak u djetinjstvu	15-20%	20-30%
Klinička slika		
proljevi	često	rijetko
rektalno krvarenje	više od 90%	50%
gubitak na težini	65%	85%
poremećaj rasta	10%	35%
bolovi u trbuhu	kod defekacije	nakon obroka
anoreksija	rijetko	često
Lokalizacija upalnih promjena	rektum 100% lijevi kolon 50-60% pankolitis 10%	ileum+kolon 50-70% samo kolon 10-20% tanko crijevo 10-15% gastroduodenum do 5%
Endoskopski nalazi	kontinuirana upala, eritem, edem, osjetljivost sluznice, ulceracije, Backwash ileitis	segmentalna upala aftozne ili linearne ulceracije na normalnoj sluznici rektalne fisure
Rendgenski nalazi		
stijenka crijeva	nije zadebljana	zadebljana
upala i fibroza	sluznica i submukoza	cijela debljina stijenke
rane lezije	edem, nekroza	afte
Histološki nalaz	manjak sluzi absces kripti kontinuirana bolest	epiteloidni granulomi perikriptitis diskontinuirane lezije
Komplikacije		
	perforacija, toksični megakolon	opstrukcija fistule, apscesi perianalna bolest
rizik za karcinom	jako povišen	malo povišen



Slika 2.
Zahvaćenost probavne cijevi s MC

Figure 2
Digestive tract localisation of Crohn disease

MC. Anamnestički podaci o sličnim oboljenjima u obitelji, bilo u vidu epidemiološke anamneze za isključenje infektivnog proljeva ili u vidu porodične anamneze s obzirom da su bolesti CIBD češće u porodici oboljelih nego u kontrolnih skupina, biti će nam dodatni podatak koji će nas uputiti k pravoj dijagnozi.

Anamnestički podaci koji bi upućivali na MC mogu biti vrlo različiti ovisno o tome koji dio probavnog trakta je bolest zahvatila, odnosno da li postoje ekstraintestinalne manifestacije bolesti koje i više mjeseci mogu prethoditi simptomima gastrointestinalnog trakta. To je razlogom da je kasnije postavljanje točne dijagnoze često i "opravdano". Diferencijalno dijagnostički to može biti: anorexia nervosa, depresija, sindrom iritabilnog crijeva, psihijatrijski (funkcionalni) poremećaji crijeva, amenoreja, hipogonadizam, deficit hormona rasta, hipotireoza, sistemni lupus eritematosus, juvenilni

reumatoidni artritis, reumatska groznica, akutni appendicitis, groznica nepoznatog porijekla, bruceloza, tuberkuloza, leukemija, limfom, hemeroidi... Ove "pogrešne" dijagnoze ukazuju na vrlo široku paletu diferencijalne dijagnoze MC (22-24).

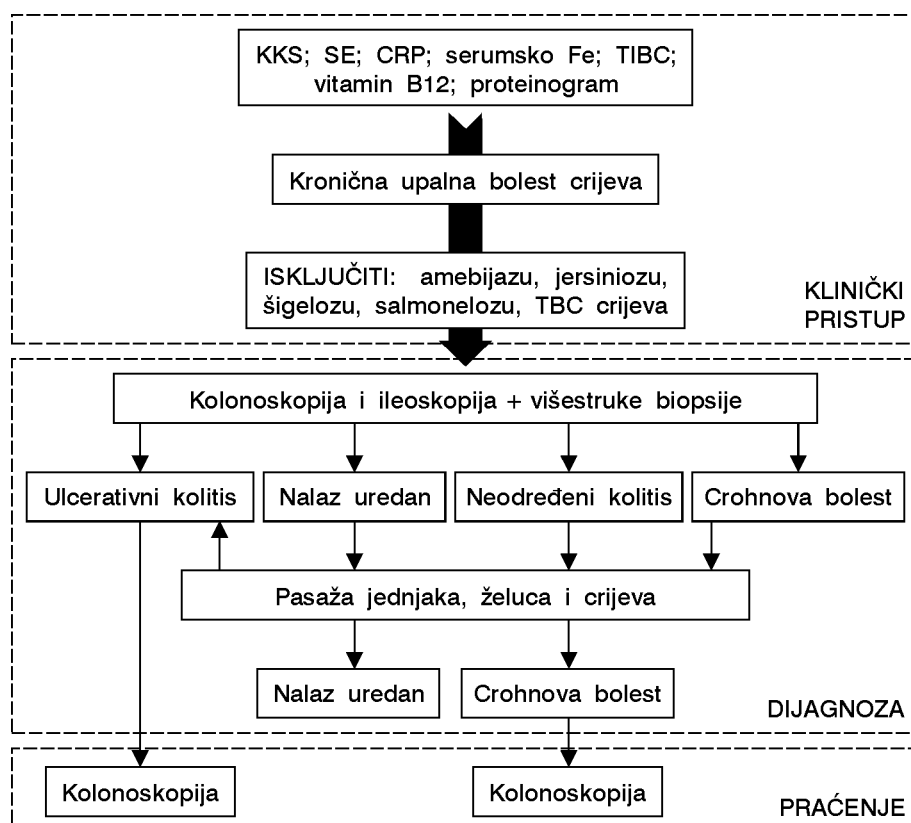
U algoritmu medicinskog razmišljanja nakon anamneze mora se učiniti detaljan *pregled bolesnika* koji između ostalih ne smije zaobići rektalni pregled jer će nam bilo koji patološki nalaz rektalne i analne regije biti od značaja za postavljanje dijagnoze CIBD.

Laboratorijske pretrage za postavljanje sumnje na CIBD su jednostavne i prilagođene praktički svakom laboratoriju. Osim pretraga stolice na Salmonellu, Shigellu, Campylobacter jejuni i Yersiniju enterocoliticu te provokaciju na amebe dovoljno je učiniti kompletnu krvnu sliku (ukazat će nam na moguću anemiju, odnosno nalazi diferencijalne krvne slike na alergiju ili parazitozu), sedimentaciju krvi koja je

DIJAGNOZA KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Razmišljanja da su određene bolesti "privilegija" određene životne dobi razlogom je i dužih odgoda postavljanja adekvatne dijagnoze. Ovo se posebice odnosi na bolesti probavnog trakta poput kronične upalne bolesti crijeva koju nalazimo sve češće u mlađoj životnoj dobi. Upravo je to razlogom da se u dječjoj dobi, pa čak i u dobi adolescenta, dijagnoza CIBD, posebice Crohnove bolesti, postavlja sa neoprostivim zakašnjenjem. Međutim, ako pomislimo na ove bolesti dijagnostički je algoritam relativno jednostavan.

