

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



Idiopatické střevní záněty – přirozený vývoj nemoci

Michal Pintér

**Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program vnitřní nemoci**

Hradec Králové

2009

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného doktorského studijního programu v oboru vnitřní nemoci na Katedře interních oborů Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a II. interní klinice LF UK Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Uchazeč: MUDr. Michal Pintér

II. interní klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové

Školitel: prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.

II. interní klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové

Oponenti:

Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.

II. interní klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice
I.P.Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Doc. MUDr. Vladimír Zbořil, CSc.

Interní a hepato-gastroenterologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity a
Fakultní nemocnice
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MZO 00179906 MZ ČR

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Obhajoba se koná před Komisí pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci, v pondělí dne 15.6.2009 od 13,00 hodin., Onkologický pavilon, budova č.23, 3.patro, místnost č.3.212, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu vnitřní nemoci.

Obsah

1. Souhrn.....	4
2. Summary.....	5
3. Úvod do problematiky.....	6
4. Cíle disertační práce.....	7
5. Metodika.....	7
6. Výsledky	8
7. Diskuse.....	19
8. Závěry.....	27
9. Použitá literatura.....	29
10. Přehled publikační činnosti autora.....	32

1. Souhrn

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. Cílem této práce bylo zjistit rozdíly mezi familiární a sporadickou formou těchto dvou nemocí. Porovnávána byla základní demografická data, klinický průběh onemocnění a další vybrané faktory.

Familiární výskyt idiopatických střevních zánětů, konkrétně 10,5 %, byl u našich pacientů srovnatelný s literaturou. Neprokázali jsme rozdílný věk stanovení diagnózy při srovnání familiární a sporadické formy idiopatických střevních zánětů. Mužské pohlaví se vyskytovalo častěji u Crohnovy choroby. Familiární forma Crohnovy choroby byla častěji stenózující ve srovnání se sporadickou formou. Klinický průběh onemocnění byl hodnocen pomocí terapeutických postupů. Rodinný výskyt neovlivňoval odpověď na léčbu (hodnoceno nutností terapie glukokortikosteroidními hormony, imunosupresivy, chirurgické terapie a u Crohnovy choroby podáním biologické terapie). Rodinný výskyt dále neovlivňoval výskyt malnutrice a nutnost podání umělé výživy. Pacientů s familiární formou Crohnovy choroby, kteří užívali nesteroidní antiflogistika, bylo více se stenózující formou onemocnění ve srovnání se sporadickou formou. Dále z naší práce vyplynulo, že 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 byla častěji spojena s rozsáhlejším postižením tlustého střeva. ABBA+ pacienti s familiární formou Crohnovy choroby měli častěji lokalizované onemocnění do tenkého střeva ve srovnání se sporadickou formou. Kombinace ABBA protilátek s ASCA a ANCA protilátkami upřesnila diagnostiku idiopatických střevních zánětů. U mužů s Crohnovou chorobou byl vyšší výskyt cholelitiázy ve srovnání s ženami. Appendektomie provedená před stanovením diagnózy idiopatického střevního zánětu byla častěji spojena se vznikem Crohnovy choroby ve srovnání s ulcerózní kolitidou.

Tato práce přinesla některé poznatky, které jsou v rozporu s literaturou, a potvrdila nutnost dalšího výzkumu v oblasti etiologie a patogeneze idiopatických střevních zánětů.

2. Summary

Inflammatory bowel disease, Crohn's disease and ulcerative colitis represent serious intestinal illnesses. Although many achievements were reached in the diagnostic field, etiology remains unknown. The course of the disease is still uncertain. The immunopathological reaction of the organism is triggered by a combination of inner (genetic) and outer factors. This hypothesis appears acceptable. Since the occurrence of the first familial cases there have been attempts to find the linkage between the affected members of the family and the differences in sporadic and familial cases. Respective studies show that genetics plays an essential role.

The aim of this thesis was to elucidate more differences between a familial and sporadic inflammatory bowel disease by comparing certain clinical and laboratory data.

We did not identify any relationship between the onset of the disease and a certain age group, yet males seem to be more prone to familial Crohn's disease. The more frequent familial form of Crohn's disease was the fibro-stenotic one. Besides corresponding with generally available knowledge, our observation revealed that the stenotic form of disease was more frequent in the familial Crohn's disease patients using NSAID's. The inflammatory form of Crohn's disease was present more often in ANCA+ patients. The stenotic form of familial Crohn's disease was found more often in ANCA- patients. The ANCA+ patients with ulcerative colitis exhibited more extensive affection compared to the ANCA- patients. The small intestine was more often involved in ABBA+ familial Crohn's patients compared to the ABBA- patients. The combination of the ABBA, ANCA and ASCA antibodies improves diagnosis.

There were no differences in nutrition in the sporadic and the familial group. We did not find any differences in therapy response in relation to the type of nutrition (enteral, parenteral), corticosteroid therapy, or the administration of immunosuppressive drugs. The biological therapy in sporadic and familial Crohn's disease did not differ either. Surgical intervention was more frequent in Crohn's patients compared to the patients with ulcerative colitis; yet no difference was identified between familial and sporadic cases. Cholelithiasis was more frequent in men. Appendectomy carried out before the onset of the disease was later diagnosed as Crohn's disease in more instances than ulcerative colitis.

