

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Katedra interních oborů Lékařské fakulty v Hradci Králové**  
**Subkatedra gastroenterologie**

# **Idiopatické střevní záněty – přirozený vývoj nemoci**

**MUDr. Michal Pintér**

**Disertační práce**  
**v doktorském studijním programu vnitřní nemoci**

**Hradec Králové**

**2009**

Doktorand:	Michal Pintér
Pracoviště:	Katedra interních oborů Lékařská fakulta v Hradci Králové Universita Karlova v Praze II. interní klinika LF UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové
Typ PGS studia:	distanční (kombinované)
Doktorský studijní program	vnitřní nemoci
Název dizertační práce:	Idiopatické střevní záněty – přirozený vývoj nemoci
Školitel:	prof. MUDr. Jan Bureš, CSc. Katedra interních oborů LF UK
Zahájení práce:	říjen 2002
Ukončení práce:	leden 2009

Tato práce byla podpořena z výzkumného záměru MZO 00179906 MZ ČR.

## **Poděkování**

Rád bych chtěl poděkovat všem, kteří se podíleli na vzniku disertační práce.

V první řadě velice děkuji svému školiteli prof. MUDr. Janu Burešovi, CSc. za jeho vytrvalý zájem a odbornou pomoc, které dovedly tuto disertační práci do předkládané podoby.

Prof. MUDr. Jaroslavu Malému, CSc., přednostovi II. interní kliniky, děkuji za vytvoření vhodných podmínek k přípravě dizertační práce.

Za statistické zpracování velice děkuji dr. Evě Čermákové z Ústavu biofyziky LF UK v Hradci Králové.

Rád bych touto cestou poděkoval i své manželce MUDr. Martině Pintérové Kolesárové za velkou toleranci a všestrannou podporu, bez které by tato práce nevznikla.

## Obsah

1. Úvod .....	4
2. Literární přehled .....	5
2.1. Historické poznámky .....	5
2.2. Genetické pozadí onemocnění .....	6
2.3. Subklinické známky idiopatických střevních zánětů .....	12
2.4. Zevní faktory .....	15
3. Cíle práce .....	19
4. Soubor a metodika .....	20
5. Výsledky souhrnné.....	23
5.1. Věk .....	23
5.2. Pohlaví .....	25
5.3. Distribuce v rodině .....	26
5.4. Stanovení diagnózy .....	27
5.5. Rychlost nástupu prvních příznaků, první příznaky onemocnění .....	29
5.6. Sérologické markery .....	32
5.7. Závažnost onemocnění .....	40
5.8. Extraintestinální příznaky .....	58
5.9. Cholelitiáza .....	59
5.10. Přidružené choroby .....	60
5.11. Alergie .....	62
5.12. Nesteroidní antiflogistika .....	63
5.13. Appendektomie .....	65
6. Výsledky významné .....	69
7. Diskuse.....	71
8. Závěry.....	83
9. Přílohy.....	85
10. Seznam tabulek.....	87
11. Seznam grafů.....	89
12. Literatura.....	90

## 1. Úvod

Idiopatické střevní záněty, mezi které řadíme Crohnovu nemoc a ulcerózní kolitidu, představují závažná onemocnění trávicí trubice. Ačkoliv bylo dosaženo mnoha úspěchů v diagnostice a léčbě, není dosud jasná etiologie a patogeneze. Průběh onemocnění zůstává stále neurčitý.

Předpokládá se, že u geneticky predisponovaných jedinců dojde vlivem zevních faktorů k imunopatologické reakci organismu, jejímž výsledkem je zánět stěny trávicí trubice s možnými specifickými mimostřevními projevy. Pokud zmiňujeme genetickou predispozici, vyvstává otázka dědičnosti, rodinného postižení a srovnání familiární a sporadické formy. Vzhledem k tomu, že idiopatické střevní záněty mají v 10-20 % familiární výskyt, bylo, je a bude toto téma v popředí zájmu.

## 2. Literární přehled

### 2.1. Historické poznámky

Ačkoliv se v historických přehledech dočítáme, že některé slavné postavy, jako např. Alfréd Veliký (32) a Ludvík XIII. (10), trpěli idiopatickým střevním zánětem, objevilo se toto onemocnění ve větší míře (nebo se o něm začalo více hovořit) až s rozvojem „civilizovaného“ světa, koncem 18. a počátkem 19. století. Z historických kazuistik se můžeme dočíst o průjmovitých onemocněních s krví. Ke správné diagnóze však nestačí pouze anamnéza, ale makroskopický a mikroskopický obraz postiženého střeva, tedy metody, které zaznamenaly vývoj zejména v minulém století. Pitvy, tak, jak je známe dnes, nebyly do 16. století obvyklé a jejich rutinní provádění se datuje až v 19. století. První kazuistika pacientky pravděpodobně s ulcerózní kolitidou pochází z roku 1859 od Samuela Wilkse. První patrně jednoznačný popis Crohnovy choroby pochází od W.H. Fabryho z roku 1612, který popisuje mladého muže, který zemřel „na bolesti břicha a horečky, trpěl zúžením tenkého střeva s nápadně zesílenou stěnou, která se proděravěla“. Další popisy pacientů s granulomatózním zánětem střeva se objevují v literatuře koncem 19. století. Morgani (1761) v „De Sedibus et Causis Morborum“ popsal ulcerace a perforaci zánětlivě změněného terminálního ilea a mezenteriální lymfadenopatii (55). V této souvislosti je nutné zmínit i prof. Lésniowského, polského chirurga, který 1903 popsal stenózující střevní zánětlivé onemocnění v polském časopise pro praktické lékaře *Medycyna* (64). Podle něho se v polské literatuře často setkáme s názvem Lésniowski-Crohnova choroba. Další autoři na přelomu 19. a 20. století a na počátku 20. století publikující na téma střevních zánětů byli Fenwick (1889) a Dalziel (1913). Publikace, která dala Crohnově nemoci své jméno, vyšla v roce 1932 od autorů Crohn, Ginzburg, Oppenheimer (33, 34). V naší literatuře jsou počátky Crohnovy choroby spojeny se jmény Herfort, Mařatka, Kudrmann, Čapek a Fixa.

První publikace familiární formy idiopatických střevních zánětů pochází z Britských ostrovů, konkrétně z Londýnského symposia z 1909 (24), kde se popisuje familiární výskyt ulcerózní kolitidy u třech rodin. Familiární výskyt u ulcerózní kolitidy se pak objevoval v literatuře z různých koutů světa stále častěji (56, 74). Jeden z prvních popisů familiárního výskytu Crohnovy choroby je z roku 1958 autorů Crohna a Yarnise (34).

## 2.2. Genetické pozadí onemocnění

Není pochyb o tom, že právě genetika hraje v etiologii idiopatických střevních zánětů velkou roli. Mezi důkazy patří zejména epidemiologické studie, etnické rozdíly ve výskytu onemocnění, familiární výskyt, studie dvojčat, existence asociovaných genetických syndromů a v poslední době i důkazy o vazbě mezi střevním onemocněním a specifickými místy (lokusy) na chromozomech.

### Modely dědičnosti

Neexistuje zatím jednoznačný model dědičnosti, který by vysvětlil vznik idiopatických střevních zánětů. Z jakého důvodu?

1. Ze studií na dvojčatech vyplývá nízká penetrace genů, což znamená, že genetický základ není jediný, který určuje vznik nemoci.
2. Ulcerózní kolitida a Crohnova choroba jsou jistě geneticky příbuzná onemocnění, což dokazuje společný výskyt v tzv. „smíšených rodinách“. Dále se obě nemoci vyskytují častěji v židovské populaci, zejména u Aškenázů.
3. Fakt, že dizygotická dvojčata mají shodné riziko jako ostatní potomci, spíše ukazuje velký vliv faktorů životního prostředí na vznik onemocnění.
4. V případě Crohnovy choroby hrají větší roli genetické faktory v porovnání s ulcerózní kolitidou.
5. Na studiích s geneticky modifikovanými zvířecími modely bylo prokázáno, že různé geny mohou způsobit stejný fenotyp střevního onemocnění.

Mendelovský model dědičnosti se nezdá být pravděpodobný.

Multilokulární/oligogenní model dědičnosti vysvětluje manifestaci onemocnění při interakci dvou a více hlavních genů.

Model genetické heterogenity chápe ulcerózní kolitidu a Crohnovu chorobu jako syndromy s podobným fenotypem, ale různou etiologií a genetickým podkladem.

Polygenní/multifaktoriální model vysvětluje onemocnění jako výsledek působení více různých genů s malým účinkem, s některými společnými geny pro obě onemocnění (104).

## **Epidemiologie a etnické rozdíly**

Obě onemocnění vykazují rozdílnou prevalenci a incidenci v různých částech světa v závislosti na řadě činitelů, jako jsou rasové a etnické odlišnosti, familiární agregace (69). Zvýšená incidence Crohnovy choroby byla zaznamenána během posledních 30 let zejména v rozvinutých zemích. Uváděné incidence jsou 6,0 v USA (68), 3,4 v Itálii (108), 4,1 v Dánsku (75), 5,9 ve Velké Británii (106) a 14,6 v Kanadě (13) na 100 000 obyvatel. Incidence ulcerózní kolitidy na 100 000 obyvatel je v Dánsku 8,1 (60), v USA 8,3 (68) a v Kanadě 14,3 (13). Obecně řečeno je zvýšené riziko rozvoje idiopatických střevních zánětů v urbanistických oblastech, ve vyšších socioekonomických skupinách a v rozvinutých zemích. Incidence onemocnění se zvyšuje při emigraci z nízkorizikových oblastí do vysokorizikových oblastí (38, 107). V naší literatuře je popisovaná incidence pacientů s Crohnovou chorobou 1,7-2/100 000 obyvatel, u pacientů s ulcerózní kolitidou 3-5/100 000 obyvatel, prevalence u Crohnovy choroby 18-22/100 000 a u ulcerózní kolitidy 34/100 000 (14, 69). Incidence v pardubickém okrese se pohybuje v posledních letech u Crohnovy choroby 5,6 – 14,4/100 000 obyvatel, v průměru 9,3/100 000 obyvatel, v případě ulcerózní kolitidy se incidence pohybuje v rozmezí 1,9 - 10/100 000 obyvatel s průměrem 5,6/100 000 obyvatel (46).

Mezi etnickými skupinami jsou na prvním místě Židé. Ve srovnání s nežidovskou populací je incidence až 2-4 krát vyšší a prevalence 2-9 krát vyšší (116). Bylo prokázáno, že u skupiny Židů u tzv. Aškenázů (početná komunita Židů původem z německých zemí a východní Evropy), je nápadně vysoký výskyt idiopatických střevních zánětů ve srovnání s ostatní populací (38). Právě vyšší výskyt onemocnění u Aškenázů ve srovnání s ostatními etnickými skupinami potvrzuje možný genetický vliv na vznik a vývoj střevního zánětu. Ukázalo se, že postižení členové mají často společný typ nemoci, chování, lokalizaci, přítomnost extraintestinálních komplikací a klinických příznaků (25, 80). Rasové rozdíly mezi americkými nebělošskými obyvateli zjišťoval Nguyen (76). Afričtí Američané, pacienti s Crohnovou chorobou, měli častěji postižení horní trávicí trubice, kolorektální karcinom a perianální onemocnění ve srovnání s bělochy. Měli však méně často ileální postižení. Hispánci měli vyšší výskyt perianálního postižení Crohnovou chorobou a erythema nodosum. Pacienti, Hispánci s ulcerózní kolitidou, měli častěji extenzivní rozsah onemocnění.



## **Familiární výskyt**

### **Studie na dvojčatech**

Studie na dvojčatech demonstrují velkou genetickou vazbu mezi monozygotickými dvojčaty ve srovnání s dizygotickými. Vyšší vazba je opět u Crohnovy choroby ve srovnání s ulcerózní kolitidou. Konkordance mezi monozygotickými dvojčaty u Crohnovy choroby je 20 – 50 %, zatímco u dizygotických dvojčat je 4 – 7 %. U ulcerózní kolitidy je tato závislost menší, konkrétně u monozygotů 16 – 19 % a dizygotů 0 – 3 %. Vzhledem k tomu, že závislost u monozygotických, tedy geneticky identických dvojčat, není 100 %, hrají velkou roli i negenetické vlivy (19, 47).

### **Distribuce v rodině**

Idiopatickým střevním zánětem může být v rodině postižen kterýkoliv člen, nejčastěji příbuzní prvního řádu (rodiče, děti, sourozenci, prarodiče). Čím větší počet postižených je v rodině, tím pravděpodobnější je genetická závislost. Přítomnost onemocnění u obou rodičů zvyšuje riziko onemocnění u potomků až trojnásobně (12).

### **Fenotyp onemocnění v rodině**

Pokud se v rodině vyskytuje ulcerózní kolitida, další postižený člen rodiny bude mít s největší pravděpodobností také ulcerózní kolitidu. To samé platí i u Crohnovy choroby. V některých rodinách se však vyskytuje jak ulcerózní kolitida, tak Crohnova choroba. Těchto tzv. „smíšených rodin“ je 25 – 30 %. I tato skutečnost znamená, že dvě fenotypově odlišná onemocnění mohou mít některé rizikové geny společné (9).

### **Věk rozvoje onemocnění**

V některých studiích se zjistilo, že familiární formy jsou diagnostikovány dříve. Konkrétně u Crohnovy choroby byla popsána diagnostika nemoci kolem 22.- 26. roku proti 26.- 28. roku u sporadické formy (25, 28, 47, 12). Familiární forma ulcerózní kolitidy byla diagnostikována ve 23. roce, sporadická forma ve 28. roce (116).

### **Pohlaví**

Zajímavý náález byl učiněn při srovnání pohlaví mezi familiární a sporadickou formou v neprospěch žen s familiární formou idiopatických střevních zánětů. Poměr ženy/muži byl u

familiární formy Crohnovy choroby od 1,23 – 1,68/1 (62, 79). U pacientek s familiární formou ulcerózní kolitidy byla také převaha žen v poměru ženy/muži 1,3-1,5/1 (62, 12).

### **Průběh onemocnění**

Při srovnávání závažnosti průběhu familiární a sporadické formy Crohnovy choroby nebyly nalezeny signifikantní rozdíly. U pacientů s familiární formou Crohnovy choroby se první projevy onemocnění objevovaly dříve, častěji bylo postiženo tenké střevo a častěji se jednalo o vazivově-stenózující typ onemocnění (28). Pacienti s familiární formou byli častěji operováni na perforující komplikace (46 % proti 34 %), ale také u nich onemocnění trvalo déle. Nutnost užití imunosupresivního léku (azathioprin, 6-merkaptopurin) a čas první střevní resekce byly shodné (25). Byla popsána signifikantní konkordance typu idiopatického střevního zánětu (děti rodičů postižených Crohnovou chorobou byly opět častěji postiženy Crohnovou chorobou) (62). V rodině s postiženými 2 členy bylo 56 % konkordantních stran lokalizace onemocnění a 49 % stran typu onemocnění. U perianálních lokalizací byla shoda u 43,5 % pacientů v rodinách s postiženými dvěma členy a u 45 % pacientů v rodinách s postiženými 3 a více členy. Spíše silnější vazba byla pro postižení tenkého proti tlustému střevu (28). U pacientů s familiárním výskytem ulcerózní kolitidy byla popsána shoda extraintestinálních projevů a rozsahu střevního postižení (96). Ve studii Nguyena (76) byl familiární výskyt 25,6 %. Familiární výskyt u pacientů s idiopatickým střevním zánětem bílé rasy (28,6 %) byl vyšší ve srovnání s Africkými Američany (18,1 %) a Hispánci (16,6 %). Rasové rozdíly hrály signifikantní roli pouze v případě Crohnovy choroby na rozdíl od pacientů s ulcerózní kolitidou.

### **Asociované genetické syndromy**

Některé geneticky definované syndromy jsou asociované s idiopatickými střevními záněty. Patří sem Turnerův syndrom, glykogenóza typu Ib a syndrom Heřmanského-Pudlákův (54, 36). Existují další onemocnění asociovaná s idiopatickými střevními záněty, kam patří např. ankylózní spondylitida, Chediak-Higashi syndrom, psoriasis vulgaris, deficit enzymu glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy, diabetes mellitus I. typu a atopie (102).

### **Mapování chromozómů**

Cílem genového inženýrství je identifikování specifického genu, konkrétně specifické varianty genu (alely), která je zodpovědná za konkrétní formu či formy idiopatického střevního zánětu. Nejprve je vyzorována fyziologická porucha, odpovědná biochemická

abnormalita, odpovědný protein a jeho genová sekvence. Tzv. kandidátní geny jsou takové geny, které se mohou podílet svojí funkcí na vzniku a rozvoji střevního zánětu. Patří sem imunoregulační molekuly, geny pro receptory T-lymfocytů, adhezivní molekuly a cytokiny, proteiny zodpovědné za funkci hlenu. Chromozóm 16 - lokus IBD 1 - jako první byly popsány v roce 1996 Hugotem (52) kódující cytosolové proteiny skupiny NOD (nucleotide-binding oligomerization domain). Tyto proteiny se uplatňují v odpovědi na zevní patogeny. Jsou podobné tzv. R-proteinům u rostlin (proteiny zajišťující rostlinám rezistenci vůči infekcím). Jsou spojovány zejména s Crohnovou chorobou. NOD, jiným názvem označovány jako CARD (caspase activating recruitment domain) 15, se vyskytují v monocytech a granulocytech periferní krve a hemopoetických buněk s CD34+ znaky (95). Tyto proteiny se aktivují při kontaktu s lipopolysacharidovými antigeny, které jsou součástí bakteriálních membrán. Výsledkem je aktivace nukleárního faktoru kappa-B s následnou indukci exprese imunitně závislých genů včetně zánětlivých cytokinů. Abnormální citlivost vůči bakteriím v případě mutace (se sníženou produkcí nukleárního faktoru kappa-B) vede k abnormální T-buněčné odpovědi a tkáňovému zánětu (53). Geny pro receptor IL-4 (IL-4R) ovlivňující činnost makrofágů a E-cadherin, transmembránový cytosolový glykoprotein zodpovědný za interakce mezi buňkami střevního epitelu, jsou dalšími kandidátními geny (4). Chromozóm 12 - lokus IBD 2 – zde jsou kandidátní geny pro tzv. NRAMP 1 a 2 (natural resistance-associated macrophage protein 1 a 2). NRAMP 1 „kontroluje“ odpověď organismu vůči infekci, zejména mykobakteriální, NRAMP 2 reguluje transport kovových iontů v buněčné membráně. Dále zde najdeme integrin beta 7, což je adhezivní molekula uplatňující se při migraci leukocytů, a interferon gama, cytokin s širokým uplatněním v zánětlivé odpovědi (4).

Chromozóm 6 - lokus IBD 3 - překrývající oblast HLA systému je spojován s Crohnovou chorobou i s ulcerózní kolitidou (117). HLA I. třídy obsahuje geny kódující proteiny, které se nacházejí na všech lidských buňkách daného jedince. Obsahují lehký a těžký řetězec kódovaný třemi polymorfními geny HLA -A, B, C. Proteiny HLA II. třídy jsou exprimovány pouze na specializovaných imunitních buňkách. Složeny jsou z řetězce alfa a beta kódovaných geny HLA-DP, DQ, DR. HLA-DP a HLA-DQ jsou polymorfní pro oba řetězce, HLA-DR je polymorfní pouze pro řetězec beta. Tento polymorfismus může být příčinou interindividuálních rozdílů v možnosti prezentace antigenu, a tím je ovlivnit imunitní systém. Byla popsána pozitivní asociace u ulcerózní kolitidy s DR2, DR9 a DRB1\*0103 a negativní asociace s DR4. Byl popsán vyšší výskyt alely DRB1\*0103 u pacientů s nutností chirurgické léčby (91). U Crohnovy choroby byla nalezena pozitivní asociace s DR7, DRB3\*0301 a DQ4 a negativní asociace s DR2 a DR3. Popsána je asociace HLA I. a II. třídy s fenotypem

idiopatických střevních zánětů, zejména s lokalizací postižení u ulcerózní kolitidy a extraintestinálními komplikacemi (17). V této oblasti se také nachází gen pro TNF-alfa (tumor nekrotizující faktor alfa), který je dalším funkčním kandidátem idiopatických střevních zánětů. Jeho funkce v organismu spočívá v širokém ovlivnění zánětlivých procesů. U idiopatických střevních zánětů je spojován zejména s procesem tvorby granulomů a s cílenou migrací cirkulujících zánětlivých buněk do tkání. Byla popsána asociace mezi polymorfismem TNF alfa a výskytem idiopatických střevních zánětů (111).

Chromozóm 14 - lokus IBD 4 - je spojovaný s Crohnovou chorobou. Kandidátní geny v sobě zahrnují proteiny pro receptory alfa a delta T-lymfocytů, proteiny leukotrienového receptoru B4 (4).

Chromozóm 5 - lokus IBD 5 - je popsána asociace s tímto chromozómem a výskytem Crohnovy choroby u rodin s časnou manifestací. Konkrétní gen a specifická riziková alela nebyly dosud identifikovány. Mezi kandidátní geny patří ty, které mohou hrát důležitou roli v patofyziologii zánětu s produkcí IL-3,4,5 a 14 (17).

Chromozóm 19 - lokus IBD 6 - kandidátními geny jsou kódující ICAM 1 (intercelulární adhezivní molekuly), jejichž zvýšené koncentrace byly nalezeny u pacientů s idiopatickým střevním zánětem. Byla popsána asociace alely K469E s postižením střeva idiopatickým střevním zánětem v japonské populaci (72).

C<sub>3</sub> složka komplementu, receptor pro tromboxan A<sub>2</sub> a leukotrien B<sub>4</sub>-hydroxylázu jsou dalšími kandidáty (17).

Chromozóm 1 - lokus IBD 7 - byl popsán u amerických chaldeanských iráckých rodin postižených idiopatickým střevním zánětem. Kandidátní geny jsou ty, které kódují rodinu proteinů pro TNF receptory a kaspázu 9 (17).

### **Další rizikové geny idiopatických střevních zánětů**

Selhání farmakologické terapie idiopatických střevních zánětů je následováno chirurgickým výkonem asi u 20 % pacientů s ulcerózní kolitidou a přibližně u jedné poloviny pacientů s Crohnovou chorobou. Jako jedna z možností farmakologického selhání se udává exprese genu MDR-1 (multidrug resistance) kódujícího membránový P-glykoprotein 170. Ten se uplatňuje jako pumpa čerpající různé látky (léky, bakteriální produkty) z intracelulárního prostoru, a tím snižuje koncentraci a účinek těchto látek. Tento protein je produkován v lymfocytech periferní krve a epiteliálních buňkách střevní sliznice. Je popsán vztah mezi expresí tohoto proteinu a odpovědí na glukokortikoidy, konkrétně pozitivní asociace alely C3435T MDR-1 genu a ulcerózní kolitidy (99). Interleukin 1 alfa a beta je jedním z hlavních

prozánětlivých cytokinů uplatňujících se na začátku zánětlivé kaskády. Má svého přirozeného antagonistu receptoru IL 1 (IL1-RA). Byla popsána pozitivní asociace IL1-RA s ulcerózní kolitidou (26). I když jsou pacienti s idiopatickými střevními záněty rizikovější skupinou pro vznik trombózy, nebyla potvrzena pozitivní asociace mezi těmito střevními záněty a protrombotickými genovými variantami (38). Dalším možným faktorem podílejícím se na vzniku a vývoji idiopatických střevních zánětů je kvalita a kvantita hlenu. Hlen působí jako ochranná vrstva proti chemickým, fyzikálním a biologickým vlivům. Změna kvality nebo kvantity hlenu může hrát důležitou roli v patogenezi idiopatických střevních zánětů. Muciny jsou glykoproteiny produkované žlázkovými buňkami. Některé jsou vylučovány do střeva a tvoří hlavní součást hlenu, jiné jsou především součástí epiteliální stěny střevních buněk. Existuje vztah mezi transmembránovým glykoproteinem MUC-1 a sekrečním proteinem MUC-2 a ulcerózní kolitidou. Byly detekovány autoprotilátky proti MUC-1 proteinu. Zajímavým nálezem je však i pozitivita těchto protilátek u žen – multipar. Protilátková odpověď souvisí s cirkulací MUC-1 proteinu v krvi těhotných a kojících žen. Tvorba a vylučování sekrečního proteinu MUC-2 je snížena zejména u aktivních forem ulcerózní kolitidy. Snížení počtu pohárkových buněk bylo nalezeno zejména v distálních částech tlustého střeva, tedy v nejvíce postižené části střeva u pacientů s ulcerózní kolitidou (50).

