

DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI ALGORITAM U DJECE S KRONIČNOM UPALNOM BOLESTI CRIJEVA

MLADEN PERŠIĆ¹, SANJA KOLAČEK²

Incidencija kronične upalne bolesti crijeva (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis) u djece je zadnjih desetak godina u značajnom porastu. Klinička slika, posebice Crohnove bolesti, zbog niza ekstraintestinalnih manifestacija i intestinalnih komplikacija je vrlo raznolika i razlogom je postavljanja adekvatne dijagnoze sa značajnim zakašnjenjem. Poznavanje kliničke slike, upotreba jednostavne laboratorijske dijagnostike, te dokazivanje bolesti endoskopijom i histološkim pregledom sluznice probavnog trakta osnova su dijagnostičkog algoritma. Bržim dijagnosticiranjem bolesti omogućit će se bolje i adekvatnija terapija, a moguće i spriječiti niz komplikacija ovih bolesti. Terapijski je pristup kroničnoj upalnoj bolesti crijeva u djece promijenjen u odnosu na liječenje prije deset godina, a razlikuje se i od onog u odraslih osoba. U tekstu se navode najnoviji stavovi kako glede pristupa akutnoj fazi bolesti, tako i u održavanju remisije u pedijatrijskih bolesnika.

Deskriptori: MB. CROHN, ULCEROZNI KOLITIS, DIJAGNOSTIKA, TERAPIJA, POSTUPNIK, DJECA

Uvod

U grupu bolesti pod zajedničkim nazivom kronična upalna bolest crijeva (KUBC) ubrajamo ulcerozni kolitis (UK), Crohnovu bolest (MC) i nediferencirani kolitis. Više ih elemenata povezuje, ukazujući da se radi o zajedničkoj bolesti, ali ima i karakteristika koje ih čine posebnim, odvojenim entitetima. Stoga ne postoji jedinstveno mišljenje da li se radi o dvije različite, ili o suprotnim polovima jedne bolesti. U 10% bolesnika ove se bolesti ne mogu jasno razlikovati. Tada bolest nazivamo "nediferencirani kolitis" ("indeterminante colitis" anglosaksonskih autora). Daljnjim praćenjem ovih bolesnika u većine se definira UK ili MC (1-4). Različitost kliničke slike, posebice u slučaju MC, nedovoljno, poznavanje najdjelotvornijeg algoritma u

dijagnozi i liječenju ovih bolesti razlogom su značajnom, često neopravdanom, zakašnjenju u postavljanju dijagnoze kao i pojavi niza komplikacija bolesti. Upravo ovi razlozi potiču na adekvatniji dijagnostičko-terapijski pristup ovim bolestima što bi ovim tekstom željeli potaknuti.

Učestalost pojave KUBC-a u djece

U dječjoj dobi ove su bolesti doneavno opisivane kao medicinski rarijeti, međutim incidencija i prevalencija KUBC-a je posljednjih dvadesetak godina u stalnom porastu za sve dobne skupine (5-8). Pojava MC, kao i UK, ima bimodalnu distribuciju s ranim početkom između petnaeste i dvadeset pete godine života, odnosno između pedesete i osamdesete godine. U trećine bolesnika bolest počinje prije dvadesete godine. Javlja se češće u adolescenata nego u mlađe djece, a bolesnici s početkom bolesti prije desete godine života predstavljaju rijetkost, iako su opisani i bolesnici u dobi do godine dana. Godišnja incidencija kreće se u bolesnika mlađih od dvadeset godina od 4,8 do 6,8/100000, a prevalencija od 17,9 do 30,7/100000 djece, s jasnom tendencijom porasta broja oboljelih od MC i

konstantom u incidenciji UK (6). To potvrđuje niz najnovijih studija koje ukazuju na porast incidencije MC od 0,1 pred trideset godina na 4,6 na 100000 djece u godini dana, dok je to povišenje za UK od 0,5 na 3,2 (9).

Etiopatogeneza KUBC-a

Uzrok (uzroci) KUBC, unatoč iscrpnim istraživanjima, ostaju nejasni. O tome ima niz podataka, ali, poput spoznaje o malignomima, i tu nismo u stanju sustavno razvrstati saznanja, niti pojedinim podacima dati mjesto prema njihovoj stvarnoj vrijednosti. Genetski faktori imaju određenu, iako ne još u potpunosti definiranu ulogu. U porodici u kojoj jedan roditelj ili prvi rođak ima jednu od ovih bolesti, rizik oboljenja je 15% do 25%. Međutim, ako je bolest počela u prvih pet godina života, onda je mogućnost za bolest u obitelji visokih 26-42% (10). U jednojajčanih blizanaca MC se javlja u 58,3%, za razliku od UK koji se javlja u 6,3%. HLA tipizacija, iako često ispitivana, nije dala očekivane rezultate koji bi potvrdili egzaktnu genetsku predispoziciju (1, 3, 11, 12).

¹Klinika za dječje bolesti
Klinički bolnički centar Rijeka
²Klinika za pedijatriju
Klinika za dječje bolesti Zagreb

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

Zanimljivi su podaci da su oboljeli kraće dojeni (u njih je relativni rizik za nastanak bolesti 3,6 u odnosu na zdravu populaciju), te da su češće imali proljeve u ranoj dojenačkoj dobi (relativni rizik za bolest je 2,7). Povezanost vrste prehrane i psihogeni utjecaji na početak bolesti nisu jasni, ali niz podataka ukazuje da bilo koji od ovih čimbenika može imati značajnu ulogu u kasnijim recidivima bolesti. Uz ove pretpostavke poznata su i različite teorije o etiopatogenezi ovih bolesti.

Imunološka teorija o etiologiji KUBC temelji se na rezultatima istraživanja na eksperimentalnim modelima, kao i na imunološkim procesima koji su u rezultatima kliničkih ispitivanja dokazani na životinjama i u nekih pretraga u čovjeka. Na osnovi rezultata takvih ispitivanja pretpostavlja se da su makrofagi u ovih bolesnika funkcionalno defektni što onemogućava adekvatnu obradu i prezentaciju antigena i površinsku interakciju T i B limfocita. To "dozvoljava" koliformnim bakterijama da pokrenu autoimunu reakciju koja vremenom prelazi u kroničnu upalu (1-4, 11, 14).

Osnovno je pitanje da li je KUBC manifestacija primarno poremećenog imuniteta, ili su imunološke promjene uočene u ovih bolesti sekundarne na primarnu upalu sluznice infektivnog uzroka. Odgovor imunološke koncepcije jest da se radi o primarnom imunološkom poremećaju, a infekcija je mogući sekundarni odgovor. U zaključku o etiologiji KUBC-a naglasili bi da postoji još niz nedovoljno poznatih mehanizama nastanka bolesti ali da je osnova razmišljanja o etiopatogenezi vezana uz slijedeća tri momenta (teorije):

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

DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM U DJECE SA KRONIČNOM UPALNOM BOLESTI CRIJEVA

Razmišljanja da su određene bolesti "privilegija" određene životne dobi razlogom je i dužih odgoda postavljanja adekvatne dijagnoze. Upravo je to razlogom da se u dječjoj dobi, pa čak i u dobi adolescenta, dijagnoza KUBC, posebice MC, postavlja sa neoprostivim zakašnjenjem. Podaci o intervalu pojave prvih simptoma i postavljanja dijagnoze su poražavajući. Tako se za MC najčešće spominje do 12-16 mjeseci, a kod UK do 4-5 mjeseci. Na sreću ovaj se period u posljednjih godina smanjuje upravo zahvaljujući poznavanju prezentacije bolesti, a djelomično i boljim mogućnostima dijagnostike KUBC-a. Međutim, ako pomislimo na ove bolesti dijagnostički je algoritam relativno jednostavan i period od prodromalnih simptoma do postavljanja dijagnoze je daleko kraći. Dijagnoza KUBC postavlja se na osnovi:

- kliničke slike - anamneza i fizikalni pregled;
- laboratorijskih pretraga;
- endoskopskih i rendgenskih pretraga;
- histološkog pregleda sluznice probavnog trakta.

KLINIČKA SLIKA

Poznavanje kliničke slike sa svim njezinim različitostima, posebice u MC, glavni je ključ u dijagnostici KUBC-a. Glede UK anamnestički će podaci biti često dovoljni da nas upute k mogućoj dijagnozi. Najčešće su to tenezmi, krvavo sluzave stolice, eventualno febrilitet te gubitak na tjelesnoj težini. Anamnestički podaci koji bi upućivali na MC mogu

biti vrlo različiti ovisno o tome koji dio probavnog sustava je bolest zahvatila, odnosno da li postoje ekstraintestinalne manifestacije bolesti koje mogu prethoditi i više mjeseci simptomima gastrointestinalnog trakta, te da li su komplikacije prezentirajući simptom bolesti. To je razlogom da je kasnije postavljanje točne dijagnoze često razumljivo i eventualno "opravdano".

Osnovni simptomi Crohnove bolesti jesu: bolovi u trbuhu, učestale stolice sa ili bez primjesa sluzi i/ili krvi i zaostatak u rastu. Međutim simptomatologija, kao i težina bolesti, ovisi o nizu drugih čimbenika: o veličini zahvaćenosti crijeva upalnim procesom, prisustvu ekstraintestinalnih simptoma, ili o dobi kada se bolest javila s obzirom da postoje dobne specifičnosti, posebice ako se bolest javlja prije desete godine života. Važno je i vrijeme proteklo od prvih smetnji do postavljanja dijagnoze, a u kojem se razdoblju može razviti niz komplikacija koje dodatno otežavaju kliničku sliku osnovne bolesti (Tablica 1) (15-18).