Glede ulceroznog kolitisa anamnestički će podaci biti često dovoljni da nas upute u moguću dijagnozu. Najčešće su to tenezmi, krvavo sluzave stolice, eventualno febrilitet te gubitak na težini koji će nam ukazati na moguću diferencijalnu dijagnozu poput akutnog enterokolitisa uzrokovanog Sallmonelom, Shigelloom, Yersiniom enterocoliticom, Campylobacterom jejuni ili amebijazom, a njihovim će isključenjem na prvo mjesto u daljnjoj diferencijalnoj dijagnozi biti UC ili



Slika 3.
Algoritam pretraga u bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva

Figure 3
Algorithm of disgnostic search for patient with chronic inflammatory bowel disease

u bolesnika s CIBD uglavnom povišena. Aktivnost bolesti veoma dobro korelira sa povišenjem C reaktivnog proteina u serumu koji predstavlja praktički siguran, jasan ne i tipičan, nalaz u akutnim fazama bolesti (25). Broj trombocita (trombocitoza je česta u ovih bolesnika) te proteinogram (hipoalbuminemija i eventualno povišenje alfa 2 i gama frakcije globulina) zaokružiti će osnovnu laboratorijsku potrebu za postavljanje opravdane sumnje na CIBD, odnosno potrebu za dodatnim pretragama kojima će se ova dijagnoza i potvrditi (2,9,13,23). Bolesnici s ulceroznim proktitisom najčešće imaju uredne laboratorijske pretrage. S obzirom na relativno tipičan anamnestički i klinički nalaz u ovih bolesnika uredni laboratorijski nalazi nisu "kontraindikacija" za daljnju obradu u smislu CIBD.

Kada imamo na ovaj način postavljenu sumnju na CIBD potrebno je učiniti *endoskopsku pretragu probavnog trakta* tijekom koje se trebaju učiniti *multiple biopsije za histološke pretrage* i ocjenu aktivnosti - težine bolesti (26). Kod sumnje na UC dovoljno je učiniti kolonoskopiju kojom se određuje stupanj zahvaćenosti debelog crijeva upalnim procesom, kao i njegovu težinu (endoskopska i histološka procjena). Kod MC potrebno je učiniti i gornju endoskopiju s obzirom da je simptomatologija bolesti koja zahvaća proksimalne dijelove probavnog trakta često "neprimjetna", ali je za daljnju prognozu i terapiju poznavanje zahvaćenosti probavne cijevi upalnim procesom od velike važnosti (27) (Slika 2.).

U situacijama kada nije moguće učiniti potpunu kolonoskopiju i/ili postoji potreba da se ispita dio crijeva koji je nedostupan endoskopiji potrebno je učiniti irigografiju odnosno rendgensku pasazu crijeva ili enterokliznu (28,29).

Na Slici 3. prikazan je hodogram pretraga u bolesnika s CIBD (24). Algoritam pretraga prikazan na toj slici dostatan je da se posumnja i postavi dijagnoza CIBD. Međutim, dobro bi bilo ocijeniti nutritivni status bolesnika pa je potrebno odrediti nivo mikroelemenata u serumu (Fe, Zn, Ca, Mg), vitamina (folna kiselina, vit B12), kao i niza drugih pretraga koje često nisu dostupne standardnim laboratorijima.

Postoje i druge pretrage koje koristimo u dijagnostici i praćenju bolesnika s CIBD.

Ultrazvuk abdomena

Ultrazvučne pretrage abdominalnih organa, od sve su većeg značaja zbog svoje neinvazivnosti i mogućnosti čestih kontrola. Iako su šuplji organi, poput crijeva, donedavno smatrani nepristupačni adekvatnoj sonografskoj pretrazi, novija istraživanja to negiraju. Endosonografija je danas priznata metoda, posebice debelog crijeva. U bolesnika s bolestima debelog crijeva može se koristiti u dijagnostici, praćenju striktura te pojave maligne alteracije. Pretraga se može raditi tako da se bolesnik pripremi kao za rendgenološku pretragu debelog crijeva, analno se uvede kateter kroz koji se daje tekućina, a transabdominalno se promatra stijenka pojedinih segmenata crijeva (hidrokolonosonografija). Iznenadjujući su nalazi transabdominalnog ultrazvuka u djece s CIBD bez da su ranije "pripremani" kao za hidrokolonosonografiju. U usporedbi s nalazom kolonoskopije uočena je senzitivnost od 88%, a specifičnost od nevjerojatnih 93% (30). To daje nadu da će daljnjim usavršavanjem ove neinvazivne metode praćenje ovih bolesnika biti manje "bolno i opasno".

Scintigram crijeva

Nakon davanja autoloških leukocita označenih technetium-99m hexamethyl-propyleneamine-oxime uočava se scintigrafskim skeniranjem njihovo odlaganje u upalno promijenjenoj sluznici crijeva (31). Ova je pretraga od osobite važnosti kada je endoskopska i/ili rendgenološka pretraga probavnog trakta kontraindicirana što je nerijetko slučaj u prvom stadiju bolesti ili kada se bolest prezentira kliničkom slikom toksičnog megakolona. Značajna je korelacija težine kliničke slike i radioizotopnog nalaza. Dijagnostika komplikacija u vidu striktura, fistula ili prestenotičnih dilatacija manje je specifičan od endoskopske ili rendgenske pretrage (31).