### **2.3. Subklinické známky idiopatických střevních zánětů**

#### **ANCA protilátky**

Anti-neutrofilní cytoplasmatické protilátky (ANCA) jsou autoprotilátky namířené proti nitrobuněčným částem neutrofilních granulocytů. Vlastní detekce protilátek se provádí metodou nepřímé imunofluorescence. Tyto protilátky jsou přítomny u řady autoimunitních stavů jako cystická fibróza, revmatoidní artritida, primární sklerózující cholangitida, chronická aktivní hepatitida, idiopatické střevní záněty, atd. Idiopatické střevní záněty jsou konkrétně spojeny s pANCA protilátkami (p-perinukleární typ). V případě idiopatických střevních zánětů odráží pozitivita pANCA protilátek v séru jejich produkci ve střevu vlivem slizničních antigenů (92). Výskyt pANCA protilátek u pacientů s ulcerózní kolitidou je 50-80 %. Častěji se vyskytuje levostranná, agresivnější, na léčbu nereagující forma, často vyžadující chirurgické řešení brzy po rozvoji onemocnění. Přítomnost ANCA protilátek je tedy možné brát i jako faktor závažnosti průběhu onemocnění. S pozitivitou pANCA protilátek je častěji spojen rozvoj pouchitidy a tito pacienti mají často specifické HLA

markery. Větší vazba je popsána u ulcerózní kolitidy (HLA-DRB1\*0103, HLA-DRB1\*1502). Popsána je séropozitivita tohoto markeru i u nepostižených členů rodiny. Protilátky pANCA jsou proto v některých pracích zvažovány jako subklinická známka ulcerózní kolitidy (37). Pozitivita pANCA u Crohnovy choroby je popisována u 10-30 % pacientů (48, 66, 95) a je spojena s klinickými příznaky podobnými ulcerózní kolitidě (levostranná kolitida, distálnější lokalizace, kontinuální a povrchovější postižení sliznice).

Psychické faktory jsou jedny z možných spouštěčů onemocnění. ANCA protilátky jsou zkoumány i jako faktor ovlivňující vztah mezi psychickými faktory a aktivitou onemocnění. U ANCA negativních pacientů s ulcerózní kolitidou jsou psychobiologické interakce silnější (61).

Vyšší výskyt ANCA protilátek u ulcerózní kolitidy ve srovnání s Crohnovou chorobou a naopak vyšší výskyt ASCA protilátek u Crohnovy choroby má podle literatury prediktivní hodnotu okolo 90-96 %, jiné práce však uvádějí takovou specifitu a senzitivitu pouze v dětské populaci (48, 87, 88). Senzitivita ANCA a ASCA protilátek vykazuje určitou rasovou odlišnost ve prospěch bělošské populace ve srovnání s mongoloidní rasou (61).

### **ASCA protilátky**

Protilátky proti fosfopeptidomannanu kvasinek *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) se vyskytují u Crohnovy choroby. Pozitivita ASCA protilátek se popisuje u sporadické formy idiopatických střevních zánětů u 35 – 63 % pacientů s Crohnovou chorobou a u 8 – 12 % pacientů s ulcerózní kolitidou. U familiární formy idiopatických střevních zánětů je pozitivita ASCA protilátek u 55- 62 % pacientů s Crohnovou chorobou a u 7 - 25 % pacientů s ulcerózní kolitidou. Pro srovnání u kontrolní skupiny to jsou 2 - 3 % (8, 112). Nebyly nalezeny rozdíly v titru ASCA protilátek mezi sporadickou a familiární formou nebo mezi jednotlivými členy postižených rodin u pacientů s Crohnovou chorobou. Vyšší titr protilátek (21 %) byl zaznamenán i u nepostižených rodinných příslušníků pacientů s Crohnovou chorobou (112). Obecně je vyšší titr protilátek ASCA spojen s časnějším rozvojem onemocnění, s postižením tenkého střeva, s perforující a vazivově-stenózující, agresivní formou onemocnění a časnějším chirurgickým zákrokem (38). Přítomnost ASCA protilátek je tedy prediktor závažnosti průběhu onemocnění.

## **ABBA protilátky**

ABBA (anti-brush border antibodies) jsou protilátky namířené proti kartáčovému lemu enterocytů. V literatuře je popsána pozitivita asi u 50 % pacientů s ulcerózní kolitidou, u 61 % pacientů s Crohnovou chorobou a 10 % kontrol. Nebyla nalezena asociace mezi přítomností protilátek a aktivitou onemocnění či rozsahem postižení u pacientů s ulcerózní kolitidou (100, 101).

## **Ostatní protilátky a jiné ukazatele**

Protilátky ALCA, ACCA a AMCA jsou protilátky proti laminarobiosidu (anti laminarobioside carbohydrate), chitobiosidu (anti chitobioside carbohydrate) a mannobiosidu (anti mannobioside carbohydrate). Tyto antigeny byly nalezeny v buněčné stěně patogenních bakterií a hub. Jejich pozitivita je u pacientů s Crohnovou chorobou u ALCA protilátek 37,5 %, u ACCA protilátek 36 % (citováno v 1). AMCA protilátky jsou uvedeny až u 42 % pacientů s Crohnovou chorobou a 36 % pacientů s ulcerózní kolitidou (70). Jejich význam spočívá nejen v upřesnění diagnózy Crohnovy choroby u ASCA negativních pacientů, kde je pozitivita až u 44 % (citováno v 1), ale i v kombinaci s dalšími protilátkami v predikci závažnosti onemocnění (42).

Mezi další sledované protilátky patří protilátky proti vnější membráně porinu typu C bakterie *Escherichia coli* (anti-OmpC) (59), kde je ve třídě IgA pozitivita až u 55 % pacientů s Crohnovou chorobou. Protilátky proti bílkovině produkované *Pseudomonas fluorescens* (anti-I2) se vyskytují u 54 % pacientů s Crohnovou chorobou a u 10 % pacientů s ulcerózní kolitidou (59). Dalšími protilátkami jsou protilátky proti flagelinu produkované *Clostridium* (anti-Cbirl) a protilátky proti anaerobním kokoidním tyčkám (67).

C<sub>3</sub> složka komplementu je součástí imunitní odpovědi a zánětlivého procesu. Byly popsány abnormality C<sub>3</sub> složky komplementu, které poukazují na možnou roli ve vzniku a rozvoji idiopatických střevních zánětů.

Stanovení propustnosti sliznice tenkého střeva pro velké molekuly, které se za normálních okolností do vnitřního prostředí nedostávají, prokázalo vyšší propustnost u pacientů s idiopatickým střevním zánětem. Střevní propustnost je zvýšená u pacientů s aktivní Crohnovou chorobou i ulcerózní kolitidou. U ulcerózní kolitidy se potom hodnoty střevní propustnosti normalizují. U pacientů s Crohnovou chorobou bez klinické, laboratorní i endoskopické známky aktivity onemocnění přetrvává vyšší střevní propustnost a je subklinickou nebo prognosticky nepříznivou známkou pro další relaps onemocnění (69, 114).

Příčiny mohou být na jedné straně genetická predispozice, na druhé straně vliv zevních faktorů. Uvažuje se o působení vlastního zánětu na sliznici střeva (103).

U pacientů s idiopatickým střevním zánětem se prováděla vyšetření imunoglobulinů a jejich podtypů. Nebyla prokázána asociace mezi koncentrací imunoglobulinů a idiopatickými střevními záněty (38).

## **2.4. Zevní faktory**

Výsledky studií prováděných na dvojčatech, postižení Aškenázů, výskyt onemocnění v závislosti na industrializaci ukázaly sice silnou genetickou závislost, ale zároveň potvrdily, že k manifestaci onemocnění jsou nutné ještě další faktory. Tyto zevní spouštěče jsou nedílnou součástí aktivace onemocnění. Epidemiologické studie identifikovaly různé faktory jako socioekonomický status, potraviny, kouření, stav po appendektomii, infekci, užívání orální antikoncepce, psychosociální faktory, nesteroidní antiflogistika atd. Zdá se, že manifestace onemocnění pak závisí na celkovém součtu faktorů. Některé zevní faktory, jako například kouření, působí na vznik a průběh onemocnění protikladným efektem. Bylo prokázáno zhoršení průběhu Crohnovy choroby při kouření a naopak ochranný vliv nikotinu pro pacienty s ulcerózní kolitidou (113).

### **Střevní infekce jako etiologický faktor idiopatických střevních zánětů**

Vliv střevní mikroflóry na vznik a rozvoj idiopatických střevních zánětů, hlavně ulcerózní kolitidy, je popsán v tzv. dvousložkové teorii. Byla navržena prof. Mařatkou v roce 1948. Na počátku na střevní sliznici působí idiopatický střevní zánět (hemoragicko-katarální) s periodickým průběhem, který je následně komplikován hnisavě vředovitým zánětem, způsobeným potenciálně patogenními mikroorganismy a dalšími mechanismy – poruchami imunity, senzibilizací, nedostatkem makro- a mikronutrientů. Tato teorie je podpořena účinkem antiinfekčních léků (71).

### **Socioekonomický vliv na idiopatický střevní zánět**

Idiopatické střevní záněty se vyskytují v oblastech s vyšším socioekonomickým zázemím. Socioekonomický status není biologicky relevantní faktor. Pod tento pojem spadá osobní hygiena, složení potravy, bydlení, expozice různými industriálně vyrobenými látkami (38).



### **Vliv potravin a alergie na idiopatický střevní zánět**

Potraviny byly a jsou hlavním podezřelým faktorem v případě tohoto onemocnění, které primárně postihuje trávicí trakt. Již ve 30. letech minulého století byla jako etiologický faktor ulcerózní kolitidy navržena potravinová alergie (7) a tato myšlenka byla podpořena faktem, že při vyloučení kravského mléka ze stravy došlo ke zlepšení průběhu relapsu ulcerózní kolitidy (110). Mléko a mléčné výrobky mohou zhoršit závažný průběh ulcerózní kolitidy vlivem nedostatku střevní laktázy (81). V dalších studiích ale nebylo prokázáno, že by mléko a mléčné výrobky byly etiologickým faktorem u ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby (82). I další zkoumané potraviny „moderního světa“ jako např. kornflaky, „fast-foodové“ sendviče, Coca cola byly podezřelé ze spuštění onemocnění a nemohou být zcela vyloučeny z možných etiologických faktorů (38). Reaktivita lymfocytů periferní krve na antigeny v potravě a droždí byla vyšší u pacientů s Crohnovou chorobou ve srovnání s kontrolní populací (15). Je však málo pravděpodobné, že by právě tyto látky samy mohly za zvýšení incidence onemocnění ve vyspělých zemích (38).

### **Vliv kouření na idiopatický střevní zánět**

Vztah ulcerózní kolitidy a kouření byl poprvé popsán rakouským lékařem Bollerem již v roce 1956, kdy pozoroval menší prevalenci výskytu ulcerózní kolitidy u kuřáků (16). V naší literatuře se touto problematikou zabýval Bureš, který publikoval již v roce 1982 studii týkající se kuřáckých návyků ve vztahu k idiopatickým střevním zánětům. Bylo zjištěno 17 % mužů-kuřáků a 4 % žen-kuřáček mezi pacienty s ulcerózní kolitidou ve srovnání s pacienty s Crohnovou chorobou, mezi nimiž bylo 42 % mužů-kuřáků a 8 % žen-kuřáček (22, 23). Kouření, tedy konkrétně účinky nikotinu, byly shledány jako ochranný faktor v případě ulcerózní kolitidy a nejčastěji ve formě náplasti byly používány i léčebně (86). Naopak kouření je závažným rizikovým faktorem v případě Crohnovy choroby. Ukazuje se, že riziko stopkuřáka a pacienta, který nikdy nekouřil, je stejné (31). Negativní účinek nikotinu je závislý na dávce. Kouření signifikantně zvyšuje riziko rekurence Crohnovy choroby po operaci, zejména u žen. Efekt je závislý na dávce nikotinu (115). V rodinách s familiárním výskytem Crohnovy choroby je procento kuřáků zvýšené. Je možné, že kouření může být v geneticky predisponované populaci důležitým etiologickým faktorem. Kouření by v případě monozygotických dvojčat mohlo být faktorem rozhodujícím o fenotypu onemocnění ve prospěch Crohnovy choroby (20, 62). Vliv nikotinu na vznik idiopatických střevních zánětů je spojován s ovlivněním imunitního systému, zánětlivé kaskády, střevní motility, produkce

hlenu, střevní propustnosti, mikrocirkulace krve a aktivace destiček. Vlastní mechanismus však dosud znám není (40).

### **Vliv appendektomie na idiopatický střevní zánět**

Appendektomie znamená odstranění imunitně aktivního orgánu. Zda-li je však appendektomie rizikovým faktorem rozvoje idiopatického střevního zánětu se zatím definitivně nepodařilo prokázat. Appendektomie je v některých pracích považována za rizikový faktor Crohnovy choroby (6), v některých pracích je uváděna jako častější, ale ne rizikový faktor (89). U ulcerózní kolitidy je situace opačná, včasné provedená appendektomie se považuje za ochranný faktor před rozvojem ulcerózní kolitidy (43, 89).

### **Užívání orální antikoncepce a idiopatický střevní zánět**

Vliv orální antikoncepce na idiopatické střevní záněty je zkoumán již řadu let. O vzájemném vztahu existují kontroverzní názory. Timmer popisuje, že ženy s idiopatickým střevním zánětem, které někdy užívaly orální antikoncepci, mají až trojnásobné riziko relapsu onemocnění (106). V protikladu studie Cosnese neprokázala žádné rozdíly mezi aktivitou onemocnění a užíváním orální antikoncepce. Relaps onemocnění během sledované doby byl shodný v obou sledovaných skupinách, u nemocných užívajících antikoncepci ve 46 %, u pacientek bez antikoncepce ve 43 % (29).

### **Vliv nesteroidních antiflogistik na idiopatické střevní záněty**

Nesteroidní protizánětlivé léky patří mezi jedny z nejpoužívanějších léků na celém světě. Používají se zejména k ovlivnění bolesti a horečky. K jejich hojnému užívání napomáhá jistě i to, že paracetamol a některá nesteroidní antiflogistika se samostatně nebo ve směsích prodávají volně, bez nutnosti receptu. Jejich dosud známý účinek spočívá v inhibici cyklooxygenáz (COX 1, COX 2). Nesteroidní antiflogistika ale také ovlivňují metabolické pochody, které nejsou závislé na cyklooxygenázách, a které mohou mít pro- i protizánětlivý účinek (2). Derivát kyseliny salicylové, kyselina 5-aminosalicylová, se používá k udržení remise idiopatických střevních zánětů (105).

Nesteroidní protizánětlivé léky vyvolávají řadu slizničních nežádoucích až fatálních. Nejčastěji se hovoří o nesteroidní gastropatii (gastropatie z nesteroidních protizánětlivých léků) a nesteroidní enteropatii (enteropatie z nesteroidních antiflogistik). Nesteroidní gastropatie je definována slizničními změnami (petechie, erytém, eroze, vředy) v žaludku a/nebo ve dvanáctníku. Nesteroidní enteropatie je definována řadou slizničních změn ať už

fokálních (eroze, vředy, membrány, striktury) nebo difúzních na sliznici tenkého či tlustého střeva. V rámci hojení pak dochází k proliferaci vaziva a k tvorbě stenóz či blanitých přepážek. Klinickým projevem je sideropenická anemie, průjmy a střevní dyspepsie a méně často perforace střeva či ileus při stenóze. V kontextu idiopatických střevních zánětů tyto léky (neselektivní i COX-2 selektivní) mohou vyvolat relaps idiopatického střevního zánětu (3, 27, 44).

### **3. Cíle práce:**

Cílem této práce bylo zjistit rozdíly mezi familiární a sporadickou formou idiopatických střevních zánětů na konkrétním vzorku populace. Na počátku jsme si stanovili tyto otázky:

1. Liší se prevalence familiární a sporadické formy onemocnění v zastoupení obou pohlaví?
2. Je rozdílný věk prvních projevů onemocnění?
3. Jaký je klinický průběh u obou skupin nemocných?
4. Odlišuje se stav výživy a zastoupení malnutrice v jednotlivých skupinách?
5. Je odlišná odpověď na léčbu u familiární a sporadické formy onemocnění?
6. Existují nějaké další rizikové faktory (extraintestinální příznaky, cholelitiáza, přidružené choroby, alergie, nesteroidní antiflogistika, appendektomie) zvláště pro familiární a sporadickou formu?

#### **4. Soubor a metodika:**

V letech 1994-2004 bylo na gastroenterologickém pracovišti II. interní kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové vyšetřeno celkem 498 pacientů s idiopatickým střevním zánětem. Tuto skupinu tvořili pacienti s Crohnovou chorobou (310/498, 62 %), ulcerózní kolitidou (173/498, 35 %) a indeterminovanou kolitidou (15/498, 3 %). Tvořili ji pacienti z celé České republiky, zejména z Královéhradeckého kraje. Pacienti s indeterminovanou kolitidou byli z další analýzy vyřazeni. Celkem 483 pacientům byl rozeslán dotazník na téma familiární výskyt onemocnění (Příloha). Do práce byli zavzati jen ti pacienti s idiopatickým střevním zánětem, kteří odpověděli na dotazník (248, 51,3 %). Sběr dat probíhal od února do prosince 2006.

#### **Stanovení diagnózy, lokalizace a chování onemocnění**

Diagnóza Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy byla stanovena na základě endoskopického, histopatologického, laboratorního a rentgenologického vyšetření. Pacienti s indeterminovanou formou idiopatických střevních zánětů nebyli do této práce zařazeni. Vznik choroby byl datován stanovením diagnózy onemocnění. Na základě endoskopického a rentgenologického vyšetření byla Crohnova choroba rozdělena podle Montrealské klasifikace (97) do tří hlavních forem – perforující (přítomnost abscesu či píštěle), stenózující a zánětlivá (bez dokumentované stenózy, píštěle či abscesu). Podle lokalizace a tvaru postižení se dále dělila na formu s postižením tenkého střeva, tlustého střeva, tenkého a tlustého střeva a na formu s postižením i proximální části gastrointestinálního traktu. Byli definováni i pacienti s anoperineální formou onemocnění (postižení perianální oblasti s fisurami a píštělemi). U ulcerózní kolitidy byl na základě endoskopického nálezu určen tvar onemocnění - distální kolitida (proktitida, postižení rekta a c.sigmoideum), levostranná forma a extensivní pankolitida.

#### **Výběr familiární formy**

Do skupiny familiární formy idiopatického střevního zánětu byli zařazeni pacienti s nejméně jedním postiženým členem I. řádu (rodiče, děti, sourozenci, prarodiče) a/nebo II. řádu (strýc, teta, neteř, synovec). Tato data byla získána z dotazníku.

## **Klinické a laboratorní údaje**

Z nemocničního informačního systému byly získány údaje o věku, pohlaví, diagnóze idiopatického střevního zánětu, dále laboratorní údaje (sérologické markery, prealbumin v relapsu a remisi, C-reaktivní protein v relapsu), údaje o léčbě (léky, nutriční substitute), informace o provedené operaci, váhovém úbytku v relapsu, extraintestinálních příznacích, cholelitiáze (ultrazvukové vyšetření břicha provedené v průběhu onemocnění).

Údaje z osobní anamnézy (přidružená onemocnění, alergie, užívání nesteroidních antiflogistik, údaj o appendektomii) byly získány z dotazníku.

Rychlost nástupu a první příznaky onemocnění byly hodnoceny dotazníkem. Pacienti měly možnost si vybrat ze dvou možností – rychle (do měsíce) a pozvolna.

Protilátky ASCA a část vzorků krve pacientů s ANCA protilátkami byly vyšetřeny v laboratoři Ústavu klinické imunologie a alergologie LF UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové. Protilátky ABBA a část vzorků krve pacientů s ANCA protilátkami byly vyšetřeny ve Fingerlandově Ústavu patologie LF UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové.

C-reaktivní protein a prealbumin byly vyšetřeny v Ústavu klinické biochemie a diagnostiky LF UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Protilátky ANCA byly stanoveny nepřímou imunofluorescencí (firma Binding Site, V. Británie).

Protilátky ASCA byly stanoveny metodou ELISA (firma AeskuDiagnostics, Německo) ve dvou třídách IgG a IgA. Pozitivita protilátek ve třídě IgG byla označena při hodnotě 1 U/ml a více. Pozitivita protilátek ve třídě IgA byla označena při hodnotě 15 U/ml a více.

ABBA protilátky byly vyšetřovány pomocí protilátky SWAHU (fluoresceinizoithioikyanátem značené zvířecí antiglobuliny), Sevapharma a.s.

Pro určení senzitivity, specificity, pozitivní prediktivní hodnoty bylo vyšetřeno celkem 32 zdravých kontrolních osob na přítomnost protilátek ASCA IgG, ASCA IgA, ANCA, ABBA. Prealbumin a C-reaktivní protein (CRP) byly stanoveny imunoturbidimetry na přístroji Roche/Hitachi. Dolní hranice normy pro prealbumin byla stanovena 0,2 g/l. Prealbumin byl odebrán v klinicky jasném relapsu a remisi. C-reaktivní protein byl stanoven v klinicky jasném relapsu (latexem značená protilátka).

Přítomnost ANCA, ASCA IgA, ASCA IgG a ABBA protilátek rozdělila pacienty na dvě skupiny. U těchto dvou skupin s ohledem na sporadický a familiární výskyt byla porovnána hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu a prealbuminu v relapsu a remisi. Cílem bylo zjistit vztah mezi aktivitou onemocnění (CRP a prealbumin) a přítomností protilátek z důvodů možné predikce aktivity nemoci dle přítomnosti protilátek.

Hodnoty CRP a prealbuminu byly získány s ohledem na relaps či remisi onemocnění ze zdravotnické dokumentace. Odběr ANCA, ASCA a ABBA protilátek byl proveden bez ohledu na aktivitu onemocnění.

### **Závažnost onemocnění**

Stanovili jsme konkrétní klinická a laboratorní kritéria závažnosti onemocnění. Do klinických kritérií bylo zařazeno hubnutí (pokles hmotnosti o 10 % za 6 měsíců, nebo o 5 % za jeden měsíc v relapsu nebo více) a dále hodnocení závažnosti choroby pomocí terapeutických postupů. Konkrétně nutnost nutriční intervence jako léčebné (enterální, parenterální výživa), nutnost kortikoterapie, nutnost podání imunosupresivní terapie (azathioprin, methotrexát, cyklosporin) a u pacientů s Crohnovou chorobou nutnost biologické terapie infliximabem, dále nutnost chirurgického zákroku. Laboratorními ukazateli aktivity onemocnění byly zvoleny prealbumin v relapsu a remisi a CRP v relapsu. Spotřeba glukokortikosteroidních hormonů (prednisolon) byla stanovena jako celková dávka/délka kortikoterapie.

Chirurgický zákrok byl definován jako resekční výkon na střevu nebo strikturoplastika indikovaná z důvodu základního onemocnění. Nepatřila sem chirurgická léčba píštělí.

Hodnocen byl i počet chirurgických výkonů.

Hodnocení závažnosti onemocnění bylo vztaženo na sledovací období 10 let (1994-2004) s ohledem na délku trvání onemocnění.

### **Statistické zpracování**

Data byla uchovávána v programu Microsoft Excel a statisticky zpracována za použití programu NCSS a Statistica Cz7.

Byla použita deskriptivní statistika (popis veličin je medián, min-max rozmezí), kontingenční tabulka (chí kvadrát test nezávislosti – chí, Fisherův přesný test – F), pro data s normálním rozdělením parametrický t-test – t, pro neparametrická data Mannův Whitneyův test – MW, Kolmogorov Smirnovův test – KS, Kruskal Wallisova ANOVA – KW.

### **Ochrana dat**

Veškerá data byla zpracována bez identifikačních údajů pacientů, v souladu se zajištěním plné ochrany osobních údajů vyšetřených nemocných. Tato práce byla schválena lokální Etickou komisí LF UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové 200510 S03P.

## 5. Výsledky souhrnné

Hodnotili jsme celkem 248 pacientů s idiopatickým střevním zánětem. V tabulce 1. jsou uvedena základní data.

Tab.1: Základní rozdělení pacientů s idiopatickým střevním zánětem.

	<b>Sporadická forma</b> [ n (%) ]	<b>Familiární forma</b> [ n (%) ]	<b>Celkem</b>
<b>Crohnova choroba</b>	148 (89 %)	19 (11 %)	167
<b>Ulcerózní kolitida</b>	74 (91 %)	7 (9 %)	81
<b>Celkem</b>	222 (89,5 %)	26 (10,5 %)	248

### 5.1. Věk stanovení diagnózy

#### **Věk stanovení diagnózy a trvání choroby u sporadické formy idiopatických střevních zánětů**

Diagnóza idiopatického střevního zánětu bez ohledu na pohlaví byla stanovena ve 27 letech (10-79). Muži měli stanovenou dg. ve 29 letech (12-79), ženy ve 26 letech (10-74),  $p=0,14$  MW. Medián trvání choroby sporadického idiopatického střevního zánětu byl 12 let (2-53), pro muže 12 let (2-53), pro ženy 11 let (2-47),  $p=0,89$  MW.