Kod MC bolesti zahvaćenost probavnog trakta upalnim promjenama može biti od usta do anusa. Promjena u usnoj šupljini u vidu ulceroznih lezija veoma je rijetka, ali moguća prva manifestacija bolesti. Kronični tonzilitis, kao prvi i osnovni znak bolesti, opisan je kao mogući, izuzetno rijedak oblik MC (19). U ove rijetke i atipične oblike bolesti gornjeg dijela probavnog trakta treba spomenuti "orofacijalnu granulomatozu". Radi se o kombinaciji simptoma: povećanje usnica, difuzni otok lica, hiperplazija gingiva, ulceracija usne šupljine i erozije bukalne sluznice - afte koje u biooptičkom materijalu sadrže negnojne granulome. U trećine ovih bolesnika detaljnim pregledom probavne cijevi nalazimo tipične

Tablica 1.
Na Morbus Crohn treba pomisliti ako imamo:

Table 1
Clinical suspicion of Morbus Crohn

- abdominalne bolove, proljev, temperaturu i gubitak na težini
- neobjašnjivi zastoj u rastu i razvoju
- perinealne (posebice perianalne) upale
- neobjašnjivu anemiju, artritis ili eritema nodosum

Tablica 2.
Klinička slika

Table 2
Clinical picture

Tanko crijevo	- Mučnina, povraćanje, gubitak apetita - Postprandijalni grčevi - simptomi dispepsije - Palpabilna masa u ileocekalnoj regiji - Simptomi malapsorpcije - deficit minerala i vitamina (Fe, folna kiselina, vit. B12)
Debelo crijevo	- Proljev sličan kao kod ulceroznog kolitisa, hitne defekacije, rektalno krvarenje, bolovi u trbuhu - Perianalna bolest
Ekstraintestinalna forma	- Dominacija zaostajanja u rastu i razvoju te zakašnjela spolna maturacija

Hofley PM, Piccoli DA. Med Clin North Am, 1994.

promjene za MC. Taj oblik bolesti nazivamo Crohnovom bolešću usne šupljine ("oral Crohn's disease" anglosaksonskih autora) (1, 3).

Klinička simptomatologija koja ukazuje na zahvaćenost gornjeg dijela probavnog trakta prisutna je u MC u manje od 5% bolesnika. Međutim, endoskopijom i histološkim pregledom biopsija sluznice gornjeg dijela probavnog trakta dokazana je prisutnost bolesti u tom dijelu u 30% do 60% bolesnika. Ovi su podaci veoma značajni u planiranju terapije i dijagnostičkom algoritmu Crohnove bolesti i nediferenciranog kolitisa. Upalne promjene su najčešće prisutne u ileocekalnom području (50% do 70%). U ovih je bolesnika veoma često zahvaćen i dio kolona, najčešće kolon ascendens. Izolirana bolest debelog crijeva prisutna je u 10% do 20%, a u 10% do 15% nalazimo difuznu bolest tankog crijeva - veći dio proksimalnog ileuma i jejunuma.

Na osnovi anatomske zahvaćenosti probavnog sustava upalnim promjenama, MC možemo podijeliti u tri grupe (Tablica 2). 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.

Najčešći simptomi u djece, u koje je upalom zahvaćeno tanko crijevo, jesu: mučnina, povraćanje, anoreksija, postprandijalni grčevi i simptomi dispepsije. Proljev je posljedica malapsorpcije, a česti su simptomi nedostatka minerala i

vitamina, napose željeza, cinka, folata i vitamina B12. U ileocekalnom području može se naći palpabilna masa.

Druga su grupa bolesnici u kojih je bolest zahvatila debelo crijevo. U ove je grupe razlikovanje od ulceroznog kolitisa često veoma teško. Dominiraju simptomi upale debelog crijeva: proljevi s prisustvom svježe krvi i sluzi, uz bolove u trbuhu u vidu tenezama. Anemija je čest simptom, a zaostatak u rastu i razvoju manje izražen.

Treća grupa su bolesnici u kojih dominiraju ekstraintestinalne manifestacije i/ili retardacija rasta i razvoja. Znaci probavnog trakta minimalno su izraženi, najčešće u vidu anoreksije i nespecifičnih bolova u trbuhu. U ove je grupe neophodno uočiti slabiji napredak rasta i razvoja posljednjih mjeseci, koji se ne poklapa s dotadašnjom krivuljom rasta. Koštana je dob obično usporena i zaostaje za kronološkom dobi. Anoreksija može biti dominantan i jedini simptom MC. Febriliteti nejasnog uzroka javljaju se u trećine ovih bolesnika. Simptomi na koži, zglobovima, očima ili jetri, mogu biti dominantni i razlogom su odgođene dijagnoze MC.

Simptomi ovih grupa bolesti mogu se nadopunjavati i dodatno otežati dijagnozu bolesti. Važno je znati da su ekstraintestinalne manifestacije češće udružene kada bolest zahvati debelo crijevo, a zaostajanje u rastu i spolnom razvoju jače je vezano uz upalne promjene tankog crijeva (1-4, 8, 11, 15, 16, 18).

EKSTRAINTESTINALNE MANIFESTACIJE I KOMPLIKACIJE KUBC-a

MC i UK, obiluju ekstraintestinalnom simptomatologijom koja u pojedinim slučajevima može dominirati i otežati postavljanje prave dijagnoze. One se javljaju u 25% do 36% bolesnika s KUBC. Često jedna prethodi sljedećoj (Tablica 3). Artritis je najčešća ekstraintestinalna manifestacija i javlja se u 7% do 25%, što je otprilike ista incidencija kao u odraslih. To može biti tranzitorni nedeformantni sinovitis asimetrične distribucije, zahvaćajući obično velike zglobove donjih ekstremiteta. Češći je u bolesnika s upalnim promjenama debelog crijeva. U odraslih, pogoršanje bolesti praćeno je promjenama na zglobovima, dok se u djece izolirane promjene na zglobovima mogu javiti i nekoliko godina prije intestinalne simptomatologije. Spondilitis je u djece rjeđi i javlja se u 2% do 6% bolesnika. Klinički je gotovo istih karakteristika ankilozirajućem spondilitisu, koji nije vezan uz kroničnu upalnu bolest crijeva.

Od kožnih manifestacija najčešće su piodermija gangrenoza i eritema nodosum. Javljaju se u 5% do 10% pedijatrijskih bolesnika. Često prate težinu kliničke slike bolesti, što međutim nije uvijek pravilo. Promjene u usnoj šupljini, posebice pojava aftoznih promjena nisu isključivi simptom MC. Posebni oblik MC usne šupljine predstavlja ranije opisana orofacijalna granulomatoza. U manje od 4% bolesnika javljaju se promjene na oku, najčešće u vidu episkleritisa i anteriornog uveitisa. Klinički se prezentiraju subjektivnim osjećajem slabijeg vida i/ili oćnog bola. Promjene na oku mogu biti i posljedica kortikosteroidne terapije koja može dovesti do katarakte.

Nefrolitijaza s posljedičnom hidronefrozmom i hidroureterom, infekcija urinarnog trakta i amiloidoza, moguće su manifestacije urinarnog trakta, koje se javljaju u manje od 4% bolesnika s KUBC. U bolesnika s MC, napose u onih nakon operacije ileuma, nefrolitijaza je češća. Preporuča se u rizičnih bolesnika povremeno određivanje kalcija i oksalata u 24 satnoj mokraći, te u slučaju povišenih vrijednosti započeti profilaksu alopurinolom i klorotiazidom.

Tablica 3.
Komplikacije Morbus Crohn-a

Table 3
Complications of Morbus Crohn

Intestinalne
- adhezije, stenoze, fistule, abscesi
- hemoragija - hematemeza, melena
- toksični megakolon, perforacija
- pseudopolipoza
- Ca kolona
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, kolelitijaza - 6-7%
- Tromboflebitis - rijetko

Povezanost jetrenih bolesti i KUBC-a opisuje se u 2% do 5% bolesnika. Etiologija ove povezanosti je nejasna. Moguće jetrene bolesti jesu primarni sklerozirajući kolangitis, kronični aktivni hepatitis, ciroza jetre i kolangiokarcinom. Značajno je da su simptomi bolesti jetre minimalni i da se najčešće bolest otkrije slučajnom laboratorijskom analizom jetrenih testova. Prevalencija patoloških testova je u bolesnika s kroničnom upalnom bolesti jetre prisutna u 17% do 30% oboljelih. Međutim značajno poremećeni jetreni testovi prisutni su u oko 2% u kojih je neophodna daljnja obrada bolesti jetre u smislu kolangiografije, biopsije jetre i/ili ERCP-a. Na osnovi ovih testova dokazana je prevalencija primarnog sklerozirajućeg kolangitisa i/ili kolangiokarcinoma ispod 1%. Obzirom na najčešće "nijemu" kliničku sliku bolesti jetre, potrebno je godišnje učiniti biokemijske analize jetrene funkcije i s obzi-

rom na patološke vrijednosti odlučiti se na dodatnu obradu bolesti jetre (20).

Vaskularne su komplikacije u djece s KUBC rijetkost. Posljedica su hiperkoagulabilnog statusa koji se prezentira tromboцитозом, povišenim vrijednostima fibrinogena, faktora V i VIII i smanjenog antitrombina III u plazmi. To može prouzročiti trombozu dubokih vena, plućnu emboliju ili neurovaskularnu bolest. Transmuralni karakter MC osnova je komplikacija koje se javljaju u probavnom sustavu. Perianalna bolest uključuje mogućnost duboke analne fisure, perianalnog ekcema i/ili perinealne fistule. Javljaju se u oko 40% djece, često kao prvi znak Crohnove bolesti! Nepažljivim se pregledom ove promjene mogu zamijeniti s hemeroidima ili znakom zlostavljanog djeteta.

Razne vrste fistula najčešće su intestinalne komplikacije. Najčešće su perianalne i perinealne fistule. Enteroenteralne i enterokolične fistule uglavnom su asimptomatske. U takvim slučajevima može doći do "zaobilaska" velikog dijela crijeva ili do bakterijske kontaminacije s posljedičnim simptomima malapsorpcije. Enterovezikalna fistula, najčešće između ileuma ili sigmoidnog kolona i mokraćnog mjehura, može se prezentirati simptomima urinarne infekcije, piurije ili fekalurije. Enterovaginalna fistula između rektuma i vagine dovodi do fekulentne vaginalne drenaže. Enterokutane fistule između crijeva i trbušnog zida najčešće se javljaju nakon operativnog zahvata bolesnog dijela crijeva.