Kompjuterizirana tomografija abdomena

Sa željom da se što bolje prikažu morfološke karakteristike stijenke probavne cijevi, posebice onog dijela koji je endoskopski "neuhvatljiv" - područje tankog crijeva, učinjeno je više studija kompjuterizirane tomografije abdomena u bolesnika s CIBD. Na osnovi ovih studija ova se pretraga pokazala kao dobra metoda u prikazivanju zadebljanja i izgleda stijenke probavnog trakta, kao i ektramuralnih promjena. Priprema bolesnika za ovu pretragu identična je kao u rendgenske pretrage probavnog trakta. Jedan sat prije pretrage daje se kontrastno sredstvo na usta (barijeva kaša ili 3% jedno kontrastno sredstvo), a neposredno prije pregleda 3% Gastrografin rektalno. Crijevna se peristaltika smiruje davanjem Glukagona parenteralno (32).

Tipične promjene stijenke crijeva kod CT-a za Crohnovu bolest jeste homogena gustoća stijenke i nepravilnost vanjskih obrisa. U ranoj fazi bolesti zadebljanje stijenke je manje od 5 mm što predstavlja nespecifičan nalaz u odnosu na UC. U srednje teškoj formi bolesti nalazi se zadebljanje stijenke za više od 5 mm, pojačana parakolična vaskularizacija, suženje lumena, a u slučaju komplikacija mogu se prikazati apscesi ili fistule. U kasnijoj fazi tipični su nalazi nepravilnih vanjskih kontura, jako zadebljanje stijenke, pojava pseudopolipa i/ili stenoza.

Za ulcerozni kolitis karakteristični nalaz stijenke crijeva prikazane CT-om abdomena jeste raslojavanje stijenke sa submukoznim odlaganjem masti i nepravilnost sluznice uz istovremenu glatku vanjsku konturu. U početnoj fazi nema osobitosti kojom bi UC mogli diferencirati od MC. U srednje teškoj bolesti, odnosno u akutnoj fazi, nalazi se zadebljanje stijenke za više od 5 mm, pojačana parakolična vaskularizacija, raslojavanje stijenke s nepravilnom konturom sluznice. U kroničnoj fazi uz jače zadebljanje sluznice, nehomogenu stijenku s nepravilnim konturama sluznice i hipervaskularizacijom nalazimo i segmentalne stenoze crijeva (32).

Na osnovi toga može se reći da CT abdomena daje dodatne dragocjene

informacije u dijagnostici CIBD, posebice u slučajevima upalnih promjena tankog crijeva.

INDEKSI AKTIVNOSTI BOLESTI U DJECE S KRONIČNOM UPALNOM BOLESTI CRIJEVA

Na osnovi kliničkih i laboratorijskih parametara pokušava se utemeljiti što objektivnija analiza aktivnosti kronične upalne bolesti, posebice važno u Crohnovoj bolesti. Postoji niz pokušaja što jednostavnijim laboratorijskim testovima i kliničkim nalazima ocijeniti aktivnost bolesti, kako u odraslih bolesnika tako i u djece.

Prve pokušaje ocijene aktivnosti MC bilježimo još 1976. godine. Od tada opisano je niz načina i mjerenja ove aktivnosti da bi 1990. godine grupa pedijatrijskih gastroenterologa iz SAD predložila veoma jednostavan i u svim prilikama izvediv pedijatrijski indeks aktivnosti Crohnove bolesti (PCDAI - "pediatric Crohn disease activity index") (33). On uključuje:

- subjektivne podatke bolesnika o jačini bolova u trbuhu, opće stanje, broj i izgled stolica;
- postojanje ekstraintestinalnih simptoma bolesti prilikom fizikalnog pregleda (febrilitet, artritis, kožne promjene ili promjene na očima);
- tjelesnu težinu i visinu kao i njihovu dinamiku promjene;
- biokemijske i hematološke pretrage (sedimentacija eritrocita, hematokrit i albumini seruma).

Postoje i drugi testovi poput onog njemačko-švicarskih autora koji pojednostavljaju zbroj bodova na osnovi samo dva klinička parametra (apetit i broj stolica tjedno) i četiri laboratorijska testa (sedimentacija eritrocita, nivo željeza i alfa2 globulina u serumu i postotak štapićastih leukocita).

Interesantna je i "čisto" klinička procjena aktivnosti bolesti:

- *Inaktivna bolest (remisija)*
bez simptoma, normalna fizička aktivnost, uredan rast i razvoj, bez terapije;

- *Srednje razvijena bolest*
povremeno bolovi u trbuhu ili poremećaj stolice, blaži zastoj u rastu, bez školskih izostanaka;

- *Teži stadij bolesti*
česti proljevi i bolovi u trbuhu ili aktivne ekstraintestinalne manifestacije (koža, oči, zglobovi...), često steroid ovisni, usporan rast i razvoj, česti izostanci iz škole;

- *Teška bolest*
zahtijeva bolničko liječenje, puna doza kortikosteroida, intravenozna terapija ili operativni zahvat.

Cilj je ovih testova da na jednostavan način, pristupačan što širem krugu liječnika, grupira bolesnike po težini bolesti čime se može predvidjeti prognoza, kao i odrediti adekvatnu terapiju.

TERAPIJA KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Cilj terapije kronične upalne bolesti crijeva je indukcija remisije, sprečavanje relapsa, poboljšanje nutritivskog manjka te osiguranje normalnog rasta i razvoja djeteta. S obzirom da etiološka terapije ne postoji gore zadane ciljeve postizemo različitim lijekovima i kombinacijom raznih načina liječenja. Vrsta terapije ovisi o težini bolesti, a postoje i razlike u terapiji Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa s obzirom na njihove specifičnosti (2,11,12,17).

Medikamentozna terapija

U medikamentoznoj terapiji kronične upalne bolesti crijeva koristimo više vrsta lijekova. To su: aminosalicilati, kortikosteroidi, imunosupresivi te čitava grupa drugih lijekova čiji se učinak na tijek bolesti ne poznaje dovoljno. Ovdje treba spomenuti i lijekove koji služe kao supstitucijska terapija: vitamini, minerali, odnosno posebna vrsta prehrane koja i sama za sebe može biti terapijski izbor u liječenju osnovne bolesti (34,35).