#### **Věk stanovení diagnózy a trvání choroby u familiární formy idiopatických střevních zánětů**

Diagnóza bez ohledu na pohlaví byla stanovena ve 29 letech (15-65), u mužů ve 29 letech (15-54), u žen ve 30 letech (17-65),  $p=0,67$  MW.

Medián trvání choroby familiárního idiopatického střevního zánětu byl 11 let (4-42), pro muže 11 let (4-42), pro ženy 13 let (6-32),  $p=0,64$  MW.

#### **Věk stanovení diagnózy a trvání choroby u sporadické formy Crohnovy choroby**

Diagnóza Crohnovy choroby bez ohledu na pohlaví byla stanovena ve 26 letech (12-79).

Muži měli stanovenou dg. ve 27 letech (12-79), ženy ve 26 letech (15-68),  $p=0,50$  MW.

Medián trvání choroby u sporadické formy Crohnovy choroby byl 11 let (2-39), muži 11 let (3-32), ženy 11 let (2-39),  $p=0,9$  MW.



### **Věk stanovení diagnózy a trvání onemocnění u familiární formy Crohnovy choroby**

Muži tvořili skupinu 15/19 (79 %) pacientů (47 let, 26-63 let), ženy tvořily skupinu 4/19 (21 %) pacientů (46 let, 38-65). Věk stanovení diagnózy bez ohledu na pohlaví byl 23 let (15-54), věk stanovení dg. u mužů byl 31 let (15-54), u žen 23 let (17-33),  $p=0,54$  MW.

Medián trvání choroby u familiární formy Crohnovy choroby byl 15 let (4-42), muži 12 let (4-42), ženy 26 let (15-32),  $p=0,06$  MW.

### **Věk stanovení diagnózy a trvání choroby u sporadické formy ulcerózní kolitidy**

Diagnóza ulcerózní kolitidy bez ohledu na pohlaví byla stanovena ve 29 letech (10-74). Muži měli stanovenou diagnózu ve 32 letech (14-70), ženy ve 28 letech (10-74),  $p=0,23$  MW.

Medián trvání choroby u sporadické formy ulcerózní kolitidy byl 13 let (2-53 let), muži 13 let (2-53), ženy 12 let (3-47),  $p=0,8$  MW.

### **Věk stanovení diagnózy a trvání choroby u familiární formy ulcerózní kolitidy**

Muži tvořili skupinu 3/7 (47 %) pacientů (36 let, 28-46), ženy tvořily skupinu 4/7 (53 %) pacientů (45 let, 37-71). Věk stanovení diagnózy bez ohledu na pohlaví byl 34 let (19-65), věk stanovení diagnózy u mužů byl 27 let (19-38), u žen 37 let (26-65),  $p=0,29$  MW.

Medián trvání choroby u familiární formy ulcerózní kolitidy byl 8 let (6-11), muži 9 let (8-9), ženy 8 let (6-11),  $p=0,47$  MW.

## Porovnání sporadické a familiární formy idiopatických střevních zánětů – věk stanovení diagnózy

V tabulce 2. je srovnání věku stanovení diagnózy u sporadické a familiární formy idiopatických střevních zánětů.

Tab. 2: Srovnání věku stanovení diagnózy u sporadické a familiární formy idiopatických střevních zánětů.

<b>Idiopatické střevní záněty</b>	<b>Sporadický výskyt</b>	<b>Familiární výskyt</b>	<b>Hodnota p</b>
Bez rozdílu pohlaví (roky)	27 (10-79)	29 (15-65)	p>0,05 MW
Muži (roky)	29 (12-79)	29 (15-54)	p>0,05 MW
Ženy (roky)	26 (10-74)	30 (17-65)	p>0,05 MW
<b>Crohnova choroba</b>			
Bez rozdílu pohlaví (roky)	26 (12-79)	23 (15-54)	p>0,05 MW
Muži (roky)	27 (12-79)	31 (15-54)	p>0,05 MW
Ženy (roky)	26 (15-68)	23 (17-33)	p>0,05 MW
<b>Ulcerózní kolitida</b>			
Bez rozdílu pohlaví (roky)	29 (10-74)	34 (19-65)	p>0,05 MW
Muži (roky)	32 (14-70)	27 (19-38)	p>0,05 MW
Ženy (roky)	28 (10-74)	37 (26-65)	p>0,05 MW

### 5.2. Pohlaví

Sporadický výskyt Crohnovy choroby se vyskytoval u 148/167 (89,5 %) pacientů. Celkem 75/148 (51 %) tvořili muži (41 let, 23-82), 73/148 (49 %) tvořily ženy (42 let, 20-80). Porovnání aktuálního věku p=0,96 MW.

Sporadický výskyt ulcerózní kolitidy se vyskytoval u 74/81 (91 %) pacientů. Celkem 42/74 (57 %) pacientů tvořili muži (53 let, 26-83), 31/74 (43 %) tvořily ženy (48 let, 24-83), porovnání aktuálního věku  $p=0,34$  MW. Familiární výskyt Crohnovy choroby se vyskytoval u 19/167 (10,5 %) pacientů. Celkem 15/19 (79 %) pacientů tvořili muži (47 let, 26-63), 4/19 (21 %) tvořily ženy (46 let, 38-65), porovnání aktuálního věku  $p=0,8$  MW. Familiární výskyt ulcerózní kolitidy se vyskytoval u 7/81 (9 %) pacientů. Tři byli muži (43 %) (36 let, 28-46), čtyři ženy (57 %) (45 let, 37-71), porovnání aktuálního věku  $p=0,15$  MW. V tabulce 3. je porovnání sporadické a familiární formy.

Tab. 3: Srovnání pacientů sporadické a familiární formy Crohnovy choroby dle pohlaví.

<b>Idiopatické střevní záněty</b>	<b>Sporadický výskyt</b>	<b>Familiární výskyt</b>	<b>Hodnota p</b>
Muži	117/222	18/26	$p>0,05$ chí
Ženy	105/222	8/26	$p>0,05$ chí
<b>Crohnova choroba</b>			
Muži	75/148	15/19	$p<0,05$ F
Ženy	73/148	4/19	$p<0,05$ F
<b>Ulcerózní kolitida</b>			
Muži	42/74	3/7	$p>0,05$ F
Ženy	32/74	4/7	$p>0,05$ F

### 5.3. Distribuce v rodině

#### Distribuce v rodině u pacientů s familiárním výskytem Crohnovy choroby

Pacienti s familiární formou Crohnovy choroby tvořili skupinu 19/26 (73 %) pacientů. Celkem 12/19 (63 %) pacientů patřilo do nesmíšené formy (stejně onemocnění v rodině), 7/19 (37 %) patřilo do smíšené formy (příbuzní postižení ulcerózní kolitidou). Ve dvou rodinách byli postiženi tři členové, jinak tvořily familiární formu páry. Z těchto dvou rodin byli postiženi 2 bratři-otec a 2 bratři-matka. Pár rodič-dítě se vyskytoval v 11 rodinách, 9 párů bylo sourozeneckých. Z párů rodič-dítě bylo celkem 6 párů matka-dítě, 5 párů otec-dítě.

Z 9 sourozeneckých párů bylo celkem 7 párů nesmíšených (bratr-bratr, sestra-sestra) a dva páry smíšené (bratr-sestra). V žádném ze sourozeneckých dvojic nešlo o dvojčata.

#### **Distribuce v rodině u pacientů s familiárním výskytem ulcerózní kolitidy**

Pacienti s familiární formou ulcerózní kolitidy tvořili skupinu 7/26 pacientů (27 %). Celkem 4/7 (57 %) pacienti patřili do nesmíšené formy, 3/7 (43 %) patřili do smíšené formy. Všichni pacienti měli v rodině postiženého pouze jednoho příbuzného I. řádu. Pár rodič-dítě se vyskytoval ve dvou případech (otec-syn, matka-syn). Ze sourozeneckých párů byly celkem dva páry nesmíšené (sestra-sestra) a tři páry smíšené (bratr-sestra).

#### **Porovnání sporadické a familiární formy - distribuce v rodině**

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

### **5.4. Stanovení diagnózy**

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

Sporadická forma Crohnovy choroby byla lokalizována pouze do tenkého střeva ve 4 % na rozdíl od 16 % familiární formy, při porovnání dosaženo hranice statistické významnosti.

Čtyřicet sedm procent pacientů s familiární formou Crohnovy choroby mělo stenózující formu, což je signifikantně více, než v případě 20 % pacientů se sporadickou formou.

Postižení tenkého střeva (bez ohledu na současné postižení tlustého střeva či orálních částí trávicí trubice) nebylo významně vyšší u familiární formy ve srovnání se sporadickou formou (119/148 vs 18/19,  $p > 0,05$  F). U familiární formy Crohnovy choroby bylo postiženo pouze tlusté střevo u 3,3 % pacientů.

Lokalizace kolitidy (distální, levostranná a extensivní) nebyla při srovnání sporadické a familiární ulcerózní kolitidy odlišná. Ale 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). Konkrétní výsledky viz. tab. 4. - 5.

Tab. 4: Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby – lokalizace a forma onemocnění.

<b>Znak</b>	<b>Sporadická forma [ n ( % ) ]</b>	<b>Familiární forma [ n ( % ) ]</b>	<b>Hodnota p</b>
<b>Lokalizace</b>			
Tenké střevo	6 (4 %)	3 (16 %)	$p=0,07$ F
Tlusté střevo	29 (20 %)	1 (5 %)	$p>0,05$ F
Tenké i tlusté střevo	110 (74 %)	14 (74 %)	$p>0,05$ F
Proximální části trávicí trubice	3 (2 %)	1 (5 %)	$p>0,05$ F
Anoperineální lokalizace	35 (24 %)	6 (32 %)	$p>0,05$ chí
<b>Forma</b>			
Zánětlivá	54 (36 %)	4 (21 %)	$p>0,05$ F
Stenózující	29 (20 %)	9 (47 %)	<b><math>p=0,007</math> chí</b>
Fistulující	65 (44 %)	6 (32 %)	$p>0,05$ chí

Tab. 5: Srovnání lokalizace onemocnění sporadické a familiární formy ulcerózní kolitidy.

<b>Lokalizace</b>	<b>Sporadická forma [ n ( % ) ]</b>	<b>Familiární forma [ n ( % ) ]</b>	<b>Hodnota p</b>
Distální kolitida	28 (38 %)	5 (71 %)	$p>0,05$ F
Levostranná forma	24 (32 %)	2 (29 %)	$p>0,05$ F
Extensivní kolitida	22 (30 %)	0	NA

### 5.5. Rychlost nástupu prvních příznaků, první příznaky onemocnění

Celkem 6/26 (23 %) pacientů s familiární formou (3/18 mužů, 3/8 žen,  $p=0,33$  F) a 78/222 (35 %) pacientů se sporadickou formou (38/117 mužů, 40/105 žen,  $p=0,38$  F) popsalo rychlý nástup příznaků nemoci. Rozdíl mezi familiární a sporadickou formou nebyl signifikantní,  $p=0,16$  F. Podobně nesignifikantní výsledky byly zvláště u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou.

Hodnoceny byly objektivní příznaky v tab. 6 – 8. Ze subjektivních příznaků byly hodnoceny bolesti či křeče do břicha. U familiární formy idiopatických střevních zánětů se vyskytovaly u 69 % pacientů (84 % Crohnova choroba, 29 % ulcerózní kolitida,  $p=0,01$  F). U sporadické formy idiopatických střevních zánětů se vyskytovaly u 60 % pacientů (66 % u Crohnovy choroby, 50 % u ulcerózní kolitidy,  $p=0,11$  chí). Nebyly nalezeny pohlavní rozdíly ani rozdíl mezi sporadickou a familiární formou idiopatických střevních zánětů.

Tab. 6: Objektivní příznaky na počátku onemocnění, idiopatické střevní záněty.

	<b>Familiární</b> Celkem n=26 Muži n=18 Ženy n=8	<b>Sporadická</b> Celkem n=222 Muži n=117 Ženy n=105	<b>Hodnota p</b>
<b>Průjem</b>	17 11 6	142 66 76	p=0,89 chí p=0,8 F p=1 F
<b>Hlen ve stolici</b>	10 8 2	60 22 38	p=0,37 F <b>p=0,03 F</b> p=0,71 F
<b>Zácpa</b>	2 1 1	16 7 9	p=1 F p=1 F p=0,54 F
<b>Nekontrolovatelné unikání plynů a stolice</b>	1 0 1	23 7 16	p=0,48 F NA p=1 F
<b>Přítomnost zevní píštěle</b>	2 2 0	17 8 9	p=1 F p=0,63 F NA
<b>Horečka</b>	2 0 2	50 22 28	p=0,12 F NA p=1 F
<b>Krev ve stolici</b>	5 1 4	103 53 50	<b>p=0,01 F</b> <b>p=0,001 F</b> p=1 F
<b>Nutkový pocit na stolici</b>	4 2 2	81 38 43	p=0,31 F p=0,09 F p=0,47 F
<b>Hubnutí</b>	15 10 5	96 39 57	p=0,16 chí p=0,07 chí p=0,73 F
<b>Hnis ve stolici</b>	1 1 0	10 4 6	p=1 F p=0,43 F NA

Tab. 7: Objektivní příznaky na počátku onemocnění, Crohnova choroba.

	<b>Familiární</b> Celkem n=19 Muži n=15 Ženy n=4	<b>Sporadická</b> Celkem n=148 Muži n=75 Ženy n=73	<b>Hodnota p</b>
<b>Průjem</b>	14 11 3	96 43 53	p=0,61 F p=0,39 F p=1 F
<b>Hlen ve stolici</b>	1 0 1	28 10 18	p=0,2 F NA p=1 F
<b>Zácpa</b>	2 1 1	13 6 7	p=0,68 F p=1 F p=0,36 F
<b>Nekontrolovatelné unikání plynů a stolice</b>	1 0 1	12 4 8	p=1 F NA p=0,4 F
<b>Přítomnost zevní píštěle</b>	2 2 0	17 7 9	p=1 F p=0,64 F NA
<b>Horečka</b>	2 0 2	42 17 25	p=0,16 F NA p=0,61 F
<b>Krev ve stolici</b>	3 1 2	46 23 23	p=0,19 F p=0,06 F p=0,59 F
<b>Nutkový pocit na stolici</b>	3 2 1	47 22 25	p=0,19 F p=0,34 F p=1 F
<b>Hubnutí</b>	14 10 4	72 28 44	p=0,051 F <b>p=0,0467 F</b> NA
<b>Hnis ve stolici</b>	1 1 0	4 2 2	p=0,46 F p=0,43 F NA



Tab. 8: Objektivní příznaky na počátku onemocnění, ulcerózní kolitida.

	<b>Familiární</b> Celkem n=7 Muži n=3 Ženy n=4	<b>Sporadická</b> Celkem n=74 Muži n=42 Ženy n=32	<b>Hodnota p</b>
<b>Průjem</b>	3 0 3	46 23 23	p=0,43 F NA p=1 F
<b>Hlen ve stolici</b>	2 0 2	28 11 17	p=1 F NA p=1F
<b>Zácpa</b>	0	8 3 5	NA
<b>Nekontrolovatelné unikání plynů a stolice</b>	0	11 3 8	NA
<b>Horečka</b>	0	8 5 3	NA
<b>Krev ve stolici</b>	2 0 2	59 30 29	<b>p=0,009 F</b> NA p=0,08 F
<b>Nutkavý pocit na stolici</b>	0	34 16 18	NA
<b>Hubnutí</b>	1 0 1	24 11 13	p=0,43 F NA p=0,63 F
<b>Hnis ve stolici</b>	0	6 2 4	NA

## 5.6. Sérologické markery

### Přítomnost ANCA protilátek u pacientů s Crohnovou chorobou

U pacientů se sporadickou formou Crohnovy choroby byly ANCA protilátky vyšetřeny u 63 pacientů (31 mužů, 32 žen). Celkem 9/63 (14 %) pacientů bylo ANCA pozitivních, 54/63 (86 %) bylo ANCA negativních. ANCA+ pacienti s Crohnovou chorobou měli signifikantně častěji zánětlivou formu onemocnění (78 %) ve srovnání s ANCA- pacienty (27 %) p=0,02 F.

U pacientů s familiární formou Crohnovy choroby byly ANCA protilátky vyšetřeny u

8 pacientů (7 mužů, 1 žena). Celkem 2/8 (25 %) pacienti byli ANCA pozitivní, 6/8 (75 %) pacientů bylo ANCA negativních. Nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v lokalizaci a formě onemocnění. U ANCA+ pacientů nebyly nalezeny rozdíly při srovnání familiární a sporadické formy Crohnovy choroby ve sledovaných znacích.

U ANCA- pacientů s familiární formou Crohnovy choroby se signifikantně častěji vyskytovala stenózující forma (67 %) ve srovnání se sporadickou formou (14 %).

Konkrétní výsledky viz. tab. 9.-10.

Tab. 9: Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby – ANCA + pacienti.

<b>Crohnova choroba</b>	<b>Sporadická forma (n=9)</b>	<b>Familiární forma (n=2)</b>	<b>Hodnota p</b>
<b>Forma</b>			
Stenózující	1	1	p>0,05 F
Zánětlivá	7	0	NA
Fistulující	1	1	p>0,05 F
<b>Lokalizace</b>			
Tlusté střevo	3	0	NA
Tlusté a tenké střevo	6	2	p>0,05 F

Tab. 10: Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby – ANCA – pacienti.

<b>Crohnova choroba</b>	<b>Sporadická forma (n=54)</b>	<b>Familiární forma (n=6)</b>	<b>Hodnota p</b>
<b>Forma</b>			
Stenózující	9	4	<b>p=0,01 F</b>
Zánětlivá	18	1	p>0,05 F
Fistulující	27	1	p>0,05 F
<b>Lokalizace</b>			
Tlusté střevo	10	0	NA
Tenké střevo	3	0	NA
Tlusté a tenké střevo	39	5	p>0,05 F
Postižení i horní části trávicí trubice	2	1	p>0,05 F

### **Přítomnost ANCA protilátek u pacientů s ulcerózní kolitidou**

U pacientů se sporadickým výskytem ulcerózní kolitidy byly ANCA protilátky vyšetřeny u 35 pacientů (17 mužů, 18 žen). Celkem 11/35 (31 %) pacientů bylo ANCA pozitivních, 24/35 (69 %) bylo ANCA negativních. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly v lokalizaci onemocnění.

U familiární formy ulcerózní kolitidy byly ANCA protilátky vyšetřeny celkem u dvou pacientů s familiárním výskytem ulcerózní kolitidy. Oba pacienti (muž a žena) byli ANCA negativní, měli postižené rektum.

Při porovnání familiární a sporadické formy nebyly nalezeny signifikantní rozdíly.

### **Hodnocení C-reaktivního proteinu v relapsu a prealbuminu v remisi a v relapsu ve vztahu k přítomnosti ANCA protilátek**

ANCA+ pacienti se sporadickou formou Crohnovy choroby měli signifikantně vyšší hodnotu prealbuminu v remisi 0,45 vs 0,34 g/l,  $p=0,02$  MW. Nesignifikantně pak měli nižší hodnotu prealbuminu v relapsu 0,21 vs 0,19 g/l a nižší hodnotu C-reaktivního proteinu v relapsu 11 vs 64 mg/l.

U pacientů s familiárním výskytem Crohnovy choroby nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v hodnotách prealbuminu v relapsu (0,15 vs 0,19 g/l) a remisi 0,26 vs 0,38 g/l) a

C-reaktivního proteinu v relapsu (51 vs 26 mg/l) při srovnání ANCA+ a ANCA- pacientů.

ANCA+ pacienti se sporadickou formou ulcerózní kolitidy dosahovali v relapsu nesignifikantně nižších hodnot prealbuminu 0,16 vs 0,21 g/l a vyšších hodnot C-reaktivního proteinu 37 vs 10 mg/l. Hodnota prealbuminu v remisi byla nesignifikantně vyšší u ANCA- pacientů 0,29 vs 0,27 g/l.

U pacientů s familiárním výskytem ulcerózní kolitidy byl C-reaktivní protein v relapsu odebrán pouze u muže (7 mg/l), u ženy pouze prealbumin v relapsu 0,21 g/l a v remisi 0,3 g/l.

### **Přítomnost ABBA protilátek u pacientů s Crohnovou chorobou**

U sporadické formy Crohnovy choroby byly ABBA protilátky vyšetřeny u 73 pacientů (35 mužů, 38 žen). Celkem 42/73 pacientů (57 %) bylo ABBA pozitivních, 31/73 (43 %) pacientů bylo ABBA negativních. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly ve formě a lokalizaci onemocnění při srovnání ABBA+ a ABBA- pacientů.

U familiární formy Crohnovy choroby byly ABBA protilátky vyšetřeny u 9 pacientů (8 mužů, 1 žena). Celkem 6/9 pacientů (67 %) bylo ABBA pozitivních, 3/9 (33 %) pacienti byli ABBA

negativní. Nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly při srovnání ABBA+ a ABBA-pacientů v lokalizaci a formě onemocnění.

U ABBA+ pacientů s familiárním výskytem Crohnovy choroby se signifikantně více vyskytovala stenózující forma onemocnění (67 %) ve srovnání se sporadickou formou (17 %). Konkrétní porovnání sporadické a familiární formy viz. tab. 11.-12.

Tab. 11: Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby – ABBA+ pacienti.

	<b>Sporadická forma (n=42)</b>	<b>Familiární forma (n=6)</b>	<b>Hodnota p</b>
<b>Forma</b>			
Stenózující	7	4	<b>p=0,019 F</b>
Zánětlivá	16	1	p>0,05 F
Fistulující	19	1	p>0,05 F
<b>Lokalizace</b>			
Tlusté střevo	7	0	NA
Tenké střevo	3	1	p>0,05 F
Tlusté a tenké střevo	31	5	p>0,05 F
Postižení i horní části trávicí trubice	1	0	NA

Tab. 12: Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby – ABBA- pacienti.

	<b>Sporadická forma (n=31)</b>	<b>Familiární forma (n=3)</b>	<b>Hodnota p</b>
<b>Forma</b>			
Stenózující	4	2	p>0,05 F
Zánětlivá	13	1	p>0,05 F
Fistulující	14	0	NA
<b>Lokalizace</b>			
Tlusté střevo	6	0	NA
Tenké střevo	2	0	NA
Tlusté a tenké střevo	21	3	p>0,05 F
Postižení i horní části trávicí trubice	2	0	NA

### **Přítomnost ABBA protilátek u ulcerózní kolitidy**

U sporadické formy ulcerózní kolitidy byly ABBA protilátky vyšetřeny u 31 pacientů (15 mužů, 16 žen). Celkem 14/31 (45 %) pacientů bylo ABBA pozitivních, 17/31 (55 %) bylo ABBA negativních. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly při srovnání ABBA+ a ABBA- pacientů v lokalizaci onemocnění.

U familiární formy ulcerózní kolitidy byly ABBA protilátky vyšetřeny celkem u dvou pacientů, muže a ženy. U muže nebyly přítomny ABBA protilátky, postižené měl rektum.

U ženy byly ABBA protilátky přítomny, měla levostranné postižení.

### **Hodnocení C-reaktivního proteinu v relapsu a prealbuminu v remisi a v relapsu ve vztahu k přítomnosti ABBA protilátek**

ABBA+ pacienti se sporadickou formou Crohnovy choroby dosahovali nižších hodnot prealbuminu v relapsu ve srovnání s ABBA- pacienty (0,19 vs 0,15 g/l, p=0,03 MW). U těchto pacientů hodnoty prealbuminu v remisi 0,34 vs 0,35 g/l a CRP v relapsu 32 vs 70 mg/l byly nesignifikantní.

Nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly při srovnání ABBA+ a ABBA- pacientů s familiární formou Crohnovy choroby v dosažených hodnotách prealbuminu v relapsu (0,17 vs 0,19 g/l), prealbuminu v remisi (0,33 vs 0,54 g/l) a C-reaktivního proteinu v relapsu (34 vs 32 mg/l).

Nebyl nalezen signifikantní rozdíl při srovnání ABBA+ a ABBA- pacientů se sporadickou formou ulcerózní kolitidy v hodnotách CRP v relapsu (11 vs 22 mg/l), prealbuminu v relapsu (0,17 vs 0,19 g/l) a prealbuminu v remisi (0,26 vs 0,29 g/l).

U familiární formy ulcerózní kolitidy byla odebrán C-reaktivní protein v relapsu (7 mg/l) u muže, u ženy naopak prealbuminu v remisi byl 0,27 g/l.

### **Přítomnost ASCA IgG protilátek u Crohnovy choroby**

U sporadické formy Crohnovy choroby byly ASCA IgG vyšetřeny u 45 pacientů (23 mužů, 22 žen). Celkem 20/45 (44 %) pacientů bylo ASCA IgG pozitivních (1,32, 1-18,5), 25/45 (56 %) pacientů bylo ASCA IgG negativních (0,63, 0,06-0,94). Nebyl nalezen signifikantní rozdíl při srovnání ASCA IgG+ a IgG- pacientů v lokalizaci a formě onemocnění. Signifikantně více bylo IgG- pacientů s Crohnovou chorobou s anoperineálním postižením (15/25, 60 %) ve srovnání s IgG+ pacienty (5/20, 25 %).

