

Idiopatické střevní záněty – familiární a sporadická forma

M. Pintér, M. Pintérová Kolesárová, S. Rejchrt, T. Douša, R. Repák, M. Kopáčová, J. Bureš

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc., a Subkatedra gastroenterologie Interní katedry Lékařské fakulty UK Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Souhrn: Cíl práce: Familiární forma idiopatických střevních zánětů vykazuje určité odlišnosti ve srovnání se sporadickou formou. Cílem naší práce je porovnat vybraná klinická data mezi sporadickou a familiární formou idiopatických střevních zánětů. **Materiál a metody:** V práci byla vyhodnocena data od 248 pacientů s idiopatickým střevním zánětem, s Crohnovou chorobou (CD) 167 pacientů a s ulcerózní kolitidou (UC) 81 pacientů, sledovaných v letech 1994–2004 na gastroenterologickém pracovišti II. interní kliniky FN Hradec Králové. Jednalo se o 222 pacientů (89,5%) se sporadickou formou idiopatického střevního zánětu (89% CD, 91% UC) a 26 pacientů (10,5%) s familiární formou (11% CD, 9% UC). Data klinických ukazatelů byla získána jednak z dotazníku, jednak ze zdravotnické dokumentace. Veškerá data byla zpracována bez identifikačních údajů pacientů, v souladu se zajištěním plné ochrany osobních údajů vyšetřených nemocných. **Výsledky:** Nebyl nalezen signifikantní rozdíl ve věku stanovení diagnózy. Mužské pohlaví se vyskytovalo častěji u familiární formy Crohnovy choroby. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly v distribuci onemocnění v rodině. Pacienti s Crohnovou chorobou měli častěji lokalizované onemocnění do tenkého střeva (47% vs 20%, $p = 0,007$ F). Nebyl nalezen rozdíl v rychlosti ani prvních příznacích onemocnění, v extraintestinálních příznacích, přidružených chorobách či alergiích. Pacienti po appendektomii provedené před stanovením diagnózy střevního onemocnění měli častěji Crohnovu chorobu. Nebyl nalezen rozdíl při sledování závažnosti onemocnění hodnocením nutností nutriční terapie, imunosupresivní, biologické či chirurgické léčby. **Závěr:** V našem souboru jsme neprokázali ve většině zkoumaných znaků významné rozdíly mezi sporadickou a familiární formou idiopatických střevních zánětů. Pacienti s familiární formou měli častěji lokalizované onemocnění do tenkého střeva. Z naší práce však vyplývá, že by mužské pohlaví mohlo být rizikovým faktorem u familiární formy Crohnovy choroby.

Klíčová slova: Crohnova choroba – ulcerózní kolitida – příznaky – familiární forma – sporadická forma

Inflammatory bowel disease – familial and sporadic form

Summary: *The aim:* The aim of this thesis was to elucidate more differences between a familial and sporadic inflammatory bowel disease by comparing certain clinical data. *Methods:* We assessed 248 patients with inflammatory bowel disease (IBD) observed in 1994–2004 in the Academic Department of Gastroenterology at the Medical Faculty in Hradec Králové. To get information about the defined characters we obtained from the questionnaire and the hospital data. *Results:* We did not identify any relationship between the onset of the disease and a certain age group, yet males seem to be more prone to familial Crohn's disease. The more frequent familial form of Crohn's disease was the fibro-stenotic one. There were no differences in the onset of the disease. We did not prove the differences in extraintestinal signs, allergy and comorbidities. We did not find any differences in therapy response in relation to the type of nutrition (enteral, parenteral) and the administration of immunosuppressive drugs. The biological therapy in sporadic and familial Crohn's disease did not differ either. Surgical intervention was more frequent in Crohn's patients compared to the patients with ulcerative colitis; yet no difference was identified between familial and sporadic cases. Appendectomy carried out before the onset of the disease was later diagnosed as Crohn's disease in more instances than ulcerative colitis. *Conclusion:* We did not prove significant differences comparing certain clinical data in familial and sporadic form of inflammatory bowel disease, yet males seem to be more prone to familial Crohn's disease. Small bowel was involved more often in familial form of Crohn's disease than in sporadic form.

Key words: Crohn's disease – ulcerative colitis – familial – sporadic

Úvod

Idiopatické střevní záněty, mezi které řadíme Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu, představují závažná onemocnění trávicí trubice. Ačkoliv bylo dosaženo mnoha úspěchů v diagnostice a léčbě, není beze zbytku objasněna etiologie a patogeneze. Průběh onemocnění zůstává stále neurčitý, chronický, s obtížně predikovatelnými relapsy.

Předpokládá se, že u geneticky predisponovaných jedinců dojde vlivem

zevních faktorů k imunopatologické reakci organismu, jejímž výsledkem je zánět trávicí trubice. Obě onemocnění vykazují rozdílnou prevalenci a incidenci v různých částech světa [1].

Familiární výskyt idiopatických střevních zánětů je udáván zhruba v 10–20% a je zatím nejdůležitějším zjištěným rizikovým faktorem idiopatických střevních zánětů. Postižení členové rodiny mají v 70–85% případů shodné onemocnění. Naopak v některých, tzv.