Aminosalicilati su najčešće upotrebljavani lijekovi u bolesnika s CIBD, posebice ako je zahvaćen distalni segment probavne cijevi. Ove lijekove možemo davati na usta ili u

vidu klizmi. Najpoznatiji je predstavnik ove grupe *Sulfalazin* - kombinacija sulfapyridina i 5 aminosalicilne kiseline (5-ASA) koji su vezani dušikovom vezom. Osnovna im je karakteristika da se 25-30% apsorbiraju u gornjem dijelu probavnog trakta. Veći se dio izlučuje preko žuči u debelo crijevo gdje se pod utjecajem bakterijskih enzima reducira dušikova veza te se oslobađaju aktivne forme sulfapyridina i 5-ASA. Zbog toga se ovaj lijek najčešće upotrebljava i ima najbolje djelovanje u bolesnika s ulceroznim kolitisom i s Crohnovom bolesti koja je lokalizirana u distalnom dijelu debelog crijeva.

Postoje i slobodne forme 5-ASA (*Mesalamin* u SAD i *Mesalazine* u Europi). Da bi dospjeli do željenog mjesta djelovanja, odnosno da se ne aktiviraju prerano obavijeni su posebnim ovojnicama.

Mesalamin obavijen ethylcellulosnim granulama naziva se *Pentasa*. Aktivna se forma oslobađa ovisno o vremenu od kad se uzme lijek, a manje o vrijednostima pH. Stoga je njegovo djelovanje moguće već u duodenumu, ali i u drugim dijelovima probavnog trakta. *Mesalamin* obavijen ovojnicom koja sadrži Eudragit-S naziva se *Asacol*. Oslobađa se kod pH većeg od 7 s djelovanjem u području terminalnog ileuma i kolona. Obavijenost s Eudragit-L formom naziva se *Claversal*, *Mesasal* ili *Salofalk*. Oni se oslobađaju kad je pH veći od 6, te je njihovo djelovanje najizraženije u području srednjeg dijela jejunuma, u ileumu i kolonu.

Olsalazine (tvornički naziv *Dipentum*) je generički naziv za spoj dvaju molekula 5-ASA vezan dušikovim spojem koji se raspada djelovanjem bakterijskih enzima te mu je maksimalno djelovanje u kolonu.

Balsalazide (tvornički naziv *Colazide*) je generički naziv za 5-ASA vezan dušikovim spojem s 4-aminobenzoil-beta alanin koji se također djelovanjem bakterijskih enzima oslobađa u debelom crijevu.

Precizni mehanizam djelovanja ovih lijekova nije jasan. Pretpostavlja se da djeluje na niz elemenata vezanih uz modifikaciju upalnih reakcija. Oni stimuliraju produkciju PGE2 koji je

citoprotektivni prostaglandin ili djeluje kao "čistač" metabolita reaktivne oksigencije koje produciraju monociti i neutrofili i njima oštećuju crijevne stanice.

Aminosalicilati imaju nuspojave u obliku čestih probavnih smetnji s mučninom i povraćanjem, kožni osip, glavobolje. Rjeđe su komplikacije anemija, trombocitopenija i oštećenje jetre. Tijekom terapije sulfasalazinom neophodno je davanje folne kiseline.

Kortikosteroidi - njihovo je antiupalno djelovanje u nizu bolesti već dobro proučeno, kao i komplikacije

Tablica 4.
Nutritivni poremećaji u oboljelih od kronične upalne bolesti crijeva

Table 4
Nutritional abnormalities in patients with chronic inflammatory bowel disease

Proteinsko-kalorijska malnutricija (3/4 bolesnika je pothranjeno 50% je ispod 3 centile kod postavljanja dg.)
Smanjeno energetske unosi
anoreksija
postprandijalni bolovi
nedostatak cinka
mučnine
Smanjena apsorpcija hranjivih tvari
oštećenje površine i/ili dužine crijeva
ubrzani motilitet crijeva
bakterijska kolonizacija crijeva
Povećani gubitak hranjivih tvari
eksudacija krvi i proteina kroz oštećenu sluznicu
poremećena enterohepatična cirkulacija žučnih soli
kortikosteroidno djelovanje
Povećane kalorijske potrebe
upala
povišena temperatura
terapija steroidima
Specifični nutritivni deficiti (Fe, Zn, Mg, Ca, Na, B12, folna kiselina)
Usporenje rasta i seksualne maturacije
endokrini uzroci
kortikosteroidna terapija
pothranjenost
nedostatak cinka

koje se javljaju njihovim dužim davanjem. Glede terapije kronične upalne bolesti crijeva treba naglasiti da se ovi lijekovi mogu dati peroralno, u vidu klizmi ili parenteralno u teških formi bolesti.

Imunosupresivna terapija kronične upalne bolesti crijeva u djece još nema svoje pravo mjesto. Razlog su potencijalne komplikacije ovih lijekova.

Azathioprin i **6-merkaptopurin** i imaju pozitivnu ulogu u bolesnika koji ne reagiraju na uobičajene doze kortikosteroida, odnosno u onih kod kojih s prestankom uzimanja dolazi do recidiva bolesti. U dvije trećine tih bolesnika uočilo se smirivanje simptoma bolesti uz istovremeno smanjivanje doze kortikosteroida. Početna terapija ovim lijekovima nije preporučljiva jer se njihovo djelovanje očekuje tek 4-12 tjedana od početka terapije. Preporučene doze ovih lijekova jesu za 6 merkaptopurin 1,0-1,5 mg/kg/dan, a za azathioprin 1,5-2,0 mg/kg/dan. Ovi lijekovi imaju i niz mogućih komplikacija poput neutropenije, trombocitopenije, anemije dok su akutni pankreatitisi hepatalna disfunkcija teže ali i rjeđe komplikacije.

Methotrexat i **cyclosporin** u terapiji kronične upalne bolesti u djece nije ispitivani u dovoljnog broja bolesnika da bi im se dalo adekvatno mjesto u terapiji CIBD.

Drugi lijekovi u medikamentoznoj terapiji CIBD

Cromoglycate. Mogućnost da antigeni u području crijeva ulazeći u sluznicu uzrokuju lokalni tip upalne reakcije u vidu kolitisa uputila je na pokušaj liječenja kronične upalne bolesti crijeva kromoglikatom. On se ne resorbira iz crijeva, a na sluznici dovodi do redukcije oslobađanja histamina što smanjuje upalne reakcije. Ova teoretska postavka nije se u praksi dokazala. Međutim, rektalno davanje u vidu klizmi pokazalo je iste rezultate kao i davanje rektalnih klizmi kortikosteroida. Zaključak je da ovaj tip terapije ne treba odbaciti, posebice u slučajevima koji ne pokazuju poboljšanje na druge terapijske sheme.