U familiární formy Crohnovy choroby byly ASCA IgG vyšetřeny celkem u 3 pacientů (3 muži). Dva pacienti (67 %) byli ASCA IgG pozitivní (3,18, 1,1-5,3), jeden pacient (33 %) byl ASCA IgG negativní (0,56).

Statistické porovnání nebylo vzhledem k velikosti souboru provedeno.

### **Přítomnost ASCA IgG u ulcerózní kolitidy**

U sporadické formy ulcerózní kolitidy byly ASCA IgG vyšetřeny u 17 pacientů (10 mužů, 7 žen). Jeden pacient (6 %) byl ASCA IgG pozitivní, 16/17 (94 %) bylo ASCA IgG negativních.

U familiární formy ulcerózní kolitidy byly ASCA IgG vyšetřeny u jedné osoby (muže) s rektálním tvarem ulcerózní kolitidy. Byly negativní (0,74). Hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu byla 7 mg/l.

### **Hodnocení C-reaktivního proteinu v relapsu a prealbuminu v remisi a v relapsu ve vztahu k přítomnosti ASCA IgG protilátek**

Nebyl nalezen signifikantní rozdíl při srovnání ASCA IgG+ a IgG- pacientů se sporadickou formou Crohnovy choroby v hodnotách CRP v relapsu (68 vs 46 mg/l), prealbuminu v remisi (0,37 vs 0,35 g/l) a v relapsu (0,19 vs 0,2 g/l).

Nebyl nalezen signifikantní rozdíl při srovnání ASCA IgG+ a ASCA IgG- pacientů se sporadickou formou ulcerózní kolitidy při hodnocení CRP v relapsu (21 vs 14 mg/l),

prealbuminu v remisi (0,23 vs 0,36 g/l). Prealbumin v relapsu byl odebrán pouze u jednoho pacienta, hodnocení nemohlo být provedeno. Hodnocení souboru pacientů s familiárním výskytem Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy nebylo vzhledem k velikosti souboru možné.

### **Přítomnost ASCA IgA protilátek u pacientů s Crohnovou chorobou**

U sporadické formy Crohnovy choroby byly protilátky ASCA ve třídě IgA vyšetřeny u 46 pacientů (24 mužů, 22 žen). Celkem 33/46 (72 %) pacientů bylo ASCA IgA pozitivních (36, 16,2-1527), 13/46 (28 %) pacientů bylo ASCA IgA negativních (11, 1-14). Nebyl nalezen signifikantní rozdíl při srovnání ASCA IgA+ a ASCA IgA- pacientů v lokalizaci onemocnění. ASCA IgA+ pacienti s Crohnovou chorobou měli statisticky hraničně více fistulující formu onemocnění ve srovnání s ASCA IgA- pacienty (61 % vs 31 %,  $p=0,07$  F).

U familiární formy Crohnovy choroby byly protilátky ASCA ve třídě IgA vyšetřeny celkem u 3 pacientů (3 muži). Dva pacienti (67 %) byli ASCA IgA pozitivní (39, 21-57), jeden pacient (33 %) byl ASCA IgA negativní.

Nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly při srovnání familiární a sporadické formy Crohnovy choroby u ASCA IgA+ i ASCA IgA- pacientů.

### **Přítomnost ASCA IgA protilátek u ulcerózní kolitidy**

U sporadické formy ulcerózní kolitidy byly ASCA IgA vyšetřeny u 17 pacientů (10 mužů, 7 žen). Celkem 8/17 (47 %) pacientů bylo ASCA IgA pozitivních, 7/17 (53 %) bylo ASCA IgA negativních. Nebyly nalezeny významné rozdíly při srovnání ASCA IgA+ a ASCA IgA- pacientů v lokalizaci onemocnění. U familiární formy ulcerózní kolitidy byly ASCA IgA protilátky vyšetřeny u jedné osoby (muže) s rektálním tvarem ulcerózní kolitidy. Byly pozitivní (21 U/ml).

### **Hodnocení C-reaktivního proteinu v relapsu a prealbuminu v remisi a v relapsu ve vztahu k přítomnosti ASCA IgA protilátek**

Nebyl nalezen signifikantní rozdíl při srovnání ASCA IgA+ a ASCA IgA- pacientů se sporadickým výskytem Crohnovy choroby v dosažených hodnotách prealbuminu v relapsu (0,2 vs 0,18 g/l), prealbumin v remisi (0,37 vs 0,37 g/l) a C-reaktivního proteinu v relapsu (48 vs 50 mg/l).

Nebyl nalezen signifikantní rozdíl při srovnání ASCA IgA+ a ASCA IgA- pacientů s familiárním výskytem Crohnovy choroby v hodnotách CRP v relapsu (49 vs 3 mg/l). Prealbumin nebyl vzhledem k velikosti souboru hodnocen.

ASCA IgA+ pacienti se sporadickou formou ulcerózní kolitidy měli nižší hodnotu prealbuminu v relapsu ve srovnání s ASCA IgA- pacienty (0,17 vs 0,26 g/l,  $p=0,03$  MW). Při srovnání hodnot CRP v relapsu (14 vs 16 mg/l) a prealbuminu v remisi (0,29 vs 0,37 g/l) nebyl rozdíl signifikantní.

Hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu byla odebrána jen jednomu pacientovi s familiárním výskytem ulcerózní kolitidy (7 mg/l).

V tabulce 13. a 14. je souhrnné porovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy – ANCA, ASCA IgG, ASCA IgA, ABBA protilátky.

Tab. 13: Souhrnné srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby – ANCA, ASCA IgG, ASCA IgA, ABBA protilátky.

	<b>Sporadická forma</b>	<b>Familiární forma</b>	<b>Hodnota p</b>
ANCA –	n=63, 86 %	n=8, 75 %	$p>0,05$ F
ASCA IgG	n=45, 0,85 (0,06-18,5)	n=3, 1,06 (0,56-5,3)	$p>0,05$ MW
ASCA IgA	n=46, 26,95 (1-1527,3)	n=3, 21 (14-56,9)	$p>0,05$ KS
ABBA +	n=73, 57 %	n=9, 67 %	$p>0,05$ F

Tab. 14: Souhrnné srovnání sporadické a familiární formy ulcerózní kolitidy – ANCA, ASCA IgG, ASCA IgA, ABBA protilátky.

	<b>Sporadická forma</b>	<b>Familiární forma</b>	<b>Hodnota p</b>
ANCA +	n=35, 31 %	žádná pozitivní	NA
ASCA IgG	n=17, 0,72 (0,06-1,1)	n=1, 0,74	$p>0,05$ MW
ASCA IgA	n=17, 13,7 (0,2-67)	n=1, 21	$p>0,05$ MW
ABBA -	n=31, 56 %	n=2, 50 %	$p>0,05$ F

Protilátky ASCA ve třídě IgG byly zvýšené u 1/32 (3 %) zdravé kontrolní osoby (idiopatické střevní záněty vs kontrolní osoby:  $p<0,001$ ). Jedna zdravá kontrolní osoba (3 %) měla hodnoty ASCA IgA protilátek vyšší než norma (skupina pacientů s idiopatickými střevními



záněty vs kontrolní osoby:  $p < 0,001$ ). Žádná zdravá kontrolní osoba neměla pozitivní ANCA protilátky. Protilátky ABBA byly pozitivní u 20/32 (63 %) zdravých kontrolních osob. Specificita všech testů byla vysoká (ASCA IgA a IgG protilátky u Crohnovy choroby 96,2 %, ANCA protilátky u ulcerózní kolitidy 100 %) na rozdíl od senzitivity (42,9 % ASCA IgG, 67,9 % ASCA IgA u Crohnovy choroby, 33,3 % ANCA u ulcerózní kolitidy). ABBA protilátky měly nízkou specificitu i senzitivitu (46,4 % a 37,5 % u Crohnovy choroby, 41,7 % a 37,5 % u ulcerózní kolitidy). Pozitivní prediktivní hodnota testu u Crohnovy choroby pro ASCA IgG 92,3 %, IgA 95 %, pro ANCA u ulcerózní kolitidy dosahovala 100 %. Kombinace ASCA+/ANCA- u Crohnovy choroby a ASCA-/ANCA+ u ulcerózní kolitidy neovlivnila pozitivní prediktivní hodnotu. ASCA IgA+/ABBA+ měla u Crohnovy choroby 100 % specificitu i pozitivní prediktivní hodnotu. ANCA+/ABBA- měla 100 % specificitu i pozitivní prediktivní hodnotu u ulcerózní kolitidy.

### 5.7. Závažnost onemocnění

Hodnocení závažnosti onemocnění bylo retrospektivní ze zdravotnické dokumentace a vycházelo zejména z nutnosti terapeutických postupů, které vedly k remisi choroby.

Faktory závažnosti, které byly vybrány, jsou uvedeny v tabulce. 15.

Tab. 15: Faktory závažnosti onemocnění.

Váhový úbytek v relapsu
Nutnost nutriční léčby
Nutnost terapie glukokortikosteroidními hormony
Nutnost terapie imunosupresivními léky
Nutnost biologické terapie u pacientů s Crohnovou chorobou
Nutnost chirurgického zákroku
Stanovení prealbuminu v relapsu a remisi
Stanovení C-reaktivního proteinu v relapsu

### Váhový úbytek v relapsu

Celkem 55/148 (37 %) pacientů se sporadickým výskytem Crohnovy choroby mělo váhový úbytek v relapsu [29/55 (53 %) muži, 26/55 (47 %) ženy]. V tabulce 16. je srovnání pacientů s (+) a bez (-) váhového úbytku v době relapsu.

Tab. 16: Srovnání klinických a laboratorních ukazatelů mezi pacienty se sporadickým výskytem Crohnovy choroby s a bez váhového úbytku.

	<b>+ váhový úbytek (n=55)</b>	<b>- váhový úbytek (n=93)</b>	<b>Hodnota p</b>
<b>Forma</b>			
Stenózující	12	17	p>0,05 chí
Zánětlivá	19	34	p>0,05 chí
Fistulující	24	42	p>0,05 chí
<b>Lokalizace</b>			
Tlusté střevo	9	20	p>0,05 chí
Tenké střevo	5	1	<b>p=0,03 F</b>
Tlusté a tenké střevo	40	70	p>0,05 chí
Postižení i horní části trávicí trubice	1	2	p>0,05 F
<b>Laboratorní ukazatele</b>			
Prealbumin v relapsu (g/l)	0,19 (0,08-0,35)	0,19 (0,07-0,35)	p>0,05 MW
C-reaktivní protein v relapsu (mg/l)	64 (1-356)	16 (0-321)	<b>p&lt;0,05 MW</b>

Celkem 9/74 (12 %) pacientů se sporadickým výskytem ulcerózní kolitidy mělo váhový úbytek v době relapsu [4/9 (44 %) muži, 5/9 (66 %) ženy]. Neprokázali jsme, že by lokalizace postižení střeva ovlivnila váhový úbytek v relapsu při srovnání pacientů s a bez váhového úbytku. Hodnota prealbuminu u pacientů s váhovým úbytkem v relapsu byla nižší, ale nevýznamně (0,16 vs 0,19 g/l, p>0,05). Hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu byla signifikantně vyšší u pacientů s váhovým úbytkem (52 vs 11 mg/l, p<0,05 MW). V tabulce 17.

je srovnání klinických a laboratorních ukazatelů pacientů se sporadickým výskytem ulcerózní kolitidy s (+) a bez (-) váhového úbytku.

Tab. 17: Srovnání klinických a laboratorních ukazatelů mezi pacienty se sporadickým výskytem ulcerózní kolitidy s a bez váhového úbytku.

	<b>+ váhový úbytek (n=9)</b>	<b>- váhový úbytek (n=65)</b>	<b>Hodnota p</b>
<b>Lokalizace</b>			
Distální kolitida	3	25	p>0,05 F
Levostranná forma	3	21	p>0,05 F
Pankolitida	3	19	p>0,05 F
<b>Laboratorní ukazatele</b>			
Prealbumin v relapsu (g/l)	0,16 (0,08-0,28)	0,19 (0,07-0,32)	p>0,05 MW
C-reaktivní protein v relapsu (mg/l)	52 (1-212)	11 (0-208)	<b>p&lt;0,05 MW</b>

Váhový úbytek v relapsu mělo 6/19 (32 %) pacientů s familiárním výskytem Crohnovy choroby [4/6 (67 %) muži, 2/6 (33 %) ženy]. Lokalizace ani forma onemocnění neovlivnila váhový úbytek v relapsu. Hodnota prealbuminu v relapsu byla nevýznamně nižší u pacientů s váhovým úbytkem (0,17 vs 0,2 g/l, p>0,05). Hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu byla nevýznamně vyšší u pacientů s váhovým úbytkem (22 vs 13 mg/l, p>0,05).

Pacienti s familiární formou ulcerózní kolitidy neměli pokles hmotnosti v relapsu.

V tabulce 18. je srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby vzhledem k váhovému úbytku v relapsu.

Tab. 18: Srovnání váhového úbytku v relapsu u sporadické a familiární formy Crohnovy choroby.

	<b>Sporadická forma</b>	<b>Familiární forma</b>	<b>Hodnota p</b>
Muži+ženy	55	6	p>0,05 chí
Muži	29	4	p>0,05 F
Ženy	26	2	p>0,05 F
<b>Lokalizace</b>			
Tlusté střevo	9	0	NA
Tenké střevo	5	1	p>0,05 F
Tlusté a tenké střevo	40	5	p>0,05 F
Postižení i horní části trávicí trubice	1	0	NA
<b>Forma</b>			
Stenózující	12	3	p>0,05 F
Zánětlivá	19	1	p>0,05 F
Fistulující	24	2	p>0,05 F
<b>Laboratorní ukazatele</b>			
Prealbumin v relapsu (g/l)	0,19 (0,08-0,35)	0,17 (0,12-0,21)	p>0,05 MW
C-reaktivní protein v relapsu (mg/l)	64 (1-356)	22 (2-94)	p>0,05 MW

### **Nutnost nutriční léčby**

#### **Enterální a parenterální výživa u idiopatických střevních zánětů**

Důvodem podání výživy u pacientů s Crohnovou chorobou byla léčebná intervence a korekce malnutrice. U ulcerózní kolitidy byla výživa podána z důvodu malnutrice. V tab. 19. je srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby.

Tab. 19: Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby – enterální a parenterální výživa.

Muži + ženy Muži Ženy	Sporadická forma (n=148)	Familiární forma (n=19)	Hodnota p
<b>Enterální výživa</b>	48	4	p>0,05 F
	23	2	p>0,05 F
	25	2	p>0,05 F
Muži + ženy Muži Ženy	Sporadická forma (n=148)	Familiární forma (n=19)	Hodnota p
<b>Parenterální výživa</b>	36	6	p>0,05 F
	18	3	p>0,05 F
	18	3	p>0,05 F

U žádného pacienta s familiární formou ulcerózní kolitidy nebyla enterální a parenterální výživa použita. U pacientů se sporadickým výskytem ulcerózní kolitidy byla enterální výživa podána celkem u 7/74 (9 %) pacientů, parenterální výživa celkem u 8/74 (11 %).

### **Nutnost terapie glukokortikosteroidními hormony**

#### **Crohnova choroba**

Celkem 67/148 (47 %) pacientů se sporadickou formou Crohnovy choroby užívalo glukokortikosteroidní hormony - medián užívání byl 8 měsíců (1-70). Spotřeba kortikoidů dle pohlaví, lokalizace a formy onemocnění viz tabulka 20.

Tab. 20: Spotřeba glukokortikosteroidních hormonů u sporadické formy Crohnovy choroby – vliv pohlaví, lokalizace, formy.

	<b>Muži</b> (n=36)		<b>Ženy</b> (n=31)		<b>Hodnota p</b>
<b>mg/měsíc</b>	472 (118-1230)		508 (190-900)		p>0,05 MW
	<b>Stenózující</b> (n=14)	<b>Perforující</b> (n=30)	<b>Zánětlivá</b> (n=23)		<b>Hodnota p</b>
<b>mg/měsíc</b>	450 (243-750)	520 (118-871)	488 (189-1230)		p>0,05 KW
	<b>Tenké střevo</b> (n=2)	<b>Tlusté střevo</b> (n=12)	<b>Tenké a tlusté střevo</b> (n=51)	<b>Postižení i horní části GIT</b> (n=3)	<b>Hodnota p</b>
<b>mg/měsíc</b>	575 (550-600)	630 (405-1230)	472 (118-769)	450 (400-871)	p>0,05 KW

Celkem 10/19 (53 %) pacientů s familiárním výskytem Crohnovy choroby užívalo glukokortikosteroidní hormony (medián 9 měsíců, 1-32). Spotřeba kortikoidů dle pohlaví, lokalizace a formy onemocnění viz tab. 21.

V tabulce 22. je potom srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby.

Tab. 21: Spotřeba glukokortikosteroidních hormonů u familiární formy Crohnovy choroby - vliv pohlaví, lokalizace, formy.

	<b>Muži</b> (n=7)	<b>Ženy</b> (n=3)		<b>Hodnota p</b>	
<b>mg/měsíc</b>	425 (150-540)	600 (459-600)		p>0,05 MW	
	<b>Stenózující</b> (n=4)	<b>Perforující</b> (n=4)		<b>Zánětlivá</b> (n=2)	<b>Hodnota p</b>
<b>mg/měsíc</b>	473 (332-600)	500 (318-600)		288 (150-425)	p>0,05 KW
	<b>Tenké střevo</b> (n=0)	<b>Tlusté střevo</b> (n=1)	<b>Tenké a tlusté střevo</b> (n=8)	<b>Postižení i horní části GIT</b> (n=1)	<b>Hodnota p</b>
<b>mg/měsíc</b>	0	459	473 (150-600)	332	p>0,05 KW

Tab. 22: Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby - užívání glukokortikosteroidních hormonů - počet pacientů, spotřeba.

	<b>Sporadická forma</b>	<b>Familiární forma</b>	<b>Hodnota p</b>
Počet pacientů	69/148	10/19	p>0,05 chí
	<b>Sporadická forma</b>	<b>Familiární forma</b>	<b>Hodnota p</b>
Bez rozdílu pohlaví (mg/měsíc)	492 (118-1230)	465 (150-600)	p>0,05 MW
Muži (mg/měsíc)	472 (118-1230)	425 (150-540)	p>0,05 MW
Ženy (mg/měsíc)	508 (190-900)	600 (459-600)	p>0,05 MW
<b>Forma</b>			
Stenózující (mg/měsíc)	450 (243-750)	473 (332-600)	p>0,05 MW
Perforující (mg/měsíc)	520 (118-871)	500 (318-600)	p>0,05 MW
Zánětlivá (mg/měsíc)	488 (189-1230)	288 (150-425)	p=0,12 MW
<b>Lokalizace</b>			
Tenké střevo (mg/měsíc)	575 (550-600)	0	NA
Tlusté střevo (mg/měsíc)	630 (405-1230)	459	NA
Tenké a tlusté střevo (mg/měsíc)	472 (118-769)	473 (150-600)	p>0,05 MW
Postižení i horní části GIT (mg/měsíc)	450 (400-871)	332	NA

## Ulcerózní kolitida

Celkem 26/74 (35 %) pacientů se sporadickým výskytem ulcerózní kolitidy užívalo glukokortikosteroidní hormony - medián 6 měsíců (2-33). Spotřeba kortikoidů dle pohlaví a lokalizace viz tabulka 23.

Tab. 23: Spotřeba glukokortikosteroidních hormonů u sporadické formy ulcerózní kolitidy – pohlaví, lokalizace.

	<b>Muži (n=13)</b>		<b>Ženy (n=13)</b>		<b>Hodnota p</b>	
mg/měsíc	525 (288-975)		450 (171-900)		p>0,05 MW	
	<b>Rektum (n=4)</b>	<b>Rektum + c.sigmoideum (n=3)</b>	<b>Levostranná forma (n=9)</b>	<b>pankolitida (n=10)</b>	<b>Hodnota p</b>	
mg/měsíc	404 (250-600)	580 (450-643)	500 (171-544)	546 (400-975)	p>0,05 KW	

Žádný pacient s familiární formou ulcerózní kolitidy neužíval glukokortikosteroidní hormony.

## Nutnost terapie imunosupresivními léky

### Imunosupresivní terapie u sporadické formy Crohnovy choroby

Celkem 83/148 (55 %) pacientů (39 mužů, 43 žen) užívalo imunosupresivní léky. Azathioprin užívalo jako lék první volby celkem 82 pacientů (99 %), methotrexát 1 pacient (1 %). U 6/83 pacientů (7 %) se imunosupresivní lék měnil za jiný (5 za methotrexát, 1 za cyklosporin). Důvodem změny imunosupresivního léku byla jeho neúčinnost. Průměrná dávka azathioprinu byla 2,2 mg/kg (0,9 – 2,9). Dávkování methotrexátu bylo 20 mg i.m. týdně do kumulativní dávky 1 g.

Pacienti s perforující formou Crohnovy choroby a s postižením tenkého a tlustého střeva neužívali signifikantně více imunosupresivních léků (p=0,53 F, p=0,51 F) ve srovnání s ostatními formami.



### **Imunosupresivní terapie u familiární formy Crohnovy choroby**

Jedenáct pacientů (58 %, 8 mužů, 3 ženy) užívalo imunosupresivní terapii. Azathioprin užívali jako lék první volby všichni. U 2/11 pacientů (18 %) se imunosupresivní lék změnil za jiný (methotrexát). Důvodem změny imunosupresivního léku byla jeho neúčinnost. Průměrná dávka azathioprinu byla 2,4 mg/kg (0,9 – 2,7). Dávkování methotrexátu bylo 20 mg i.m. týdně do kumulativní dávky 1 g.

### **Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby**

Při srovnání počtů pacientů rozdělených dle formy a lokalizace onemocnění nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi sporadickou a familiární formou Crohnovy choroby v užívání imunosupresiv.

Průměrná dávka azathioprinu se u sporadické a familiární formy nelišila (2,2 vs 2,4 mg/kg váhy,  $p > 0,05$  MW).

### **Imunosupresivní terapie u ulcerózní kolitidy**

Celkem 25/74 (34 %) pacientů se sporadickou formou ulcerózní kolitidy (13 mužů, 12 žen) užívalo imunosupresivní terapii. Azathioprin užívalo celkem 22/25 pacientů (88 %), methotrexát 2/25 pacienti (8 %). Cyklosporin užíval 1/25 (4 %) pacient, který posléze začal užívat azathioprin. Průměrná dávka azathioprinu byla 2,2 mg/kg (0,6 – 2,9). Dávkování methotrexátu bylo 20 mg i.m. týdně do kumulativní dávky 1 g. Počet pacientů s pankolitidou s imunosupresivní terapií nebyl vyšší proti ostatní lokalizaci onemocnění ( $p = 0,19$  F). Žádný pacient s familiární formou ulcerózní kolitidy nebyl léčen imunosupresivy.

### **Nutnost biologické terapie u pacientů s Crohnovou chorobou**

Biologická terapie infliximabem byla podána celkem 13 pacientům se sporadickou formou Crohnovy choroby a 3 pacientům s familiární formou Crohnovy choroby. Tyto dvě skupiny pacientů se vzájemně nelišily ve formě či lokalizaci onemocnění včetně anoperineálního postižení.

## **Nutnost chirurgického zákroku**

### **Crohnova choroba**

Celkem 82/148 (55 %) pacientů se sporadickou formou prodělalo alespoň jeden chirurgický výkon na střevu. Medián chirurgického výkonu u pacientů se sporadickým výskytem Crohnovy choroby byl roven 1 (0-6). Srovnávali jsme jednotlivé formy onemocnění (zánětlivá n=12, perforující n=47, stenózující n=23) a lokalizaci postižení (tenké střevo n=4, tlusté střevo n=6, tenké a tlusté střevo n=71, postižení i horní části trávicí trubice n=1). Perforující forma a společné postižení tenkého a tlustého střeva byly signifikantně nejčastější indikací k chirurgickému výkonu ( $p=0,0003$  F,  $p=0,0001$  F). Je nutné dodat, že pacienti se společným postižením tenkého a tlustého střeva tvořili největší skupinu.

U 14/19 (74 %) pacientů s familiární formou Crohnovy choroby byl proveden alespoň jeden chirurgický výkon na střevu. Medián chirurgického výkonu byl roven 1 (0-4). Lokalizace (tenké střevo n=2, tenké a tlusté střevo n=11, postižení i horní části trávicí trubice n=1) a forma (stenózující n=6, perforující n=5, zánětlivá n=3) onemocnění v tomto případě neovlivnila nutnost chirurgického zákroku.