This thesis confirmed some known facts about the familial inflammatory bowel disease and produced new information that will facilitate further research into the inflammatory bowel disease.

3. Úvod do problematiky

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

Předpokládá se, že u geneticky predisponovaných jedinců dojde vlivem zevních faktorů k imunopatologické reakci organismu, jejímž výsledkem je zánět trávicí trubice. Obě onemocnění vykazují rozdílnou prevalenci a incidenci v různých částech světa (16).

Familiární výskyt idiopatických střevních zánětů je udáván zhruba v 10-20 % a je zatím nejdůležitějším zjištěným rizikovým faktorem idiopatických střevních zánětů. Postižení členové rodiny mají v 70–85 % případů shodné onemocnění. Naopak v některých, tzv. „smíšených rodinách“, se vyskytuje jak ulcerózní kolitida, tak Crohnova choroba. Onemocnění v postižených rodinách vykazují určitou shodu (konkordanci), nejvíce u jednovaječných, tedy geneticky identických dvojčat. U pacientů s Crohnovou chorobou je ve srovnání s pacienty s ulcerózní kolitidou tato shoda vyjádřena více. Vzhledem k tomu, že tato shoda není 100%, je ovlivněn fenotyp onemocnění i jinými, zevními faktory. Konkordance byla zjištěna ve věku stanovení diagnózy, v lokalizaci a typu postižení střeva (3). U familiární formy Crohnovy choroby byla nalezena i shoda ve výskytu extraintestinálních projevů onemocnění (11). Familiární forma idiopatických střevních zánětů vykazuje určité pohlavní rozdíly. Poměr ženy/muži je popsán u familiární formy Crohnovy choroby od 1,23–1,68/1 (20), u pacientek s familiární formou ulcerózní kolitidy je také převaha žen v poměru ženy/muži 1,3-1,5/1 (20).

Hlavní rozdíl při srovnávání familiární a sporadické formy idiopatických střevních zánětů byl nalezen ve věku stanovení diagnózy v neprospěch familiární formy (13, 32). V práci Carbonela (4) měli pacienti s familiární formou Crohnovy choroby častěji postiženo společně tenké a tlusté střevo. Nebyly nalezeny významné rozdíly v potřebě imunosupresivních léků, glukokortikosteroidních hormonů, nutriční terapie a v čase první resekce střeva. Pacienti s familiárním výskytem Crohnovy choroby byli častěji operováni na perforující komplikace a také u nich onemocnění trvalo delší dobu. Henriksen popisuje signifikantně více relapsů u pacientů s familiární formou ulcerózní kolitidy v pětiletém sledování (13).

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

4. Cíle disertační práce:

Cílem této práce bylo zjistit rozdíly mezi pacienty s familiární a sporadickou formou idiopatických střevních zánětů. Na počátku byly položeny 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?

5. Soubor a metodika:

V letech 1994-2004 bylo na gastroenterologickém pracovišti II. interní kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové vyšetřováno 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 %). Skupinu tvořili 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. Do práce byli vzati jen ti pacienti, kteří odpověděli na dotazník (51,3 %). Sběr dat probíhal od února do prosince 2006. Data pacientů byla získána jednak z dotazníku (zjištění familiárního výskytu, alergie, appendektomie, užívání nesteroidních antiflogistik, přidružené choroby, první příznaky, rychlost vzniku prvních příznaků – rychle – do měsíce, pozvolna), jednak z nemocničního informačního systému (věk, pohlaví, diagnóza idiopatického střevního zánětu, laboratorní údaje, informace o provedené operaci, farmakoterapie, nutriční léčba, extraintestinální příznaky, ultrazvukem potvrzená cholelitiáza). Do skupiny familiární formy idiopatických střevních zánětů byli zařazeni pacienti s nejméně jedním postiženým členem I. řádu. Sérologické markery (ANCA, ASCA ve třídě IgG a IgA, ABBA) byly stanoveny v průběhu onemocnění bez ohledu na aktivitu choroby. Protilátky byly vyšetřeny v laboratoři Ústavu klinické imunologie a alergologie LF UK a ve Fingerlandově Ústavu patologie LF UK, Fakultní nemocnice Hradec Králové. Ostatní laboratorní údaje (C-reaktivní protein,

prealbumin) byly vyšetřeny v Ústavu klinické biochemie a diagnostiky LF UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Protilátky ANCA byly stanoveny nepřímou imunofluorescencí. Protilátky ASCA byly stanoveny metodou ELISA 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 při hodnotě 15 U/ml a více. Pro určení senzitivity, specificity, pozitivní prediktivní hodnoty bylo vyšetřeno celkem 32 zdravých kontrol na přítomnost protilátek ASCA IgG, ASCA IgA, ANCA, ABBA. Dolní hranice normy pro prealbumin byla stanovena 0,2 g/l. Stanovili jsme konkrétní klinická a laboratorní kritéria závažnosti onemocnění. Do klinických kritérií bylo zařazeno hubnutí v relapsu (pokles hmotnosti o 10 % za 6 měsíců, nebo o 5 % za jeden měsíc nebo více) a ovlivnění terapeutickými postupy (nutnost nutriční intervence jako léčebné - enterální, parenterální výživa), nutnost kortikoterapie, nutnost podání imunosupresivní terapie (azathioprin, methotrexát, cyklosporin) a nutnost chirurgického zákroku. U pacientů s Crohnovou chorobou jsme zjišťovali nutnost biologické terapie infliximabem. Laboratorními ukazateli aktivity onemocnění byly zvoleny prealbumin v relapsu a remisí a CRP v relapsu. Spotřeba glukokortikosteroidních hormonů (prednisolon) byla stanovena jako celková dávka/délka kortikoterapie v průběhu sledovaného období. Chirurgický zákrok byl definován jako resekční výkon na stěvu nebo strikturoplastika indikovaná z důvodu základního onemocnění. Nepatřila sem chirurgická léčba píštělí. Hodnocen byl 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.