Intraabdominalni apscesi, apscesi jetre, slezene ili anorektalni, mogu imati različitu simptomatologiju od blagih simptoma upale do znakova septičkog

Tablica 4.
Klinička procjena aktivnosti bolesti

Table 4
Clinical evaluation of activity of disease

Kliničko stupnjevanje aktivnosti bolesti	Opis
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, usporen rast i razvoj, česti izostanci iz škole
Teška bolest	zahtijeva bolničko liječenje, puna doza kortikosteroida, intravenozna terapija ili operativni zahvat

stanja. Zahtijevaju kiruršku intervenciju. Masivno krvarenje iz probavnog trakta češća je komplikacija ulceroznog kolitisa, a u bolesnika s MC posljedica je erozija velike krvne žile. Lokaliziranog je karaktera, zahtijeva hitni kirurški zahvat, a javlja se u manje od 1% bolesnika. Opstrukcija crijeva javlja se u oko 8% bolesnika s MC. U slučajevima čestih recidiva taj postotak raste na visokih 40%. Opstrukcija je posljedica apscesa, ili dugotrajne upale. U oko 50% ovih bolesnika medikamentoznom terapijom (kortikosteroidi, antibiotici, potpuna parenteralna i/ili enteralna prehrana) može se izbjeći operativni zahvat. Najčešće se opstrukcije javljaju u ileocekalnoj regiji ali se mogu javiti u bilo kojem dijelu crijeva. Perforacija crijeva je rijetka, ali iznimno teška komplikacija. Najčešća je u području ileuma i korelira s težinom bolesti. Ova se komplikacija prezentira simptomima akutnog abdomena koji mogu biti maskirani terapijom visokih doza kortikosteroida (1, 3, 12, 18).

Toksični megakolon predstavlja izuzetno tešku komplikaciju koja je najteža komplikacija ulceroznog kolitisa dok je u bolesnika s MC izuzetno rijetka. Bolest počinje teškim poremećajem općeg stanja, febrilitetom, prostracijom, distendiranim, tvrdim i bolnim abdomenom bez znakova peristaltike. Može doći do perforacije s posljedično visokim mortalitetom. Rizik maligne alteracije u bolesnika s Crohnovom bolesti manji je od onih s ulceroznim kolitisom, ali viši od opće populacije.

Malnutricija i zaostatak u rastu javlja se u 60% do 80% djece koja obole od MC. Važno je uočiti zaostajanje u rastu u djece prije puberteta u vidu neadekvatne dinamike rasta. Gubitak na tjelesnoj težini jedan je od najčešćih simptoma i spada u klasični trijas simptoma KUBC. Prisutan je u 85% djece s MC u vrijeme postavljanja dijagnoze. U slučaju neadekvatnog liječenja ili čestih recidiva, gubitak na težini je i dalje prisutan i predstavlja znak slabe kontrole bolesti. Malnutricija predstavlja najčešću komplikaciju KUBC u svim dobnim grupama. Razlog malnutricije može biti smanjeni unos kalorija, malapsorpcija, interakcija lijekova i povišena potreba za kalorijama. Malnutricija je uzrokom

usporenog skeletnog razvoja te izostanka početka ili neredovitost menstrualnih ciklusa. Malapsorpcija ima za posljedicu manjak mikroelemenata, u prvom redu željeza, cinka, magnezija i folata, te vitamina topivih u masti. Odgođen je ili usporen seksualni razvoj iako su endokrinološki testovi uglavnom uredni.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Diferencijalna dijagnoza KUBC izuzetno je šarolika čemu doprinose raznolike instestinalne i ekstraintestinalne manifestacije MC i UC. Najčešći uzrok nespecifičnim bolovima u trbuhu uz češće i mekše stolice s primjesom sluzi i/ili krvi posljedica je crijevnih infekcija. Epidemiološki su podaci izuzetno važni, a laboratorijskim pretragama treba dokazati ili isključiti bakterijsku ili parazitaru bolest crijeva. Od bakterija koje mogu prouzročiti sličnu kliničku sliku kronične upalne bolesti crijeva jesu: *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Edwardsiella tarda*, *Aeromonas hydrophilla*. Od parazita najčešći su *Entamoeba histolytica* i *Giardia lamblia*. Virusi kao mogući diferencijalna dijagnostički uzrok je rjeđe prisutan, ali je u djece opisan kolitis uzrokovan cytomegalovirusom u sklopu sindroma stečene imunodeficijencije.

Dijagnostičke poteškoće može pravići *Purpura Henoch Schonlein* svojim akutnim i/ili recidivirajućim tijekom bolesti karakteriziranim bolovima u trbuhu sa ili bez krvavo sluzavih stolica, napose u odsustvu kožnih promjena. Kolitis u sklopu *hemolitičko-uremičkog sindroma* može biti kliničkom slikom veoma sličan akutnoj fazi ulceroznog kolitisa. Znakovi mikroangiopatske hemolize, trombocitopenije i bubrežne insuficijencije potvrdit će dijagnozu HUS-a. *Tuberkuloza crijeva*, iako danas izuzetno rijetka, svojom općom simptomatologijom u vidu subfebriliteta, pada na težini i općim lošim stanjem može oponašati Crohnovu bolest. PPD test je kao skrining neophodan u svih bolesnika s takvom nespecifičnom simptomatologijom.

Anoreksija nervoza, danas veoma česta u adolescenata, posebice ženskog

spola, može biti jedinim simptomom kronične upalne bolesti crijeva, u prvom redu Crohnove bolesti. *Niski rast* može biti jedinim simptomom MC i praviti niz diferencijalno dijagnostičkih poteškoća. *Sindrom iritabilnog kolona* je najčešći razlog zbog kojeg se bolesnici sa smetnjama probavnog trakta javljaju liječniku. Donedavno se smatralo da je to bolest odraslih, međutim danas se sve češće susreću bolesnici s ovim sindromom u dobi djeteta. Njega u djece često nazivamo spastični kolon. Pretpostavlja se da se radi o poremećaju motiliteta debelog crijeva. Manning je ukazao na pet osnovnih simptoma. Ako su prisutna tri, možemo razlikovati funkcionalnu od organske bolesti probavnog trakta. To su slijedeći znaci:

- vidljiva abdominalna distenzija;
- olakšanje smetnji nakon defekacije;
- češće mekše stolice praćene bolovima u donjem dijelu trbuha;
- pojava sluzi u stolici, ili defekacija samo sluzi;
- osjećaj nekompletne defekacije.

Sindrom iritabilnog kolona ubraja se u istu grupu bolesti koju u odraslih nazivamo neulkusnom dispepsijom, a zajednički im je naziv sindrom iritabilnog probavnog sustava "*irritable gut syndrome*". Uzrok ovim smetnjama nije poznat, a za postavljanje ove dijagnoze neophodno je isključiti kroničnu bolest crijeva, odnosno bolesti koje su im diferencijalno dijagnostički problem (21).

LABORATORIJSKE KARAKTERISTIKE KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Ne postoji laboratorijski test koji je specifičan za MC ili UK. U skladu s tim nema specifičnog testa kojim bismo razlikovali ove dvije bolesti. Međutim, iako manje važni u postavljanju dijagnoze, niz laboratorijskih testova ima značaj za uvid u težinu bolesti. Poznajući kliničku sliku te diferencijalnu dijagnozu KUBC u dijagnostičkom algoritmu ovih bolesti dolazi isključivanje, kliničko i laboratorijsko, bolesti koje su diferencijalno dijagnostički vrlo vjerojatne kao i ispitivanje upalne aktivnosti te

određivanje mogućih posljedica KUBC. Laboratorijske pretrage za postavljanje sumnje na KUBC su jednostavne i prilagođene praktički svakom laboratoriju. U bolesnika s dugotrajnim proljevom, koji je najčešći simptom kronične upalne bolesti crijeva, najprije se parazitološkim i bakteriološkim testovima isključuje infekcije parazitima ili bakterijama.

Druga grupa laboratorijskih testova nije specifična za postavljanje dijagnoze, ali je veoma važna za ocjenu aktivnosti bolesti. To su sedimentacija eritrocita, aktivnost C reaktivnog proteina seruma, kompletna krvna slika - niske vrijednosti eritrocita i hemoglobina znak su anemije, leukocitoza i trombocitoza znak su aktivnosti bolesti i najčešće koreliraju sa njenom težinom. Njihove patološke vrijednosti nalazimo u oko 90% bolesnika s KUBC (1-4, 11, 22, 23). Na nutricejski status bolesnika ukazuju slijedeći testovi: proteinogram - nivo serumskih albumina i prealbumina, transferin, mikroelementi - željezo, feritin, kalcij, magnezij, vitamina B12, folna kiselina i testovi koji ukazuju na gubitak masti i u mastima topive vitamine.

Za razliku od ovih pretraga, koje su dostupne većini laboratorija postoje pretrage koje su znanstvenog značaja. Oni su usmjereni prema etiološkoj dijagnostici, razlikovanju UK od MC, odnosno određivanju stupnja aktivnosti bolesti. U tu grupu testova ubrajamo određivanje citokina, odnosno njihovih produkata. U tu grupu ubrajamo i određivanje različitih, posebice se to odnosi na anti *Saccharomyces cerevisiae* protutijela (ASCA) i perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska protutijela (pANCA). Pri tome je pANCA česta u UK (50-70%), ali se može naći i u MC (5-10%), te u kontrolne - zdrave skupine u 3,4%. S druge strane ASCa se nalazi u 50-80% bolesnika sa MC, manje od 10% u bolesnika s UK, a u manje od 5% zdrave populacije, pa je stoga ASCA visoko specifična za MC, ali je senzitivnost na nivou 50%. Ti podaci ukazuju na moguću ali ne i odlučujuću ulogu ove pretrage (25).

Pokušaji da se pronađe genetski marker tipičan za kroničnu upalnu bolest crijeva nisu uspjeli. Povezanost mutacija gena na kromosomu 16 (CARD 15) sa

MC u intenzivnom je ispitivanju, te se konačni rezultati tih ispitivanja još očekuju. Uočena je njegova češća prisutnost u mlađih bolesnika sa težom kliničkom slikom (13).

SLIKOVNE PRETRAGE U DIJAGNOZI KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Ako na osnovi kliničke slike i laboratorijskih nalaza imamo postavljenu sumnju na KUBC potrebno je učiniti daljnju obradu kojom treba dokazati o kojoj se bolesti iz grupe KUBC radi. Tu nam pomažu slikovne pretrage poput rendgenoloških pretraga probavnog trakta, kompjuterizirane tomografije i/ili magnetske rezonance abdomena. Međutim za konačnu dijagnozu KUBC zlatni je standard *endoskopska pretraga probavnog trakta* tijekom koje se treba učiniti *multiple biopsije za histološke pretrage* kojima se postavlja konačna dijagnoza i eventualno ocjena aktivnosti - težine bolesti.