### **Ulcerózní kolitida**

Celkem 4/74 (5 %) pacienti se sporadickou formou byli nuceni podstoupit resekční výkon na střevu. Dva pacienti pro fulminantní průběh ulcerózní kolitidy (muž – vytvoření ileo-rekto anastomózy, žena – vytvoření ileo-análního pouče). Další indikace k resekci střeva byla pozánětlivá stenóza (bez přítomnosti divertiklů) a endoskopicky neřešitelné krvácení. Žádný pacient s familiární formou ulcerózní kolitidy nepodstoupil resekční výkon na střevu.

### **Porovnání sporadické a familiární formy idiopatických střevních zánětů**

Počet operovaných pacientů se sporadickou formou idiopatického střevního zánětu se významně nelišil od pacientů s familiární formou (39 % vs 54 %,  $p=0,14$  chí), ani konkrétně pacienti se sporadickou a familiární formou Crohnovy choroby ( $p=0,15$  F). Pacienti s familiární stenózující formou Crohnovy choroby byli operováni na hranici statistické významnosti častěji ( $p=0,11$  F), než pacienti se stejnou sporadickou formou Crohnovy choroby. Chirurgický zákrok byl častější u pacientů s Crohnovou chorobou ve srovnání s ulcerózní kolitidou (57 % vs 5 %,  $p<0,0001$  F).

## **Stanovení prealbuminu u pacientů s Crohnovou chorobou**

### **Prealbumin v remisi u sporadického výskytu Crohnovy choroby**

Vyšetřeno bylo 113 osob (55 mužů – medián 40 let, 23-76 let, 58 žen - medián 41 let, 20–78 let). Žádný pacient neměl v době remise hodnotu prealbuminu nižší než 0,2 g/l. Medián prealbuminu bez závislosti na pohlaví byl 0,34 g/l (0,2-0,76). Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly v hodnotách prealbuminu při srovnání pohlaví, lokalizace a formy onemocnění.

### **Prealbumin v relapsu u sporadického výskytu Crohnovy choroby**

Vyšetřeno bylo celkem 90 osob (48 mužů – medián 37 let, 23-76 let, 42 žen - medián 38 let, 20-78 let). Prealbumin v relapsu bez rozdílu pohlaví byl 0,19 g/l (0,07 – 0,39). Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly v hodnotách prealbuminu v relapsu v pohlaví, lokalizaci a formě onemocnění.

### **Prealbumin v remisi u familiární formy Crohnovy choroby**

Vyšetřeno bylo 13 osob (10 mužů – medián 54 let, 26-58 let, 3 ženy - medián 48 let, 43–65 let). Medián prealbuminu bez rozdílu pohlaví byl 0,35 g/l (0,25-0,75). Hodnota prealbuminu v remisi u žen dosahovala nižších hodnot ve srovnání s muži, rozdíl však nebyl signifikantní (0,28 vs 0,39 g/l,  $p > 0,05$  MW). Hodnota prealbuminu v remisi nebyla ovlivněna lokalizací a formou onemocnění.

### **Prealbumin v relapsu u familiární formy Crohnovy choroby**

Vyšetřeno bylo celkem 14 osob (10 mužů – medián 43 let, 26-58 let, 4 ženy - medián 46 let, 38-65 let). Prealbumin v relapsu bez rozdílu pohlaví byl 0,18 g/l (0,12–0,41). Muži dosahovali nesignifikantně vyšších hodnot prealbuminu ve srovnání s ženami (0,19 vs 0,15 g/l,  $p > 0,05$  MW). Hodnota prealbuminu v relapsu nebyla ovlivněna lokalizací a formou onemocnění.

V relapsu dosahovala hodnota prealbuminu signifikantně nižších hodnot než v remisi. V tabulce 24. a 25. je uvedeno porovnání prealbuminu v relapsu a v remisi u sporadické a familiární formy Crohnovy choroby.

Tab. 24: Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby - prealbumin v relapsu.

	<b>Sporadická forma n=90</b>	<b>Familiární forma n=14</b>	<b>Hodnota p</b>
Bez rozdílu pohlaví	0,19 (0,07 – 0,39)	0,18 (0,12 – 0,41)	p>0,05 MW
Muži	0,19 (0,07 – 0,35)	0,19 (0,12 – 0,41)	p>0,05 MW
Ženy	0,17 (0,08 – 0,31)	0,15 (0,12 – 0,26)	p>0,05 MW
Prealbumin < 0,2 g/l	51	9	NA
<b>Forma</b>			
Stenózující	0,2 (0,1 - 0,31)	0,2 (0,17-0,29)	p>0,05 MW
Perforující	0,19 (0,07 – 0,35)	0,15 (0,12-0,41)	p>0,05 MW
Zánětlivá	0,17 (0,09 – 0,35)	0,16 (0,15-0,16)	p>0,05 MW
<b>Lokalizace</b>			
Tenké střevo	0,27 (0,1 – 0,31)	0,12	NA
Tlusté střevo	0,20 (0,11 – 0,35)	0,13	NA
Tenké a tlusté střevo	0,19 (0,07 – 0,35)	0,18 (0,12 – 0,41)	p>0,05 MW
Postižení i horní části trávicí trubice	0,17 (0,11-0,18)	0,19	NA

Tab. 25: Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby - prealbumin v remisi.

	<b>Sporadická forma n=113</b>	<b>Familiární forma n=13</b>	<b>Hodnota p</b>
Bez rozdílu pohlaví	0,34 (0,2-0,76)	0,35 (0,25-0,75)	p>0,05 MW
Muži	0,36 (0,21-0,76)	0,39 (0,25 – 0,75)	p>0,05 MW
Ženy	0,33 (0,2-0,63)	0,28 (0,26-0,34)	p>0,05 MW
<b>Forma</b>			
Stenózující	0,37 (0,2-0,76)	0,35 (0,26-0,48)	p>0,05 MW
Perforující	0,35 (0,2-0,62)	0,31 (0,25-0,41)	p>0,05 MW
Zánětlivá	0,34 (0,22- 0,58)	0,57 (0,38- 0,75)	p>0,05 MW
<b>Lokalizace</b>			
Tenké střevo	0,33 (0,28 – 0,48)	0,34 (0,29 – 0,42)	p>0,05 MW
Tlusté střevo	0,33 (0,2 – 0,5)	0,28	NA
Tenké a tlusté střevo	0,34 (0,2 – 0,76)	0,39 (0,25 – 0,75)	p>0,05 MW
Postižení i horní části trávicí trubice	0,46 (0,36-0,57)	0,35	NA

### Stanovení prealbuminu u pacientů s ulcerózní kolitidou

#### Prealbumin v remisi u sporadického výskytu ulcerózní kolitidy

Vyšetřeno bylo celkem 37 osob (17 mužů – medián 44 let, 31-78 let, 9 žen - medián 45 let, 24-78 let). Prealbumin v relapsu bez rozdílu pohlaví byl 0,29 g/l (0,19–0,55). Jedna pacientka s pankolitidou měla hodnotu prealbuminu v remisi nižší než 0,2 g/l. Hodnota prealbuminu v remisi nebyla ovlivněna lokalizací onemocnění ani pohlavím.

#### Prealbumin v relapsu u sporadické formy ulcerózní kolitidy

Vyšetřeno bylo celkem 19 osob (10 mužů – medián 39 let, 31-57 let, 9 žen - medián 34 let, 24-78 let). Prealbumin v relapsu bez rozdílu pohlaví byl 0,19 g/l (0,07–0,32). Hodnota prealbuminu nebyla ovlivněna pohlavím ani lokalizací onemocnění.

### **Prealbumin v remisi u familiární formy ulcerózní kolitidy**

Vyšetřeny byly celkem 4 osoby (1 muž – 28 let, 3 ženy - medián 42 let, 37-71 let). Prealbumin v relapsu bez rozdílu pohlaví byl 0,29 g/l (0,27 – 0,38). Žádný pacient neměl hodnotu prealbuminu v remisi nižší než 0,2 g/l. Hodnota prealbuminu nebyla ovlivněna lokalizací onemocnění, počet pacientů byl ale malý.

### **Prealbumin v relapsu u familiární formy ulcerózní kolitidy**

Vyšetřena byla 1 žena (71 let) s rektálním tvarem ulcerózní kolitidy, hodnota prealbuminu v relapsu byla 0,21 g/l.

Statistické porovnání prealbuminu v relapsu u familiární a sporadické formy ulcerózní kolitidy nebylo vzhledem k malým počtům pacientů provedeno.

Nebyl nalezen signifikantní rozdíl při hodnocení prealbuminu v remisi při srovnání sporadické a familiární formy ulcerózní kolitidy vzhledem k pohlaví a lokalizaci onemocnění.

### **Stanovení C-reaktivního proteinu v relapsu u Crohnovy choroby**

#### **C-reaktivní protein v relapsu u sporadického výskytu Crohnovy choroby**

Vyšetřeno bylo celkem 135 pacientů, 67 mužů (medián 39 let, 23-82 let), 68 žen (medián 42 let, 20-80 let). Hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu se významně nelišila v závislosti na pohlaví, formě či lokalizaci onemocnění.

#### **C-reaktivní protein v relapsu u familiární formy Crohnovy choroby**

Vyšetřeno bylo celkem 18 pacientů, 14 mužů (medián 47 let, 26-63 let), 4 ženy (medián 46 let, 38-65 let). Hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu se významně nelišila v závislosti na pohlaví, formě či lokalizaci onemocnění. V tabulce 26. je porovnání CRP v relapsu u sporadické a familiární formy Crohnovy choroby.

Tab. 26: Porovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby - C-reaktivní protein v relapsu, mg/l.

	<b>Sporadická forma</b>	<b>Familiární forma</b>	<b>Hodnota p</b>
Bez rozdílu pohlaví	27 (0-356)	14 (1-100)	p=0,09 MW
Muži	41 (0-303)	9 (1-100)	p=0,06 MW
Ženy	17 (0-356)	26 (12-38)	p>0,05 MW
<b>Forma</b>			
Stenózující	64 (1-356)	23 (2-94)	p>0,05 MW
Perforující	32 (0-255)	16 (7-71)	p>0,05 MW
Zánětlivá	16 (0-321)	4 (1-100)	p>0,05 MW
<b>Lokalizace</b>			
Tenké střevo	67 (11-356)	6 (3-12)	p>0,05 MW
Tlusté střevo	8 (0-303)	20	NA
Tenké a tlusté střevo	30 (0-330)	31 (1-100)	p>0,05 MW
Postižení i horní části trávicí trubice	88 (43-166)	15	NA

### **Stanovení C-reaktivního proteinu v relapsu u ulcerózní kolitidy**

#### **C-reaktivní protein v relapsu u sporadické formy ulcerózní kolitidy**

Vyšetřeno bylo celkem 55 pacientů, 27 mužů (medián 48 let, 24-78 let), 28 žen (medián 48 let, 26-78 let). Hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu se významně nelišila v závislosti na pohlaví či lokalizaci onemocnění.

#### **C-reaktivní protein v relapsu u familiární formy ulcerózní kolitidy**

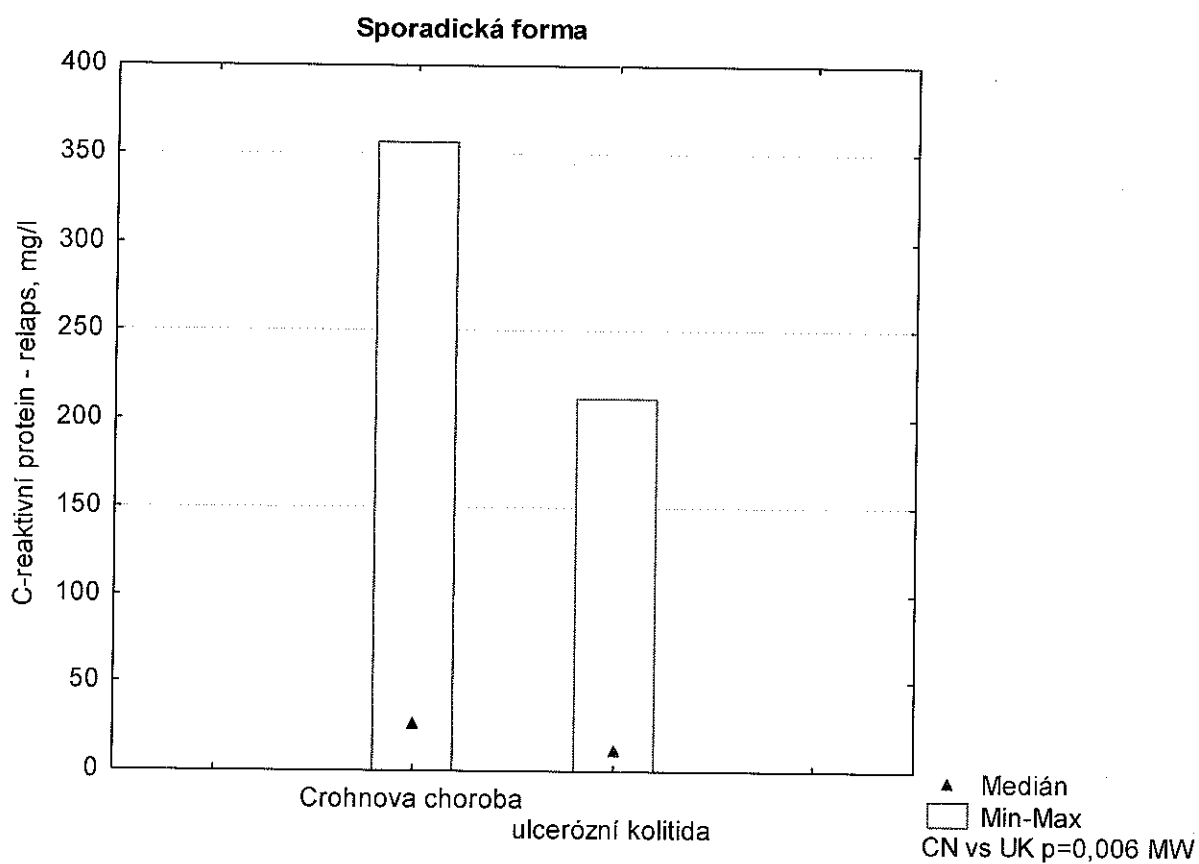
Vyšetřeni byli celkem 4 pacienti, 2 muži (medián 41 let, 36-46 let), 2 ženy (medián 43 let, 37-48 let). Hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu se významně nelišila v závislosti na pohlaví či lokalizaci onemocnění. V tabulce 27. je uvedeno porovnání CRP v relapsu u sporadické a familiární formy ulcerózní kolitidy.

Tab. 27: Porovnání sporadické a familiární formy ulcerózní kolitidy - C-reaktivní protein v relapsu mg/l.

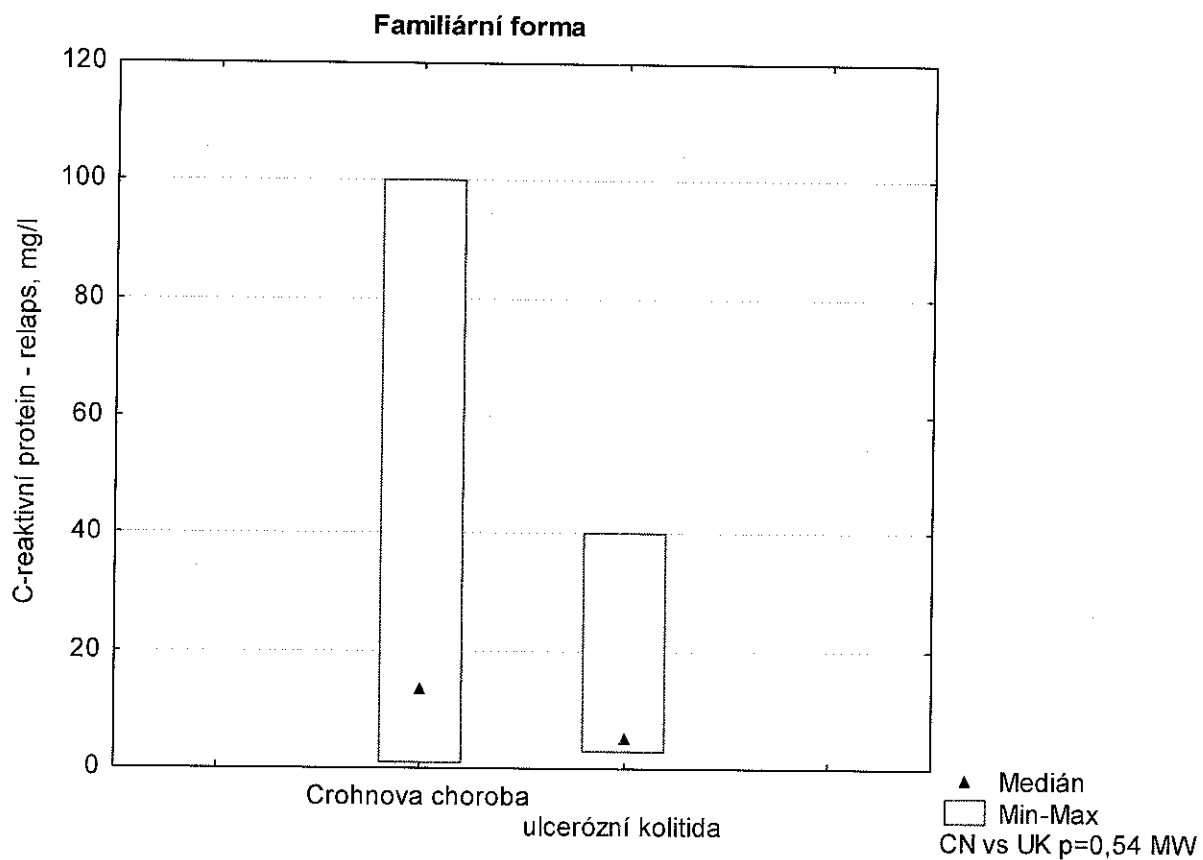
	<b>Sporadická forma</b>	<b>Familiární forma</b>	<b>Hodnota p</b>
Bez rozdílu pohlaví	12 (0-212)	5 (3-40)	p>0,05 MW
Muži	15 (1-75)	5 (3-7)	p>0,05 MW
Ženy	9 (0-212)	22 (3-40)	p>0,05 MW
<b>Lokalizace</b>			
Distální kolitida	13 (1-74)	7 (3-40)	p>0,05 MW
Levostranná forma	-	-	-
Pankolitida	-	-	-



Graf 1. a 2. znázorňují rozdíly v C-reaktivním proteinu v relapsu u sporadické a familiární formy idiopatických střevních zánětů.



Graf 1.: Srovnání C-reaktivního proteinu v relapsu u sporadické formy Crohnovy choroby (CN) a ulcerózní kolitidy (UK).



Graf 2.: Srovnání C-reaktivního proteinu v relapsu u familiární formy Crohnovy choroby (CN) a ulcerózní kolitidy (UK).

## **5.8. Extraintestinální příznaky**

### **Extraintestinální příznaky u sporadické formy Crohnovy choroby**

Celkem 13/148 (9 %) pacientů mělo v době aktivního onemocnění kožní postižení v podobě erythema nodosum. Devět pacientů (6 %) se sporadickým výskytem Crohnovy choroby mělo postižené klouby (artritidy velkých kloubů jako ramenního, kolenního, kyčelního a sakroiliakální skloubení), dva pacienti (1 %) měli primární sklerózující cholangitidu, jeden pacient (1 %) měl postižení očí (episkleritida).

### **Extraintestinální příznaky u sporadické formy ulcerózní kolitidy**

Celkem 6/74 (8 %) pacientů se sporadickým výskytem ulcerózní kolitidy mělo primární sklerózující cholangitidu (sporadická forma Crohnovy choroby vs sporadická forma ulcerózní kolitidy, 2 % vs 8 %,  $p=0,02$  F), dva pacienti (3 %) měli postižení kůže v podobě erythema nodosum (sporadická forma Crohnovy choroby vs sporadická forma ulcerózní kolitidy, 9 % vs 3 %,  $p=0,07$  F). Jeden pacient (1 %) měl postižení očí (iridocyklitida) a jeden pacient (1 %) měl postižení kloubů.

### **Extraintestinální příznaky u familiární formy Crohnovy choroby**

Celkem 3/19 (16 %) pacienti s familiárním výskytem Crohnovy choroby měli postižené klouby (artritidy velkých kloubů jako ramenního, kolenního, kyčelního a sakroiliakální skloubení). Jeden pacient (5 %) měl postižení očí (iridocyklitida), jeden pacient (5 %) měl v době aktivní choroby kožní postižení v podobě erythema nodosum.

### **Extraintestinální příznaky u familiární formy ulcerózní kolitidy**

Žádný pacient s familiárním výskytem ulcerózní kolitidy neměl extraintestinální příznaky.

V tabulce 28. je srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby v extraintestinálních příznacích. Pacienti s postiženým tlustým střevem se sporadickou formou Crohnovy choroby neměli v našem souboru ve srovnání s familiární formou vyšší výskyt extraintestinálních příznaků (27/154 vs 4/13,  $p=0,2$  F).

Tab. 28: Porovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby v extraintestinálních příznacích.

<b>Onemocnění</b> Muži+ženy Muži Ženy	<b>Sporadická forma</b> <b>(n=148)</b>	<b>Familiární forma</b> <b>(n=19)</b>	<b>Hodnota p</b>
Erythema nodosum	13/148 2/75 11/73	1/19 - 1/4	p>0,05 F NA p>0,05 F
Postižení velkých kloubů a SI skloubení	9/148 5/75 4/73	3/19 3/15 -	p>0,05 F p>0,05 F NA
Oční postižení	1/148 - 1/73	1/19 1/15 -	p>0,05 F NA NA

### Porovnání sporadické a familiární formy ulcerózní kolitidy v extraintestinálních příznacích

Žádný pacient s familiární formou ulcerózní kolitidy neměl extraintestinální příznaky.

## 5.9. Cholelitiáza

### Cholelitiáza a cholecystektomie u sporadické formy Crohnovy choroby

Celkem 26/148 (18 %) pacientů mělo potvrzenou cholelitiázu (15 mužů, 11 žen,  $p < 0,001$  chí). Šest pacientů (4 %) mělo popsány pouze sludge (4 muži, 2 ženy). Celkem 18/148 (12 %) pacientů bylo již po cholecystektomii.

### Cholelitiáza a cholecystektomie u sporadické formy ulcerózní kolitidy

Celkem 5/74 (7 %) pacientů mělo UZ vyšetřením potvrzenou cholelitiázu (4 muži, 1 žena),  $p < 0,05$  F. Tři pacienti (4 %) měli popsány pouze sludge (2 muži, 1 žena), šest pacientů (8 %) bylo již po cholecystektomii.

### **Cholelitiáza a cholecystektomie u familiární formy Crohnovy choroby**

Celkem 4/19 (21 %) pacienti měli UZ vyšetřením potvrzenou cholelitiázu (3 muži, 1 žena),  $p > 0,05$  F. Dva pacienti (11 %) měli popsány pouze sludge (1 muž, 1 žena), jeden pacient (5 %) již byl po cholecystektomii. Všichni pacienti měli postižené tenké střevo, tři i střevo tlusté.

### **Cholelitiáza a cholecystektomie u familiární formy ulcerózní kolitidy**

Žádný pacient s familiárním výskytem ulcerózní kolitidy neměl UZ potvrzenou cholelitiázu a nepodstoupil cholecystektomii.

Při porovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby nebyl nalezen signifikantní rozdíl.

## **5.10. Přidružené choroby**

V tabulkách 29. a 30. jsou uvedeny přidružené choroby u sporadické a familiární formy Crohnovy choroby, v tabulce 31. pak jejich srovnání.

Tab. 29: Přidružená onemocnění u sporadické formy Crohnovy choroby.

<b>Přidružená nemoc</b>	<b>Celkový počet</b>	<b>Muži</b>	<b>Ženy</b>
Spalničky	62/148 (42 %)	27/75 (36 %)	35/73 (48 %)
Atopická dermatitida	17/148 (11 %)	9/75 (12 %)	8/73 (11 %)
Zarděnky	2/148 (1 %)	-	2/73 (3 %)
Ankylózní spondylitida	1/148 (0,5 %)	1/75 (1 %)	-
Diabetes mellitus I. typu	1/148 (0,5 %)	-	1/73 (1 %)
TBC infekce	1/148 (0,5 %)	1/75 (1 %)	-
Chronická lymfatická leukemie	1/148 (0,5 %)	1/75 (1 %)	-
Takayashuova arteritida	1/148 (0,5 %)	-	1/73 (1 %)
Plané neštovice	2/148 (1 %)	1/75 (1 %)	1/73 (1 %)
Juvenilní revmatoidní artritida	1/148 (0,5 %)	-	1/73 (1 %)

Tab. 30: Přidružená onemocnění u familiární formy Crohnovy choroby.