6. Výsledky:

V tabulce 1. je základní rozdělení pacientů s idiopatickým střevním zánětem.

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

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

6.1. Klinické výsledky

Věk stanovení diagnózy

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

Pohlaví

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

Distribuce v rodině

Pacientů s familiární formou Crohnovy choroby bylo statisticky 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). Nešlo o dvojčata. 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).

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

Signifikantně více pacientů s familiární formou Crohnovy choroby mělo stenózující formu onemocnění ve srovnání se sporadickou formou (47 % vs 20 %, $p=0,007$ F). Pacienti se sporadickou formou Crohnovy choroby měli onemocnění lokalizováno pouze do tenkého střeva ve 4 %, u familiární formy v 16 % ($p=0,07$ F). Postižení tenkého střeva (bez ohledu na současné postižení tlustého střeva či orálních částí trávicí trubice) bylo u familiární formy 95 % (18/19), u sporadické formy 80 % (119/148), $p>0,05$ chí. U familiární formy Crohnovy choroby bylo postiženo pouze tlusté střevo u 3,3 % pacientů. Familiární forma ulcerózní kolitidy byla nejčastěji lokalizovaná pouze do rekta (57 %), což ve srovnání se sporadickou formou ulcerózní kolitidy (24 %) bylo na hranici statistické významnosti ($p=0,08$ F).

Rychlost nástupu prvních příznaků, první příznaky onemocnění

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

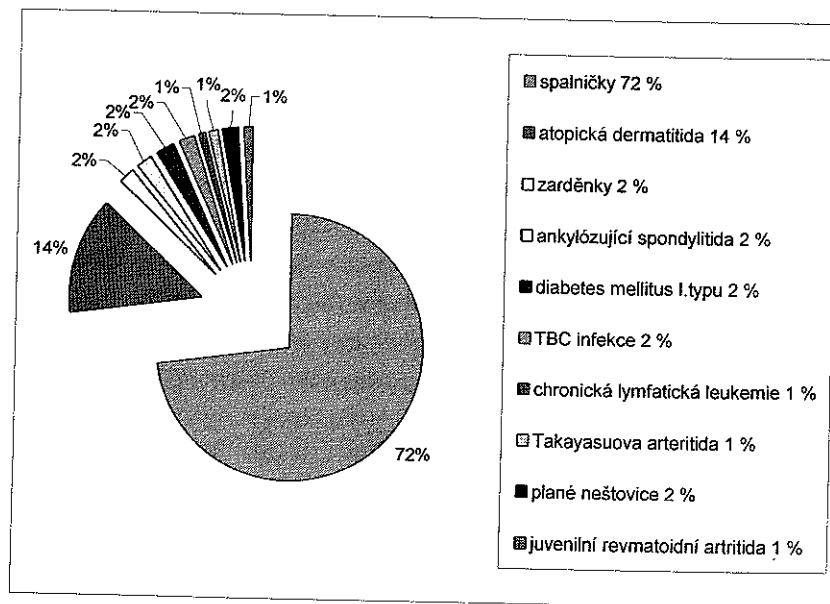
Extraintestinální manifestace onemocnění

Celkem 13/148 (9 %) pacientů se sporadickou formou Crohnovy choroby mělo v době aktivního onemocnění erythema nodosum, 9/148 (6 %) pacientů mělo postižené klouby (artritidy velkých kloubů ramenního, kolenního, kyčelního a sakroiliakální skloubení). Celkem 6/74 (8 %) pacientů se sporadickým výskytem ulcerózní kolitidy mělo primární sklerózující cholangitidu (sporadická forma Crohnovy choroby vs sporadická forma ulcerózní kolitidy, 2 % vs 8 %, $p=0,02$ F), 2/74 (3 %) pacienti měli erythema nodosum