„smíšených rodinách“ se vyskytuje jak ulcerózní kolitida, tak Crohnova choroba. Onemocnění v postižených rodinách vykazují určitou shodu (konkordanci), nejvíce u jednovaječných, tedy geneticky identických dvojčat. U pacientů s Crohnovou chorobou je ve srovnání s pacienty s ulcerózní kolitidou tato shoda vyjádřena více. Vzhledem k tomu, že tato shoda není 100%, je ovlivněn fenotyp onemocnění i jinými, zevními faktory. Konkordance

Tab. 1. Příznaky na počátku onemocnění, idiopatické střevní záněty.

	Familiární celkem n = 26 muži n = 18 ženy n = 8	Sporadická celkem n = 222 muži n = 117 ženy n = 105	Hodnota p
průjem	17 (65%) 11 (61%) 6 (75%)	142 (64%) 66 (56%) 76 (73%)	0,89 χ 0,8 F 1 F
hlen ve stolici	10 (38%) 8 (44 %) 2 (25%)	60 (27%) 22 (19 %) 38 (36%)	0,37 F 0,03 F 0,71 F
zácpa	2 (8%) 1 (6%) 1 (13%)	16 (7%) 7 (6%) 9 (9%)	1 F 1 F 0,54 F
nekontrolovatelné unikání plynů a stolice	1 (4%) 0 1 (13%)	23 (10%) 7 (6%) 16 (15%)	0,48 F NA 1 F
píštěl	2 (8%) 2 (11%) 0	17 (8%) 8 (7%) 9 (9%)	1 F 0,63 F NA
poruchy pasáže	1 (4%) 1 (6%) 0	4 (2%) 3 (3%) 1 (1%)	0,43 F 0,44 F NA
horečka	2 (8%) 0 2 (25%)	50 (23%) 22 (19%) 28 (27%)	0,12 F NA 1 F
krev ve stolici	5 (19 %) 1 (6 %) 4 (50%)	103 (46 %) 53 (45 %) 50 (48%)	0,01 F 0,001 F 1 F
bolesti, křeče břicha	18 (69%) 12 (67%) 6 (75%)	134 (60%) 61 (52%) 73 (70%)	0,52 F 0,31 F 1 F
nutkavý pocit na stolici	4 (15%) 2 (11%) 2 (25%)	81 (36%) 38 (32%) 43 (41%)	0,31 F 0,09 F 0,47 F
hubnutí	15 (58%) 10 (56%) 5 (63%)	96 (43%) 39 (33%) 57 (54%)	0,16 χ 0,07 χ 0,73 F
hnis ve stolici	1 (4%) 1 (6%) 0	10 (5%) 4 (3%) 6 (6%)	1 F 0,43 F NA

byla zjištěna ve věku stanovení diagnózy, v lokalizaci a typu postižení střeva [2]. U familiární formy Crohnovy choroby byla nalezena i shoda ve výskytu extraintestinálních projevů onemocnění [3]. Familiární forma idiopatických střevních zánětů vykazuje určité pohlavní rozdíly. Poměr ženy/muži je popsán u familiární formy Crohnovy choroby od 1,23 do 1,68/1 [4], u pacientek s familiární formou ulcerózní kolitidy je také převaha žen v poměru ženy/muži 1,3–1,5/1 [4].

Hlavní rozdíl při srovnávání familiární a sporadické formy idiopatických střevních zánětů byl nalezen ve věku stanovení diagnózy v neprospěch familiární formy [5,6]. V práci Carbonela [7] měli pacienti s familiární formou Crohnovy choroby častěji postiženo společně tenké a tlusté střevo. Nebyly nalezeny významné rozdíly v potřebě imunosupresivních léků, glukokortikosteroidních hormonů, nutriční terapie a v čase první resekce střeva. Pacienti s familiárním výskytem Cro-

hnovy choroby byli častěji operováni na perforující komplikace a také u nich onemocnění trvalo delší dobu. Henriksen popisuje signifikantně více relapsů u pacientů s familiární formou ulcerózní kolitidy v 5letém sledování [5].

U pacientů s familiárním výskytem Crohnovy choroby byly prokázány rasové rozdíly v neprospěch bílé rasy (28,6%) ve srovnání s africkými Američany (18%) a Hispánci (17%) [8].

Materiál a metody

V letech 1994–2004 bylo na gastroenterologickém pracovišti II. interní kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové vyšetřováno celkem 248 pacientů s idiopatickým střevním zánětem – s Crohnovou chorobou 167 pacientů a s ulcerózní kolitidou 81 pacientů.

Pacienti s indeterminovanou kolitidou byli z další analýzy vyřazeni. Data pacientů byla získána jednak z dotazníku (zjištění familiárního výskytu, alergie, appendektomie, přidružené choroby, první příznaky, rychlost vzniku prvních příznaků – rychle – do měsíce, pozvolna), jednak z nemocničního informačního systému (věk, pohlaví, diagnóza idiopatického střevního zánětu, informace o provedené operaci, farmakoterapie, nutriční léčba, extraintestinální příznaky). Do skupiny familiární formy idiopatických střevních zánětů byli zařazeni pacienti s nejméně jedním postiženým členem I. řádu. Sledovali jsme ovlivnění nemoci terapeutickými postupy (nutnost nutriční intervence jako léčebné – enterální, parenterální výživa), nutnost podání imunosupresivní terapie (azathioprin, metotrexát, cyklosporin) a nutnost chirurgického zákroku. U pacientů s Crohnovou chorobou jsme zjišťovali nutnost biologické terapie infliximabem. Chirurgický zákrok byl definován jako resekční výkon na střevu nebo strikturoplastika indikovaná z důvodu základního onemocnění. Nepatřila sem chirurgická léčba píštěl. Hodnocen byl počet chirurgických výkonů. Hodnocení závažnosti onemocnění bylo vztaženo na sledovací ob-

dobí 10 let (1994–2004) s ohledem na délku trvání onemocnění. Byla použita kontingenční tabulka (χ^2 test nezávislosti – χ , Fisherův přesný test – F), dále Mann-Whitney test (MW). Veškerá data byla zpracována bez identifikačních údajů pacientů, v souladu se zajištěním plné ochrany osobních údajů vyšetřených nemocných.