<b>Přidružená nemoc</b>	<b>Celkový počet</b>	<b>Muži</b>	<b>Ženy</b>
Spalničky	9/19 (47 %)	7/15 (47 %)	2/4 (50 %)
Atopická dermatitida	1/19 (5 %)	1/15 (7 %)	-
Psoriáza	1/19 (5 %)	1/15 (7 %)	-
TBC infekce	1/19 (5 %)	-	1/4 (25 %)
Chronická myeloidní leukemie	1/19 (5 %)	1/15 (7 %)	-

Tab. 31: Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby v přidružených chorobách.

<b>Onemocnění</b>	<b>Sporadická forma (n=148)</b>	<b>Familiární forma (n=19)</b>	<b>Hodnota p</b>
Muži+ženy			
Muži			
Ženy			
Spalničky	62/148 27/75 35/73	9/19 7/15 2/4	p>0,05 chí p>0,05 chí p>0,05 F
Atopická dermatitida	17/148 9/75 8/73	1/19 1/15 -	p>0,05 F p>0,05 F NA
TBC infekce	1/148 1/75 -	1/19 - 1/4	p>0,05 F NA NA

V tabulce 32. a 33. jsou uvedeny přidružené choroby u sporadické a familiární formy ulcerózní kolitidy a v tabulce 34. následně jejich srovnání.

Tab. 32: Přidružená onemocnění u sporadické formy ulcerózní kolitidy.

<b>Přidružená nemoc</b>	<b>Celkový počet</b>	<b>Muži</b>	<b>Ženy</b>
Spalničky	33/74 (45 %)	15/42 (36 %)	13/32 (41 %)
Atopická dermatitida	3/74 (4 %)	1/42 (2 %)	2/32 (6 %)
Ankylozující spondylitida	2/74 (3 %)	2/42 (5 %)	-
Diabetes mellitus I. typu	1/74 (1 %)	-	1/32 (3 %)
TBC infekce	1/74 (1 %)	1/42 (2 %)	-
Chronická lymfatická leukemie	1/74 (0,5 %)	1/42 (2 %)	-

Tab. 33: Přidružená onemocnění u familiární formy ulcerózní kolitidy.

<b>Přidružená nemoc</b>	<b>Celkový počet</b>	<b>Muži</b>	<b>Ženy</b>
Spalničky	4/7 (53 %)	1/3 (33 %)	3/4 (75 %)

Tab. 34: Srovnání sporadické a familiární formy ulcerózní kolitidy v přidružených chorobách.

<b>Onemocnění</b>	<b>Sporadická forma (n=74)</b>	<b>Familiární forma (n=7)</b>	<b>Hodnota p</b>
Muži+ženy			
Muži			
Ženy			
Spalničky	13/26	4/7	p>0,05 F
	8/18	1/3	p>0,05 F
	5/8	3/4	p>0,05 F

### 5.11. Alergie

Celkem 55/222 (25 %) pacientů se sporadickým výskytem a 9/26 (54 %) pacientů s familiárním výskytem idiopatických střevních zánětů mělo alergickou anamnézu

( $p=0,28$  chí). 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 dvou pacientů se sporadickým výskytem idiopatických střevních zánětů (2/55, 4 %).

Celkem 17/74 (23 %) pacientů se sporadickým výskytem ulcerózní kolitidy a 38/148 (26 %) pacientů se sporadickým výskytem Crohnovy choroby mělo alergickou anamnézu ( $p=0,66$  chí). Jednalo se o alergii na léky (53 % vs 47 %,  $p=0,77$  F), alergii na prach, pyl, seno (53 % vs 50 %,  $p=1$  F), potravinovou alergii (6 % vs 3 %,  $p=0,53$  F).

Celkem 2/7 (29 %) pacienti s familiárním výskytem ulcerózní kolitidy a 7/19 (37 %) pacientů s familiárním výskytem Crohnovy choroby mělo alergickou anamnézu ( $p=1$  F). Na léky měli alergii oba pacienti s ulcerózní kolitidou a 43 % pacientů s familiárním výskytem Crohnovy choroby. Ti měli dále alergii v 57 % na prach, seno, pyl.

Nenašli jsme signifikantní rozdíl při srovnání familiární a sporadické formy.

## **5.12. Nesteroidní antiflogistika**

### **Idiopatické střevní záněty**

Celkem 162/222 (73 %) pacientů se sporadickým výskytem idiopatických střevních zánětů někdy užívalo nesteroidní antiflogistika (NSA). Z těchto pacientů bylo 49 % mužů a 51 % žen. Celkem 102/222 (46 %) pacientů přiznalo užívání nesteroidních antiflogistik i v době vyplnění dotazníku, 50 % mužů a 50 % žen. Celkem 60/222 (27 %) pacientů nikdy NSA neužívalo, 63 % mužů a 37 % žen. Celkem 20/26 pacientů s familiární formou idiopatického střevního zánětu (77 %) někdy užívalo NSA, 65 % mužů a 35 % žen. Celkem 15/26 (58 %) pacientů přiznalo užívání NSA i v době vyplnění dotazníku, 60 % mužů a 40 % žen. Celkem 6/26 (23 %) pacientů nikdy nesteroidní antiflogistika neužívalo, 73 % mužů a 27 % žen. Nebyly nalezeny statisticky významné odlišnosti při srovnání familiární a sporadické formy idiopatických střevních zánětů.

### **Užívání nesteroidních antiflogistik u sporadické formy Crohnovy choroby**

Celkem 108/148 (73 %) pacientů někdy užívalo NSA, 48 % mužů a 52 % žen. Celkem 68/148 (46 %) pacientů přiznalo užívání nesteroidních antiflogistik v době vyplnění dotazníku, 47 % mužů a 53 % žen. Pacienti, kteří někdy užívali NSA, měli postižené pouze tenké střevo ve 4/108 (4 %) případech, pouze tlusté střevo v 25/108 (23 %), tlusté a tenké střevo v 77/108



(71 %) a ve dvou případech (2 %) měli postiženou i horní část trávicího traktu, konkrétně žaludek. Forma onemocnění byla perforující ve 45/108 (42 %), stenózující ve 21/108 (20 %) a zánětlivá ve 42/108 (38 %) případech. Anoperineální postižení se vyskytovalo u 22/108 (20 %) pacientů. Celkem 40/148 (27 %) pacientů nikdy nesteroidní antiflogistika neužívalo, 58 % mužů a 42 % žen. Z těchto pacientů měli postižené pouze tenké střevo 2/40 (5 %), pouze tlusté střevo 4/40 (10 %), tlusté a tenké střevo 33/40 (82 %) a jeden pacient (3 %) i horní část trávicího traktu, konkrétně žaludek. Forma onemocnění byla perforující u 20/40 (50 %) pacientů, stenózující u 8/40 (20 %) a u 12/40 (30 %) zánětlivá. Anoperineální postižení se vyskytovalo u 13/40 (33 %) pacientů. Pacienti, kteří nikdy neužívali nesteroidní antiflogistika, se nelišili v lokalizaci a formě postižení střeva při srovnání s pacienty, kteří nesteroidní antiflogistika užívali.

#### **Užívání nesteroidních antiflogistik u sporadické formy ulcerózní kolitidy**

Celkem 54/74 (73 %) pacientů někdy užívalo NSA. Z těchto pacientů bylo 50 % mužů a 50 % žen. Celkem 34/74 (46 %) pacientů přiznalo užívání nesteroidních antiflogistik v době vyplnění dotazníku, 56 % mužů a 44 % žen. Pacienti, kteří někdy užívali NSA, měli postižené pouze rektum v 15/54 (28 %) případech, proktosigmoiditidu v 6/54 (11 %), levostrannou formu v 18/54 (33 %) a pankolitidu v 15/54 (28 %) případech. Celkem 20/74 (27 %) pacientů nikdy nesteroidní antiflogistika neužívalo, 75 % mužů a 25 % žen. Pouze rektum měli postižené 3/20 (15 %) pacienti, proktosigmoiditidu 4/20 (20 %), levostrannou formu 6/20 (30 %) a pankolitidu 7/20 (35 %). Nebyl nalezen rozdíl v lokalizaci postižení mezi pacienty, kteří někdy nesteroidní antiflogistika užívali, a těmi, co je neužívali nikdy. Užívání nesteroidních antiflogistik neovlivnilo lokalizaci postižení střeva ulcerózní kolitidou.

#### **Užívání nesteroidních antiflogistik u familiární formy Crohnovy choroby**

Celkem 14/19 (74 %) pacientů někdy užívalo NSA, 71 % mužů a 29 % žen,  $p=0,06$  F. Celkem 12/19 (63 %) pacientů přiznalo aktuální užívání nesteroidních antiflogistik i v době vyplnění dotazníku, 67 % mužů a 33 % žen. Pacienti, kteří někdy užívali NSA, měli postižené pouze tenké střevo ve 2/14 (14 %) případech, pouze tlusté střevo v 1/14 (7 %), tlusté a tenké střevo v 10/14 (71 %) a jeden pacient (7 %) měl postiženou i horní část trávicího traktu, konkrétně žaludek. Forma onemocnění byla perforující ve 4/14 (29 %), stenózující v 7/14 (50 %) a zánětlivá ve 3/14 (21 %) případech. Anoperineální postižení se vyskytovalo u 3/14 (21 %) pacientů. Celkem 5/19 (26 %) pacientů nikdy nesteroidní antiflogistika neužívalo. Z těchto pacientů byli všichni muži. Pouze tenké střevo měl postižený 1/5 (20 %) pacient,

tlusté a tenké střevo 4/5 (80 %) pacienti. Forma onemocnění byla perforující u 2/5 (40 %), stenózující u 2/5 (40 %) a jeden pacient (20 %) měl formu zánětlivou. Anoperineální postižení se vyskytovalo u 3/5 (60 %) pacientů. Nebyl nalezen rozdíl v lokalizaci, formě a anoperineálním postižením mezi pacienty, kteří někdy nesteroidní antiflogistika užívali, a těmi, co je neužívali nikdy.

### **Užívání nesteroidních antiflogistik u familiární formy ulcerózní kolitidy**

Šest ze sedmi pacientů (86 %) s familiární formou ulcerózní kolitidy někdy užívalo nesteroidní antiflogistika, 50 % mužů a 50 % žen. Celkem 3/7 (43 %) pacienti přiznali užívání nesteroidních antiflogistik v době vyplnění dotazníku, 1/3 (33 %) muž a 2/3 (67 %) ženy. Pacienti, kteří někdy užívali NSA, měli postižené pouze rektum ve 4/6 (66 %), proktosigmoiditidu v 1/6 (17 %), levostrannou formu v 1/6 (17 %) případech. Celkem 1/7 (14 %) pacient nikdy nesteroidní antiflogistika neužíval. Byl to muž s postižením pouze rekta. Nenašli jsme rozdíl v počtu pacientů s postižením rekta mezi těmi, co užívali nesteroidní antiflogistika, a těmi, co je nikdy neužívali.

Počet pacientů užívajících nesteroidní antiflogistika se při srovnání familiární a sporadické formy Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy nelišil.

Pacienti s familiární formou Crohnovy choroby, kteří někdy v životě užívali nesteroidní antiflogistika, měli častěji stenózující formu onemocnění ve srovnání s pacienty se sporadickou formou. Nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v lokalizaci onemocnění mezi familiární a sporadickou formou u pacientů, kteří nikdy neužívali NSA, a u pacientů, kteří je někdy v životě užívali.

## **5.13. Appendektomie**

### **Appendektomie, vliv na diagnózu idiopatického střevního zánětu**

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).

### Appendektomie u sporadické formy Crohnovy choroby

Celkem 61/148 (41 %) pacientů se sporadickým výskytem Crohnovy choroby mělo provedenou appendektomií. Dvacet pacientů (33 %) mělo provedenou appendektomií před stanovením diagnózy Crohnovy choroby. Medián věku provedení appendektomie byl u těchto pacientů 15 let (6-32), onemocnění diagnostikováno za 13 let (medián, 1-34). Celkem 14/20 pacientů mělo postižené tlusté a tenké střevo, 5/20 pouze tlusté střevo a 1/20 střevo tenké.

V 11/20 případech byla forma onemocnění perforující, ve 4/20 stenózující a v 5/20 zánětlivá. Celkem 41/61 (59 %) pacientů mělo provedenou appendektomií po stanovení diagnózy Crohnovy choroby. Appendektomie provedená před stanovením diagnózy neměla vliv na lokalizaci, formu ani věk stanovení diagnózy, viz tabulka 35.

Tab. 35: Vliv provedení appendektomie vzhledem k věku stanovení diagnózy, lokalizaci a formě sporadické Crohnovy choroby.

	<b>Appendektomie před stanovením dg. (n=20)</b>	<b>Ostatní (n=128)</b>	<b>Hodnota p</b>
<b>Věk stanovení dg.</b>	31 (15-49)	26 (12-79)	p>0,05 MW
<b>Lokalizace</b>			
Tenké střevo	1	5	p>0,05 F
Tlusté střevo	5	24	p>0,05 F
Tenké a tlusté střevo	14	96	p>0,05 chí
I horní části GIT	0	3	NA
<b>Forma</b>			
Stenózující	4	25	p>0,05 F
Perforující	11	54	p>0,05 chí
Zánětlivá	5	49	p>0,05 F

### Appendektomie u familiární formy Crohnovy choroby

Celkem 9/19 (47 %) pacientů s familiární formou Crohnovy choroby mělo provedenou appendektomií. Celkem 4/19 pacienti (21 %) měli provedenou appendektomií před stanovením diagnózy Crohnovy choroby. Medián věku provedení appendektomie byl u těchto pacientů 13 let (8-30), onemocnění diagnostikováno za 20 let (medián, 3-40). Ve všech

čtyřech případech bylo postiženo tenké střevo a ve třech případech současně střevo tlusté. Forma onemocnění byla stenózující (2/4) a perforující (2/4). U 5/19 pacientů (26 %) byla provedena appendektomie po stanovení diagnózy Crohnovy choroby. Appendektomie provedená před stanovením diagnózy neměla vliv na lokalizaci, formu ani věk stanovení diagnózy, viz tabulka 36.

Tab. 36: Vliv provedení appendektomie vzhledem k věku stanovení diagnózy, lokalizaci a formě familiární Crohnovy choroby.

	<b>Appendektomie před stanovením dg. (n=4)</b>	<b>Ostatní (n=15)</b>	<b>Hodnota p</b>
<b>Věk stanovení dg.</b>	37 (23-50)	22 (15-54)	p>0,05 MW
<b>Lokalizace</b>			
Tenké střevo	1	2	p>0,05 F
Tlusté střevo	0	1	NA
Tenké a tlusté střevo	3	11	p>0,05 F
Postižení i horní části GIT	0	1	NA
<b>Forma</b>			
Stenózující	2	7	p>0,05 F
Perforující	2	4	p>0,05 F
Zánětlivá	0	4	NA

### Porovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby u pacientů s provedenou appendektomií před stanovením diagnózy

V našem souboru jsme neprokázali významný rozdíl mezi sporadickou a familiární formou, viz tabulka 37.

Tab. 37: Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby – vliv appendektomie provedené před stanovením diagnózy na věk stanovení diagnózy, lokalizaci a formu.

	<b>Sporadická forma (n=20)</b>	<b>Familiární forma (n=4)</b>	<b>Hodnota p</b>
<b>Věk provedení</b>	15 (6-32)	13 (8-30)	p>0,05 MW
<b>Doba od provedení appendektomie k věku stanovení dg.</b>	13 (1-34)	20 (3-40)	p>0,05 MW
<b>Lokalizace</b>			
Tenké střevo	1	1	p>0,05 F
Tlusté střevo	5	0	NA
Tenké a tlusté střevo	14	3	p>0,05 F
<b>Forma</b>			
Stenózující	4	2	p>0,05 F
Perforující	11	2	p>0,05 F
Zánětlivá	5	0	NA

## **6. Výsledky významné**

V této kapitole jsou souhrnně uvedeny významné výsledky práce.

### **a) Familiární vs sporadická forma**

#### **Pohlaví**

Signifikantně více bylo mužů s familiárním výskytem Crohnovy choroby ve srovnání se sporadickou formou (79 % vs 51 %).

#### **Lokalizace a forma onemocnění**

Sporadická forma Crohnovy choroby byla lokalizována pouze do tenkého střeva ve 4 % na rozdíl od 16 % familiární formy, při porovnání na hranici statistické významnosti.

Čtyřicet sedm procent pacientů s familiární formou Crohnovy choroby mělo stenózující formu, což je signifikantně více, než v případě 20 % pacientů se sporadickou formou.

#### **Sérologie**

U ANCA- pacientů s familiární formou Crohnovy choroby se signifikantně častěji vyskytovala stenózující forma (67 %) ve srovnání se sporadickou formou (14 %).

U ABBA+ pacientů s familiárním výskytem Crohnovy choroby se signifikantně více vyskytovala stenózující forma onemocnění (67 %) ve srovnání se sporadickou formou (17 %).

#### **Nesteroidní antiflogistika**

Pacienti s familiární formou Crohnovy choroby, kteří někdy v životě užívali nesteroidní antiflogistika, měli častěji stenózující formu ve srovnání s pacienty se sporadickou formou (50 % vs 19 %).

### **b) Ostatní významné výsledky**

#### **Sérologie**

ANCA+ pacienti s Crohnovou chorobou měli signifikantně více zánětlivou formu onemocnění (78 %) ve srovnání s ANCA- pacienty (27 %) a vyšší hodnotu prealbuminu v remisi (0,45 vs 0,34 g/l).

Signifikantně více bylo ASCA IgG- pacientů s Crohnovou chorobou s anoperineálním postižením (15/25, 60 %) ve srovnání s ASCA IgG+ pacienty (5/20, 25 %).

ASCA IgA+ pacienti s Crohnovou chorobou měli statisticky hraničně častěji fistulující formu onemocnění ve srovnání s ASCA IgA- pacienty (61 % vs 31 %,  $p=0,07$  F) .

ASCA IgA+ pacienti měli nižší hodnotu prealbuminu v relapsu ve srovnání s ASCA IgA- pacienty (0,17 vs 0,26 g/l,  $p=0,03$  MW).

ASCA IgA+/ABBA+ měla u Crohnovy choroby 100 % specificitu i pozitivní prediktivní hodnotu. ANCA+/ABBA- měla 100 % specificitu i pozitivní prediktivní hodnotu u ulcerózní kolitidy.

### **Laboratorní ukazatele závažnosti onemocnění**

Hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu byla signifikantně vyšší u pacientů s váhovým úbytkem (52 vs 11 mg/l). Nebyl nalezen rozdíl mezi sporadickou a familiární formou idiopatického střevního zánětu.

### **Klinické ukazatele závažnosti onemocnění**

Perforující forma a společné postižení tenkého a tlustého střeva byly signifikantně nejčastější indikací k chirurgickému výkonu.

Chirurgický zákrok byl častější u pacientů s Crohnovou chorobou ve srovnání s ulcerózní kolitidou (57 % vs 5 %).

### **Appendektomie**

Appendektomie provedená před stanovením diagnózy idiopatického střevního zánětu vede častěji k rozvoji Crohnovy choroby (14 % vs 1 %).

## 7. Diskuse

Cílem této práce bylo porovnat vybrané klinické znaky a laboratorní hodnoty pacientů s familiárním a sporadickým výskytem Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

### Diskuse k věku stanovení diagnózy

Nenalezli jsme statisticky významný rozdíl věku stanovení diagnózy mezi pohlavím u sporadické a familiární formy. Některé práce, ne však všechny (73), uvádějí, že familiární formy idiopatických střevních zánětů jsou diagnostikovány v dřívějším věku (25, 28, 51, 116). Pacienti s familiární formou střevního zánětu mají jinou, pro nemoc „náchylnější“ genetickou výbavu, která vede ve vhodné kombinaci zevních faktorů k časnější aktivaci onemocnění. Konkrétně u Crohnovy choroby je popsána diagnostika nemoci kolem 22.- 26. roku proti 26.- 28. roku u sporadické formy (25, 28). Familiární ulcerózní kolitida je diagnostikována průměrně ve 23. roce, u sporadické formy ve 28. roce (116).

Postižení potomci pacientů s familiárním výskytem idiopatických střevních zánětů nebyli v našem souboru statisticky významně diagnostikováni v dřívějším věku než jejich rodiče. Tento fenomén byl popsán v literatuře v mnoha pracích s odvoláním na možnost genetické anticipace (45). Tento termín se používá u nemocí s genetickým podkladem, kde je onemocnění diagnostikováno u postižených potomků dříve, než bylo popsáno u rodičů. Genetická anticipace je známá např. u myotonické dystrofie, u které byla dokonce prokázána genetická podstata, konkrétně repetice tripletu DNA, vedoucí ke genetické nestabilitě (21). Základem pro stanovení genetické anticipace je porovnání věku stanovení diagnózy u rodičů a potomků. Interpretace tohoto výsledku však není jednoduchá. Rizikových faktorů, kterých je nutné se vyvarovat a tím se vyhnout falešnému označení genetická anticipace, je hned několik. Je nutné sledovat a porovnávat shodné skupiny pacientů, abychom se vyhnuli **neadekvátní periodě sledování** pacientů. Kohorta dětské populace je sledována kratší čas, než kohorta dospělých pacientů. Rodiče jsou vystaveni déle rizikové periodě, ve které se objevují idiopatické střevní záněty, než dětská kohorta, a řada dětí, u kterých se onemocnění projeví později, jsou v době studie zdravé a tím nezařazené. Picco přidal pro správnost interpretace výsledků dvě kritéria. Do studie zařadili pacienty, jejichž věk byl nad 40 let, a pacienty, u kterých byla diagnóza stanovena do 40. roku života. Bez těchto kritérií se při porovnání jednotlivých kohort na každých deset let snížil věk stanovení diagnózy o pět let. Při zařazení těchto kritérií bylo snížení věku stanovení diagnózy pouze jeden rok na dekádu (83). Rozdílný věk stanovení diagnózy byl potvrzen i v další studii. Jako faktory byly označeny



spíše rozdílná „sledovací“ perioda a změna faktorů ovlivňujících idiopatické střevní záněty (41). Tento kohortový efekt má jistě řadu příčin. Změna životního prostředí, industrializace, změna jídelníčku, změna životního stylu, to vše jsou změny, se kterými se člověk musí v průběhu svého života vypořádat. Tyto změny jistě také ovlivňují věk stanovení diagnózy. **Včasná diagnostika onemocnění u potomků** – je nutné od sebe oddělit pojmy „věk prvních příznaků“ a „věk stanovení diagnózy“, čímž se vyhneme přidruženým chorobám, jako např. dráždivému tračníku. Kohorty pacientů narozené před rokem 1960 měly symptomy o dva roky dříve před stanovením diagnózy, než kohorty pacientů po roce 1960 (83). Je to dáno diagnostickými možnostmi doby? Zavedení fibroskopů do praxe ve světě bylo v šedesátých letech 20. století, u nás v polovině 70. let 20. století. Uplatnil se zde tedy **efekt periody**? Tento efekt znamená, že se v našem případě změnil věk stanovení diagnózy k určité časové periodě, ve které došlo ke zdokonalení diagnostické metody. Nebo se zde uplatnilo jednodušší hledisko, že rodiče věnovali svým prvním příznakům onemocnění menší pozornost a ty předcházely řadu let stanovení diagnózy, na rozdíl od jejich dětí, které byly sledovány ve zvýšené míře? Má vliv na stanovení diagnózy v dnešní době i větší informovanost v populaci, rozvoj komunikačních prostředků, internet? (49).

### **Diskuse k pohlavním odlišnostem sporadické a familiární formy idiopatických střevních zánětů**

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 % (48), Yang u Crohnovy choroby 7,4 %, u ulcerózní kolitidy 7,1 % (116), Peeters u Crohnovy choroby 13,6 % (80), Carbonel u Crohnovy choroby 7,5 % (25), Bayless u Crohnovy choroby 12,2 % (11), Lakatos u Crohnovy choroby 12,9 % (58).

Vyšší výskyt familiární formy Crohnovy choroby je popisován spíše u žen, poměr ženy/muži od 1,23 – 1,68/1 (62, 77). U familiární formy ulcerózní kolitidy uvádí Lee poměr ženy/muži 2/1 bez ohledu na konkordanci onemocnění (62). V našem souboru byl poměr muži/ženy pro idiopatické střevní záněty 1,19/ 1, pro sporadickou formu 1,11/1, pro familiární formu 2,25/1. Pro Crohnovu chorobu byl poměr muži/ženy 1,17/1, pro sporadickou formu Crohnovy choroby 1,03/1, pro familiární formu 3,75/1. Pro ulcerózní kolitidu byl poměr muži/ženy 1,25/1, pro sporadickou formu ulcerózní kolitidy 1,31/1, pro familiární formu 0,75/1. V našem souboru tedy převažovali spíše muži. Jen v případě familiární formy ulcerózní kolitidy byl poměr v neprospěch žen, ale počet pacientů obecně byl v této skupině nízký.