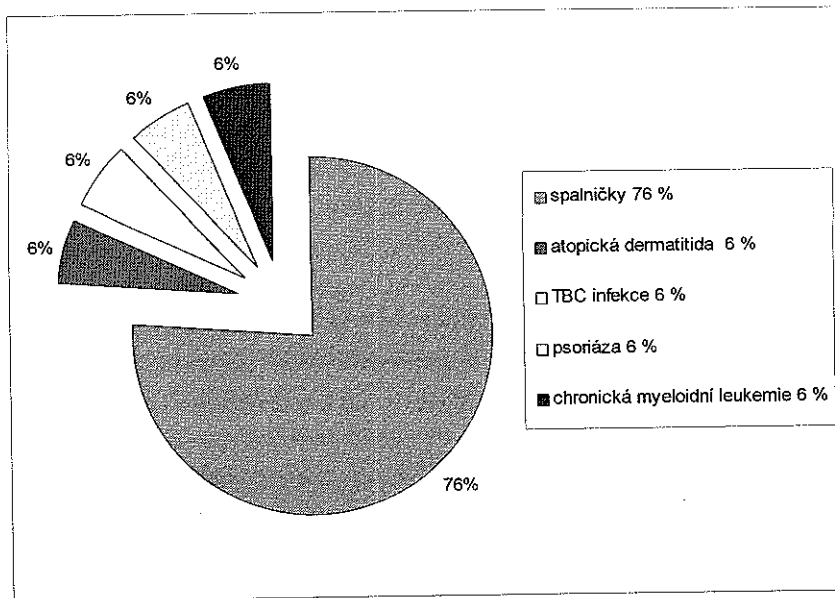
(sporadická forma Crohnovy choroby vs sporadická forma ulcerózní kolitidy, 9 % vs 3 %, $p=0,07$ F). Celkem 3/19 (16 %) pacienti s familiárním výskytem Crohnovy choroby měli postižené klouby. Žádný pacient s familiárním výskytem ulcerózní kolitidy neměl extraintestinální příznaky. Mezi pacienty s familiární a sporadickou formou Crohnovy choroby byl porovnán výskyt erythema nodosum, postižení velkých kloubů a SI skloubení a oční postižení, signifikantní rozdíl však nalezen nebyl.

Přidružené choroby

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



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



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

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 %). Nenašli jsme signifikantní rozdíl při srovnání familiární a sporadické formy.

Cholelitiáza

Celkem 26/148 (18 %) pacientů se sporadickým výskytem Crohnovy choroby mělo cholelitiázu (15 mužů, 11 žen, $p<0,001$ chí). Celkem 5/74 (7 %) pacientů se sporadickým výskytem ulcerózní kolitidy mělo cholelitiázu (4 muži, 1 žena, $p<0,05$ F). Celkem 4/19 (21 %) pacienti s familiárním výskytem Crohnovy choroby měli potvrzenou cholelitiázu (3 muži, 1 žena, $p>0,05$ F). Žádný pacient s familiárním výskytem ulcerózní kolitidy neměl potvrzenou cholelitiázu. Při porovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby nebyl nalezen signifikantní rozdíl.

Nesteroidní antiflogistika

Celkem 162/222 (73 %) pacientů se sporadickým výskytem a 20/26 (77 %) pacientů s familiárním výskytem idiopatických střevních zánětů někdy užívalo nesteroidní antiflogistika (NSA). Nebyly nalezeny statisticky významné odlišnosti při srovnání užívání NSA u familiární a sporadické formy idiopatických střevních zánětů. 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. Faktem však je, působení NSA na tenké střevo může vyvolat vznik stenóz, které by mohli imitovat stenózující postižení u Crohnovy choroby. Nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v lokalizaci onemocnění mezi familiární a sporadickou formou u pacientů, kteří nikdy neužívali NSA, a u pacientů, kteří je užívali někdy v životě.

Appendektomie

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

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

6.2. Sérologické ukazatele

ANCA, ABBA a ASCA protilátky ve třídě IgG a IgA byly stanoveny v průběhu onemocnění bez ohledu na aktivitu choroby. Pro určení senzitivity, specificity a pozitivní prediktivní hodnoty bylo vyšetřeno celkem 32 zdravých kontrol dárců krve na přítomnost protilátek ASCA ve třídě IgG a IgA, ANCA, ABBA.

ANCA protilátky - 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+, 54/63 (86 %) ANCA-. ANCA+ pacienti s Crohnovou chorobou měli signifikantně

častěji zánětlivou formu onemocnění (78 %) ve srovnání s ANCA- pacienty (27 %) $p=0.02$ F a měli vyšší hodnotu prealbuminu v remisi 0.45 vs 0.34 g/l, $p=0.02$ MW.

U pacientů s familiární formou Crohnovy choroby byly ANCA protilátky vyšetřeny u 8 pacientů (7 mužů, 1 žena). Dva pacienti (25 %) byli ANCA+, 6/8 (75 %) pacientů bylo ANCA-. Při srovnání familiární a sporadické formy Crohnovy choroby u ANCA+ pacientů nebyly nalezeny významné rozdíly ve sledovaných znacích. U ANCA- pacientů s familiární formou Crohnovy choroby se signifikantně častěji vyskytovala stenózující forma (67 %) ve srovnání se sporadickou formou (14 %).

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+, 24/35 (69 %) bylo ANCA-. 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.

ABBA protilátky - u sporadické formy Crohnovy choroby byly ABBA protilátky vyšetřeny celkem u 73 pacientů (35 mužů, 38 žen). Celkem 42/73 pacientů (57 %) bylo ABBA+, 31/73 (43 %) pacientů ABBA-. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly ve formě a lokalizaci onemocnění při srovnání ABBA+ a ABBA- pacientů. ABBA+ pacienti dosahovali nižších hodnot prealbuminu v relapsu ve srovnání s ABBA- pacienty (0.19 vs 0.15 g/l, $p=0.03$ MW).

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

U sporadické formy ulcerózní kolitidy byly ABBA protilátky vyšetřeny u 31 pacientů (15 mužů, 16 žen). Celkem 14/31 (45 %) pacientů bylo ABBA+, 17/31 (55 %) bylo ABBA-. 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 ABBA protilátky přítomny nebyly, postižený měl rektum. Statistické hodnocení nebylo vzhledem k nedostatku dat provedeno.