Intravenska terapija *visokim dozama imunoglobulina*. Mali je broj radova koja obrađuje ovu terapijsku mogućnost. Njihovi rezultati ukazuju da ova terapija može pomoći u bolesnika s kortikosteroidnom ovisnosti, ali kao zasebna ili terapija prve linije sigurno ne pokazuje dovoljno sigurne rezultate.

U novije se vrijeme spominje niz lijekova čija je uloga nedovoljno poznata, neki su lijekovi još u eksperimentalnoj fazi ispitivanja, što, međutim, daje nadu da će se pronaći lijek koji će dovesti do bržeg oporavka ovih bolesnika, a sa što manje izraženim nuspojavama. U tu grupu spadaju: lidocain, hidroksiklorokin, interferon, protutijela na tumor nekrotizirajući faktor, monoklonska protutijela na CD4 stanice, IL-10, "FK 506", "CGP 47969", "K-27" i niz drugih. Opis mogućih djelovanja ovih lijekova prelazi okvire ovog rada (34-39).

Dijetalna terapija

Nutritivni poremećaji u djece s kroničnom upalnom bolesti crijeva javljaju se veoma često. Oni se mogu prezentirati u vidu proteinsko-kalorijske malnutricije, specifične nutritivne manjkavosti te usporenjem rasta i razvoja (Tablica 4).

Ovi se poremećaji mogu korigirati adekvatnom terapijom osnovne bolesti, dijetalnom prehranom specifičnom za upalu debelog crijeva, suspiticijskom terapijom (manjkavost vitamina i minerala), i posebnom visokokalorijskom dijetalnom prehranom (12,40).

Dijetalna terapija može biti provedena na više načina:

- parenteralna prehrana;
- elementarna prehrana;
- enteralna prehrana polimeričkim pripravcima;
- standardna oralna prehrana i supstitucijska terapija.

Parenteralna prehrana. Potpuna se parenteralna prehrana u terapiji kronične upalne bolesti crijeva u djece i u odraslih upotrebljava već duže vrijeme. Njome se postiže remisija u oko 80% bolesnika. Po njenom prestanku u roku od tri mjeseca javlja se recidiv u 20-

80% ovih bolesnika. Potpuna parenteralna prehrana ima i niz komplikacija te se kao inicijalna terapija rijetko upotrebljava. Indikacija su izuzetno teške forme bolesti u kojih je onemogućena peroralna prehrana.

Elementarna prehrana. Ovaj tip prehrane predstavlja značajnu novost u terapiji kronične upalne bolesti crijeva, posebice Crohnove bolesti. Sadrži sve hranjive sastojke u jednostavnom obliku dostupne izravnoj apsorpciji iz lumena crijeva bez potrebe prethodne razgradnje. Danas se sve češće ukazuje da elementarna prehrana bez upotrebe lijekova može dovesti do remisije bolesti. Elementarna se prehrana smatra jednako učinkovita kao i kortikosteroidna terapija, a remisije su dugotrajnije nego one postignute drugim lijekovima. Posebice se naglašava uloga elementarne prehrane u početnoj terapiji Crohnove bolesti gdje je postignuta remisija u više od 80% ovih bolesnika, a dodatni pozitivni efekt uočava se u pospješivanju rasta i razvoja ove djece. Važno je naglasiti da se efekt liječenja uočava neovisno o mjestu, odnosno o veličini zahvaćenosti probavne cijevi upalnim procesom.

Osim kao početna i jedina terapija, elementarna se prehrana koristi i u slučajevima kad je neophodna rehabilitacija rasta i razvoja. U tih se bolesnika može provoditi s veoma dobrim uspjehom intermitentno davanje elementarne prehrane. Provodi se noćnim davanjem putem nazogastrične sonde, tijekom mjesec dana svaki četvrti mjesec. Postižu se veoma dobri rezultati u poboljšanju rasta i razvoja, u smanjenju indeksa aktivnosti bolesti i smanjenje davanja kortikosteroida.

Način djelovanja elementarne prehrane u smislu smirivanja upalnog procesa nije u potpunosti jasan. Ne sadrži proteine i nema alergene osobine, a djeluje i kao medicinski *bypass* jer se gotovo sva hrana apsorbira u proksimalnom dijelu tankog crijeva. Pretpostavlja se da otklanja nutritivne antigene, mijenja crijevnu floru, "odmara" crijevo, ima pozitivni učinak prehranebene rehabilitacije. Negativnost ovog načina liječenja kronične upalne bolesti crijeva je često neugodan organoleptički karakter ove prehrane, a provođenje nazogastričnom sondom može ima-

ti subjektivnih i objektivnih teškoća. Dugoročni učinak elementarne prehrane na tijek bolesti je nepoznat.

Enteralna prehrana polimeričkim preparatima. U odnosu na elementarnu prehranu učinak enteralne prehrane polimeričkim preparatima u postizanju remisije mnogo je slabiji. Međutim, ove su tekuće formule vrlo učinkovite za poboljšanje nutritivnog statusa i ubrzanje rasta. Ona se može provoditi peroralnim putem ili putem nazogastrične sonde tijekom noći. Postiže se veoma dobar učinak, posebice u djece i adolescenata s usporenim rastom.

Standardna dijetalna prehrana ima svoju ulogu u svim onim slučajevima u kojima nismo u mogućnosti primijeniti elementarnu ili prehranu polimeričkim preparatima. Prehrana s manjom količinom ili bez laktoze, s većim sadržajem proteina, i kalorijski bogatija, osnove su ove dugotrajne dijetalne prehrane u bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva. Uz ovakav način prehrane neophodno je provoditi supstitucijsku terapiju, napose željeza, cinka, vitaminskih preparata.

Kirurška terapija

Kirurška terapija kronične upalne bolesti poznata je od samog početka ove bolesti kao mogući način liječenja. Tijekom vremena potreba za ovom terapijom se smanjila, ali u nekih slučajeva, posebice u djece sa slabim rastom i razvojem, postaje metodom izbora.

