

Piotr Albrecht

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Trudności i odrębności postępowania diagnostyczno-leczniczego w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u dzieci

Issues specific to the management of inflammatory bowel disease in children

STRESZCZENIE

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to narastający problem w pediatrii. U dzieci częściej niż u dorosłych obserwuje się aktywną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i częściej konieczna jest immunosupresja. U 39% dzieci po 2 latach wzrasta rozległość zmian zapalnych, a u 24% po 4 latach pojawiają się zwężenia lub powikłania penetracyjne. U dzieci dominuje fenotyp panenteralny (43% v. 3%), rzadsze jest izolowane zajęcie *ileum* (2% v. 31%) i jelita grubego (15% v. 36%). We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG) w chwili rozpoznania rozległość zmian jest większa u dzieci niż u dorosłych (82% v. 48%). U 46% obserwuje się progresję w kierunku *pancolitis*. Początek WZJG w dzieciństwie znacznie zwiększa ryzyko kolektomii. Zapalenie jelita grubego w dzieciństwie (0–19 lat) zwiększa ryzyko względne raka jelita grubego do prawie 44 razy. 80% dzieci z ChLC ma niedobory masy ciała i wzrostu, 75% dziewcząt ma menarche

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases (IBD) are an increasing problem in pediatrics. Active form of Crohn's disease (CD) in children is observed more often than in adults and immunosuppression is more often necessary. In 39% of children the anatomic extent of the disease increases within 2 years; 24% develop stricturing or penetrating complications within 4 years. Compared with adults, childhood-onset disease is more frequently characterized by a „panenteric” phenotype (43% vs 3%) with isolated ileal (2% vs 31%) or colonic disease (15% vs 36%) being less common. Ulcerative colitis (UC) in children is more frequently extensive at the diagnosis than in adults (82% and 48%, respectively). Fourth-six percent of children progress to extensive colitis during follow-up. In childhood-onset UC the risk of colectomy is increased. Large bowel involvement in childhood IBD increases the relative risk of colorectal cancer 44 times. Eighty percent

dopiero w 16. rż. lub później, częściej występują opóźnienie wieku szkieletowego i osteoporoza.

Trudności diagnostyczne NChZJ u dzieci wynikają z ograniczeń w wykonywaniu rezonansu magnetycznego < 4. rż., ograniczeń w endoskopii kapsułkowej i enteroskopii dwubalonowej. Częściej u dzieci niejednoznaczna bywa histopatologia.

U dzieci w indukcji remisji w ChLC szeroko stosuje się żywienie enteralne równoważne z kortykoterapią, a zdecydowanie bezpieczniejsze. U dzieci terapie standardowe są często mało skuteczne, dostęp do terapii biologicznych ograniczony, a steroidozależność w okresie rozwojowym czyni nieodwracalne spustoszenia.

Pomimo różnic NChZJ u dzieci i dorosłych to te same choroby, choć ich dynamika i konsekwencje mogą się nieco różnić.

Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 1, 12–16

Słowa kluczowe: nieswoiste zapalenia jelit, dzieci, dorośli, rozpoznawanie, leczenie

of children with CD demonstrate deficiencies in body weight and height; 75% of girls have late menarche (at 16 years or later); delayed skeletal age and osteoporosis are frequent.

Diagnostic problems include difficulties in performing magnetic resonance in children less than 4 years of age, restrictions in the use of capsule endoscopy and double balloon enteroscopy. Histopathology is in children more often ambiguous.

Enteral feeding, often used to induce remission in children, is regarded equivalent but much safer therapy than are corticosteroids. Standard therapies in children are often not enough effective and the access to biological therapy is limited. Corticosteroid dependency, especially in the developmental period, can result in irreparable health problems. Despite differences children and adult IBD are the same illnesses, although their dynamics and consequences differ.

Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 1, 12–16

Key words: inflammatory bowel disease, children, adults, diagnosis, therapy

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Piotr Albrecht
Klinika Gastroenterologii i Żywienia
Dzieci WUM
ul. Żwirki i Wigury 63A,
02–091 Warszawa
tel.: 22 317 94 51
faks: 22 317 95 62
e-mail: dr.piotr.albrecht@gmail.com

WSTĘP

Nieswoiste zapalenia jelit (NChZJ) w krajach rozwiniętych rozpoznaje się z coraz większą częstością zarówno u dzieci, jak i dorosłych w każdym wieku. Chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) w 20–25% przypadków stwierdza się przed 20. rż., a wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) w około 20%. Prawie 4% NChZJ rozpoznaje się przed 5. rż. [1]. Coraz więcej danych z szeroko zakrojonych badań genetycznych wskazuje, że im wcześniej ujawnia się NChZJ, tym większa jest rola czynników genetycznych, a w przypadkach ujawniających się poniżej 2. rż. dziedziczenie może być nawet monogenowe. Im bliżej okresu dorastania i dorosłości tym bardziej mamy do czynienia z predyspozycją wielogenową i coraz silniejszym wpływem czynników środowiskowych (ryc. 1).

Za monogenowym typem dziedziczenia NChZJ mogą przemawiać [2]:

- 1) bardzo wczesny początek objawów sugerujących NChZJ (zwłaszcza ich wystąpienie < 2. rż.),
- 2) wywiad rodzinny (zmiany dotyczące kilku członków rodziny, więzy krwi, dominacja chłopców),
- 3) nietypowy obraz endoskopowy i histopatologiczny (ekstremalnie nasilona apoptoza lub brak centrów namnażania komórek),
- 4) oporność na terapię konwencjonalną (czyli wyłączenie żywienia enteralnego, kortykoterapię i/lub leczenie biologiczne),
- 5) zmiany skórne, paznokci, włosów (*epidermolysis bullosa*, ropnie skóry lub jej ropowica itp.),
- 6) wczesne i ciężkie zmiany okołoodbytowe (ropnie i przetoki),
- 7) zmiany w układzie limfatycznym (splenomegalia, ropienie węzłów chłonnych),
- 8) nawracające i nietypowe infekcje (jelitowe i pozajelitowe),
- 9) zespół hemofagocytarny (zmiany indukowane zakażeniem wirusem Ebstein-Barra, cytomegalia),
- 10) towarzyszące choroby autoimmunizacyjne (celiakia, choroba Hashimoto, zapalenie stawów, błony maziowej, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, cukrzyca typu 1, niedokrwistość),
- 11) wczesne nowotwory (nieziarniczy chłoniak złośliwy [NHL, *non-Hodgkin lymphoma*], *hamartoma*, nowotwory skóry, tarczycy).

U dzieci poniżej 5. rż. w różnicowaniu należy brać pod uwagę między innymi następujące schorzenia i zespoły [2]:

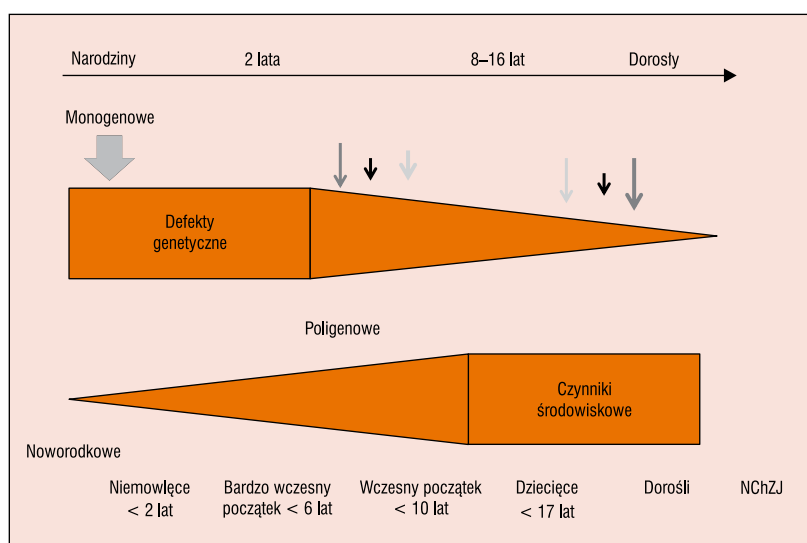
- 1) przewlekłą chorobę ziarniniakową (CGD, *chronic granulomatous disease*) [3],
- 2) chorobę spichrzania glikogenu typ 1b [4],
- 3) zespół Hermanski-Pudlak [5],
- 4) zespół niedoboru NEMO (uszkodzenie genu kodującego regulatorową podjednostkę γ kompleksu kinazy inhibitora jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B) [6],
- 5) zespół Wiskott-Aldricha (WAS, *Wiskott-Aldrich syndrome*) [7],
- 6) Zespół IPEX (sprzężony z chromosomem X zespół dysregulacji odpornościowej, poliendokrynopatii i enteropatii) [8],
- 7) zespół hiper-IgM [9],
- 8) pospolity zmienny niedobór odporności (CVID, *common variable immunodeficiency*) [10].

Na przewlekłą chorobę ziarniniakową mogą wskazywać nawracające zapalenia płuc i ropnie płuc, na WAS lub IPEX wyprysk i zakażenia skóry, na chorobę spichrzania glikogenu typu 1 hipoglikemia, na zespół Hermanski-Pudlak albinizm, a obecność cech dysplazji ektodermalnej na zespół NEMO.

RÓŻNICE W PRZEBIEGU NIESWOISTYCH ZAPALEŃ JELIT U DZIECI I DOROSŁYCH

Rozległości zmian zapalnych i ciężkości przebiegu

Wieloletnie obserwacje Turunena i wsp. [11] wskazują na częstsze występowanie formy aktywnej ChLC i częstszą konieczność stosowania leczenia immunosupresyjnego u dzieci w porównaniu z dorosłymi.



Rycina 1. Wpływ czynników etiopatogenetycznych w zależności od wieku, w którym rozpoznano nieswoiste zapalenie jelit (NChZJ)

Wynik badania przeprowadzonego przez Van Limbergena i wsp. [12] porównującego 416 dzieci (276 ChLC, 99 WZJG, 41 NChZJ niesklasyfikowane) z 1297 dorosłymi (596 ChLC, 701 WZJG) wykazał po 2 latach obserwacji u 39% dzieci z ChLC wzrost rozległości zmian zapalnych. U 24% dzieci w ciągu 4 lat pojawiły się zwężenia lub powikłania penetracyjne w stosunku do 9% w chwili rozpoznania ($p < 0,0001$; OR [odds ratio] 3,32; 95% CI [confidence interval] 1,86–5,92). Poza tym zespół ten wykazał, że u dzieci dominuje fenotyp panenteralny (*ileocolon* + górny odcinek przewodu pokarmowego, L3+L4) — 43% v. 3% ($p < 0,0001$; OR 23,36; 95% CI 13,45–40,59), rzadziej stwierdza się izolowane zajęcie *ileum*, L1 — 2% v. 31% ($p < 0,0001$; OR 0,06; 95% CI 0,03–0,12) oraz rzadsze zajęcie jelita grubego, L2 — 15% v. 36% ($p < 0,0001$; OR 0,31; 95% CI 0,21–0,46). Jeśli chodzi o WZJG, to badacze ci wykazali, że u 82% dzieci w chwili rozpoznania stwierdza się znaczną rozległość zmian, podczas gdy u dorosłych tylko w 48% przypadków i różnica ta jest znamienna statystycznie ($p < 0,0001$; OR 5,08; 95% CI 2,73–9,45). Poza tym 46% dzieci z WZJG w wieloletniej obserwacji wykazuje progresję w kierunku coraz rozleglejszego zajęcia jelita grubego. Początek WZJG w dzieciństwie znacznie zwiększa ryzyko kolektomii, w stosunku do tego, gdy choroba ujawniła się w wieku dorosłym. Poza tym badacze ci wykazali, że średni czas, który upływa od rozpoznania do operacji, jest u dzieci z ChLC dłuższy niż u dorosłych — 13,7 v. 7,8 roku ($p < 0,001$). Odwrotną prawidłowość stwierdzono w odniesieniu do WZJG.