ASCA protilátky – u sporadické formy Crohnovy choroby byly ASCA IgG vyšetřeny celkem u 45 pacientů (23 mužů, 22 žen). Celkem 20/45 (44 %) pacientů bylo ASCA IgG+, 25/45 (56 %) pacientů bylo ASCA IgG-. Nebyl nalezen signifikantní rozdíl při srovnání ASCA IgG+ a IgG- pacientů v lokalizaci a formě onemocnění. Signifikantně více bylo ASCA IgG- pacientů s Crohnovou chorobou s anoperineálním postižením (15/25, 60 %) ve srovnání s ASCA IgG+ pacienty (5/20, 25 %). 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+, 13/46 (28 %) pacientů ASCA IgA-. Nebyl nalezen signifikantní rozdíl při srovnání ASCA IgA+ a ASCA IgA- pacientů v lokalizaci onemocnění, v dosažených hodnotách prealbuminu v relapsu a remisi, C-reaktivního proteinu v relapsu. ASCA IgA+ pacientů s fistulující formou Crohnovy choroby bylo statisticky hraničně více ve srovnání s ASCA IgA- pacienty (61 % vs 31 %, $p=0,07$ F). U familiární formy Crohnovy choroby byly protilátky ASCA ve třídě IgA i IgG vyšetřeny celkem u 3 pacientů (3 muži). Dva pacienti (67 %) byli ASCA IgA a IgG pozitivní, jeden pacient (33 %) byl ASCA IgA i IgG negativní.

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

U sporadické formy ulcerózní kolitidy byly ASCA IgA vyšetřeny u 17 pacientů (10 mužů, 7 žen). Celkem 8/17 (47 %) pacientů bylo ASCA IgA+, 7/17 (53 %) bylo ASCA IgA-. Nebyly nalezeny významné rozdíly při srovnání ASCA IgA+ a ASCA IgA- pacientů v lokalizaci onemocnění. 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).

U familiární formy ulcerózní kolitidy byly ASCA IgA protilátky vyšetřeny pouze u jedné osoby (muže) s rektálním tvarem ulcerózní kolitidy. Byly pozitivní (21 U/ml) ve třídě IgA. Srovnání sporadické a familiární formy ulcerózní kolitidy nebylo vzhledem k velikosti souboru provedeno.

Srovnání se zdravou kontrolní skupinou

Protilátky ASCA ve třídě IgG byly zvýšené u 1/32 (3 %) zdravé kontroly (skupina pacientů s idiopatickými střevními 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 specifitu 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 byla 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 % specifitu i pozitivní prediktivní hodnotu. ANCA+/ABBA- měla 100% specifitu i pozitivní prediktivní hodnotu u ulcerózní kolitidy.

6.3. Závažnost onemocnění

Váhový úbytek v relapsu

Celkem 55/148 (37 %) pacientů se sporadickým výskytem Crohnovy choroby mělo váhový úbytek v době relapsu. Onemocnění lokalizované pouze do tenkého střeva bylo signifikantně častěji spojeno s váhovým úbytkem ($p=0,03$ F). Pacienti, kteří v době relapsu hubli, měli vyšší hodnotu CRP (64 vs 16 mg/l). Celkem 9/74 (12 %) pacientů se sporadickým výskytem ulcerózní kolitidy mělo váhový úbytek v době relapsu. Neprokázali jsme, že by lokalizace střevního postižení ovlivnila váhový úbytek v relapsu. Hodnota prealbuminu u pacientů s váhovým úbytkem v relapsu byla nevýznamně nižší (0,16 vs 0,19 g/l, $p>0,05$) ve srovnání s pacienty bez váhového úbytku. Hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu byla naopak signifikantně vyšší u pacientů s váhovým úbytkem (52 vs 11 mg/l, $p<0,05$ MW). Váhový úbytek v relapsu mělo 6/19 (32 %) pacientů s familiárním výskytem Crohnovy choroby. 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, $p>0,05$ MW). Hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu byla nevýznamně vyšší u pacientů s váhovým úbytkem (22 vs 13 mg/l, $p>0,05$ MW). Pacienti s familiární formou ulcerózní kolitidy neměli pokles hmotnosti v relapsu. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly při porovnání sporadické a familiární formy.

Nutnost nutriční léčby

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

s familiární formou ulcerózní kolitidy nebyla podána nutriční léčba. Signifikantní rozdíly mezi sporadickou a familiární formou nebyly nalezeny.

Nutnost terapie glukokortikosteroidními hormony

Glukokortikosteroidní hormony užívalo celkem 47 % pacientů (67/148) se sporadickou formou a 53 % (10/19) pacientů s familiární formou Crohnovy choroby. Spotřeba kortikoidů (mg/měsíc) nebyla ovlivněna pohlavím, lokalizací a formou onemocnění. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly při srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby. Celkem 35 % (26/74) pacientů se sporadickým výskytem ulcerózní kolitidy užívalo glukokortikosteroidní hormony. Spotřeba nebyla ovlivněna lokalizací a pohlavím. Žádný pacient s familiární formou ulcerózní kolitidy neužíval glukokortikosteroidní hormony.