Vyšší výskyt mužů v případě familiární formy idiopatického střevního zánětu a v případě familiární formy Crohnovy choroby nebyl ovlivněn vyšším výskytem mužů v souboru obecně, proto usuzujeme, že mužské pohlaví je náchylnější k rozvoji familiárního idiopatického střevního zánětu, resp. Crohnovy choroby.

Způsob distribuce idiopatických střevních zánětů v rodině, vyšší výskyt u jednoho či druhého pohlaví napomáhá určit, zda jsou do přenosu genetické informace idiopatického střevního zánětu zapojeny pohlavní geny. Vzhledem k rozdílným výsledkům však není k tomuto zaujato v současné době jednoznačné stanovisko.

### **Diskuse k distribuci onemocnění familiární formy idiopatického střevního zánětu**

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 % případů. Smíšená forma se vyskytovala u ulcerózní kolitidy u 43 % pacientů a u 34 % pacientů s Crohnovou chorobou, rozdíl byl nesignifikantní. Konkordance typu onemocnění je popsána v literatuře od 75-89 % u pacientů s Crohnovou chorobou (80, 96) a 73 % u pacientů s ulcerózní kolitidou (96), více pro Crohnovu chorobu, což můžeme jen potvrdit. Vysvětlení se nabízí v podobě vyšší genetické závislosti Crohnovy choroby.

### **Diskuse k lokalizaci a formě onemocnění idiopatických střevních zánětů**

V našem souboru bylo při srovnání lokalizace onemocnění familiární a sporadické formy Crohnovy choroby více pacientů s postižením pouze tenkého střeva (16 % vs 4 %). Postižení tenkého střeva (bez ohledu na současné postižení tlustého střeva či orálních částí trávicího traktu) však při srovnání s postižením současně tenkého i tlustého střeva významně vyšší nebylo (95 % vs 80 %). Počet pacientů se stenózující formou onemocnění byl významně vyšší u familiární formy ve srovnání se sporadickou (47 % vs 20 %). Častější postižení tenkého střeva a stenózující forma onemocnění v literatuře u familiární formy Crohnovy choroby popisovány jsou (77). 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 na rozdíl od střeva tenkého (85). Podle tohoto vzoru jsme pacienty rozdělili na dvě skupiny (pod 40 let, 40 let a výše), ale počet pacientů se sporadickou formou 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 postiženo pouze tlusté střevo u 3,3 %. Nebylo postiženo významně méně, jak popisuje studie Colombela (28). 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 %) (30). 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. Častější stenózující forma u familiární formy Crohnovy choroby je spojována se zvýšenou aktivitou lymfatické tkáně střeva v mladším věku vedoucí ke stenózujícímu postižení. Počet pacientů s familiární formou ulcerózní kolitidy, rozdělených dle lokalizace postižení, se významně nelišil od sporadické formy. Lee popisuje u familiární formy přibližně polovinu pacientů s postižením proximálně od ileální flexury (63).

### **Diskuse k prvním příznakům onemocnění a k rychlosti jejich nástupu**

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 u familiární formy Crohnovy choroby nalezen u mužů pouze pro hubnutí. Naše práce tedy nepotvrdila významné odlišnosti ve vyšetřovaných příznacích při srovnávání familiární a sporadické formy idiopatických střevních zánětů, a i když některé příznaky odlišné byly, nelze spolehlivě říci, že se tyto dvě formy právě v těchto znacích liší.

## **Diskuse k sérovým markerům idiopatických střevních zánětů**

### **ANCA protilátky**

V našem souboru byla pozitivita ANCA protilátek u pacientů s Crohnovou chorobou bez ohledu na rodinný výskyt 15 %. ANCA+ pacienti měli častěji zánětlivou formu onemocnění ve srovnání s ANCA- pacienty (64 % vs 30 %). Crohnova choroba s postižením pouze tlustého střeva nebyla častější u ANCA+ pacientů (18 % vs 16 %). Počet ANCA+ pacientů se nelišil v nutnosti chirurgického zákroku ve srovnání s ANCA- pacienty (17 % vs 16 %). Pozitivita ANCA protilátek byla u sporadické formy Crohnovy choroby 14 %, u familiární formy 25 %, rozdíl nebyl signifikantní. ANCA- pacienti s familiární formou Crohnovy choroby měli signifikantně častěji stenózující formu onemocnění (67 % vs 14 %). Halme udává pozitivitu ANCA protilátek u sporadické formy Crohnovy choroby 13 %, u familiární formy 11 % (48).

Pozitivita ANCA protilátek u ulcerózní kolitidy bez ohledu na rodinný výskyt byla v našem souboru 30 %, u sporadické formy 31 %, u familiární formy byli vyšetřeni pouze dva pacienti, oba ANCA-. ANCA+ pacienti se statisticky nelišili od ANCA- pacientů. Zholudev udává ANCA pozitivitu v 70 % u sporadické formy ulcerózní kolitidy (121), Lee udává 46 % u sporadické formy a 44 % u familiární formy (62). Achkar udává pozitivitu ANCA protilátek u familiární formy ulcerózní kolitidy u 53 % pacientů (2). Častěji se vyskytuje levostranná, agresivnější, na léčbu nereagující forma, často vyžadující chirurgické řešení brzy po rozvoji onemocnění (95). V našem souboru byla pozitivita ANCA protilátek u pacientů s ulcerózní kolitidou spojena naopak signifikantně více s pankolitidou a byla nesignifikantně častěji spojena s výskytem chirurgického zákroku (22 % ANCA+ vs 4 % ANCA-).

### **ABBA protilátky**

ABBA protilátky byly pozitivní u 57 % sporadické a 67 % familiární formy Crohnovy choroby (rozdíl nesignifikantní). Při srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby mělo více ABBA+ pacientů postižení tenkého střeva ve srovnání se sporadickou formou (67 % vs 17 %). U sporadické formy ulcerózní kolitidy byla pozitivita ABBA protilátek u 45 % vyšetřených pacientů. Jejich přítomnost neovlivnila lokalizaci onemocnění. Žádný pacient s familiární formou ulcerózní kolitidy nebyl ABBA+. Protilátky ABBA byly pozitivní u 63 % zdravých kontrolních osob, což je více, než u pacientů postižených idiopatickým střevním zánětem. ASCA IgA+/ABBA+ měla u Crohnovy choroby 100 %

specificitu i pozitivní prediktivní hodnotu. ANCA+/ABBA- měla 100 % specificitu i pozitivní prediktivní hodnotu u ulcerózní kolitidy.

Význam ABBA protilátek se ukazuje tedy hlavně v kombinaci s jinými protilátkami, zejména ASCA IgA v případě Crohnovy choroby (ABBA+/ASCA IgA+) a ANCA v případě ulcerózní kolitidy (ABBA-/ANCA+) (84). V literatuře je popsána pozitivita asi u 50 % pacientů s ulcerózní kolitidou, u 61 % pacientů s Crohnovou chorobou a 10 % kontrol. Nebyla nalezena asociace mezi přítomností protilátek a aktivitou onemocnění či rozsahem postižení u pacientů s ulcerózní kolitidou (100, 101).

### **ASCA protilátky**

V našem souboru byla pozitivita ASCA IgG protilátek u sporadické formy Crohnovy choroby 44 %, u familiární formy 67 % (rozdíl nesignifikantní), pozitivita ASCA IgA protilátek u sporadické a familiární formy Crohnovy choroby 72 % a 67 % (rozdíl nesignifikantní).

Sendid uvádí pozitivitu ASCA protilátek u 69 % familiární formy Crohnovy choroby (98), Vermeire uvádí u 63 % pacientů se sporadickou formou a u 62 % pacientů s familiární formou (112), Annese u 35 % sporadické a u 55 % familiární formy Crohnovy choroby (8). ASCA IgG - pacientů sporadické formy bylo více s anoperineálním postižením ve srovnání s ASCA IgG+ pacienty (60 % vs 25 %).

Pozitivita ASCA protilátek u pacientů se sporadickým výskytem ulcerózní kolitidy byla 6 % ve třídě IgG a 47 % ve třídě IgA. U familiární formy ulcerózní kolitidy jsou výsledky vzhledem k vyšetření jednoho pacienta neporovnatelné.

Vermeire uvádí pozitivitu ASCA protilátek u sporadické formy ulcerózní kolitidy v 8 %, u familiární formy v 7 % (100), Annese u sporadické formy ve 12 % a familiární formy v 25 % (8).

### **Diskuse k závažnosti onemocnění**

#### **Váhový úbytek v relapsu**

Signifikantně více pacientů bylo s postiženým tenkým střevem, kteří měli váhový úbytek, což by mohlo souviset se zánětem porušenou absorpční plochou tenkého střeva. Váhový úbytek souvisel v našem souboru spíše s aktivitou zánětu (měřeno C-reaktivním proteinem), protože se hodnota prealbuminu v relapsu významně neměnila u pacientů s a bez váhového úbytku v relapsu.

### **Nutnost nutriční substituce**

Nutriční stav pacientů s idiopatickým střevním zánětem patří mezi základní parametry.

Malnutrice (chorobná podvýživa) vzniká v důsledku negativní energetické bilance. Dělí se na tři základní typy, na kwashiorkorový typ (převážně dietní deficit proteinů), maratický typ (protein-energetická malnutrice) a smíšený typ. Každá malnutrice negativně ovlivňuje vlastní organismus jak po stránce morfologické, tak po stránce funkční, proto by její korekce měla být prioritou nejen při terapii idiopatických střevních zánětů. Možnosti, jak pacienta nutričně podpořit, jsou dvě, výživa perorální (přirozená či umělá) a parenterální. U Crohnovy choroby má účinky nejen nutriční, ale i léčebné (118). Enterální výživa vede k úpravě klinických i laboratorních hodnot CRP a prealbuminu, účinnější se však zdá terapie glukokortikosteroidy (93, 118).

U sporadické formy Crohnovy choroby byla nutriční podpora (enterální a parenterální) ve srovnání s familiární formou nesignifikantně vyšší. Podobný nesignifikantní výsledek, ale celkově s menší nutností nutriční substituce, popisuje Carbonel (26 % vs 23 %) (25). Nutnost nutriční podpory byla obecně v našem souboru vysoká. Vysvětlení by mohlo spočívat v její dostupnosti a pozitivních zkušenostech pracoviště.

### **Nutnost kortikoterapie**

Podávání glukokortikosteroidních hormonů je vázáno na zvýšenou aktivitu idiopatických střevních zánětů. Podávají se po dobu nutnou k potlačení zánětlivé aktivity, event. do doby nástupu účinku imunosupresivních léků. V našem souboru jsme neprokázali, že by spotřeba a délka kortikoterapie glukokortikosteroidními hormony byla signifikantně rozdílná při srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby. Celkový počet pacientů léčených těmito léky je však nižší, než uvádí literatura v obou skupinách pacientů. Carbonel uvádí až 84 % pacientů se sporadickým a 82 % pacientů s familiárním výskytem Crohnovy choroby (rozdíl nesignifikantní) (25). Vysvětlení by mohlo spočívat v jiném algoritmu terapie, např. v rozšířenějším používání nutriční substituce (enterální a parenterální výživa).

### **Nutnost imunosupresivní terapie**

Indikace k terapii imunosupresivními léky jsou kortikodependence (relaps do tří měsíců po ukončení kortikoterapie, dvě 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) (109).

Počet pacientů užívajících imunosupresivní léky u familiární formy Crohnovy choroby se nelišil od počtu pacientů se sporadickou formou Crohnovy choroby. Lokalizace a forma onemocnění neměla vliv na užívání imunosupresivních léků. Průměrná dávka azathioprinu se při srovnání sporadické a familiární formy nelišila. Počet pacientů užívajících imunosupresivní léky v naší sestavě byl vyšší při porovnání s Carbonelem (32 % vs 27 %) (25). Pacienti s familiární formou ulcerózní kolitidy nebyli léčeni imunosupresivními léky na rozdíl od třetiny pacientů se sporadickou formou.

Používání imunosupresivních léků je v současné době rozšířenější, což by mohlo být vysvětlení vyššího počtu pacientů užívajících imunosupresivní léky v naší práci.

### **Nutnost biologické terapie u Crohnovy choroby**

Indikace pro biologickou léčbu jsou závažný průběh Crohnovy choroby s vysokou aktivitou, fistulující forma, refrakterní nebo intolerantní průběh vůči jiné terapii (aminosalicyláty, kortikosteroidy, imunosupresiva, enterální výživa), dále extraintestinální manifestace nemoci, kortikorezistence, kortikodependence (119). Součástí biologické terapie v rámci snížení imunogenocity je často podávání imunosupresivních léků. U idiopatických střevních zánětů to jsou hlavně puriny (azathioprin a 6-merkaptopurin). V poslední době se ukazuje, že tato kombinace má význam v prvních šesti měsících terapie. Dlouhodobé užívání s sebou nese riziko indukce vzniku progresivní multifokální leukoencefalopatie, hepatosplenického T-lymfomu či infekčních komplikací. Kombinace methotrexátu a biologické terapie známá převším z revmatologie je, zdá se, méně riziková. Zde jsou však zkušenosti minimální (94, 109, 5). Počet pacientů s biologickou terapií se v našem souboru při srovnání sporadické a familiární formy nelišil.

### **Nutnost chirurgického zákroku**

Počet pacientů se sporadickou formou idiopatického střevního zánětu se významně nelišil od pacientů s familiární formou, ani konkrétně pacienti se sporadickou a familiární formou Crohnovy choroby. Carbonel nenašel rozdíl při porovnání jednoho chirurgického zákroku u sporadické a familiární formy Crohnovy choroby (33 % vs 31 %), ani při porovnání více než jednoho chirurgického zákroku (16 % vs 13 %) (25). Chirurgický zákrok byl v našem souboru významně vyšší u pacientů s Crohnovou chorobou ve srovnání s ulcerózní kolitidou.

## **Laboratorní ukazatele aktivity**

### **Prealbumin**

Prealbumin je považován za negativní reaktant akutní fáze, který má sníženou sérovou koncentraci při systémové odpovědi organismu na zánět. Žádný pacient se sporadickou formou Crohnovy choroby v remisi nebyl laboratorně v malnutrici (hodnota prealbuminu nebyla nižší než 0,2 g/l). Nenašli jsme v této skupině pohlavní rozdíly v hodnotě prealbuminu. Hodnota prealbuminu se významně nelišila stran lokalizace či formy onemocnění.

Podobné výsledky v remisi jsme našli i u pacientů s familiárním výskytem Crohnovy choroby. Hodnota prealbuminu v relapsu byla signifikantně nižší ve srovnání s remisí u sporadické i familiární formy Crohnovy choroby. Hodnota prealbuminu se nelišila při porovnání sporadické a familiární formy.

Jedna pacientka se sporadickou formou ulcerózní kolitidy v remisi (rozsahem pankolitida) měla hodnotu prealbuminu menší než 0,2 g/l. Ženy se sporadickým výskytem ulcerózní kolitidy v remisi měly signifikantně nižší hodnotu prealbuminu ve srovnání s muži. Hodnota prealbuminu se nelišila při porovnání sporadické a familiární formy.

### **C-reaktivní protein v relapsu**

Hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu sporadické i familiární formy nebyla ovlivněna pohlavím, lokalizací a formou Crohnovy choroby. Při porovnání familiární a sporadické formy měli pacienti-muži se sporadickou formou hraničně vyšší hodnoty CRP ve srovnání s formou familiární (41 vs 9 mg/l). Hodnota CRP v relapsu nebyla u familiární i sporadické formy ulcerózní kolitidy ovlivněna pohlavím nebo lokalizací. Familiární forma ulcerózní kolitidy se nelišila hodnotou C-reaktivního proteinu ve srovnání se sporadickou formou. Familiární formy Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se nelišily hodnotou C-reaktivního proteinu v relapsu (14 vs 5 mg/l). Sporadická forma Crohnovy choroby dosahovala v relapsu významně vyšších hodnot C-reaktivního proteinu než sporadická forma ulcerózní kolitidy (27 vs 12 mg/l).

### **Hodnocení CRP a prealbuminu ve vztahu k sérologickým markerům**

Jedním z cílů práce bylo posoudit, zda přítomnost sérových protilátek ANCA, ASCA a ABBA ovlivní hodnotu CRP a prealbuminu jako faktorů závažnosti onemocnění ve vztahu ke sporadickému a familiárnímu výskytu. Ze statisticky signifikantních výsledků byly tyto. ANCA+ pacienti se sporadickou formou Crohnovy choroby měli signifikantně vyšší hodnotu



prealbuminu v remisi 0,45 vs 0,34 g/l. Pacienti se sporadickou formou ulcerózní kolitidy s ASCA IgA+ protilátkami dosahovali v relapsu signifikantně nižších hodnot prealbuminu ve srovnání s ASCA IgA- pacienty. Přítomnost ABBA protilátek u pacientů se sporadickým výskytem Crohnovy choroby byla spojena s nižší hodnotou prealbuminu v relapsu ve srovnání s ABBA- pacienty (současně i vyšší, ale nesignifikantní hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu).

Hodnocení bylo retrospektivní ze zdravotnické dokumentace včetně korelace mezi hodnotami laboratorními a klinickým stavem. Je ovlivněno malým počtem hodnot v jednotlivých souborech.

### **Diskuse k výskytu extraintestinálních příznaků**

Extraintestinální příznaky idiopatických střevních zánětů jsou 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 faktorů je podporována genetickými studiemi (zejména HLA genů) (77). Např. zvýšená tvorba autoprotilátek, například pANCA, je typická pro primární sklerózující cholangitidu. Primárně se snad jedná o poruchu funkce bariéry střeva.

V našem souboru jsme neprokázali rozdíly ve výskytu extraintestinálních příznaků při srovnání sporadické a familiární formy idiopatických střevních zánětů. Ricart (90) také nenalezla rozdíl ve výskytu extraintestinálních příznaků mezi sporadickou a familiární formou idiopatických střevních zánětů. V této práci byl výskyt extraintestinálních příznaků u 44 % pacientů, Lakatos udává 21 % s častějším výskytem u Crohnovy choroby (57), Hájek 29 % u Crohnovy choroby, 27 % u ulcerózní kolitidy (46). V našem souboru to bylo pouze 16 % (Crohnova choroba 21 %, ulcerózní kolitida 11 %).

### **Diskuse k výskytu cholelitiázy**

Výskyt cholelitiázy je u pacientů s Crohnovou chorobou zejména s postižením tenkého střeva s prevalencí 13-34 %. U pacientů s kolickou formou Crohnovy choroby a pacientů s ulcerózní kolitidou dosahuje incidence cholelitiázy 5 %, což se neliší od běžné populace (35). Zvýšená litogenita žluči je důsledkem sekundární malabsorbce žlučových solí po resekci nebo zánětem postiženého distálního ilea, dále je uváděn vliv bakteriálního přerůstání. Jako rizikové faktory jsou rovněž uváděny ileokolické postižení, resekční operace na tenkém střevu včetně bypassových operací, počet relapsů, frekvence a délka hospitalizace, trvání choroby delší než 15 let a dlouhodobá enterální a parenterální výživa (78).

V našem souboru byla prevalence cholelitiázy u pacientů s Crohnovou chorobou bez ohledu na lokalizaci onemocnění 18 % (sporadická forma 18 %, familiární forma 21 %, rozdíl nesignifikantní). Nalezli jsme pohlavní rozdíly ve výskytu cholelitiázy u sporadické formy Crohnovy choroby, častěji u mužů. U pacientů s ulcerózní kolitidou byla prevalence cholelitiázy 6 % (sporadická forma 6 %, familiární forma 0). Incidence cholelitiázy v našem souboru zjišťována nebyla.

### **Diskuse k přidruženým chorobám**

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

### **Diskuse k alergii**

Alergeny, zejména potravinové, byly a jsou považovány za jeden z možných etiologických faktorů vzniku idiopatického střevního zánětu. 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 alergen (prach, pyl, trávy), dále se často objevovaly alergie na léky. Potravinové alergie byly spíše vzácné. Nebyly nalezeny rozdíly mezi familiární a sporadickou formou.

### **Diskuse k užívání nesteroidních antiflogistik**

Vedle protizánětlivého a analgetického účinku je užívání nesteroidních antiflogistik spojeno se zvýšeným rizikem poškození sliznice trávicí trubice v celé její délce. Mechanismus poškození spočívá ve zvýšení propustnosti stěny trávicí trubice, v inhibici cyklooxygenázy (COX) a v enterohepatální cirkulaci. Efekt COX 2 selektivních inhibitorů, které jsou vůči sliznici šetrnější na normální či idiopatickým střevním zánětem změněnou sliznicí, ještě není zcela objasněn. Nesteroidní antiflogistika nepůsobí však jen inhibicí COX, ale i na jiné, v zánětu se účastnící látky (např. NK-kapa B). Nesteroidní antiflogistika mohou vyvolat dyspepsii, eroze sliznice až vředy s krvácivými, stenózujícími a perforujícími komplikacemi, poruchu absorpce žlučových kyselin, exsudativní enteropatii, kolitidy (eozinofilní, pseudomembranózní, kolagenní, ischemickou), appendicitidu a komplikace divertikulární choroby. Nesteroidní antiflogistika jsou uváděny jako léky, které mohou vyvolat relaps idiopatického střevního zánětu (3, 27, 44). Idiopatické střevní záněty svojí zánětlivou podstatou a extraintestinálními příznaky vyvolávají řadu zejména bolestivých symptomů. Užívání analgetických léků je v této skupině pacientů hojně rozšířeno. Na našem souboru

pacientů jsme se snažili prokázat ovlivnění lokalizace a formy střevního zánětu nesteroidními antiflogistiky v porovnání sporadické a familiární formy. Lokalizace ani forma sporadické a familiární formy ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby nebyla ovlivněna.

U pacientů s anamnézou užívání NSA u familiární formy Crohnovy choroby byl výskyt stenózující formy signifikantně častější ve srovnání se sporadickou formou. Familiární forma Crohnovy choroby bez ohledu na užívání NSA měla v našem souboru signifikantně častěji stenózující formu ve srovnání se sporadickou (47 % vs 20 %). Otázkou je, jestli je to jen logický výsledek či skutečný vliv nesteroidních antiflogistik na tenké střevo u familiární formy. Užívání nesteroidních antiflogistik v našem souboru je vysoké a zřejmě odpovídá rozšířenému užívání těchto léků v populaci bez ohledu na přidružená onemocnění a rady lékařů.

### **Diskuse k appendektomii**

Včasně provedenou appendektomií popisují Reif a Firouzi jako ochranný faktor proti rozvoji ulcerózní kolitidy (43, 89). Naopak u Crohnovy choroby je appendektomie v některých pracích považována za rizikový faktor (6), v některých publikacích je uváděna jako častější, ale ne rizikový faktor (89). V našem souboru bylo z počtu pacientů s provedenou appendektomií před stanovením diagnózy idiopatického střevního zánětu 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 i familiární formy Crohnovy choroby. Appendektomie provedená před stanovením diagnózy idiopatického střevního zánětu neovlivnila věk stanovení diagnózy ve srovnání s pacienty, kteří appendektomii neměli provedenou vůbec a těmi, kteří ji měli provedenou v rámci resekcčních operací v průběhu onemocnění.

## 8. Závěry

### **Je rozdílný věk prvních projevů onemocnění?**

V našem souboru jsme neprokázali rozdílný věk stanovení diagnózy při srovnání familiární a sporadické formy idiopatických střevních zánětů, ani zvláště pro Crohnovu chorobu či ulcerózní kolitidu.

### **Jaký je klinický průběh, frekvence a spektrum komplikací u obou skupin nemocných?**

Familiární forma Crohnovy choroby je častěji stenózující ve srovnání se sporadickou formou. ANCA+ pacienti s Crohnovou chorobou mají častěji zánětlivou formu onemocnění ve srovnání s ANCA- pacienty.

ANCA- pacienti s familiární formou Crohnovy choroby mají častěji stenózující formu ve srovnání s pacienty se sporadickou formou.

Pozitivita ANCA protilátek u pacientů s ulcerózní kolitidou je častěji spojena s rozsáhlejším postižením tlustého střeva.

ABBA+ pacienti s familiární formou Crohnovy choroby mají častěji lokalizované onemocnění do tenkého střeva ve srovnání se sporadickou formou.

Kombinace ABBA protilátek s ASCA a ANCA protilátkami upřesňuje diagnostiku idiopatických střevních zánětů.

### **Odlišuje se stav výživy a zastoupení malnutrice v jednotlivých skupinách?**

Rodinný výskyt neovlivňuje stav výživy, výskyt malnutrice a nutnost umělé výživy.

Váhový úbytek neovlivnil hodnotu prealbuminu v relapsu, souvisel spíše s aktivitou onemocnění.

### **Je odlišná odpověď na léčbu u familiární a sporadické formy onemocnění?**

Rodinný výskyt neovlivňuje odpověď na léčbu – hodnoceno nutností podání nutriční terapie, terapií glukokortikosteroidními hormony, imunosupresivy a u Crohnovy choroby biologickou terapií.