Objawy kliniczne

Różnice w objawach w chwili rozpoznania dotyczą w większości przypadków statystycznej częstości i mogą sprzyjać trudnościom rozpoznawczym u dzieci, są jednak podobne w obu grupach wiekowych (dzieci v. dorośli). Zasadnicze różnice dotyczące ChLC oraz WZJG zebrano w tabelach 1 i 2.

Klasyczna dla ChLC triada objawów w postaci bólów brzucha, spadku masy ciała i biegunki występuje jedynie u 25% dzieci.

Poniżej przedstawiono zasadnicze różnice w NChZJ między dziećmi a dorosłymi, o których należy pamiętać, gdyż są związane z okresem rozwoju i dojrzewania [13–16]:

1. Niedobory masy ciała i wzrostu stwierdza się nawet u 80% dzieci z ChLC i „jedynie” u 6–12% dzieci z WZJG.

Tabela 1. Częstości głównych objawów klinicznych choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i dorosłych

	Dzieci	Dorośli
Bóle brzucha	87%	53%
Gorączka	74%	35%
Biegunka	55%	80%

Tabela 2. Częstości głównych objawów klinicznych wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i dorosłych

	Dzieci	Dorośli
Bóle brzucha	84%	64%
Gorączka	74%	34%

Tabela 3. Objawy pozajelitowe nieswoistych zapaleń jelit u dzieci i dorosłych

	Dzieci	Dorośli
Zapalenie stawów	9%	15%
PSC lub AIH	7–12%	5–7%

PSC — stwardniające zapalenie dróg żółciowych; AIH — autoimmunologiczne zapalenie wątroby

2. Niezwykle częste u dziewcząt z NChZJ są zaburzenia dojrzewania, czyli opóźnienie dojrzewania płciowego — u 75% dziewcząt menarche pojawia się dopiero w 16. rż. lub nawet później.
3. U dzieci często, o ile się szuka, stwierdza się opóźnienie wieku szkieletowego i osteoporozę.
4. U wielu dzieci zwolnienie tempa wzrastania często o 1–3 lat wyprzedza postawienie właściwego rozpoznania.

Objawy pozajelitowe nie wykazują istotnej różnicy co do częstości (tab. 3).

Ryzyko raka jelita grubego

Ryzyko wystąpienia raka jelita grubego wiąże się z czasem trwania procesu zapalnego, jego rozległością, głębokością i czasem trwania remisji śluzówkowej, współwystępowaniem stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC, *primary sclerosing cholangitis*). I tak, gdy NChZJ jelita grubego rozpoznano w przedziale wieku 0–19 lat, ryzyko względne (RR, *relative risk*) wynosi 43,85 (95% CI: 27,2–70,7), jeśli między 20. a 39. rokiem życia RR wynosi już tylko 2,65 (95% CI: 1,97–3,56), a powyżej 60. rż. jest równe populacyjnemu [17]. Współwystępowanie WZJG z PSC daje wzrost RR od 4,79 do 9,13 [17]. Fakt ten stwa-

rza gastroenterologom dziecięcym dodatkową trudność, gdyż po 8–10 latach trwania choroby konieczne są regularne badania przesiewowe w kierunku raka jelita grubego, a większość z nich nie ma dużego obycia z tego typu diagnostyką.

TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE ZWIĄZANE Z WIEKIEM DZIECIĘCYM

Trudności wynikają między innymi z tego, że wykonanie rezonansu magnetycznego z enteroklizą u dzieci poniżej 4. rż. jest technicznie trudne, a często praktycznie niemożliwe. Formalny limit wiekowy, ograniczenia sprzętowe, brak refundacji znacznie utrudniają lub uniemożliwiają korzystanie z takich technik diagnostycznych, jak endoskopia kapsułkowa, enteroskopia dwubalonowa. Trudności diagnostyczne napotykamy także w związku z tym, że ocena histopatologiczna, częściej niż u dorosłych, bywa niejednoznaczna. Jak wspomniano trudności nastręcza także brak doświadczenia endoskopistów dziecięcych w rozpoznawaniu stanów przedrakowych czy też raka jelita grubego.

RÓŻNICE I TRUDNOŚCI TERAPEUTYCZNE ZWIĄZANE Z WIEKIEM

Istotną różnicą w terapii ChLC między dziećmi i dorosłymi jest stosowanie wyłącznie żywienia enteralnego jako indukcji remisji choroby. Mechanizm działania tej terapii nie jest ostatecznie wyjaśniony, wskazuje się jednak na następujące jego elementy: zapewnienie „odpoczynku” jelitom i zapewnienie odbudowy błony śluzowej poprzez zmniejszenie „naporu” antygenów, aktywację endogennych mechanizmów immunosupresyjnych oraz, co wydaje się szczególnie ważne, zmiana mikrobiomu jelitowego. U dzieci terapia żywieniowa okazała się równoważna kortykoterapii przy znacznie mniejszej liczbie działań niepożądanych. Diety polimeryczne, półelementarne i elementarne okazały się równie skuteczne, przy czym tylko polimeryczne udaje się stosować doustnie, bez sondy. Metaanaliza Dziechciarza i wsp. z 2007 roku [18] obejmująca cztery kontrolowane badania z randomizacją, w których łącznie wzięło udział 144 dzieci, wykazała, że skuteczność terapii enteralnej wynosi 73%, a kortykosteroidów 71% i jest ona porównywalna (RR 0,97; 95% CI 0,7–1,4). U dzieci terapię tę rekomendują takie gremia, jak *European CanCer Organisation* (ECCO), *European Society for*

Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN).

Inną cechą różniącą dzieci i dorosłych jest to, że im młodsze dziecko, tym większa rola czynników genetycznych, możliwości ich identyfikacji są jednak wciąż znacznie ograniczone, a mnogość genów odpowiadających za rozwój NChZJ utrudnia szybką diagnozę. U dzieci, ze względu na wpływ czynników genetycznych, a także nasilenie i rozległość zmian zapalnych, standardowe terapie okazują się często mało skuteczne. Dużym problemem ze względu na dewastujące skutki zdrowotne, zwłaszcza w okresie rozwojowym, jest stosunkowo częsta steroidozależność, przy znacznie ograniczonym dostępie do leczenia biologicznego i innych nowoczesnych terapii (wygórowane kryteria włączenia do refundowanej terapii biologicznej, brak programu lekowego dla WZJG). Dużo trudniej podejmować jest także decyzję o leczeniu chirurgicznym zarówno WZJG, jak i ChLC, zwłaszcza u dzieci małych lub u nastolatków czy nastolatek, ze względu na wpływ następstw zabiegów operacyjnych na kształtowanie się samooceny i wpływ na całe dojrzałe życie.

Złożonym problemem jest także konieczność terapii nie tylko samego dziecka, ale tak naprawdę całej rodziny, zapewnienie wsparcia psychologicznego (indywidualnego i dla całej rodziny), możliwie łagodnej tak zwanej transpozycji czyli przejścia pod opiekę gastroenterologów dorosłych. Na leczących NChZJ u dzieci czyhać mogą także pewne pułapki, jak na przykład w przewlekłej chorobie ziarninowej, w której zastosowanie przeciwciał anty-TNF- α (*tumor necrosis factor alfa*) ma zbawienny wpływ na przewód pokarmowy, ale dramatycznie nasila ryzyko ciężkich infekcji wywołanych przez *B. cepacia*, cytomegalowirus (CMV-*colitis*) lub gronkowca złocistego (np. ropnie wątroby) [19].