Nutnost terapie imunosupresivními léky

Celkem 55 % (83/145) pacientů se sporadickou formou Crohnovy choroby užívalo imunosupresivní léky (99 % azathioprin, 1 % methotrexát). Celkem 58 % (11/19) pacientů s familiární formou Crohnovy choroby užívalo azathioprin jako imunosupresivní lék první volby. Při srovnání počtu pacientů rozdělených dle formy a lokalizace onemocnění nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi sporadickou a familiární formou Crohnovy choroby. Celkem 25/74 (34 %) pacientů se sporadickou formou ulcerózní kolitidy užívalo imunosupresivní terapii. Azathioprin užívalo celkem 22/25 pacientů (88 %), methotrexát 2/25 pacienti (8 %). Cyklosporinem byl léčen 1/25 (4 %) pacient, který později začal užívat azathioprin. Žádný pacient s familiární formou ulcerózní kolitidy nebyl léčen imunosupresivny.

Nutnost biologické terapie u pacientů s Crohnovou chorobou

Biologická terapie infliximabem byla podána 13 pacientům se sporadickou formou Crohnovy choroby a 3 pacientům s familiární formou Crohnovy choroby, $p=0,4$ F. Obě skupiny pacientů se vzájemně nelišily ve formě či lokalizaci onemocnění.

Nutnost chirurgického zákroku

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

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

Stanovení prealbuminu u pacientů s Crohnovou chorobou

Žádný pacient se sporadickou formou neměl v době remise hodnotu prealbuminu nižší než 0,2 g/l. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly v hodnotách prealbuminu při srovnání pohlaví, lokalizace a formy onemocnění. 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). Muži s familiární formou Crohnovy choroby dosahovali nesignifikantně vyšších hodnot prealbuminu ve srovnání s ženami (0,19 vs 0,15 g/l, $p>0,05$ MW). V relapsu dosahovala hodnota prealbuminu signifikantně nižších hodnot než v remisi. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly při srovnání sporadické a familiární formy Crohnovy choroby.

Stanovení prealbuminu u pacientů s ulcerózní kolitidou

V remisi ulcerózní kolitidy bylo hodnoceno 37 osob se sporadickou formou a 4 osoby s familiární formou. V relapsu bylo hodnoceno 19 osob se sporadickou formou a 1 osoba s familiární formou. U pacientů se sporadickou formou byl prealbumin v remisi bez rozdílu pohlaví 0,29 g/l (0,19 – 0,55). Jedna pacientka s pankolitidou měla hodnotu prealbuminu v remisi nižší než 0,2 g/l. Prealbumin v relapsu byl bez rozdílu pohlaví 0,19 g/l (0,07 – 0,32). U pacientů s familiární formou byl prealbumin v remisi bez rozdílu pohlaví 0,29 g/l (0,27 – 0,38). Žádný pacient neměl hodnotu prealbuminu v remisi nižší než 0,2 g/l. Statistické porovnání prealbuminu v relapsu u familiární a sporadické formy ulcerózní kolitidy nebylo vzhledem k malým počtům pacientů v souboru 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

Hodnoceno bylo 135 pacientů se sporadickou formou a 18 pacientů s familiární formou Crohnovy choroby. Hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu se u pacientů se sporadickou i familiární formou významně nelišila v závislosti na pohlaví, formě či lokalizaci onemocnění. Pacienti se sporadickou formou bez rozdílu pohlaví a konkrétně muži dosahovali nevýznamně vyššího CRP v relapsu (27 vs 14 mg/l, p=0,09 MW, 41 vs 9 mg/l, p=0,06 MW).

Stanovení C-reaktivního proteinu v relapsu u ulcerózní kolitidy

Hodnoceno bylo celkem 55 pacientů se sporadickou a 4 pacienti s familiární formou ulcerózní kolitidy. Hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu se významně nelišila v závislosti na pohlaví či lokalizaci onemocnění. Při srovnání sporadické a familiární formy nebyl nalezen významný rozdíl. Pacienti se sporadickou formou Crohnovy choroby dosahovali v relapsu vyšších hodnot CRP ve srovnání s pacienty se sporadickou formou ulcerózní kolitidy (27 vs 12 mg/l, p=0,006 MW), u pacientů s familiárními formami idiopatického střevního zánětu tento rozdíl nebyl signifikantní (14 vs 5 mg/l, p=0,54 MW).

7. Diskuse

Věk stanovení diagnózy - nenalezli jsme statisticky významný rozdíl mezi pohlavím při srovnání věku stanovení diagnózy sporadické a familiární formy idiopatických střevních zánětů. Některé práce uvádějí, že familiární formy idiopatických střevních zánětů jsou diagnostikovány v dřívějším věku (13, 32). Pacienti s familiární formou střevního zánětu mají jinou, pro nemoc „náchylnější“ genetickou výbavu, která by mohla vést ve vhodné kombinaci zevních faktorů k časnější aktivaci onemocnění. Postižení potomci pacientů s familiárním výskytem idiopatických střevních zánětů nebyli diagnostikováni v našem souboru významně v dřívějším věku než jejich rodiče.