Výsledky

Věk stanovení diagnózy

Nebyl nalezen signifikantní rozdíl ve věku stanovení diagnózy při srovnání familiární a sporadické formy. Pacienti a konkrétně ženy se sporadickým výskytem idiopatického střevního zánětu byly diagnostikovány dříve (27. vs 29. rok, resp. 26. vs 30. rok života). Konkrétně u Crohnovy choroby bez rozdílu pohlaví a u žen byla diagnóza stanovena dříve u familiární formy (v obou případech 23. vs 26. rok). Muži s familiární formou Crohnovy choroby byli diagnostikováni později (31. rok vs 26. rok). V případě ulcerózní kolitidy byla u sporadické formy diagnóza stanovena dříve u pacientů bez rozdílu pohlaví a konkrétně u žen (29. vs 34. rok, resp. 28. vs 37. rok). Muži s familiární formou ulcerózní kolitidy byli diagnostikováni dříve (27. vs 32. rok).

Pohlaví

Poměr muži/ženy byl u sporadického výskytu idiopatických střevních zánětů 1,1/1, pro Crohnovu chorobu 1,02/1, pro ulcerózní kolitidu 1,3/1. Poměr muži/ženy byl u familiárního výskytu idiopatických střevních zánětů 2,25/1, konkrétně u Crohnovy choroby 3,75/1 a u ulcerózní kolitidy 0,75/1.

Distribuce v rodině

Pacientů s familiární formou Crohnovy choroby bylo statisticky významně více v porovnání s pacienty s familiární formou ulcerózní kolitidy (19/167 vs 7/81, $p > 0,05$ χ). Největší počet pacientů tvořily páry sourozenecké (14 osob). Nešlo o dvojčata. Dědičnost po mateřské linii byla celkem u 5/26 (19%) pacientů. Nenalezli jsme

Tab. 2. Příznaky na počátku onemocnění, Crohnova choroba.

	Familiární celkem n = 19 muži n = 15 ženy n = 4	Sporadická celkem n = 148 muži n = 75 ženy n = 73	Hodnota p
průjem	14 (74 %) 11 (73 %) 3 (75 %)	96 (65 %) 43 (57 %) 53 (73 %)	0,61 F 0,39 F 1 F
hlen ve stolici	1 (5 %) 0 1 (25 %)	28 (19 %) 10 (13 %) 18 (25 %)	0,2 F NA 1 F
zácpa	2 (11 %) 1 (7 %) 1 (25 %)	13 (9 %) 6 (8 %) 7 (10 %)	0,68 F 1 F 0,36 F
nekontrolovatelné unikání plynů a stolice	1 (5 %) 0 1 (25 %)	12 (8 %) 4 (5 %) 8 (11 %)	1 F NA 0,4 F
příštěl	2 (11 %) 2 (13 %) 0	17 (11 %) 7 (9 %) 9 (12 %)	1 F 0,64 F NA
poruchy pasáže	1 (5 %) 1 (7 %) 0	3 (2 %) 2 (3 %) 1 (1 %)	0,37 F 0,43 F NA
horečka	2 (11 %) 0 2 (50 %)	42 (28 %) 17 (23 %) 25 (34 %)	0,16 F NA 0,61 F
krev ve stolici	3 (16 %) 1 (7 %) 2 (50 %)	46 (31 %) 23 (31 %) 23 (32 %)	0,19 F 0,06 F 0,59 F
bolesti, křeče břicha	16 (84 %) 12 (80 %) 4 (100 %)	97 (66 %) 42 (56 %) 55 (75 %)	0,12 F 0,15 F NA
nutkavý pocit na stolici	3 (16 %) 2 (13 %) 1 (25 %)	47 (32 %) 22 (29 %) 25 (34 %)	0,19 F 0,34 F 1 F
hubnutí	14 (74 %) 10 (67 %) 4 (100 %)	72 (49 %) 28 (37 %) 44 (60 %)	0,051 F 0,0467 F NA
hnis ve stolici	1 (5 %) 1 (7 %) 0	4 (3 %) 2 (3 %) 2 (3 %)	0,46 F 0,43 F NA

rozdíl v „mateřské predominanci“ při srovnání pacientů s familiární formou Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy (4/19 vs 1/7, $p = 1$ F). Linie otec–syn se vyskytovala celkem v 5/26 (19%) případech (4 Crohnova choroba, 1 ulcerózní kolitida), $p > 0,05$ F. Sedm pacientů (37%) s Crohnovou chorobou a 3/7 pacienti (43%) s ulcerózní kolitidou patřili do smíšené formy (tzv. diskordantní). Při porovnání počtu pacientů nesmíšené a smíšené formy familiární Crohnovy choroby a ul-

cerózní kolitidy nebyl nalezen rozdíl ($p > 0,05$ F).