U bolesnika s ulceroznim kolitisom kirurška terapija može biti izborom u teškoj formi bolesti ili u hitnim stanjima komplikacija ove bolesti. Ovaj način terapije ulceroznog kolitisa u djece i adolescenata sve češće je zastupljen s obzirom da se uočio brz oporavak i nadoknada rasta i razvoja.

Za razliku od ulceroznog kolitisa u Crohnovoj bolesti kirurški se način terapije upotrebljava gotovo isključivo u hitnim stanjima koja su identična za obje bolesti. U kroničnih bolesnika on se pokušava izbjeći s obzirom da se u prosjeku 5 godina nakon operativnog zahvata može očekivati recidiv. Posebice to vrijedi za one bolesnika u kojih

imamo ileokolitis. U bolesnika s početnim Crohn kolitisom mogućnost recidiva poslije operativnog zahvata je mala. Veoma brzi oporavak bolesnika nakon operacije i brza nadoknada rasta i razvoja razlogom su da se u bolesnika s teškom kliničkom slikom ili s kortikosteroid ovisnom bolesti sve češće provodi kirurška terapija. Perianalna bolest s pojavom gnojnih komplikacija također zahtjeva kirurški zahvat u obliku drenaže apscesa ili fistulotomiju.

Indikacije za operativno liječenje u bolesnika s kroničnom bolesti jesu: bolest karakterizirana čestim, teškim recidivima, stalno aktivna bolest unatoč medikamentoznoj terapiji, retardacija rasta uz zaostajanje u seksualnom razvoju i kod sumnje na epitelijalnu displaziju. U dječjoj dobi rade se najčešće ileoanalna anastomoza ili ileal-pouch-anal anastomoza. Operacija se radi u dva ili tri stadija ovisno o nutricejskom statusu bolesnika. Operativni je mortalitet nizak, međutim u 30% ovih bolesnika javljaju se komplikacije u vidu pauchitisa koji se uobičajeno liječi metronidazolom ili tipa analnih striktura.

Hitna indikacija za operativni zahvat jest: masivno krvarenje, perforacija crijeva, toksični megakolon ili akutni fulminantni kolitis koji ne reagira na maksimalnu medikamentoznu terapiju. U tim stanjima najčešće se učini, ovisno o indikaciji, kolektomija, ileotomija, drenaža apscesa ili analna fistulektomija.

PSIHOLOGIJSKA POTPORA

Danas je u potpunosti napuštena teorija da je kronična upalna bolest primarno psihogeni poremećaj. Međutim, emotivni stresovi imaju određenu ulogu u nastanku recidiva. Kronični tijek bolesti s mogućim komplikacijama zahtjeva snažnu psihologijsku podršku. Napose se to odnosi na adolescentnu dob. U bolesnika te dobi uočeno je značajno povišenje depresivnih stanja u odnosu i na druge kronične bolesnike. Zanimljivi su nalazi da je stupanj depresivnog stanja u obrnutoj korelaciji s težinom bolesti. U ovih je bolesnika češća zastupljenost porodičnih problema i depresija u roditelja, posebice majke. Zato je potrebno u

terapiju oboljele djece s kroničnom upalnom bolesti crijeva od početka uključiti psihologa i cijelu obitelj što može imati značajnog udjela u kasnijem tijeku bolesti.

PRAKTIČNA PRIMJENA TERAPIJSKIH SHEMA U BOLESNIKA S CIBD

Morbus Crohn

Terapija Crohnove bolesti u djece vezana je uz simptomatologiju bolesti; veoma česti zaostatak u rastu i razvoju, odnosno nutritivnom statusu te ekstraintestinalnim manifestacijama bolesti. Terapija ovisi o težini bolesti i o mjestu koje je zahvaćeno upalnim procesom.

Ako imamo *zahvaćenost tankog crijeva*: prednison 1-2 mg/kg/dan (max 60 mg/dan) tijekom 4 tjedna nakon čega smanjivati za 5 mg tjedno ako aktivnost bolesti to dozvoljava, + 5-ASA (30-60 mg/kg/dan do najviše 2,5-4 g/dan ovisno o vrsti lijeka). Uz ovu terapiju ako je neophodna supstitucijska terapija albuminima ili rijetko transfuzijama krvi. *Elementarna prehrana* kao samostalna terapija tijekom 4-6 tjedana ili kao kalorijsko proteinski dodatak u stanju slabije uhranjenosti.

Crohnova bolest debelog crijeva: prednison u istoj dozi +sulfasalazin u dozi 50-70 mg/kg/dan (najviše 3-4 g/dan) uz dodatak folne kiseline 1 mg/dan. Bolest se može liječiti klizama kortikosteroida ili 5-ASA. Nutritivna potpora elementarnom ili hranom s polimeričkim pripravcima.

Teška ili kronična Crohnova bolest: terapija poput liječenja tankog ili debelog crijeva uz citostatika (6-merkaptopurin 1mg/kg/dan ili azathioprine 1,5 mg/kg/dan).

Kirurška je terapija neophodna u stanjima masivnog krvarenja, toksičnog megakolona, dok je u stanjima slabije medikamentozne kontrole bolesti, zaostatku u rastu i razvoju ona potrebna u strogo izabranim slučajevima.

Ulcerozni kolitis

Terapija *blaže* ili *lokalizirane rektosigmoidalne bolesti*, započinje se sulfasalazinom peroralno u dozi od 40-60 mg/kg/dan podijeljeno u tri obroka. Ova se doza može postepeno povišiti do maksimalnih 3-4 g/dan. Umjesto njega može se davati mesalazin u dozi od 20 mg/kg/dan u jednoj ili dvije doze. Uz ovu terapiju obavezna je supstitucijska terapija folnom kiselinom u dozi od 1 mg/dan. Osim ove terapije može se davati jednom dnevno, obično u večernjim satima, klizma kortikosteroida ili mesalamina osobito ako se radi o lokaliziranoj rektosigmoidalnoj bolesti. Klinički odgovor očekujemo unutar dva tjedna. Kada se ona postigne preporuča se profilaktički nastaviti ovom terapijom tijekom dvije godine od prestanka simptoma.