Endoskopski nalaz kod M. Crohn i kod UC

Od ranih 1970-ih godina kada su opisana prva iskustva s fleksibilnim kolonoskopom ona postaje osnova dijagnoze bolesti debelog crijeva. Uloga je ove pretrage dijagnoza i diferencijalna dijagnoza ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti, određivanje težine i zahvaćenosti probavne cijevi upalnim procesom te dokazivanje mogućih komplikacija poput striktura, fistula, lokalizacija mjesta mogućeg krvarenja zatim praćenje premalignih i malignih procesa. Zahvaljujući ovim karakteristikama, rendgenološka dijagnostika gubi značaj u dijagnostici i praćenju bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva. Potreba histološke potvrde dijagnoze i rendgensko zračenje, od posebnog značaja u dječjoj dobi, dodatno umanjuju njezinu važnost.

Osim ovih manjkavosti i činjenica da niz bolesti u svom početku može davati sličnu rendgensku sliku (folikularna hiperplazija crijeva, kronični granulomatozni kolitis, alergijski kolitis) upozorava da postavljanje dijagnoze KUBC samo na osnovi rendgenoloških pretraga predstavlja pogrešku. Uloga rendgenskih pretraga probavnog trakta važna je

u dijagnostici zahvaćenosti tankog crijeva upalnim procesom i u dijagnostici i praćenju komplikacija poput fistula ili stenoza crijeva. 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 sa 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 (8, 15, 16, 22).

Osnovna endoskopska karakteristika MC je nalaz multiplih aftoznih ulceracija koje su okružene makroskopski urednom sluznicom. One su veličine 1 do 3 mm, mogu se javiti pojedinačno, ali se češće šire u vidu multiplih promjena sluznice lagano izdignutog ruba, pokrivene sivkastom ili žučkastom membranom. Uz ove se promjene nalaze u težim formi plići ili dublji ulkusi. Veće su ulceracije smještene longitudinalno i mogu biti veoma duboke, a međusobnim povezivanjem stvaraju takozvane sluznične mostove. U daljnjem razvoju bolesti nalazimo promijenjenu sluznicu u vidu popločene ulice koja je posljedica nodularne proliferacije. Ove promjene nisu sklone krvarenju, što je važan diferencijalno dijagnostički znak u odnosu na ulcerozni kolitis. Kao posljedica dugotrajne upalne reakcije nastaju pseudopolipi (1-4, 16, 22).

Endoskopska klasifikacija težine upalnih promjena u Crohnovoj bolesti jeste:

- normalan nalaz - glatka, sjajna sluznica;
- blaža upalna aktivnost - zrnata, osrednje hiperemična i/ili lagano edematozna sluznica;
- srednja upalna aktivnost - edem sluznice sa odsutnošću pravilnog krvonožnog izgleda, crvenom, hiperemičnom sluznicom nejasnih nabora, petehijalnim krvarenjima s malim aftoznim ulceracijama, ali bez prisustva dubljih ulceracija;

- teške upalne promjene - duboki ulkusi, stvaranje "sluzničnih mostova", pseudopolipoza, lagano krvarenje i pojava gnoja na površini sluznice ili u lumenu crijeva.

Kolonoskopija je kontraindicirana za pregled toksičkog megakolona. Osim kolonoskopije u dijagnostici Crohnove bolesti važna je i endoskopska pretraga gornjeg dijela probavnog trakta - ezofagogastroduodenoskopija. Spoznaja o kvantiteti zahvaćenosti probavne cijevi upalnim promjenama u ovoj bolesti uvelike se promijenila upravo zahvaljujući ovoj pretrazi. Smatralo se da je gornji dio probavnog trakta zahvaćen upalnim promjenama u svega 1% do 5% bolesnika. Naime, u velikom je broju bolesnika simptomatologija ukazivala na ezofagitis ili upalu želuca ili dvanaesnika. Pravilom da se u bolesnika s MC učini donja i gornja endoskopija, potvrđeno je da se bolest lokalizira u gornjem dijelu probavnog trakta u 30% do 60% bolesnika s MC. Pozitivnom gornjom endoskopijom možemo u bolesnika s "nediferenciranim kolitisom" potvrditi dijagnozu MC. Endoskopske promjene gornjeg dijela probavnog trakta u bolesnika s MC jesu:

- zrnata, blago upalno promijenjena sluznica (93% pozitivnih nalaza);
- multiple aftozne promjene (64%);
- upalno promijenjeno antralno područje (64%);
- linearne ulceracije (55%) (1, 3, 8, 25, 26).

HISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE SLUZNICE CRIJEVA U DIJAGNOZI KUBC-a

Osnovna je značajka histopatoloških karakteristika sluznice probavnog trakta, neophodne za dijagnozu KUBC, uvid u težinu bolesti, diferenciranje kroničnih upalnih bolesti crijeva i rana dijagnostička maligne alteracije. Stoga je prilikom svake endoskopske pretrage neophodno učiniti više biopsija različitih dijelova probavne cijevi tijekom prve-dijagnostičke ili kasnijih-kontrolnih pretraga. Izdvojit ćemo dijagnostičke i diferencijalno dijagnostičke kriterije Konume i suradnika. Oni ukazuju na sljedeće histološke kriterije:

- kronična upala s povišenjem plazma stanica;
- promjene kripti;
- atrofija kripti;
- difuzna kronična upala sluznice u području endoskopski uočene upalne promjene i između njih (endoskopski uredan nalaz);
- difuzni nedostatak sluzi.

Na osnovi ovih kriterija smatraju da: prisutnost dva kriterija između kronične upale s povišenjem plazma stanica i atrofije kripti omogućava razlikovanje KUBC od drugih kolitisa sa specifičnošću od 95% i senzitivnošću od 95%. Kada imamo zastupljenost svih pet kriterija specifičnost se povisuje na 99%, a senzitivnost je prisutna u 86% ovih bolesnika (1-4, 11, 20, 27).

RENDGENSKE PRETRAGE U DIJAGNOZI KUBC-a

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 pasažu crijeva ili enteroklizu. Osnovna je karakteristika MC promjena "na preskok" što znači da između promijenjenih dijelova crijeva nalazimo dijelove crijeva urednog izgleda. Najraniji rendgenski znak jesu plitke, malene aftoidne ulceracije koje imponiraju kao diskretne kolekcije kontrasta. Sluznica je edematozna, limfatično tkivo hiperplastično, a cirkulacija limfe kompromitirana, što rezultira limfedemom. U uznapredovanom stadiju dolazi do produbljivanja ulkusa koji su najčešće longitudinalni. Reljef sluznice liči pokockanoj cesti. Između ulceracija je upalno promijenjena sluznica poput polipa, tzv. pseudopolipi. U kasnijem stadiju stvara se fibrozno tkivo koje sužava crijevo, znak vrpce. U daljnjem tijeku bolesti mogu se očekivati komplikacije u obliku stenoze i/ili fistule koje se rendgenološkim pregledom mogu kvalitetno prikazati. Radiološke promjene debelog crijeva u Crohn kolitisu imaju važnost glede razlikovanja od ulceroznog kolitisa (1, 3, 11, 22, 28).

U slučaju teške forme bolesti (toksični megakolon) valja izbjegavati rendgenološke pretrage s davanjem kontrasta zbog moguće perforacije crijeva. Za pretragu tankog crijeva metoda pretrage je enterokliza - radiološka pretraga tankog crijeva metodom dvostrukog kontrasta (29). Kontrast se daje sondom čiji vrh mora biti u području fleksure duodeno-jejunalis ili u visini donjeg koljena duodenalnog zavoja. U slučaju da se tijekom pretrage nađe suženje crijeva parenteralnim davanjem Glukagona (smiruje peristaltiku crijeva do hipotonije) možemo razlikovati stenozu (suženje ostaje i nakon davanja Glukagona) od spazma crijeva (dolazi do normalizacije lumena). Za dijagnozu toksičnog megakolona osobito je važan nativni rendgenogram trbuha. Na njemu se vidi plinom dilatirani kolon za više od 5 cm, a haustre su odsutne. Za razliku od slike ileusa, između distendiranih često se vide kontrahirane vijuge.

U bolesnika s ulceroznim kolitisom nalazimo nekoliko stadija vezanih za rendgenološke promjene sluznice kolona. U prvom, kongestivnom stadiju, dominiraju hiperemija i edem sluznice što se rendgenski prikazuje kao fino granulirana sluznica, uz spastične reakcije crijeva. Veoma brzo dolazi do "brisanja haustri" uz proširenje lumena crijeva. U ranom ulceroznom stadiju pojavljuju se trnoliki ulkusi različite dubine. U uznapredovanom stadiju ulkusi postaju dublji, nepravilniji, a mogu doseći područje seroze poprimajući izgled tračnica. Kronični reparatorno-proliferativni stadij karakterizira pojava malih pseudopolipa koji mogu varirati oblikom i veličinom. U veoma teškom stadiju dolazi do nestanka ulceracija i pseudopolipa. Nastupa fibroza stijenke crijeva, lumen postaje uzak, a stijenka rigidna. To je fibrozno-atrofični stadij, a rendgenološku sliku kolona nazivamo "sekundarnim mikrokolonom" koji perzistira bez obzira na kliničku remisiju. Rendgenološke pretrage debelog crijeva važne su i za rano otkrivanje maligne alteracije koja ima svoju, relativno tipičnu rendgensku sliku (1, 3, 11, 28). Postoje i druge pretrage koje koristimo u dijagnostici i praćenju bolesnika s KUBC: ultrazvuk abdomena, scintigram crijeva ili kompjuterizirana tomografija abdomena.

DRUGE PRETRAGE U DIJAGNOSTICI KUBC

Nizom pretraga pokušava se poboljšati dijagnostika KUBC glede njezine težine, zahvaćenosti probavne cijevi upalnim procesom kao i dijagnostika drugih organa zahvaćenih ekstraintestinalnim manifestacijama bolesti. U tu grupu ubrajamo ultrazvuk abdomena (crijeva), hidrokolonosonografiju, scinigrafiju crijeva, i CT abdomena, odnosno virtualnu kolonografiju ili endoskopiju putem "wireless cvapsule" (23, 26, 30-35).