Chirurgická terapie je častější u pacientů s Crohnovou chorobou ve srovnání s ulcerózní kolitidou. Není rozdíl mezi familiární a sporadickou formou.

**Existují nějaké rizikové faktory (extraintestinální příznaky, cholelitiáza, přidružené choroby, alergie, nesteroidní antiflogistika, appendektomie) zvláště pro familiární a sporadickou formu?**

Mužské pohlaví je rizikovým faktorem u familiární formy Crohnovy choroby.

Pacienti s familiární formou Crohnovy choroby užívající nesteroidní antiflogistika mají vyšší počet stenózujících forem.

Cholelitiáza je častější u mužů s Crohnovou chorobou než u žen.

Appendektomie provedená před stanovením diagnózy idiopatického střevního zánětu je častěji spojena se vznikem Crohnovy choroby ve srovnání s ulcerózní kolitidou.

## 9. Přílohy

### Dotazník se zaměřením na idiopatické střevní záněty a genetiku

*Odpovědi vyznačte, prosím, slovy nebo zaškrtnutím (x), děkujeme. U většiny otázek můžete vyznačit i více možností, pokud se navzájem nevylučují.*

Rodné číslo:

Jméno osoby:

1. Pohlaví:    1..  muž  
                  2..  žena

2. Rok narození:

3. Jaký typ střevního onemocnění máte Vy:

- 1..  ulcerózní kolitída    2..  Crohnova nemoc    3..  neurčená kolitída    4..  nevím

4. Uveďte prosím, kolik Vám bylo let, když bylo Vaše střevní onemocnění rozpoznáno:

5. Má u Vás v rodině někdo další ulcerózní kolitidu (prosíme, vyplňte, kolik jí nebo jemu bylo let při stanovení diagnózy a jak dlouho již onemocnění má, alespoň přibližně):

- 1..  ne            2..  nevím    3..  matka .....    4..  otec .....  
5..  dcera .....    6..  syn .....    7..  sestra .....    8..  bratr .....

Příbuzní:

z otcovy strany, uveďte prosím kdo:

z matčiny strany, uveďte prosím kdo:

6. Má u Vás v rodině někdo Crohnovu chorobu (prosíme, vyplňte, kolik jí nebo jemu bylo let při stanovení diagnózy a jak dlouho již onemocnění má, alespoň přibližně):

- 1..  ne            2..  nevím    3..  matka .....    4..  otec .....  
5..  dcera .....    6..  syn .....    7..  sestra .....    8..  bratr .....

Příbuzní:

z otcovy strany, uveďte prosím kdo:

z matčiny strany, uveďte prosím kdo:

7. Zaškrtněte, pokud máte, nebo jste prodělal (-a) některá z těchto onemocnění:

Kožní onemocnění:

- 1..  Atopický ekzém  
2..  Psoriáza (lupénka)  
3..  Jiné – prosím uveďte jaké .....

Metabolické onemocnění:

- 4..  Diabetes mellitus I. typu (cukrovka I. typu, od počátku léčená inzulinem)

Postižení pohybového aparátu:

- 5..  Bechtěrevova nemoc

Infekční onemocnění:

6.  Spalničky  
7.  Tuberkulóza plic

8. Jiná závažná onemocnění – prosím, vypište: .....

9. Jste na něco alergická/alergický (prosím, uveďte slovy):

1.  ano, jsem alergická/alergický na: .....

2.  o žádné alergii nevím

10. Absolvoval/a jste operaci apendixu (hovorově „slepého střeva“):

1.  ano 2.  ne

pokud ano, uveďte prosím v které roce:

11. Užíváte, či užíval/a jste někdy léky proti bolesti a proti zánětu (např. Brufen, Ibuprofen, Diklofenak, Aulin, Coxtral, Surgam, Mesulid, Movalis, Voltaren, Anopyrin, Acylpyrin):

1.  užívám je občas nyní 2.  užíval/a jsem je dříve 3.  nikdy jsem je neužíval/a

12. Jakými obtížemi začalo Vaše onemocnění:

1.  průjem

8.  krev ve stolici

2.  hlen ve stolici

9.  bolesti, křeče do břicha

3.  zácpa

10.  nutkavý pocit na stolici

4.  nekontrolovatelné unikání plynů a stolice

5.  píštěl

11.  hubnutí

6.  poruchy pasáže

12.  hnis ve stolici

7.  horečka

13. popřípadě jiné:.....

13. Příznaky se objevily: 1.  pozvolna 2.  náhle, s rychlým průběhem (do měsíce)

14. Měl/a by jste zájem o genetické vyšetření:

1.  ano 2.  ne

## 10. Seznam tabulek

Tabulka č.:

1. Základní rozdělení pacientů s idiopatickým střevní zánětem.
2. Srovnání věku stanovení diagnózy u sporadické a familiární formy idiopatických střevních zánětů.
3. Srovnání pacientů sporadické a familiární formy Crohnovy choroby dle pohlaví.
4. Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby – lokalizace a forma onemocnění.
5. Srovnání lokalizace onemocnění sporadické a familiární formy ulcerózní kolitidy.
6. Příznaky na počátku onemocnění, idiopatické střevní záněty.
7. Příznaky na počátku onemocnění, Crohnova choroba.
8. Příznaky na počátku onemocnění, ulcerózní kolitida.
9. Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby – ANCA+ pacienti.
10. Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby – ANCA- pacienti.
11. Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby – ABBA+ pacienti.
12. Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby – ABBA- pacienti.
13. Souhrnné srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby – ANCA, ASCA IgG, ASCA IgA, ABBA protilátky.
14. Souhrnné srovnání sporadické a familiární formy ulcerózní kolitidy – ANCA, ASCA IgG, ASCA IgA, ABBA protilátky.
15. Faktory závažnosti onemocnění.
16. Srovnání klinických a laboratorních ukazatelů mezi pacienty se sporadickým výskytem Crohnovy choroby s a bez váhového úbytku.
17. Srovnání klinických a laboratorních ukazatelů mezi pacienty se sporadickým výskytem ulcerózní kolitidy s a bez váhového úbytku.
18. Srovnání váhového úbytku v relapsu u sporadické a familiární formy Crohnovy choroby.
19. Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby – enterální a parenterální výživa.
20. Spotřeba glukokortikosteroidních hormonů u sporadické formy Crohnovy choroby – vliv pohlaví, lokalizace, formy.
21. Spotřeba glukokortikoidních hormonů u familiární formy Crohnovy choroby - vliv pohlaví, lokalizace, formy.



22. Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby - užívání glukokortikosteroidních hormonů - počet pacientů, spotřeba.
23. Spotřeba glukokortikosteroidních hormonů u sporadické formy ulcerózní kolitidy – pohlaví, lokalizace.
24. Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby - prealbumin v relapsu.
25. Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby - prealbumin v remisi.
26. Porovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby - C-reaktivní protein v relapsu, mg/l.
27. Porovnání sporadické a familiární formy ulcerózní kolitidy - C-reaktivní protein v relapsu mg/l.
28. Porovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby v extraintestinálních příznacích.
29. Přidružená onemocnění u sporadické formy Crohnovy choroby.
30. Přidružená onemocnění u familiární formy Crohnovy choroby.
31. Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby v přidružených chorobách.
32. Přidružená onemocnění u sporadické formy ulcerózní kolitidy.
33. Přidružená onemocnění u familiární formy ulcerózní kolitidy.
34. Srovnání sporadické a familiární formy ulcerózní kolitidy v přidružených chorobách.
35. Vliv provedení appendektomie vzhledem k věku stanovení diagnózy, lokalizaci a formě sporadické Crohnovy choroby.
36. Vliv provedení appendektomie vzhledem k věku stanovení diagnózy, lokalizaci a formě familiární Crohnovy choroby.
37. Srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby – vliv appendektomie provedené před stanovením diagnózy na věk stanovení diagnózy, lokalizaci a formu.

## **11. Seznam grafů**

Graf č.:

1. Prealbumin v relapsu u sporadické formy Crohnovy choroby – forma onemocnění.
2. Prealbumin v relapsu u familiární formy Crohnovy choroby – forma onemocnění.
3. Srovnání C-reaktivního proteinu v relapsu u sporadické formy Crohnovy choroby (CN) a ulcerózní kolitidy (UK).
4. Srovnání C-reaktivního proteinu v relapsu u familiární formy Crohnovy choroby (CN) a ulcerózní kolitidy (UK).

## 12. Literatura

1. Abreu MT. Serologies in Crohn's disease: Can we change the gray zone to black and white? *Gastroenterology* 2006; 131: 664-667.
2. Achkar JP, Barmada MM, Duerr RH. Perinuclear neutrophil antibodies are not markers for genetic heterogeneity in familial ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2343-2349.
3. Adamson DJ, Frew D, Tatoud R, Wolf CR, Palmer CN. Diclofenac antagonizes peroxisome proliferation-activated receptor-gamma signaling. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 7-12.
4. Ahmad T, Satsangi J, McGovern D, Jewell DP. Review article: the genetic of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 731-748.
5. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007; 133: 312-339.
6. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 40-46.
7. Andresen AFR. Gastrointestinal manifestations of food allergy. *Med J Rec* 1925; 122 (Supp) 271-275.
8. Annese V, Andreoli A, Andriulli DR, Gionchetti P, Latiano A, Lombardi G. Familial expression of anti-saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in Crohn's disease and ulcerative colitis: A GISC study. *Am J Gastroenterol* 2001; 8: 2407-2412.
9. Annese V, Latiano A, Andriulli A. Genetics of inflammatory bowel disease. The beginning of the end or the end of the beginning? *Dig Liver Dis* 2003; 35: 442-449.
10. Baron JH. Inflammatory bowel disease up to 1932. *Mt Sinai J Med* 2000; 67: 174-189.
11. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM, Quaskey SA, Mellits ED, Harris A. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members – potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996; 111: 573-579.
12. Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991; 100: 1638-1643.
13. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 916-924.

14. Bitter J, Dyrhonová V, Komárková O, et al. Nespecifické střevní záněty v České republice. *Čs Gastroent Výž* 1992; 46: 313-321.
15. Bogaerde J, Kamm MA, Knight SC. Immune senzitzation to food, yeast and bacteria in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1647-1653.
16. Boller R. Erfahrungen an 89 colitis-ulcerosa-fällen der abteilung boller im allgemeinem krankenhaus Wien. *Gastronenterologia* 1956; 86: 693-696.
17. Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 521-536.
18. Bonen DK, Ogura Y, Nicolae DL, Inohara N, Saab L, et al. Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signating defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *Gastroenterology* 2003; 124: 140-147.
19. Breslin NP, Todd A, Kilgallen C, O'Morain C. Monozygotic twins with Crohn's disease and ulcerative colitis: a unique case report. *Gut* 1997; 41: 557-560.
20. Brignola C, Belloli C, Ardizzione S, Astegiano M, Cottone M, Trallori G et al. The relationship between heritability and smoking habits in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3171-3175.
21. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992; 68: 799-808.
22. Bureš J, Fixa B. Kouření a ulcerózní kolitída. *Vnitřní lékařství* 1985; 2: 196-200.
23. Bureš J, Fixa B, Komárková O, et al. Non-smoking: A feature of ulcerative colitis. *Br J Med* 1982; 285: 440 (letter).
24. Cammeron HC, Rippman CH. Statistics of ulcerative colitis from London hospitals. *Proc Roy Soc Med* 1909, 2: 100-106, citováno v Kirsner JB. *Origins and directions of inflammatory bowel disease*. Kluwer Academic Publishers, London, 2001: 161.
25. Carbonnel F, Macaigne G, Beaugerie L, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease severity in familial and sporadic cases. *Gut* 1999; 44: 91-95.
26. Carter MJ, Di Giovine FS, Jones S, et al. Association of the interleukin 1 receptor antagonist gene with ulcerative colitis in northern european caucasians. *Gut* 2001; 48: 461-467.
27. Cipolla G, Crema F, Sacco S, Moro E, Ponti F, Frigo G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacol Res* 2002; 46: 1-6.

28. Colombel JF, Grandbastien B, Gower-Rousseau C, Plegat S, Evrard JP, et al. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. *Gastroenterology* 1996; 111: 604-607.
29. Cosnes J, Carbonel F, Carrat F, Beaugerie L, Gendre J-P. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gut* 1999; 45: 218-220.
30. Cottone M, Brignola C, Rosselli M, Oliva L, Belloli C, et al. Relationship between site of disease and familial occurrence in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 129-132.
31. Cottone M, Cipolla C, Orlando A, Olivia L, Salerno G, Pagliaro L. Hospital incidence of Crohn's disease in the province Palermo. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (Suppl. 170): 27-28.
32. Craig G. Alfred the Great: a diagnosis. *J R Soc Med* 1991; 84: 303-305.
33. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer J. Regional ileitis. *JAMA* 1932; 99: 1323-1329.
34. Crohn BB, Yarnis H. Regional ileitis. New York: Grune and Stratton, 1958. Citováno v: Kirsner JB. *Origins and directions of inflammatory bowel disease*. 162. Kluwer Academic Publishers, London 2001.
35. Cullen S, Chapman R. Hepatobiliary Disorders. 741. In: *Inflammatory bowel disease: from bench to bedside*, 2nd Edition. Great Britain: Kluwer Academic Publishers BV 2003.
36. Dieckgraefe BK, Korzenik JR, Husaim A, Dieruf L. Association of glycogen storage disease Ib and Crohn disease: results of a North American survey. *Eur J Pediatr* 2002; 161: S 88-92.
37. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, Sutherland LR, Shanahan F. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Comparison with other colitides/diarrheal illnesses. *Gastroenterology* 1991; 100: 1590-1596.
38. Ekblom A. The changing faces of Crohn's disease and ulcerative colitis. 5-20. In: *Inflammatory bowel disease: from bench to bedside*, 2nd Edition. Kluwer Academic Publishers, Great Britain, 2003.
39. Farrell RJ, Murphy A, Long A, et al. High multidrug resistance (P-glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients who fail medical therapy. *Gastroenterology* 2000; 118: 279-288.
40. Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative colitis. *Lancet* 2002; 359: 331-340.
41. Faybush EM, Blanchard JF, Rawsthorne BCN. Generational differences in the age at diagnosis with IBD: genetic anticipation, bias, or temporal effects. *Am J Gastroenterol* 2002; 3: 636-640.

42. Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, Pierik M, Joossens S, et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut* 2007; 56:1394-1403.
43. Firouzi F, Bahari A, Aghazadeh R, Zali MR. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study in Iran. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 155-159.
44. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: Is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1035-1043.
45. Grandbastien B, Peeters M, Franchimont D, Gower-Reousseau C, Speckel D, et al. Anticipation in familial Crohn's disease. *Gut* 1998; 42: 170-174.
46. Hájek J, Sillinger P, Vyhnálek P, Bok R, Fabián J. Nespecifické střevní záněty v regionu Pardubice. *Čes Slov Gastroent Hepatol* 2005; 59: 199-203.
47. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Färkkilä M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3668-3672.
48. Halme L, Turunen U, Heliö T, Paavola P, Walle T, Miettinen A, Järvinen H, Kontula K, Färkkilä. Familial and sporadic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 692-698.
49. Hampe J, Heymann K. Anticipation in inflammatory bowel disease: a phenomenon caused by an accumulation of confounders. *Am J of Med Genet* 2000; 92: 178-183.
50. Hayashi T, Ishida T. Mucins and immune reactions to mucins in ulcerative colitis. *Digestion* 2001; 63(supplementum 1): 28-31.
51. Henriksen, M, Jahnsen J, Lygren I, Vatn MH, Moum B, 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.
52. Hugot JP, Laurent-Puit P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; 391: 821-823.
53. Inohara N, Ogura Y, Nunez G. Nods: a family of cytosolic proteins that regulate the host response to pathogens. *Curr Opin Microbiol* 2002; 5: 76-80.
54. Kirsner JB. Origins and directions of inflammatory bowel disease. Kluwer Academic Publishers, London 2001: 164.
55. Kirsner JB. Origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 175-184.

56. Kirsner JB, Owens FM, Humpreys EM. Regional enteritis in father and son. *Gastroenterology* 1948; 10: 883-891.
57. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Kamaras G, Lakatos PL. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Veszprem county of Western Hungary between 1977 and 2001. *Orv Hetil* 2003; 155: 1819-1827.
58. Lakatos PL, Szalay F, Tulassay Z, Molnar T, Kovacs A, Gasztonyi B, Papp J, Lakatos L. Hungarian IBD study Group. Clinical presentation of Crohn's disease, association between familial disease, smoking, disease phenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 817-822.
59. Landers CJ, Cohavy O, Misra R, Yang H, Lin YC, Braun J, Targan SR. Selected loss tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology* 2002; 123: 689-699.
60. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1247-1256.
61. Lawrance CI, Murray K, Hall A, Appl B, Sung JJY, Leong R. A prospective comparative study of ASCA and pANCA in chinese and caucasian IBD patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2186-2194.
62. Lee JC, Lennard-Jones JE, Cambridge G. Antineutrophil antibodies in familial inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 597-599.
63. Lee JC, Lennard-Jones JE. Inflammatory bowel disease in 67 families each with three or more affected first-degree relatives. *Gastroenterology* 1996; 111: 587-596.
64. Lichtarowicz AM, Mayberry JF. Antoni Lésniowski and his contribution to regional enteritis (Crohn's disease). *J R S Med* 1988; 81: 468-470.
65. Limbergen J, Rosel RK, Nimmo ER, Sarangi J. The genetics of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2820-2831.
66. Linskens RK, Mallant-Hent RC, Groothuismink ZM, Bakker-Jonges LE, van de Merwe JP, et al. Evaluation of serological markers to differentiate between ulcerative colitis and Crohn's disease: pANCA, ASCA and agglutinating antibodies to anaerobic coccoid rods. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1013-1017.
67. Lodes MJ, Cong Y, Elson CO, Mohamath R, Landers CJ, Targan SR, Fort M, Hershberg RM. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 1296-1306.

68. Loftus EV Jr., Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted county, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1998; 114: 1161-1168.
69. Lukáš M. Definice, historie, terminologie a klasifikace idiopatických střevní zánětů. 25 – 33. V: Lukáš M et al. Idiopatické střevní záněty. Galén, Praha: 1998.
70. Malíčková K, Lukáš M, Donoval R, Šandová P, Janatková I. Novel anti-carbohydrate autoantibodies in patients with inflammatory bowel disease: Are they useful for clinical practice? *Clin Lab* 2006; 52: 631-638.
71. Mařatka Z. The role of intestinal bacterial flora in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. A two-component hypothesis. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 6-11.
72. Matsuzawa J, Sugimura K, Takazoe M et al. Association between K469E allele of intercellular adhesion molecule 1 gene and inflammatory bowel disease in a Japanese population. *Gut* 2003; 52: 75-78.
73. Meucci G, Vecchi M, Torgano G, Arrigoni M, Prada A, et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in northern Italy: a multicenter study. Gruppo di studio per le malattie infiammatorie intestinali (IBD study group). *Gastroenterology* 1992; 103: 514-519.
74. Mori M, Koch H, Rosch W, Fruhmorgen P, Zeus J. Familiare enterocolitis regionalis Crohn. *Dtsch Med Wochschr* 1976; 101: 493-496.
75. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-1987: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 609-614.
76. Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, Bromfield G, Bitton A, et al. Inflammatory bowel disease characteristic among african americans, hispanics, and non-hispanic whites: characterization of a large north american cohort. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1012-1023.
77. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsch KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123: 714-718.
78. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, Cucino C, Greco S, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology* 2007; 45: 1267-1274.
79. Peeters M, Cortot A, Vermeire S, Colombel JF. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: different entities? *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 314-320.



80. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, Rutgeerts P. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111: 597-603.
81. Pena AS, Truelove SC. Hypolactasia and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1973; 64: 400-404.
82. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology* 1992; 3: 47-52.
83. Picco MF, Goodman S, Reed J, Bayless TM. Methodologic pitfalls in the determination of genetic anticipation: the case of Crohn disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1124-1129.
84. Pintér M, Pintérová KM, Drahosová M, Rejchrt S, Douđa T, Tachecí I, Kopáčová M, Bureš J. Význam sérových protilátek ANCA, ASCA, ABBA u idiopatických střevních zánětů. *Čas Lék čes* 2007; 146: 863-867.
85. Polito JM, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 580-586.
86. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, Mani V, Mores JS, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 811-815.
87. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, Charrier GG, Targan SR, Colombel JF, Poulain D. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1998; 42: 788-779.
88. Reese GE, Constantinide VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, Tekkis PP. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2410-2422.
89. Reif S, Lavy A, Keter D, Broide E, Niv Y, 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.
90. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, 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.

91. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1845-1853.
92. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 822-829.
93. Sakurai T, Matsui T, Yao T, Takagi Y, Hirai F, Aoyagi K, Okada M. Short term efficacy of enteral nutrition in the treatment of active Crohn's disease: a randomised, controlled trial comparing nutrient formulas. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: 98-103.
94. Sanborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2962-2972.
95. Sanborn WJ, Landers CJ. Antineutrophil cytoplasmic antibody correlates with chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 740-747.
96. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 738-741.
97. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-753.
98. Sendid B, Quinton JF, Charrier G, Goulet O, Cortot A, Grandbastien B, Poulain D, Colombel JF. Anti-saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in familial Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1306-1310.
99. Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, Fromm MF, Kaskas B, et al. Association Between the C3434T DR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 26-33.
100. Skogh T, Bodemar G, Kihlstrom E, Ljunghusen. Anti-brush border antibodies (ABBA) in sera from patients with ulcerative proctocolitis and in sera with antibodies against *Yersinia enterocolitica* 0:3. *J Clin Lab Immunol* 1986; 19: 117-118.
101. Skogh T, Heuman R, Tagesson C. Anti-brush border antibodies (ABBA) in Crohn's disease. *J Clin Lab Immunol* 1982; 9: 147-150.
102. Smyth DJ, Howson JMM, Payne F, et al. Analysis of polymorphisms in 16 genes in type I diabetes that have been associated with other immune-mediated diseases. *BMC Medical Genetics* 2006; 7: 20.

103. Söderholm JD, Olaison G, Lindberg E, Hannevad U, Vindels A, Tysk C, Järnerot G, Sjødahl R. Different intestinal permeability patterns in relatives and spouses of patients with Crohn's disease: an inherited defect in mucosal defence? *Gut* 1999; 44: 96-100.
104. Taylor KD, Rotter JI, Yang H. Genetics of intestinal bowel disease. 21-65. V: Shanahan F, Karp LC. *Inflammatory bowel disease: from bench to bedside*, 2nd Edition. Great Britain: Kluwer Academic Publishers BV 2003.
105. Tegeder I, Pfeilschifter J, Geisslinger G. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *FASEB J* 2001; 15: 2057-2072.
106. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Canadian mesalamine for remission of Crohn's disease study group. *Gastroenterology* 1998; 114: 1143-1150.
107. Thomas GA, Millar-Jones D, Rhodes J, Roberts GM, Williams GT, Mayberry JF. Incidence of Crohn's disease in Cardiff over 60 years: 1986-1990 an update. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 401-5.
108. Trallori G, Palli D, Saieva C, Bardazzi G, Bonanomi AG, d'Albasio G, Galli M. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-1982). *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 892-899.
109. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55(Suppl I): 16-35.
110. Truelove SC. Ulcerative colitis provoked by milk. *Br Med J* 1961; 1: 154-160.
111. Van Heel DA, Udalova IA, De Silva AP, et al. Inflammatory bowel disease is associated with a TNF polymorphism that affects an interaction between the OCT1 and NK-kappaB transcription factors. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1281-1289.
112. Vermeire S, Peeters M, Vlietinck R, Joossens S, Hond ED, Bulteel V, Bossuyt X, Geypens B, Rutgeerts P. Anti-saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 8-15.
113. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhilon AP, Pittilo RM, Rowles PM, Lewis AA, Pounder RE. Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet* 1989; 1: 1057-1062.
114. Wyatt J, Vogelsang H, Hubl W, Waldhoer T, Lochs H. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet* 1993; 341: 1437-1439.
115. Yamamoto T, Keighley MRB. Smoking and disease recurrence after operation for Crohn's disease. *Br J Sur* 2000; 87: 398-404.

116. Yang H, McElree C, Roth MP, Shannahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993; 34: 517-524.
117. Yang H, Plevy S. Linkage of Crohn's disease to the major histocompatibility region is detected by multiple non-parametric analyses. *Gut* 1999; 44: 519-526.
118. Zachos M., Tondeur M., Griffiths AM. Enteral nutrition therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24: CD 000542.
119. Zbořil V. Biologická terapie v gastroenterologii. *Čes Slov Gastroent Hepatol* 2007; 61: 287-292.
120. Zhifeng Zhou, Xing-yu Lin. Variation at NOD2/CARD15 in familial and sporadic cases of Crohn's disease in the Ashkenazi jewish population. *Am J Gastroenterol* 2002; 12: 3097-3101.
121. Zholudev A, Zurakowski D, Young BA, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2235-2241.