Familiární výskyt idiopatického střevního zánětu - 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 % (12), Yang u Crohnovy choroby 7,4 %, u ulcerózní kolitidy 7,1 % (32), Peeters u Crohnovy choroby 13,6 % (21). V našem souboru převažovali spíše muži (poměr muži/ženy 1,19/1). Jen v případě familiární formy ulcerózní kolitidy byl poměr ve prospěch žen, ale

počet pacientů byl v této skupině nízký. Vyšší výskyt mužů v případě familiární formy idiopatického střevního zánětu a konkrétně v případě familiární formy Crohnovy choroby nebyl výrazně ovlivněn vyšším výskytem mužů v souboru, proto usuzujeme, že mužské pohlaví bylo v našem souboru rizikovější k rozvoji familiárního idiopatického střevního zánětu, resp. Crohnovy choroby.

Distribuce onemocnění - pacientů s familiární formou Crohnovy choroby bylo statisticky nevýznamně více v porovnání s pacienty s familiární formou ulcerózní kolitidy. Pacienti, kteří měli postiženého sourozence, tvořili největší skupinu (14 osob). Dědičnost po mateřské linii (matka-potomek) byla u 27 % pacientů. Nenalezli jsme rozdíl v „mateřské predominanci“ při srovnání pacientů s familiární Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Linie otec-syn se vyskytovala celkem ve 23 % případech. Smíšená forma se vyskytovala u ulcerózní kolitidy ve 43 %, u pacientů s Crohnovou chorobou ve 34 %, rozdíl nesignifikantní. Shoda typu onemocnění je popsána v literatuře až 82 % u pacientů s Crohnovou chorobou, u pacientů s ulcerózní kolitidou 70 % (13).

Lokalizace a forma onemocnění - stenózující forma onemocnění a postižení pouze tenkého střeva bylo signifikantně častější u pacientů s familiární formou Crohnovy choroby (47 % vs 36 %, resp. 16 % vs 4 %). V práci Polita se popisuje závislost lokalizace postižení střeva na věku rozvoje onemocnění. Konkrétně se zvyšujícím se věkem rozvoje onemocnění (40 let nebo starší) se popisuje častější postižení tlustého střeva (23). Podle tohoto vzoru jsme pacienty rozdělili na dvě skupiny (pod 40 let, 40 let a výše), ale počet pacientů u sporadické formy Crohnovy choroby s postižením pouze tlustého střeva nebyl statisticky odlišný (17 % vs 30 %). U familiární formy Crohnovy choroby neměl žádný pacient diagnostikovaný nad 40 let věku pouze postižení tlustého střeva. U familiární formy Crohnovy choroby bylo postiženo pouze tlusté střevo u 3,3 % pacientů. Nebylo postiženo významně méně, jak popisuje studie Colombela (5). 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 %) (6). Současné postižení tlustého a tenkého střeva nebylo v našem souboru statisticky významně vyšší u familiární formy (13 % vs 3 %). Větší rozsah postižení u familiární formy Crohnovy choroby je vysvětlován časnějším rozvojem a celkově

delším působením zánětu na střevo. Počet pacientů s familiární formou ulcerózní kolitidy, rozdělených dle lokalizace postižení, se významně neliší od sporadické formy.

První příznaky onemocnění a rychlost 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 nalezen u mužů s familiární formou Crohnovy choroby ve srovnání se sporadickou formou pouze pro hubnutí.

Extraintestinální příznaky - 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 studii s HLA geny (18). Např. zvýšená tvorba autoprotilátek, například pANCA, je typická pro primární sklerózující cholangitidu. Primárně se snad jedná o poruchu funkce bariéry střeva. Aktivita střevního onemocnění a rozsah postižení jsou další faktory, které ovlivňují výskyt extraintestinálních příznaků. V našem souboru jsme neprokázali rozdíly ve výskytu extraintestinálních příznaků při srovnání sporadické a familiární formy idiopatických střevních zánětů. Ricart (25) také nalezla 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 (14), Hájek 29 % u Crohnovy choroby, 27 % u ulcerózní kolitidy (10). V našem souboru to bylo pouze 16 % (Crohnova choroba 21 %, ulcerózní kolitida 11 %).

Cholelitiáza – se vyskytuje 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 (7). Zvýšená litogenita žluči je důsledkem sekundární malabsorbece 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 (19). V našem souboru pacientů

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 v neprospěch mužů. U pacientů s ulcerózní kolitidou byla prevalence cholelitiázy 6 %. Žádný pacient s familiární formou ulcerózní kolitidy neměl cholelitiázu. Incidence cholelitiázy v našem souboru zjišťována nebyla.

Přidružené choroby - idiopatické střevní záněty jsou asociovány s řadou onemocnění. V našem souboru jsme neprokázali odlišnosti při srovnání sporadické a familiární formy v přidružených chorobách.

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

Nesteroidní antiflogistika - 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). Efekt COX 2 selektivních inhibitorů, které jsou šetrnější na normální či idiopatickým střevním zánětem změněnou sliznici, 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 jsou uváděny jako léky, které mohou vyvolat relaps idiopatického střevního zánětu (9). Na našem souboru pacientů jsme se snažili prokázat ovlivnění lokalizace a formy střevního zánětu nesteroidními antiflogistiky s porovnáním sporadické a familiární formy. Lokalizace ani forma sporadické a familiární formy ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby nebyla ovlivněna. U familiární formy Crohnovy choroby se častěji tvoří stenózy ve srovnání se sporadickou formou u pacientů, kteří mají v anamnéze užívání nesteroidních antiflogistik. Užívání NSA v našem souboru je vysoké a zřejmě odpovídá rozšířenému užívání těchto léků v populaci bez ohledu na přidružená onemocnění a rady lékařů.