Scintigrafija crijeva

Četiri sata nakon davanja autolognih leukocita označenih technetium-99 mhexamethyl-propyleneamine-oxime uočava se scintigrafskim skeniranjem njihovo odlaganje u upalno promijenjenoj sluznici crijeva. Ova pretraga posebno je važna kada je endoskopska i/ili rendgenološka pretraga probavnog trakta kontraindicirana što je nerijetko slučaj u prvom stadiju bolesti ili kada se 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 specifična od endoskopske ili rendgenske pretrage (26, 32).

UZ abdomena i hidrokolonosonografija

Ultrazvučne pretrage, posebice abdominalnih organa, od sve su većeg značaja. Iako su šuplji organi, poput crijeva, donedavno smatrani nepristupačni adekvatnoj sonografskoj pretrazi novijim istraživanjima se to mijenja. Endosonografija je danas priznata metoda pretrage, posebice debelog crijeva. U bolesnika s KUBC može se koristiti u dijagnostici i praćenju striktura i pojave maligne alteracije. Senzitivnost i specifičnost transabdominalne ultrasonografije u usporedbi sa ileokolonoskopijom u bolesnika s KUBC po nekim radovima je izuzetno visoka. Tako Faure i suradnici postižu specifičnost od 70-100%, a senzitivnost do 90% (31). Daljnji napredak ultrazvučne tehnike (doppler) također daje nade da će ova pretraga imati sve važniju ulogu (30).

Konačno nalazi hidrosoneografije također daju nade da će se dijagnoza i praćenje KUBC moći barem dijelom provoditi putem ultrazvučnih pretraga. Hidrokolonosonografija radi na način da se bolesniku koji se pripremi kao za rendgenološku pretragu debelog crijeva, analno uvede kateter kroz koji se daje tekućina, a transabdominalno se promatra stjenka pojedinih segmenata crijeva. Daljnjim usavršavanjem ovih tehnika vjerojatno će ova pretraga biti sve češće u upotrebi zbog neinvazivnosti (za razliku od endoskopije) ili zračenja (rendgenska pretraga) (23).

Kompjuterizirana tomografija abdomena

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

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

Za UK karakteristični nalaz stjenke crijeva prikazane CT abdomena jeste raslojavanje stjenke sa submukoznim odlaganjem masti i nepravilnost sluznice uz istovremenu glatku vanjsku konturu. U

početnoj fazi nema osobitosti kojom bi UK diferencirali od MC. U srednje teškoj bolesti, odnosno u akutnoj fazi bolesti 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 stjenku s nepravilnim konturama sluznice i hipervaskularizacijom nalazimo i segmentalne stenoze crijeva. Na osnovi toga može se reći da CT abdomena daje dodatne dragocjene informacije u dijagnostici KUBC, posebice u slučajevima upalnih promjena tankog crijeva (33). Daljnji se napredak očekuje i usavršavanjem virtualne kolonografije (34).

POSEBNI (NOVI) OBLICI KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA

U diferencijalnoj dijagnozi KUBC moraju se razmotriti i rijetki entiteti koji kako dijagnostički tako i terapijski mogu stvarati niz problema pa ih je potrebno poznavati i prepoznati.

Nedefinirani kolitis "indeterminate colitis"

Naziv nedefinirani, neriješeni ili neutvrđeni kolitis prvi opisuje Chong sa suradnicima označivši oboljenje koje histološki, endoskopski ili rendgenološki ukazuje na mogućnost kronične upalne bolesti crijeva. Na početku bolesti nalazi nisu strogo specifični, niti dostatni da bismo imali dostatne kriterije za postavljanje dijagnoze ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti. U 60% ovih bolesnika daljnji tijek bolesti i kontrolni nalazi upućuju na dijagnozu Crohnove bolesti, u 30% na ulcerozni kolitis, a u 10% se niti dužim praćenjem i kontrolnim pretragama ne može postaviti adekvatna dijagnoza. U ove grupe bolesnika može doći i do spontanog oporavka sluznice, odnosno nestanka bolesti.

Syndrom Behçet

Sindrom Behçet označava multisistemni vaskulitis. U djece je veoma rijedak. Najčešći su simptomi: aftozni stomatitis, eritema nodosum i artritis. Ulceracije u vidu afti javljaju se u usnoj šupljini. Mogu se javiti i u tankom crijevu te na

taj način imitirati Crohnovu bolest. Ove ulceracije pokrivene su bljedožučkastom membranom, okružene crvenim rubom i veoma su bolne. Rijetko nalazimo i aftozne promjene na sluznici genitalnih organa, zahvaćenost središnjeg živčanog sustava, miozitis te rijetko očne promjene u vidu iridociklitis. Pokušaj s imunosupresivnom terapijom dao je različite, za sada nesigurne rezultate.

Mikroskopski kolitis "microscopic colitis"

Mikroskopski kolitis je naziv za bolest u koje klinička simptomatologija ukazuje na kroničnu upalnu bolest crijeva, a radiološki i/ili endoskopski pregledi to ne mogu potvrditi. Za razliku od makroskopskih tehnika, histološka analiza ukazuje na određene karakteristike akutne upale crijeva slične kroničnoj upalnoj bolesti crijeva. Zbog nalaza kolagena na bazalnoj membrani enterocita za ovu bolest postoji i naziv kolageni kolitis "collagenous colitis". Daljnji tijek bolesti može ići ka jednoj od kroničnih upalnih bolesti crijeva. Ovaj se entitet opisuje u sklopu s glutenskom enteropatijom, intolerancijom na proteine i kroničnom granulomatoznom bolesti.

Alergijski kolitis

Alergija na hranu, posebice proteine mlijeka, vezana je uglavnom za dojenčad i u toj je životnoj dobi čest razlog kolitisa. Osnovni je simptom prisustvo krvi u stolici sa ili bez pojave proljeva. Bolest može zahvatiti tanko, ali češće debelo crijevo. Na dijagnozu ukazuju dodatni podaci o alergijskoj atopiji u porodici, eozinofilija, povišen IgE u serumu, te brzo poboljšanje nakon isključenja iz prehrane određenog alergena. Konačna dijagnoza postavlja se na temelju endoskopskog nalaza i histološkim nalazom izrazite upalne infiltracije lamine proprie eozinofilima i plazma stanicama. Najčešća je alergija na kravlje mlijeko, ali može biti i na meso, soju ili rjeđe na drugu hranu.

Eozinofilni gastroenteritis (kolitis)

Eozinofilni gastroenteritis, karakterizira eozinofilna infiltracija sluznice

čitavog probavnog sustava (od jednaka do debelog crijeva) pri čemu infiltracija može zahvatiti sve slojeve od sluznice do seroze. Klinička slika je veoma šarolika i ovisi o stupnju infiltracije (zahvaćenosti) crijeva upalnim promjenama: bolovi u trbuhu, povraćanje, proljev sa ili bez krvi i/ili sluzi, malapsorpcija, gubitak proteina, poremećaj rasta i razvoja. Česti su i simptomi atopije u vidu alergijskog rinitisa ili astme. Dijagnoza se postavlja na osnovi endoskopskog odnosno histološkog nalaza eozinofilije u sluznici crijeva i eozinofilije u krvi. Bolest je kronična, s čestim teškim egzacerbacijama, a u terapiji treba primijeniti kortikosteroidnu terapiju. Eliminacijska dijeta je manje važna.

Limfonodularna hiperplazija crijeva

Limfonodularna hiperplazija je bolest nepoznate etiologije karakteriziran hiperplazijom limfoidnih nodula. Ove se promjene javljaju najčešće u području terminalnog ileuma i nalaze se u visokih 25% irigografskih pretraga u djece. Ovakvi nalazi mogu praviti velike diferencijalno dijagnostičke poteškoće glede Crohnove bolesti. Posebice to može biti naglašeno ako su prisutni simptomi rektalnog krvarenja, sa ili bez bolova u trbuhu i s proljevima. Endoskopski nalaz svijetlih, subepitelijalnih, 1 mm u promjeru velikih čvorića građenih od limfnog tkiva koji se mogu javiti tijekom cijelog kolona. Najčešće se nalaze u području terminalnog ileuma gdje su veći i u nakupinama. Smatra se da bolest ima dobru prognozu i da prolazi bez posebne terapije. Međutim, u novije se vrijeme spominju teže forme limfonodularne hiperplazije crijeva te moguća povezanost s malignim limfomom crijeva.

Kronična granulomatozna bolest

U djece je kronična granulomatozna bolest veoma rijetka. Karakterizirana je recidivirajućim infekcijama catalasa-pozitivnim mikroorganizmima. Poremećaj se sastoji u poremećenoj funkciji leukocita koji imaju mogućnost fagocitoze, ali ne i uništenja ovih bakterija. Bolest se može manifestirati kroničnim proljevom, retardacijom rasta i perianalnom fistulom s posljedičnim gnojnim iscjede-

tkom. Sluznica tankog i debelog crijeva kronično je upalno promijenjena sa sadržajem granuloma. S obzirom na simptomatologiju koja može nalikovati na Crohnovu bolest, mora se u djece sa znakovima kronične infekcije u ranoj dječjoj dobi pomisliti i na ovu bolest. Dijagnoza se postavlja na osnovi NBT testa (nitrobluetetrazolium test) koji će u bolesnika s kroničnom granulomatoznom bolesti biti negativan.

INDEKSI AKTIVNOSTI BOLESTI

Crohnova bolest

Na osnovi kliničkih i laboratorijskih parametara pokušava se utemeljiti što objektivnija analiza aktivnosti Crohnove bolesti koja bi trebala biti nit vodilja u terapijskim postupcima i eventualnom predviđanju tijeka bolesti. 1990. godine grupa pedijatrijskih gastroenterologa iz SAD predložila je pedijatrijski indeks aktivnosti Crohnove bolesti (PCDAI-*"pediatric Crohn disease activity index"*) (36, 37). On uključuje:

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

Svaki podatak ima tri mogućnosti:

- bez simptoma (0 bodova);
- blaži simptomi (5 bodova);
- teški simptomi (10 bodova).