Porovnání lokalizace a formy onemocnění u sporadické a familiární formy idiopatických střevních zánětů

Signifikantně více pacientů s familiární formou Crohnovy choroby mělo stenózující formu onemocnění ve srovnání se sporadickou formou (47% vs 20%, $p = 0,007$ F). Pacienti se sporadickou formou Crohnovy choroby měli onemocnění lokalizováno pouze

Tab. 3. Příznaky na počátku onemocnění, ulcerózní kolitida.

	Familiární celkem n = 7 muži n = 3 ženy n = 4	Sporadická celkem n = 74 muži n = 42 ženy n = 32	Hodnota p
průjem	3 (43 %) 0 3 (75 %)	46 (61 %) 23 (55 %) 23 (72 %)	0,43 F NA 1 F
hlen ve stolici	2 (29 %) 0 2 (50 %)	28 (38 %) 11 (26 %) 17 (53 %)	1 F NA 1 F
zácpa	0	8 (11 %) 3 (7 %) 5 (16 %)	NA
nekontrolovatelné unikání plynů a stolice	0	11 (15 %) 3 (7 %) 8 (25 %)	NA
poruchy pasáže	0	1 (1 %) 1 (2 %) 0	NA
horečka	0	8 (11 %) 5 (12 %) 3 (9 %)	NA
krev ve stolici	2 (29 %) 0 2 (50 %)	59 (80 %) 30 (71 %) 29 (91 %)	0,009 F NA 0,08 F
bolesti, křeče břicha	2 (29 %) 0 2 (50 %)	37 (50 %) 19 (45 %) 18 (56 %)	0,43 F NA 1 F
nutkavý pocit na stolici	0	34 (46 %) 16 (38 %) 18 (56 %)	NA
hubnutí	1 (14 %) 0 1 (25 %)	24 (32 %) 11 (26 %) 13 (41 %)	0,43 F NA 0,63 F
hnis ve stolici	0	6 (8 %) 2 (5 %) 4 (13 %)	NA

do tenkého střeva ve 4%, u familiární formy v 16% ($p = 0,07$ F). Postižení tenkého střeva (bez ohledu na současné postižení tlustého střeva či orálních částí trávicí trubice) bylo u familiární formy 95% (18/19), u sporadické formy 80% (119/148), $p > 0,05$ χ . U familiární formy Crohnovy choroby bylo postiženo pouze tlusté střevo u 3,3% pacientů. Familiární forma ulcerózní kolitidy byla nejčastěji lokalizovaná pouze do rekta (57%), což ve srovnání se sporadickou formou ulcerózní kolitidy (24%) bylo na hranici statistické významnosti ($p = 0,08$ F).

Rychlost nástupu prvních příznaků, první příznaky onemocnění

Nebyl nalezen signifikantní rozdíl při srovnání rychlosti nástupu prvních příznaků. Nástup prvních příznaků střevního onemocnění byl pozvolnější u pacientů s familiární formou ve srovnání se sporadickou [hodnoceno subjektivně pacienty – rychle (do měsíce), pozvolna]. Výskyt enteroragie byl vyšší u pacientů se sporadickou formou idiopatických střevních zánětů ve srovnání s familiární formou. Signifikantní rozdíl byl u familiární formy Crohnovy choroby nalezen pouze u mužů, konkrétně u hubnutí (tab. 1–3).

Extraintestinální manifestace onemocnění

Celkem 13/148 (9%) pacientů se sporadickou formou Crohnovy choroby mělo v době aktivního onemocnění erythema nodosum, 9/148 (6%) pacientů mělo postižené klouby (artritidy velkých kloubů ramenního, kolenního, kyčelního a sakroiliakální skloubení). Celkem 6/74 (8%) pacientů se sporadickým výskytem ulcerózní kolitidy mělo primární sklerozující cholangitidu (sporadická forma Crohnovy choroby vs sporadická forma ulcerózní kolitidy, 2% vs 8%, $p = 0,02$ F), 2/74 (3%) pacienti měli erythema nodosum (sporadická forma Crohnovy choroby vs sporadická forma ulcerózní kolitidy, 9% vs 3%, $p = 0,07$ F). Celkem 3/19 (16%) pacienti s familiárním výskytem Crohnovy choroby měli postižené klouby. Žádný pacient s familiárním výskytem ulcerózní kolitidy neměl extraintestinální příznaky. Mezi pacienty s familiární a sporadickou formou Crohnovy choroby byl porovnán výskyt erythema nodosum, postižení velkých kloubů a SI skloubení a oční postižení, signifikantní rozdíl však nalezen nebyl.

Přidružené choroby

Hodnotili jsme přidružená onemocnění u pacientů s idiopatickým střevním zánětem u obou forem onemocnění (grafy 1 a 2). Největší skupinu u sporadické i familiární formy tvořili pacienti, kteří prodělali v minulosti spalničky (72%, resp. 76%) a u pacientů se sporadickou formou atopickou dermatitidu (14%). Nenašli jsme rozdíly při srovnání familiární a sporadické formy idiopatických střevních zánětů a zvláště Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Alergie

Celkem 55/222 (25%) pacientů se sporadickým výskytem a 9/26 (54%) pacientů s familiárním výskytem idiopatických střevních zánětů mělo alergickou anamnézu ($p = 0,28$ χ). Jednalo se o alergii na léky (44% vs 33%, $p = 0,72$ F), alergii na prach, pyl, seno

(54% vs 67%, $p = 0,72$ F). Potravinová alergie byla u 2 pacientů se sporadickým výskytem idiopatických střevních zánětů (2/55, 4%). Nenašli jsme signifikantní rozdíl při srovnání familiární a sporadické formy.