Srednje teška forma ulceroznog kolitisa zahtjeva hospitalizaciju te terapiju kortikosteroidima. Najčešće se upotrebljava prednison u dozi od 1-2 mg/kg/dan (do najviše 60 mg/dan). U slučajevima gdje nemamo izrazito tešku bolest dajemo kortikosteroide u jednom obroku, ujutro. Međutim, ako je klinička slika teška ista se doza podijeli u tri do četiri obroka i daje parenteralno. Ovu dozu dajemo tijekom dva tjedna, nakon čega se postepeno smanjuje s tendencijom da se kroz dva mjeseca prijeđe na alternativno davanje lijeka, s postepenim daljnjim smanjivanjem. Kad se doza kortikosteroida smanji na 3/8 od početne započinje se terapija lakšeg oblika bolesti, odnosno davanje sulfasalazina. Na početku bolesti, ovisno o njenoj težini i laboratorijskim nalazima daje se supstitucijska terapija albuminima, transfuzije te parenteralna prehrana. Uloga enteralne ili parenteralne prehrane je, posebice u djece sve je značajnija, i može u nekih bolesnika u potpunosti zamijeniti gore opisanu terapiju.

Veoma teška forma ulceroznog kolitisa ili *fulminantni kolitis* zahtjeva potpunu parenteralnu prehranu te parenteralno davanje kortikosteroida. U veoma teških bolesnika uočeno je bolje djelovanje parenteralnog davanja ACTH intramuskularno u dozi od 2IU/kg/dan tijekom pet dana nakon čega nastaviti parenteralno ili peroral-

no prednisolonom u uobičajenoj dozi. Supstitucijska terapija albuminima i derivatima krvi u ovih je bolesnika uglavnom pravilo, a indikacija su adekvatni laboratorijski nalazi. Neophodno je davanje antibiotika širokog spektra, te redovite i stalne kirurške kontrole zbog opasnosti od toksičnog megakolona odnosno perforacije crijeva. U slučaju da nakon dva tjedna ne dolazi do poboljšanja u terapiju treba uvesti citostatik - azathioprin, cyclosporin ili 6-mercaptopurin. Indikacije za *kirurški zahvat* su: jaka, nezaustavna hemoragija; perforacija crijeva; toksični megakolon; akutni fulminantni tijek bolesti koji ne odgovara na maksimalnu terapiju.

PROGNOZA BOLESNIKA S KRONIČNOM UPALNOM BOLESTI CRIJEVA

Prognoza bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva uglavnom je slična bez obzira na dob bolesnika. Postoje neke tipične karakteristike za dob djeteta i adolescenta koji mogu utjecati na daljnji tijek bolesti. U prvom redu tu spada smanjeni ili usporeni rast i razvoj što je posebna karakteristika Crohnove bolesti gdje se bolest može manifestirati samo u tom obliku. Najčešći je razlog neadekvatni kalorijski unos te aktivnost bolesti, odnosno utjecaj terapije u prvom redu kortikosteroida (41-43).

Poremećaj ponašanja u smislu depresivnih stanja često je prisutan u ovih bolesnika. Sve su to elementi koji ukazuju da je terapija kronične upalne bolesti u djece kompleksnija, zahtjeva češće kontrole, a u timu koji liječi ove bolesnika neophodna je prisutnost više struka: liječnik primarne zaštite, gastroenterolog, nutricionist, psiholog i kirurg. Uspjeh liječenja u mnogome ovisi i o odnosu bolesnika i njegove obitelji prema bolesti i njihovom udjelu u terapiji.

Prognoza djece s ulceroznim kolitisom je sljedeća: 10% ima samo jednu epizodu bolesti i u njih ne dolazi do kronične bolesti; 20% ima intermitentan tijek bolesti, ali bez teže kliničke slike i najčešće ne zahtijevaju dugotrajnu terapiju kortikosteroidima i/ili citostaticima niti kiruršku intervenciju.

Oko 50% ima kronični tijek bolesti koji se adekvatnom terapijom dobro kontrolira a 20% bolesnika ima tešku formu bolesti, nerijetko kortikosteroid ovisnu. Više od trećine ovih bolesnika ima jednu ili više kirurških zahvata. Posebno su visokog rizika oni bolesnici koji imaju rani početak bolesti i u kojih je mogućnost maligne alteracije značajno povišena 10 godina po početku bolesti. Prognoza je u bolesnika s Crohnovom bolesti nešto lošija.

Samo je manje od 1% onih bolesnika sa jednom epizodom bolesti, a lošiju prognozu imaju bolesnici u kojih je upalom zahvaćen kolon; u njih su češće ekstraintestinalne manifestacije, teža im je klinička slika i često nema pravog odgovora na medikamentoznu terapiju. Posebno lošu prognozu imaju bolesnici u kojih je početak bolesti ispod 20 godina, multipli kirurški zahvati, razvoj malapsorpcijskog sindroma zbog sindroma kratkog crijeva; kronična steroidna terapija ili septično stanje.