Na osnovi zbroja dobijemo maksimalno 100 bodova. 30% bodova je rezultat subjektivno prikazanih tegoba. 30% rezultat je fizikalnog pregleda bolesnika. Na objektivno mjerenje visine i tjelesne težine bolesnika otpada slijedećih 20% bodova. Preostalih 20% bodova vezano

je uz laboratorijske nalaze. Zbrojem bodova određuje se aktivnost bolesti:

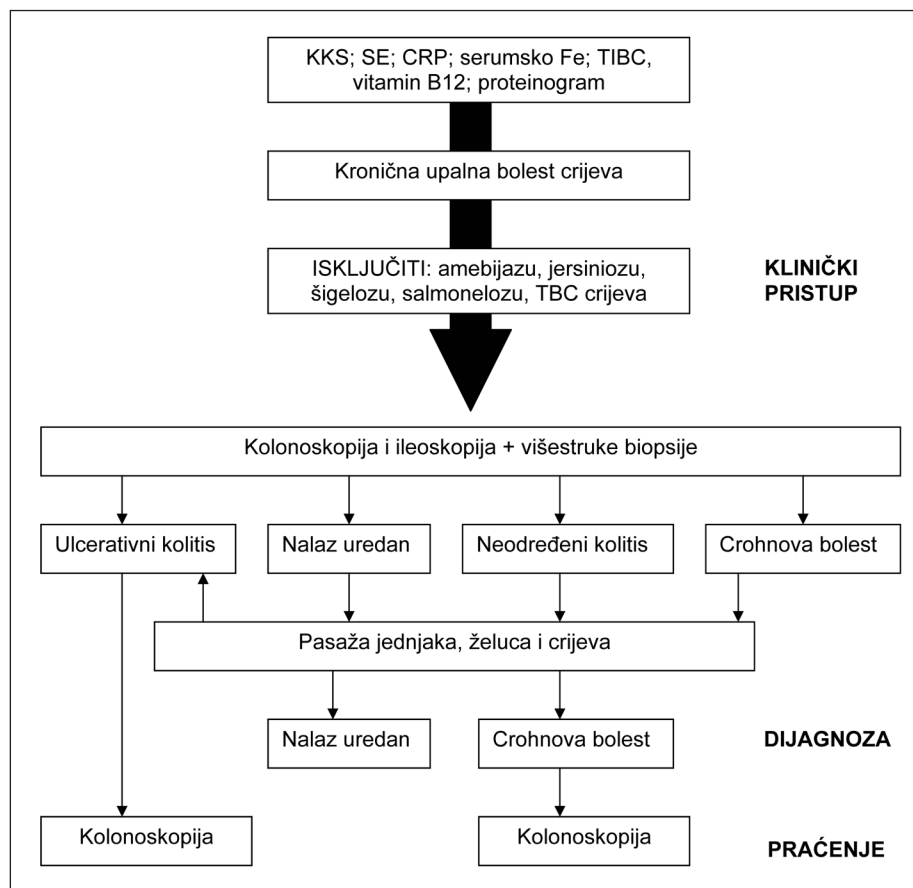
- neaktivna bolest (zbroj bodova manji od 15);
- blaga aktivnost bolesti (zbroj između 15 i 30 bodova);
- umjerena aktivnost (zbroj između 30 i 40 bodova);
- teška bolest sa više od 40 bodova.

Postoje i drugi testovi poput njemačko-švicarskih autora koji pojednostavljuju zbroj bodova na osnovi samo dva klinička parametra (apetit i broj stolica tjedno) i četiri laboratorijska testa (SE eritrocita, željezo u serumu, alfa 2 globulin i postotak štapićastih leukocita). Cilj je ovih testova da na jednostavan i pristupačan način što širem krugu liječnika, grupira bolesnike po težini bolesti i omogućiti adekvatan i jedinstven način terapije.

Ulcerozni kolitis

Na osnovi težine kliničke slike ulceroznog kolitisa razlikujemo blagu, srednje tešku i tešku formu ove bolesti. Blaga ili umjerena bolest karakterizirana je blagim bolovima u trbuhu uz pojavu do četiri stolice dnevno, bez sistemskih simptoma. Stolice mogu biti proljevaste sa ili bez primjese sluzi i/ili krvi u stolicama. Najčešće je zahvaćen samo distalni dio kolona pa ga nazivamo ulceroznim proktitisom. Bolest ima dobru prognozu, a reakcija na sulfasalazin je veoma dobra. Komplikacija u vidu maligne alteracije nije veća od incidencije u opće populacije.

Srednje teška forma bolesti javlja se u $\frac{2}{3}$ djece oboljele od ulceroznog kolitisa. Karakterizirana je sa 4 do 6 stolica dnevno, često s primjesama krvi i sluzi, popraćenih bolovima u trbuhu u vidu tenezama. Od sistemskih simptoma najčešće su prisutni febrilitet, opća slabost i anoreksija. Laboratorijski nalazi ukazuju na povišenje sedimentacije eritrocita, hipokromnu anemiju i ponekad hipoalbuminemiju. Bolest može napredovati do teških formi. Terapijski pokazuje dobar odgovor na kortikosteroide.



Slika 1.
Dijagnostički algoritam KUBC

Figure 1
Diagnostic algorithm of IBD (Inflammatory bowel disease)

Tešku formu bolesti karakterizira više od šest krvavih stolica dnevno, febrilitet iznad 38°C, tahikardija (puls iznad 90 otkucaja/minuti), značajno povišena sedimentacija eritrocita, anemija, leukocitoza, hipoalbuminemija, moguća hipokalijemija i hipomagnezijemija. U 2,4% ovih bolesnika nastaje veoma teška, moguće letalne komplikacija - toksični megakolon. Ovu formu bolesti nazivamo fulminantnim ulceroznim kolitisom.

ZAKLJUČAK

Dijagnostički algoritam u djece sa sumnjom na KUBC

Puno je bilo pokušaja učiniti svrshodni algoritam dijagnoze Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa (15, 18). Sredinom 2005. godine ESPGHAN-ova radna grupa za IBD daje preporuke za dijagnozu KUBC i objavljuje ih u JPGN (22). Kao i ranije preporuke i ove se te-

melje na vrlo jednostavnom pristupu koji omogućuje postavljanje sumnje na osnovi anamnestičkih podataka i cjelovitog fizikalnog pregleda kojim se, uz vrlo jednostavne pretrage s ciljem isključivanja drugih bolesti u diferencijalnoj dijagnozi, može postaviti opravdana sumnja na KUBC. Tada se endoskopskim i/ili rendgenskim i sonografskim pretragama postavlja dijagnoza KUBC. Iz tog razloga dobro poznavanje kliničke slike predstavlja osnovni i najvažniji moment u stvaranju dijagnoze ovih bolesti.

Stoga na KUBC valja posumnjati u djece s učestalim stolicama koje traju duže od 6 tjedana, često udružene s bolovima u trbuhu, gubitkom na težini, zastoje u rastu ili febrilitetom nepoznata uzroka dužeg vremenskog razdoblja. Klinička slika i pomisao na KUBC osnovni je ključ u dijagnostičkom postupniku. Tada, prije nego krenemo u specifičnu dijagnostiku KUBC-a (rtg

i endoskopija) neophodno je isključiti crijevne infekcije, koje su najčešći diferencijalno dijagnostički problem. Nakon toga neophodno je učiniti endoskopske i/ili rendgenološke pretrage probavnog sustava koje uključuju multiple biopsije na osnovi kojih potvrđujemo ili isključujemo dijagnozu kronične upalne bolesti crijeva (Slika 1).

Na osnovi učinjenih pretraga treba razlučiti četiri forme kronične upalne bolesti crijeva (MC, UK, nediferencirani kolitis, i vjerojatnu Crohnovu bolest) te na osnovi toga, kao i težine bolesti, započeti terapiju. Poznavanje ovog jednostavnog pristupa omogućit će nam brzo postavljanje dijagnoze i samim time adekvatniji liječnički tretman sa nadom u što bolji ishod bolesti.

TERAPIJSKI PRISTUP KUBC U DJECE

Ciljevi su terapije kronične upalne bolesti crijeva što brže uvesti dijete u remisiju, održati remisiju, omogućiti normalni rast i razvoj te osigurati što je moguće bolju kvalitetu života. U usporedbi s terapijom odraslih bolesnika, najveća je razlika u djece u uspješnosti enteralne prehrane, štetnim nuspojavama steroida na rast i mineralizaciju kostiju te u terapijskoj uspješnosti kirurških metoda. Unazad nekoliko godina govori se sve više i o učinkovitosti imunomodulacijske terapije u koju ubrajamo rekombinantne anti-inflamacijske citokine, monoklonalna protutijela na pro-upalne citokine, adhezijske molekule, površinske proteine i različite oligonukleotide. No, samo se protutijelo na čimbenik nekroze tumora u djece pokazalo djelotvornim (anti-TNF), dok je ispitivanje etanercepta napušteno zbog neučinkovitosti. U slijedećim odjeljcima teksta biti će opisane najčešće rabljene skupine lijekova te njihova uloga u uvođenju u remisiju i u održavanju remisije.

Enteralna prehrana - uloga u indukciji remisije u Crohnovoj bolesti

Davanje enteralnih pripravaka tijekom 4-6 tjedana pokazalo se učinkovitim pristupom u indukciji remisije u djece sa Crohnovom bolesti. Radi se o metodi u kojoj se prehrana provodi isključivo enteralnim pripravcima, pored

kojih bolesnik smije primati samo vodu i nikakvu drugu prehranu. Budući da prema Heuschkelovoj meta-analizi u remisiju uvodi čak 80% pedijatrijskih pacijenata te se prema tom rezultatu ne razlikuje od učinkovitosti steroida, višetjedna je enteralna prehrana prvi terapijski odabir za indukciju remisije u djece oboljele od Crohnove bolesti (80%). Njezina je učinkovitost tim važnija jer za razliku od steroida i nekih drugih lijekova nema nikakvih nuspojava.

Štoviše, dok kod steroidne terapije upalne promjene u crijevu perzistiraju i u stanjima kliničke remisije, u bolesnika na enteralnoj prehrani one prolaze (39, 40, 42, 43). Djelotvornija je u novo dijagnosticiranih bolesnika, bez obzira na lokalizaciju i težinu bolesti i nema razlike u učinkovitosti polimeričkih u odnosu na elementarne i semi-elementarne pripravke (38). Glavna se protu-upalna terapijska djelotvornost enteralne prehrane ogleda u normalizaciji lokalnih upalnih promjena u stjeci, u prvom redu u normalizaciji omjera pro i anti-inflamatornih citokina i to prethodi povoljnom anaboličkom učinku same prehrane (44, 45). Što se tiče terapije ulceroznog kolitisa, enteralna prehrana ima samo suportivnu - anaboličku ulogu, a nije uspješna i stoga se ne rabi s ciljem uvođenja bolesnika u remisiju.