Appendektomie

Z 25 appendektomií provedených před stanovením diagnózy idiopatického střevního zánětu byla později diagnostikována ve 24/167 případech Crohnova choroba a v 1/81 případě ulcerózní kolitida ($p < 0,001$ F).

Celkem 20/61 (33%) pacientů s budoucí sporadickou formou a 4/19 (21%) pacienti s budoucí familiární formou Crohnovy choroby měli provedenou appendektomii před stanovením diagnózy. Appendektomie provedená před stanovením diagnózy v obou skupinách neměla vliv na lokalizaci, formu ani věk stanovení diagnózy. Neprokázali jsme významný rozdíl mezi sporadickou a familiární formou Crohnovy choroby ve věku provedení appendektomie a následně věku propuknutí onemocnění, lokalizaci ani formě.

Závažnost onemocnění

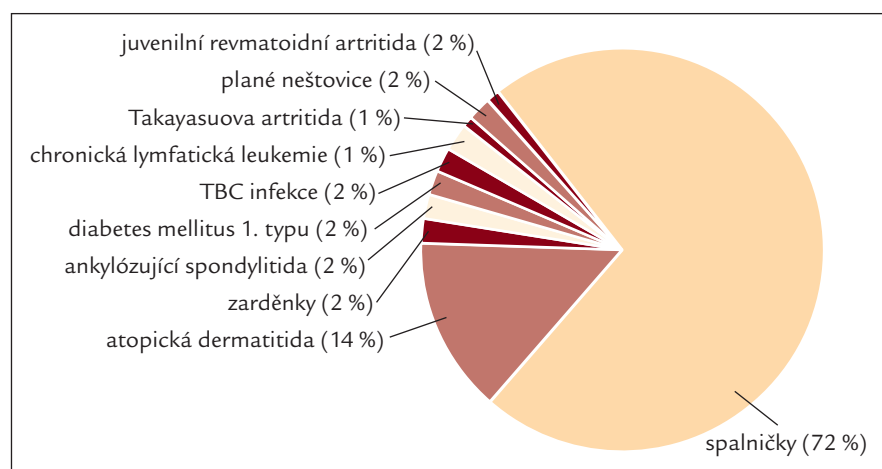
Nutnost nutriční léčby

Důvodem podání umělé výživy u pacientů s Crohnovou chorobou byla léčebná intervence a korekce malnutrice (94/167, 56%), v 89% sporadické a 11% familiární formy. U ulcerózní kolitidy byla umělá výživa podána z důvodu malnutrice (15/81, 19%). Žádnému pacientovi s familiární formou ulcerózní kolitidy nebyla podána nutriční léčba. Signifikanční rozdíly mezi sporadickou a familiární formou nebyly nalezeny.

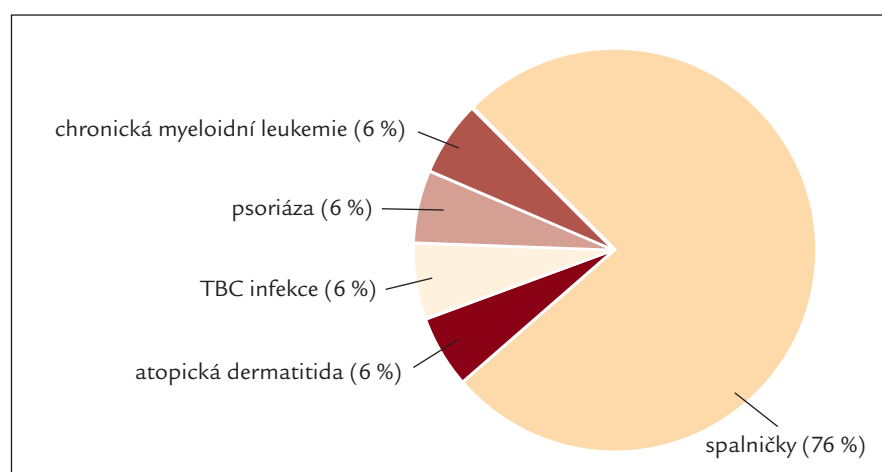
Nutnost terapie

imunosupresivními léky

Celkem 55% (83/145) pacientů se sporadickou formou Crohnovy choroby užívalo imunosupresivní léky (99% azathioprin, 1% metotrexát). Celkem 58% (11/19) pacientů s familiární formou Crohnovy choroby užívalo azathioprin jako imunosupre-



Graf 1. Přidružená onemocnění – sporadická forma idiopatických střevních zánětů, $n = 130$.



Graf 2. Přidružená onemocnění – familiární forma idiopatických střevních zánětů, $n = 17$.

sivní lék první volby. Při srovnání počtu pacientů rozdělených dle formy a lokalizace onemocnění nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi sporadickou a familiární formou Crohnovy choroby. Celkem 25/74 (34%) pacientů se sporadickou formou ulcerózní kolitidy užívalo imunosupresivní terapii. Azathioprin užívalo celkem 22/25 pacientů (88%), metotrexát 2/25 pacienti (8%). Cyklosporinem byl léčen 1/25 (4%) pacient, který později začal užívat azathioprin. Žádný pacient s familiární formou ulcerózní kolitidy nebyl léčen imunosupresivou.