PODSUMOWANIE

1. NChZJ rozpoczynające się w dzieciństwie i w dorosłości to w przeważającej mierze te same choroby.
2. Im młodsze dziecko, tym większy jest udział czynników genetycznych i tym trudniejsze rozpoznanie, gdyż trzeba uwzględnić rzadko występujące zespoły.
3. U dzieci chorych na NChZJ zmiany zapalne są z reguły rozleglejsze, a przebieg NChZJ z reguły bardziej agresywny.

Dodatkowym problemem są zaburzenia dojrzewania, osteoporoza i dużo większe niż u dorosłych obciążenia psychiczne (zaburzona samoocena).

4. Potrzeba wdrażania skuteczniejszych metod terapii (np. leczenie biologiczne powinno być włączane wcześniej i stosowane dłużej) istnieje zwłaszcza u dzieci.
5. Wciąż, i to nie tylko w Polsce, nierozwiązanym problemem jest przejście z opieki pediatrycznej na opiekę typową dla ludzi dorosłych.

Piśmiennictwo

1. Kelsen J., Baldassano R.N. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008; 14 (supl. 2): S9–11.
2. Uhlig H.H., Schwerdt T., Koletzko S. i wsp. COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 990–1007.
3. Boxer L.A., Newburger P.E. Disorders of phagocyte function. W: Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme J.W. III i wsp. (red.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th Ed. Philadelphia, Elsevier Saunders 2011: chap 124.
4. Hendriksz C.J., Gissen P. Glycogen storage disease. *Paediatr. Child Health* 2010; 21: 84–89.
5. Hurford M.T., Sebastiano C. Hermansky-Pudlak syndrome: report of a case and review of the literature. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2008; 1: 550–554.
6. Cheng L.E., Kanwar B., Tcheurekdjian H. i wsp. Persistent systemic inflammation and atypical enterocolitis in patients with NEMO syndrome. *Clin. Immunol.* 2009; 132: 124–131.
7. Ochs H.D., Filipovich A.H., Veys P. i wsp. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008; 15 (supl. 1): 84–90.
8. d’Hennezel E., Ben-Shoshan M., Ochs H.D. i wsp. FOXP3 forkhead domain mutation and regulatory T cells in the IPEX syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1710–1713.
9. Revy P., Muto T., Levy Y. i wsp. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the Hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell* 2000; 102: 565–575.
10. Khodadad A., Aghamohammadi A., Parvaneh N. i wsp. Gastrointestinal manifestations in patients with common variable immunodeficiency. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52: 2977–2983.
11. Turunen P., Ashorn M., Auvinen A. i wsp. Long-term health outcomes in pediatric inflammatory bowel disease: a population-based study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; 15: 56–62.
12. Van Limbergen J., Russell R.K., Drummond H.E. i wsp. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1114–1122.
13. Seidman E., LeLeiko N., Ament M. i wsp. Nutritional issues in pediatric inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1991; 12: 424–438.
14. Ballinger A.B., Camacho-Hübner C., Croft N.M. Growth failure and intestinal inflammation. *QJM* 2001; 94: 121–125.
15. Stephens M., Batres L.A., Ng D., Baldassano R. Growth failure in the child with inflammatory bowel disease. *Semin. Gastrointest. Dis.* 2001; 12: 253–262.
16. Burnham J.M., Shults J., Semeao E. i wsp. Body-composition alterations consistent with cachexia in children and young adults with Crohn’s disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 413–420.
17. Andersen N.N., Jess T. Has the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease decreased? *World J. Gastroenterol.* 2013; 19: 7561–7568.
18. Dziechciarz P., Horvath A., Shamir R., Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn’s disease in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26: 795–806.
19. Uzel G., Orange JS., Poliak N. i wsp. Complications of tumor necrosis factor- α blockade in chronic granulomatous disease-related colitis. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51: 1429–1434.