Aminosalicilati - uloga u indukciji i održavanju remisije

Aminosalicilati - sulfasalazin i 5-aminosalicilna kiselina (5-ASA, mesalamin ili mesalazin) lijekovi su prve terapijske linije s blagim do umjerenim protu-upalnim učinkom. Način djelovanja u prvom je redu u ometanju metaboličkog puta arahidonske kiseline i aktivnosti enzima lipooksigenaze s posljedičnom blokadom pro-upalnih citokina poput leukotrijena B₄ (38). U djece ima vrlo malo ispitivanja, no čini se da podnose mesalazin bolje od odraslih te da se nuspojave poput mučnine i povraćanja javljaju češće kod primjene sulfasalazina negoli mesalazina (46). Samo su dvije randomizirane studije učinjene u djece, a pokazale su učinkovitost Pentaze u liječenju aktivne Crohnove bolesti, te bolju uspješnost sulfasalazina u usporedbi sa

olsalazinom u djece sa blagim do umjerenim aktivnim ulceroznim kolitisom (47, 48).

Današnji je stav da su aminosalicilati uspješni u uvođenju u remisiju blagih do srednje teških oblika ulceroznog kolitisa, dok se u tu svrhu rabe i u blagoj formi Crohnove bolesti, ali s dvojbom u učinku (38, 49). Doze se kreću od 50 do čak 100 mg/kg/dan (38, 47). Glede uloge u održavanju remisije, aminosalicilati su dokazano uspješni u održavanju remisije u ulceroznom kolitisu. Za Crohnovu bolest potvrdni dokazi nedostaju, no, bez obzira na to, još se uvijek rabe za održavanje remisije u pedijatrijskih bolesnika s blagim formama bolesti (49).

Kortikosteroidi - uloga u indukciji remisije

Kortikosteroidi su bili prva skupina lijekova čija je učinkovitost u liječenju kronične upalne bolesti crijeva sistematski ispitana i obrađena. Još uvijek se najčešće rabe za indukciju remisije u srednje teškim i teškim slučajevima i ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti, premda u slučaju ove druge bolesti njihovo mjesto sve češće zauzima enteralna prehrana u srednje teškim, a anti-TNF u teškim slučajevima. Već je naglašeno kod enteralne prehrane da steroidi dovode do kliničkog poboljšanja, ali da lokalne upalne promjene perzistiraju, tj. endoskopska remisija nastupa u svega 29% bolesnika (40). Druge su otežavajuće okolnosti u primjeni steroidne terapije u djece, razmjerno visok broj rezistentnih (20%) i steroid-ovisnih bolesnika (30%-40%) te negativni učinak na mineralizaciju kostiju i na rast (51, 51).

Povišeni se rizik od usporena rasta i poremećene mineralizacije kostiju javlja već kod doze od svega 7,5 mg/dan (52). Štoviše, nakon provedene steroidne terapije koštana se masa vrlo rijetko vraća na početne povoljnije vrijednosti (46). Novi oblici kortikosteroida, koji se metabolički inaktiviraju već pri prvom prolazu kroz jetru, manje su destruktivni glede mineralizacije kostiju, a i druge su nuspojave puno blaže. Prema dvije randomizirane studije na djeci s Crohnom, terapijska učinkovitost jest manja, ali su

i nuspojave terapije budezonidom bitno manje učestale (53, 54).

Stoga prednizon valja rabiti u indukciji remisije u srednje teškim i težim slučajevima i Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, dok budezonid ima ulogu kod blage do umjereno aktivne ileocekalne lokalizacije Crohnove bolesti. Toksični su učinci steroidne terapije dobro opisani i predstavljaju glavni razlog zašto ih valja zamjenjivati sa manje štetnim lijekovima kad god je to moguće, ili kod Crohnove bolesti s enteralnom prehranom. Glede održavanja remisije, steroidi nisu učinkoviti, a u djece se s tom namjenom ne smiju rabiti i zbog već spominjanog negativnog učinka na rast i mineralizaciju kostiju (49).

Imunomodulatorna terapija azatioprinom/6-merkaptopurinom, metotreksatom: uloga u održavanju remisije

Budući da je za postizanje pune terapijske djelotvornosti derivatima tiopurina (azatioprin/6-merkaptopurin) potrebno između 10 - 26 tjedana, nije ih moguće rabiti za indukciju remisije, već im je uloga u njezinom održavanju i u Crohnovoj bolesti i u ulceroznom kolitisu. Rabe se u težim formama bolesti ili u onima koje često recidiviraju te stoga zahtijevaju učestalo davanje steroida (39). Ispitivanja su u djece potvrdila djelotvornost kod održavanja remisije, posebno ako je izražena perianalna bolest, te kod sprječavanja recidiva nakon kirurških resekcija (55-57). Štoviše, Markowitz et al su pokazali da je liječenje azatioprinom posebno učinkovito ako se započne odmah, tj. u trenutku prezentacije bolesti, istodobno s lijekom koji će dijete uvesti u remisiju. 96% djece s Crohnovom bolesti liječene od početka s kombinacijom steroida i azatioprina, od kojih su steroidi davani u početku za indukciju remisije, bilo je još uvijek u remisiji nakon 12 mjeseci, u usporedbi sa svega 60% pedijatrijskih bolesnika koji su primali samo steroide (58).

Nuspojave, među kojima se najčešće naglašavaju supresija koštane srži, pankreatitis, hepatotoksičnost i infektivne komplikacije, javljaju se sa skupnom učestalošću od 15% - 30% (58, 59). Što

se tiče mogućeg kancerogenog učinka, do ovog trenutka nije zabilježeno da bolesnici na prolongiranoj terapiji imunosupresivima, a s ciljem održavanja remisije, imaju višu učestalost malignih bolesti u usporedbi s bolesnicima s KUBC koji ih nisu primali, ili štoviše, u usporedbi sa zdravim stanovništvom (60). U djece koja imaju nuspojave tijekom primjene azatioprina ili 6-merkaptopurina, alternativa je metotreksat. Metotreksat se primjenjuje u dozi od 15 mg/m², intramuskularno, jednom tjedno, uz istodobno davanje folne kiseline koja smanjuje učestalost komplikacija (61).

Što se tiče ciklosporina, njegova je uloga ograničena na primjenu kod teških/fulminantnih formi bolesti, koje su rezistentne na druge lijekove, posebno kod ulceroznog kolitisa kako bi se izbjegla hitna kolektomija. Zaključno, još jednom se naglašava da su imunomodulatorni lijekovi poput azatioprina, 6-merkaptopurina i metotreksata učinkoviti u održavanju remisije te da se prema novim saznanjima mogu koristiti i u novo dijagnosticiranih bolesnika, ali uz jedan od neposredno djelotvornih terapijskih postupaka koji će dijete uvesti u remisiju.

Biološka imunomodulatorna terapija:
uloga u indukciji i u održavanju remisije

U uvodu je već naglašeno da se u povećem spektru nove biološke imunomodulacijske terapije u djece rabe samo protutijela na čimbenik nekroze tumora (Infliximab, Remicade). Radi se o vrlo moćnom protu-upalnom lijeku čija je učinkovitost potvrđena u brojnim studijama u odraslih bolesnika. U djece je broj istraživanja mali, ali rezultati upućuju na učinkovitost i sigurnost u pedijatrijskih bolesnika sa refrakternom formom Crohnove bolesti. Štoviše, slično kao i sa azatioprinom, djelotvornost je bila posebno dobra ako je Infliximab primijenjen rano u tijeku bolesti (62-65). Međutim, prvo i jedino dosad objavljeno dugoročno praćenje djece na terapiji sa anti-TNF-om malo je ublažilo početni zanos. Naime, lijek se pokazao učinkovitim u ukupno 71% djece sa Crohnovom bolesti, ali je čak 42% pedijatrijskih bolesnika zahtijevalo trajnu terapiju, tj. njezin prekid vodi do promptnog recidiva (66).

Uloga kirurškog liječenja

Kirurška terapija učestalo se primjenjuje u djece sa KUBC. U ulceroznom kolitisu kolektomija je terapijski zahvat koji dovodi do izlječenja, ali poboljšava kvalitetu života samo ako se rabe provjerene tehnike, koje omogućavaju kontinenciju i izvode ih iskusni kirurzi s velikim brojem obavljenih zahvata. Što se tiče Crohnove bolesti, kirurške resekcije ne dovode do izlječenja. No, može se postići dugotrajna remisija i što je još važnije, vrlo brz "catch-up growth", ako se primjene prije završetka puberteta i ako nakon zahvata bolesnici nastave uzimati imunosupresivnu terapiju poput azatioprina ili metotreksata (67, 68, 70). U najnovijem se postupniku ističe da je kirurška terapija indicirana u djece sa lokaliziranim ileocekalno smještenom Crohnovom bolesti, rezistentnom na medikamentno liječenje, posebno ako je dijete snižena rasta, i stoga je jako važno provesti ju na vrijeme, tj. prije završetka puberteta (49).

Psihosocijalna podrška

U djece sa KUBC depresija je učestali problem (71). Posebnu pažnju zato valja obratiti na pružanje odgovarajuće psihosocijalne podrške i djeci i njihovim obiteljima kako bi usvojili vještine koje će im u tom smislu olakšati život i poboljšati njegovu kvalitetu (72).

LITERATURA

1. Griffiths AM, Hugot JP. Inflammatory bowel disease. U: Pediatric Gastrointestinal Disease. Ur. Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanders IR. 4. izd. Hamilton, Ontario, BC Decker Inc. 2004; 41: 789-872.
2. Peršić M. Kronična upalna bolest crijeva u djece. U: Raić F, Votava A i sur. Pedijatrijska gastroenterologija, 1. izd. Zagreb, Naklada Ljevak 2002; 198-214.
3. Kirsner JB. Inflammatory bowel disease. Ur. Kirsner JB. i sur. 5. izd. WB. Saunders comp, 2000.
4. Vucelić B. Upalne bolesti crijeva. U Vucelić B i sur. Gastroenterologija i hepatologija, 1. izd. Zagreb, Medicinska naklada. 2002; 723-60.
5. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional enteritis: A pathologic and clinical entity. JAMA 1932; 99: 1323-9.