Nutnost biologické terapie

u pacientů s Crohnovou chorobou

Biologická terapie infliximabem byla podána 13 pacientům se sporadickou

formou Crohnovy choroby a 3 pacientům s familiární formou Crohnovy choroby, $p = 0,4$ F. Obě skupiny pacientů se vzájemně nelišily ve formě či lokalizaci onemocnění.

Nutnost chirurgického zákroku

Celkem 82/148 (55%) pacientů se sporadickou formou Crohnovy choroby prodělalo alespoň jeden chirurgický výkon na střevu. Perforující forma a společné postižení tenkého a tlustého střeva byly signifikantně nejčastější indikací k chirurgickému výkonu ($p = 0,0003$ F, $p = 0,0001$ F). Celkem 14/19 (74%) pacientů s familiární formou Crohnovy choroby prodělalo alespoň 1 chirurgický výkon na střevu. Lokalizace onemocnění neovlivnila nutnost chirurgického zákroku.

Celkem 4/74 (5%) pacienti se sporadickou formou ulcerózní kolitidy byli nuceni podstoupit resekční výkon na střevo. Žádný pacient s familiární formou ulcerózní kolitidy operován nebyl. Počet operovaných pacientů se sporadickou formou idiopatického střevního zánětu se významně nelišil od pacientů s familiární formou (39% vs 58%, $p = 0,07$ F). Pacienti s familiární stenózující formou Crohnovy choroby byli operováni statisticky nevýznamně častěji než pacienti se stenózující sporadickou formou Crohnovy choroby ($p = 0,11$ F). Chirurgický zákrok byl častější u pacientů s Crohnovou chorobou ve srovnání s ulcerózní kolitidou (57% vs 5%, $p < 0,0001$ F).

Diskuze

Idiopatické střevní záněty patří v současné době do popředí zájmu. Tento zájem je dán jistě i rozvojem moderních vyšetřovacích metod a léčebných postupů v medicíně. Cílem naší práce bylo porovnat vybrané klinické a laboratorní znaky mezi sporadickou a familiární formou idiopatických střevních zánětů na konkrétním vzorku pacientů.

Familiární výskyt Crohnovy choroby (11%) a ulcerózní kolitidy (9%) v našem souboru je průměrný ve srovnání s literaturou. Halme udává postižení příbuzných I. řádu u Crohnovy choroby 10,9%, u ulcerózní kolitidy 11,3% [9], Yang u Crohnovy choroby 7,4%, u ulcerózní kolitidy 7,1% [6], Peeters u Crohnovy choroby 13,6% [4]. V našem souboru převažovali spíše muži (poměr muži/ženy 1,19/1). Jen v případě familiární formy ulcerózní kolitidy byl poměr ve prospěch žen, ale počet pacientů byl v této skupině nízký. Vyšší výskyt mužů v případě familiární formy idiopatického střevního zánětu a konkrétně v případě familiární formy Crohnovy choroby nebyl výrazně ovlivněn vyšším výskytem mužů v souboru, proto usuzujeme, že mužské pohlaví by mohlo být rizikovější k rozvoji familiárního idiopatického střevního zánětu, resp. Crohnovy choroby.

Jedním ze znaků, které definují familiární onemocnění, je věk rozvoje one-

mocnění. Některé práce uvádějí, že familiární formy idiopatických střevních zánětů jsou diagnostikovány v dřívějším věku [5,6]. Pacienti s familiární formou střevního zánětu mají jinou, pro nemoc „náchylnější“ genetickou výbavu, která by mohla vést ve vhodné kombinaci zevních faktorů k časnější aktivaci onemocnění. V našem souboru jsme nenalezli významný rozdíl mezi pohlavím při srovnání věku stanovení diagnózy sporadické a familiární formy idiopatických střevních zánětů. Postižení potomci pacientů s familiárním výskytem idiopatických střevních zánětů nebyli diagnostikováni v našem souboru významně v dřívějším věku než jejich rodiče.

Pacientů s familiární formou Crohnovy choroby bylo statisticky nevýznamně více v porovnání s pacienty s familiární formou ulcerózní kolitidy.

Pacienti, kteří měli postiženého sourozence, tvořili největší skupinu (14 osob). Dědičnost po mateřské linii (matka–potomek) byla u 27% pacientů. Nenalezli jsme rozdíl v „mateřské predominanci“ při srovnání pacientů s familiární Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Linie otec–syn se vyskytovala celkem ve 23% případech. Smíšená forma se vyskytovala u ulcerózní kolitidy ve 43%, u pacientů s Crohnovou chorobou ve 34%, rozdíl nesignifikantní. Shoda typu onemocnění je dle údajů v literatuře až 82% u pacientů s Crohnovou chorobou, u pacientů s ulcerózní kolitidou 70% [5].