LITERATURA

- Hidebrand H, Brydolf M, Holmquist L, Krantz I, Kristiansson B. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in children in South-Western Sweden, *Acta paediatr* 1994; 83: 640-645.
- Seidman E. Inflammatory bowel disease. U: Roy CC, Silverman A, Alagille D. ed. *Pediatric Clinical Gastroenterology* 4th ed, St. Louis Mosby 1995; 417-93.
- Cosgrove M, Al-Atia RF, Jenkins HR. The epidemiology of paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 1996; 74: 460-61.
- Purmann J, Bertrams J, Knapp M, Cleveland S. Gene and haplotype frequencies of HLA antigens in 269 patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 981-5.
- Cho JH, Brant SR. Genetics and genetic markers in inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 1998; 14: 283-8.
- Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer G. Regional enteritis - a pathological and clinical entity. *JAMA* 1932; 99: 1323-9.
- Gitnick C. Current views of the etiology of inflammatory bowel disease. *Seminars in Pediatric Surgery* 1994; 3: 2-7.
- Braegger CP. Immunopathogenesis of chronic inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr* 1994; Suppl 395: 213-7.
- Peršić M. Gastrointestinalni sekretorni imuni sustav u kroničnim poremećajima probavnog trakta djeteta. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet u Rijeci 1993.
- Sartor RB. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel disease. *AJG* 1997; 92: 5-11.
- Bousvaros A, Walker WA. Gastrointestinal and liver disorders. U: Stiehm ER: *Immunologic disorders in infant and children*, 4th ed. WB Saunders Comp 1996; 714-9.
- Leichtner AM, Jackson WD, Grand RJ. Crohn's disease; Ulcerative colitis. U: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB. *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 2nd ed. Mosby Comp 1996: 629-726.
- Gryboski JD. Crohn's disease in children 10 years old and younger: comparison with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 174-82.
- Kirschner BS. Ulcerative colitis and Crohn's disease in children. *Gastroenterol Clin North America* 1995; 24: 99-117.
- Peršić M, Prica M, Rubinić M, Leković A, Sabolić J. Chronova bolest u djece - prikaz bolesnika. *Gastroenterohepatol arh* 1984; 3: 26-7.
- Walker-Smith JA. Clinical and diagnostic features of Crohn's disease and ulcerative colitis in childhood. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1994; 8: 65-81.
- Brain CE, Savage MO. Growth and puberty in chronic inflammatory bowel disease. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1994; 8: 83-100.
- Cameron DJS. Upper and lower gastrointestinal endoscopy in children and adolescents with Crohn's disease: a prospective study. *J Gastro Hepatol* 1991; 6: 355-8.
- Harmatz A. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Med Ckin North Amer* 1994; 78: 1387-98.
- Hyams JS, Markowitz J, Treem WR. Characterisation of hepatic abnormalities in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995; 1: 27-36.
- Balistreri WF, Bowe KE. Hepatobiliary complications of inflammatory bowel disease: overview of the issues. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 220-224.
- Maxwell PR, MA Mendall, D. Kumar. Irritable bowel syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1691-5.
- Walker-Smith JA. Clinical and diagnostic features of Crohn's disease and ulcerative colitis in childhood. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1994; 8: 65-81.
- Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 1995; 73: 354-5.
- Vucelić B, Krznarić Ž, Sentić M, Miličić D, Korać B, Čvorišćec D, Stavljenić A. Vrijednost C-reaktivnog proteina u procjeni aktivnosti ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti. *Liječ vjes* 1990; 112: 281-4.
- Williams CB, Nicholls S. Endoscopic features of chronic inflammatory bowel disease in childhood. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1994; 8: 121-31.
- Cameron DSJ. Upper and lower gastrointestinal endoscopy in children and adolescents with Crohn's disease: a prospective study. *J Gastro Hepatol* 1991; 6: 355-8.
- Mac Farlane PI, Miller V, Ratcliffe JF. Clinical and radiological diagnosis of Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 87-92.
- Leković A, Peršić M, Šaina G. Enterokliza u djece. *Medicina* 1988; 24: 39-45.
- Faure C, Belarbi N, Mougenot JF, Besnard M, Hugot JP, Cezard JP, Hassan M, Navarro J. Ultrasonographic assessment of inflammatory bowel disease in children: Comparison with ileocolonoscopy. *J Pediatr* 1997; 130: 147-51.
- Bhargava SA, Orenstein SR, Charron M. Technetium -99m hexamethyl-propylene-amine-oxime-labeled leukocyte scintigraphy in inflammatory bowel disease in children. *J. Pediatr* 1994; 125: 213-7.
- Hyer W, Beattie RM, Walker-Smith JA, McLean A. Computed tomography in chronic inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 1997; 76: 428-31.
- Haerms HK, Blomer R, Bertele-Harms RM, Shmerling DH, König M, Spaeth A and the Study group on Crohn's disease in children and adolescent. A Paediatric Crohn's disease activity index (PCDAI). Is it useful?. *Acta paediatr* 1994; 395 (suppl): 22-6.
- Wyllie R, Sarigol S. The treatment of inflammatory bowel disease in children. *Clin Pediatr* 1998; 37: 421-6.
- Robinson M. Optimizing therapy for inflammatory bowel disease. *AJGI* 1997; 92: 12-17.

36. Ament ME, Vargas JH. Medical therapy for ulcerative colitis in childhood. *Seminars Ped Surg* 1994; 3: 28-32.
37. Hanauer SB. Drug therapy: Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 841-8.
38. Mack DR. Ongoing advances in inflammatory bowel diseases, including maintenance therapies, biologic agents, and biology of disease. *Current Opinion Pediatrics* 1998; 10: 499-506.
39. Cohen RD, Hanauer S. Immunomodulatory agents and other medical therapies in inflammatory bowel disease. *Current Opin Gastroenterol* 1995; 11: 321-30.
40. Nemrava-Čičak S. Uloga i važnost elementarne prehrane u liječenju Crohnove bolesti u djece. *Liječ vjesn* 1992; 114: 284-7.
41. Miner PB. Factors influencing the relapse of patients with inflammatory bowel disease. *AJG* 1997; 92: 1-4.
42. Irvine EJ. Quality of life issues in patients with inflammatory bowel disease. *AJG* 1997; 92: 18-24.
43. Otleyx A, Loonen H, Parekh N, Corey M, Sherman PM, Griffiths AM. Assessing activity of pediatric Crohn's Disease: Which Index to use?. *Gastroenterology* 1999; 116: 527-31.

Summary

CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN CHILDREN

M. Peršić

Ulcerative colitis and Crohn disease represent a group of inflammatory disorders of the colon and small intestine whose etiology and interrelationships remain unknown. While the incidence of Crohn disease continues to increase, the incidence of ulcerative colitis has stabile. The usual symptoms are rectal bleeding, abdominal cramping, diarrhea, fever, anorexia, weight loss, and by many local and systematic complications. Diagnostic procedures supplement a throught history and physical examination in the evaluation of symptoms suggestive to inflammatory bowel disease. Multiple technologies are available, including contrast radiology, gastrointestinal endoscopy with biopsy, ultrasonography, computed tomography, and radioisotope studies. Because the cause of inflammatory bowel disease has not been established, current medical therapy is facilitative and supportive rather than curative.

Key words: chronic inflammatory bowel disease, children, diagnosis, treatment