6. 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: 640-5.
7. Jovanović Ž. Epidemiologija Crohnove bolesti na riječko-istarskom području. Magistarski rad, Medicinski fakultet u Rijeci 1995.
8. Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: A prospective population-based study in Northern France (1988-1999). *JPGN* 2005; 41: 49-55.
9. Van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, Tamini- au JA et al. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1991-2001. *JPGN* 2004; 38: 302-7.
10. Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ et al. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *JPGN* 2003; 37: 609-13.
11. Kirschner BS. Ulcerative colitis and Crohn's disease in children. *Gastroenterol Clin North America* 1995; 24: 99-117.
12. Purrmann 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.
13. Roesler J, Thurigen A, Sun L, Koch R, Winkler U, Laass MW, Gahr M, Rosen-Wolff A, Henker J. Influence of CARD 15 mutations on disease activity and response to therapy in 65 pediatric Crohn patients from Saxony, Germany. *JPGN* 2005; 41: 27-32.
14. Peršić M. Gastrointestinalni sekretorni imuni sustav u kroničnim poremećajima probavnog trakta djeteta. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet u Rijeci, 1993.
15. Walker-Smith JA. Clinical and diagnostic features of Crohn's disease and ulcerative colitis in childhood. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1994; 8: 65-81.
16. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 1995; 73: 354-5.
17. Peršić M, Prica M, Rubinić M, Leković A, Cvijović K, Sabolić J. Chronova bolest u djece-prikaz bolesnika. *Gastroenterohepatol arh* 1984; 3: 26-7.
18. Peršić M. Kronična upalna bolest crijeva u djece. *Pediatr. Croat.* 2000; suppl 1: 95-105.
19. Mones RL, Merrell N. Crohn's disease presenting as chronic purulent tonsillitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 475-7.
20. Wewer V, Gluud C, Schlichting P, Burcharth F, Binder V. Prevalence of hepatobiliary dysfunction in a regional group of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 97-102.
21. Talley NJ, Phillips SF, Melton LJ, Mulvihill C, Wiltgen C, Zinsmeister AR. Diagnostic value of the Manning criteria in irritable bowel syndrome. *Gut* 1990; 31: 77-81.
22. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *JPGN* 2005; 41: 1-7.
23. Canani RB, Tanturi de Horatio L i sur. Combined use noninvasive test is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *JPGN* 2006; 42: 9-15.
24. Lerner A, Shounfeld Y. Serological markers in inflammatory bowel disease: the pros and cons. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 103-5.
25. Williams CB, Nicholls S. Endoscopic features of chronic inflammatory bowel disease in childhood. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1994; 8: 121-31.
26. Jobling JC, Lindley KJ, Yousef Y, Gordon I, Milla PJ. Investigating inflammatory bowel disease - white cell scanning, radiology, and colonoscopy.
27. Konuma Y, Tanaka M, Saito H, Munakata A, Yoshida Y. A study of the histological criteria for ulcerative colitis: Retrospective evaluation of multiple colonic biopsies. *J Gastroenterol* 1995; 30: 189-94.
28. Plavšić B, Čičin-Šain Š. Ulcerozni kolitis i Crohnova bolest. II. Radiološka dijagnostika. *Liječ vjes* 1984; 106: 381-5.
29. Leković A, Peršić M, Šaina G. Enterokliza u djece. *Medicina* 1988; 24: 39-45.
30. Scholbach Th, Herrero L, Scholbach J. Dynamic color Doppler sonography of intestinal wall in patients with disease compared with healthy subjects. *JPGN* 2004; 39: 524-48.
31. Faure C, Belarbi N, Mougnot JF i sur. Ultrasonographic assessment of inflammatory bowel disease in children. Comparison with ileocolonoscopy. *J Pediatr* 1987; 130: 147-51.
32. Bhargava SA, Orenstein SR, Charron M. Technetium-99 m hexamethyl-propyleneamine-oxime-labeled leukocyte scintigraphy in inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr* 1994; 125: 213-7.
33. Klein von HM, Wein B, Adam G, Ruppert D, Gunther RW. Computertomographische morphologie von morbus Crohn und colitis ulcerosa. *Fortschr Rontgenstr* 1995; 63: 9-15.
34. Wessling J, Domagk D, Luger N, Schierhorn S, Heindel W, Domschke W, Fischbach R. Virtual colonography: Identification and differentiation on colorectal lesions using multi-detector computed tomography. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 468-76.
35. Seidman EG, Sant'Anna AM, Dirks MH. Potential applications of wireless capsule endoscopy in the pediatric age. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004; 14: 207-17.
36. Haerms HK, Blomer R, BerteleHarms RM, Shmerling DH, Konig M, Spaeth A and the Study group on Crohn's disease in children and adolescent. A pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI). Is it useful? *Acta Paediatr* 1994; 395 (suppl): 22-6.
37. Hyams J, Markowitz J, Otley A i sur. Evaluation of the pediatric Crohn disease activity index: A prospective multicenter experience. *JPGN* 2005; 41: 416-21.
38. Escher JC, Taminiau JAJM, Niuwenhuis EES et al. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: best available evidence. *Inflammatory Bowel Dis* 2003; 9: 34-58.
39. Heuschkel R, Menache CC, Megerian JT et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's Disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 8-15.
40. Modigliani R, Mary JY, Simon JF et al. Clinical, biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's Disease. Evolution on prednisolone. *Gastroenterology* 1990; 98: 811-8.
41. Landi B, Ank TN, Cortot A et al. Endoscopic monitoring of Crohn's Disease treatment: a prospective, randomised clinical trial. *Gastroenterology* 1992; 102: 1674-53.
42. Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in pediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 281-9.
43. Bannarjee K, Camacho-Hubner C, Babinska J et al. Anti-inflammatory and growth stimulating effect precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 270-5.
44. Beattie RM. Enteral nutrition as a primary therapy in childhood Crohn's Disease: control of intestinal inflammation and anabolic response. *JPEN* 2005; 29: 151-9.
45. Sanderson IR. The anti-inflammatory effects of enteral nutrition. *JPEN* 2005; 29: 134-40.
46. Barden L, Lipson A, Pert P et al. Mesalazin in childhood inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3: 597-603.
47. Griffiths A, Koletzko S, Sylvester F et al. Slow-release 5-aminosalicylic acid therapy in children with small-intestinal Crohn's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 186-92.
48. Ferry GD, Kirschner BS, Grand RJ et al. Olsalazin versus sulfasalazin in mild to moderate childhood ulcerative colitis: results of the Pediatric Gastroenterology Collaborative Research Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 32-8.

49. Escher JC, Hilderbrandt H, Kolaček S. Crohn's Disease in children and adolescents: diagnosis and treatment. *Gastroenterology*, (in press) 2006.
50. Lichtenstein GR. Approach to steroid-dependent and steroid-refractory Crohn's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 27-35.
51. Munkholm P, Langholtz E, Davidsen M et al. Frequency of glucocorticoid dependency and resistance in Crohn's Disease. *Gut* 1994; 35: 360-2.
52. Hyams JS, Moore RE, Leichtner AM. Relationship of type 1 procollagen to corticosteroid therapy in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1988; 112: 893-8.
53. Levine A, Weizman Z, Broide E et al. A comparison of budesonid and prednisone for the treatment of active pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 248-52.
54. Escher JC. Budesonid versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicenter trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 47-54.
55. Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J pediatr* 1990; 117: 809-14.
56. Markowitz J, Rosa J, Grancher K et al. Long-term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 1347-51.
57. Kader HA, Raynor SC, Young R et al. Introduction of 6-mercaptopurine in Crohn's disease patients during the perioperative period. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 93-7.
58. Markowitz J, Grancher K, Kohn N et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895-902.
59. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 813-21.
60. Lewis JD, Schwartz JS, Lichteinstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweighs the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000; 118: 1018-24.
61. Mack DR, Young R, Kaufman SS et al. Methotrexat in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *J Pediatr* 1998; 132: 830-5.
62. Hyams JS, Markowitz J, Willie R. Use of Infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J pediatr* 2000; 137: 192-6.
63. Lionetti P, Bronzini F, salvestrini C et al. response to Infliximab is related to disease duration in pediatric Crohn's disease. *Alimet Pharmacol Ther* 2003; 18: 425-31.
64. Mamula P, Mascarenhas MR, Baldassano RN. Biological and novel therapies for inflammatory bowel disease in children. *Pediatr Clin north Am* 2002; 491: 1-25.
65. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A et al. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 95: 3189-94.
66. Wewer V, Riis L, Husby S, Munkholm P, Paerregaard A. Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 40-5.
67. Lipson AB, Savage MO, Davies PSW et al. Acceleration of linear growth following intestinal resection for Crohn's Disease. *Eur J pediatr* 1990; 149: 687-90.
68. Sentongo TA, Stettier N, Christian A et al. Growth after intestinal resection for Crohn's disease in children, adolescents, and young adults. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 265-9.
69. Dokucu AI, Sarnacki S, Michel JL et al. Indications and results of surgery in patients with Crohn's disease with onset under 10 years of age. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12: 180-5.
70. Kolaček S, Mišak Z. Special features of inflammatory bowel disease in children. *Paediatr Croat* 2004; 48: 107-11.
71. Engstrom I, Lindquist BL. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: a somatic and psychiatric investigations. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 640-7.
72. Van der Zaag-Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF et al. Coping strategies and quality of life of adolescents with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res* 2004; 13: 1011-9.

Summary

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN CHILDREN - RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS & TREATMENT

M. Peršić, S. Kolaček

The incidence of Inflammatory bowel disease (IBD) (Morbus Crohn and Ulcerative colitis) has increased over the last ten years. Clinical picture, especially in Morbus Crohn, because of extraintestinal manifestations and intestinal complications is very various which causes diagnostic delay. Clinical suspicion is based on patient history, physical examination and simple laboratory examinations. Further evaluation in diagnostic algorithm of IBD and its confirmation has to be done by endoscopy and histology. Therapeutic approaches have undergone major changes during the last decade. In this text various treatments are discussed, including the most recent developments.

Descriptors: CROHN'S DISEASE, ULCERATIVE COLITS, DIAGNOSIS, TREATMENT, ALGORITHM, CHILDREN