V našem souboru byla stenózující forma onemocnění a postižení pouze tenkého střeva signifikantně častější u pacientů s familiární formou Crohnovy choroby (47% vs 36%, resp. 16% vs 4%). V práci Polita se popisuje závislost lokalizace postižení střeva na věku rozvoje onemocnění. Konkrétně se zvyšujícím se věkem rozvoje onemocnění (40 let nebo starší) se popisuje častější postižení tlustého střeva [10]. Podle tohoto vzoru jsme pacienty rozdělili na 2 skupiny (pod 40 let, 40 let a výše), ale počet pacientů u sporadické formy Crohnovy choroby s postižením pouze

tlustého střeva nebyl statisticky odlišný (17% vs 30%). U familiární formy Crohnovy choroby neměl žádný pacient diagnostikovaný nad 40 let věku pouze postižení tlustého střeva. U familiární formy Crohnovy choroby bylo pouze tlusté střevo postiženo u 3,3% pacientů. Nebylo však postiženo významně méně, jak popisuje studie Colombela [11]. V této práci je také anoperineální postižení signifikantně vyšší u familiární formy (22% vs 1%), což se nám prokázat nepodařilo. Neprokázali jsme, že by byla familiární forma Crohnovy choroby méně častá při lokalizaci onemocnění v tlustém střevě ve srovnání se současným postižením tenkého a tlustého střeva (3,3% vs 11%), jak popisuje Cotton (2,4% vs 9,7%) [12]. Současné postižení tlustého a tenkého střeva nebylo v našem souboru statisticky významně vyšší u familiární formy (13% vs 3%). Větší rozsah postižení u familiární formy Crohnovy choroby je vysvětlován časnějším rozvojem a celkově delším působením zánětu na střevo. Počet pacientů s familiární formou ulcerózní kolitidy, rozdělených dle lokalizace postižení, se významně nelišil od sporadické formy.

Nástup prvních příznaků střevního onemocnění byl pozvolnější u pacientů s familiární formou ve srovnání se sporadickou, rozdíl však nebyl signifikantní. Familiární forma se zdá být rizikovější stran závažnosti onemocnění, a proto jsme právě u této formy onemocnění očekávali rychlost nástupu prvních příznaků a vlastní příznaky střevního onemocnění více a bouřlivěji vyjádřené. Naše hypotéza se nepotvrdila, dokonce byl výskyt enteroragie vyšší u pacientů se sporadickou formou idiopatických střevních zánětů. Signifikantní rozdíl byl nalezen u mužů s familiární formou Crohnovy choroby ve srovnání se sporadickou formou pouze pro hubnutí.

Extraintestinální příznaky byly frekventní a přibližně ve shodném počtu u Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy. Jsou ovšem závislé na lokalizaci onemocnění, s vyšším výskytem u kolického postižení. Role genetických fak-

torů je podporována genetickými studiemi s HLA geny [13]. Např. zvýšená tvorba autoprotilátů, např. pANCA, je typická pro primární sklerózující cholangitidu. Primárně se snad jedná o poruchu funkce bariéry střeva. Aktivita střevního onemocnění a rozsah postižení jsou další faktory, které ovlivňují výskyt extraintestinálních příznaků. V našem souboru jsme neprokázali rozdíly ve výskytu extraintestinálních příznaků při srovnání sporadické a familiární formy idiopatických střevních zánětů podobně jako Ricart [14]. V této práci byl výskyt extraintestinálních příznaků u 44 % pacientů. Lakatos udává 21 % s častějším výskytem u Crohnovy choroby [15], Hájek 29 % u Crohnovy choroby, 27 % u ulcerózní kolitidy [16]. V našem souboru to bylo pouze 16 % (Crohnova choroba 21 %, ulcerózní kolitida 11 %).

Idiopatické střevní záněty jsou asociované s řadou onemocnění. V našem souboru jsme neprokázali odlišnosti při srovnání sporadické a familiární formy v přidružených chorobách.

Počet pacientů s familiárním výskytem idiopatických střevních zánětů s alergickou anamnézou byl nesignifikantně vyšší než u pacientů se sporadickou formou (35 % vs 25 %). Převažovaly alergie na běžné alergeny (prach, pyl, trávy), dále se často objevovaly alergie na léky. Potravinové alergie byly vzácné. Alergeny, zejména potravinové, byly a jsou považovány za jeden z možných etiologických faktorů vzniku idiopatického střevního zánětu.

Včasně provedenou appendektomii jako ochranný faktor proti rozvoji ulcerózní kolitidy popisují Firouzi a Reif [17,18]. Naopak appendektomie je v některých pracích považována za rizikový faktor Crohnovy choroby [19], v některých publikacích je uváděna jako častější, ale ne rizikový faktor [18]. Z počtu pacientů v naší práci s provedenou appendektomií před stanovením diagnózy idiopatického střevního zánětu bylo později diagnostikováno signifikantně více pacientů s Crohnovou chorobou než s ulcerózní

kolitidou. Appendektomie provedená před stanovením diagnózy v našem souboru neovlivnila lokalizaci a formu u sporadické ani familiární formy Crohnovy choroby. Appendektomie provedená před stanovením diagnózy idiopatického střevního zánětu neovlivnila následující vznik a průběh střevního onemocnění.

Ve sledovaném období nás zajímala závažnost onemocnění z pohledu ovlivnění terapeutickými postupy, konkrétně nutností nutriční intervence jako léčebné – enterální, parenterální výživy, nutností podání imunosupresivní terapie (azathioprin, metotrexát, cyklosporin) a nutností chirurgického zákroku. Nutriční stav pacientů s idiopatickým střevním zánětem patří mezi základní vyšetřovací parametry. Možnosti, jak pacienta nutričně podpořit, jsou dvě, výživa perorální (přirozená či umělá) a parenterální. U Crohnovy choroby má účinky nejen nutriční, ale i léčebné [20]. Enterální výživa vede k úpravě klinických i laboratorních hodnot CRP a prealbuminu. Terapie glukokortikosteroidy je však účinnější [20]. U sporadické formy Crohnovy choroby byla v naší sestavě nutriční podpora (enterální a parenterální) ve srovnání s familiární formou nesignifikantně vyšší. Podobný nesignifikantní výsledek, ale celkově s menší nutností nutriční léčby, popisuje Carbonel (26 % vs 23 %) [7]. Indikace k terapii imunosupresivními léky jsou kortikodependence (relaps do 3 měsíců po ukončení kortikoterapie, 2 a více periody kortikoidní terapie do roka), kortikorezistence (relaps při snížení dávky pod 15 mg prednisolonu), závažný relaps onemocnění, postoperační profylaxe (u fistulující formy Crohnovy choroby nebo rozsáhlého postižení). Počet pacientů užívajících imunosupresivní léky u familiární formy idiopatického střevního zánětu se nelišil od počtu pacientů se sporadickou formou. Počet pacientů užívajících imunosupresivní léky v naší sestavě byl vyšší při porovnání s Carbonelem (32 % vs 27 %) [7]. Indikacemi pro biologickou léčbu Cro-

hnovy choroby jsou závažný průběh s vysokou aktivitou, fistulující forma, refrakterní nebo intolerantní průběh vůči jiné terapii (aminosalicyláty, kortikosteroidy, imunosupresiva, enterální výživa), dále extraintestinální manifestace nemoci, kortikorezistence, kortikodependence [21]. Vhodné je současné podávání imunosupresivních léků (azathioprin, 6-merkaptopurin, metotrexát). V našem souboru se počet pacientů s biologickou terapií při srovnání sporadické a familiární formy nelišil. Počet pacientů se sporadickou formou idiopatického střevního zánětu vyžadujících chirurgickou léčbu se významně nelišil od pacientů s familiární formou (39 % vs 58 %). Chirurgický zákrok byl v našem souboru očekávaně významně vyšší u pacientů s Crohnovou chorobou ve srovnání s ulcerózní kolitidou. Pro srovnání v práci Carbonela [7] nebyl také nalezen signifikantní rozdíl (33 % vs 31 %).

Závěr

V našem souboru jsme neprokázali ve většině zkoumaných znaků významné rozdíly mezi sporadickou a familiární formou idiopatických střevních zánětů. Pacienti s familiární formou měli častěji lokalizované onemocnění do tenkého střeva. Z naší práce však vyplývá, že by mužské pohlaví mohlo být rizikovým faktorem u familiární formy Crohnovy choroby.

Práce byla řešena v rámci výzkumného záměru MZO 00179906.

Literatura

1. Lukáš M. Epidemiologie idiopatických střevních zánětů. 35–41. In: Lukáš M et al (eds). Idiopatické střevní záněty. Praha: Galén 1998.
2. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM et al. Crohn's disease: Concordance for site and clinical type in affected family members – potential hereditary influences. Gastroenterology 1996; 111: 573–579.
3. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U et al. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2006; 12: 3668–3672.
4. Peeters M, Cortot A, Vermeire S et al. Familial and sporadic inflammatory bowel

disease: different entities? *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 314–320.

5. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I et al. Are there any difference in phenotype or disease course between familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease? Results of a population-based follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1955–1963.

6. Yang H, McElree C, Roth MP et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993; 34: 517–524.

7. Carbonnel F, Macaigne G, Beaugerie L et al. Crohn's disease severity in familial and sporadic cases. *Gut* 1999; 44: 91–95.

8. Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M et al. Inflammatory bowel disease characteristic among african americans, hispanics, and non-hispanic whites: characterisation of a large north american cohort. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1012–1023.

9. Halme L, Turunen U, Heliö T et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 692–698.

10. Polito JM, Childs B, Mellits ED et al. Crohn's disease: influence of age at dia-

gnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 580–586.

11. Colombel JF, Grandbastien B, Gower-Rousseau C et al. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. *Gastroenterology* 1996; 111: 604–607.

12. Cottone M, Brignola C, Rosselli M et al. Relationship between site of disease and familial occurrence in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 129–132.

13. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123: 714–718.

14. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV jr et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 207–214.

15. Lakatos L, Mester G, Erdélyi Z et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Veszprem county of Western Hungary between 1977 and 2001. *Orv Hetil* 2003; 144: 1819–1827.

16. Hájek J, Sillinger P, Vyhnálek P et al. Nespecifické střevní záněty v regionu Pardubice. *Čes Slov Gastroent Hepatol* 2005; 59: 199–203.

17. Firouzi F, Bahari A, Aghazadeh R et al. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study in Iran. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 155–159.

18. Reif S, Lavy A, Keter D et al. Appendectomy is more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis: a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 829–832.

19. Andersson RE, Olaison G, Tysk C et al. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 40–46.

20. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD000542.

21. Zbořil V. Biologická terapie v gastroenterologii. *Čes Slov Gastroent Hepatol* 2007; 61: 287–292.

MUDr. Michal Pintér

www.fnhk.cz

e-mail: michalpinter@volny.cz

Doručeno do redakce: 14. 12. 2007

Přijato po recenzi: 11. 5. 2009

www.geriatrickarevue.cz