Appendektomie - včasně provedenou appendektomií jako ochranný faktor proti rozvoji ulcerózní kolitidy popisují Firouzi a Reif (8, 24). Naopak appendektomie je v některých pracích považována za rizikový faktor Crohnovy choroby (1), v některých publikacích je uváděna jako častější, ale ne rizikový faktor (24). Z počtu pacientů v naší práci s provedenou appendektomií před stanovením diagnózy idiopatického střevního zánětu bylo později diagnostikováno signifikantně více pacientů s Crohnovou chorobou, než s ulcerózní kolitidou. Appendektomie provedená před stanovením diagnózy v našem souboru neovlivnila lokalizaci a formu u sporadické ani familiární formy Crohnovy choroby. Appendektomie provedená před stanovením diagnózy idiopatického střevního zánětu neovlivnila následující vznik a průběh střevního onemocnění.

Váhový úbytek v relapsu – v našem souboru bylo signifikantně více pacientů s postiženým tenkým střevem, kteří měli váhový úbytek, což může 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 nelišila u pacientů s a bez váhového úbytku.

Nutnost nutriční terapie - nutriční stav pacientů s idiopatickým střevním zánětem patří mezi základní parametry. Možnosti, jak pacienta nutričně podpořit, jsou dvě, výživa perorální (přirozená či umělá) a parenterální. U Crohnovy choroby má účinky nejen nutriční, ale i léčebné (33). Enterální výživa vede k úpravě klinických i laboratorních hodnot CRP a prealbuminu. Terapie glukokortikosteroidy je však účinnější (33). U sporadické formy Crohnovy choroby byla v naší sestavě nutriční podpora (enterální a parenterální) ve srovnání s familiární formou nesignifikantně vyšší. Podobný nesignifikantní výsledek, ale celkově s menší nutností nutriční léčby, popisuje Carbonel (26 % vs 23 %) (4).

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 v obou skupinách pacientů ve srovnání s literaturou. Carbonel uvádí až 84 % pacientů se sporadickým a 82 % pacientů s familiárním výskytem Crohnovy choroby (rozdíl nesignifikantní) (4).

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) (30). Počet pacientů užívajících imunosupresivní léky u familiární formy idiopatického střevního zánětu se nelišil od počtu pacientů se sporadickou formou. Počet pacientů užívajících imunosupresivní léky v naší sestavě byl vyšší při porovnání s Carbonelem (32 % vs 27 %) (4).

Nutnost biologické terapie u Crohnovy choroby - indikace pro biologickou léčbu jsou závažný průběh Crohnovy choroby s vysokou aktivitou, fistulující forma, refrakterní nebo intolernantní průběh vůči jiné terapii (aminosalicyláty, kortikosteroidy, imunosupresiva, enterální výživa), dále extraintestinální manifestace nemoci, kortikorezistence, kortikodependence (34). Vhodné je současné podávání imunosupresivních léků (azathioprin, 6-merkaptopurin, methotrexát). V našem souboru se počet pacientů s biologickou terapií při srovnání sporadické a familiární formy nelišil.

Nutnost chirurgického zákroku - počet pacientů se sporadickou formou idiopatického střevního zánětu vyžadujících chirurgickou léčbu se významně nelišil od pacientů s familiární formou (39 % vs 58 %). Chirurgický zákrok byl v našem souboru významně vyšší u pacientů s Crohnovou chorobou ve srovnání s ulcerózní kolitidou. Pro srovnání v práci Carbonela (4) nebyl také nalezen signifikantní rozdíl (33 % vs 31 %).

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 %). Pozitivita pANCA u Crohnovy choroby je popisována u 10-30 % pacientů (12, 26) a je spojena s klinickými příznaky podobnými ulcerózní kolitidě (levostranná kolitida, distálnější lokalizace, kontinuální a povrchovější postižení sliznice). 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 % (12).

Pozitivita ANCA protilátek u ulcerózní kolitidy bez ohledu na rodinný výskyt byla v našem souboru 30 %. ANCA+ pacienti se statisticky významně nelišili od ANCA- pacientů. Zholudev udává ANCA pozitivitu v 70 % u sporadické formy ulcerózní kolitidy (35), Lee 46 % u sporadické formy a 44 % u familiární formy (15). V našem souboru byla pozitivita ANCA protilátek u pacientů s ulcerózní kolitidou spojena signifikantně více s pankolitidou a byla nesignifikantně spojena s častějším výskytem chirurgického zákroku (22 % ANCA+ vs 4 % ANCA-).

ABBA protilátky – byly pozitivní u 57 % sporadické a 67 % familiární formy Crohnovy choroby (rozdíl nesignifikantní). 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 nesignifikantně vyšší C-reaktivní protein v relapsu). Přítomnost ABBA protilátek u familiární formy neovlivnila lokalizaci ani formu onemocnění a neměla vliv na prealbumin v remisi a relapsu a CRP v relapsu. 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, hodnotu CRP a prealbuminu v relapsu ani remisi. 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 % specifitu i pozitivní prediktivní hodnotu. ANCA+/ABBA- měla 100 % specifitu 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+) (22). 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 (28, 29).

ASCA protilátky - v našem souboru bylo 44 % ASCA IgG+ pacientů se sporadickou a 67 % ASCA IgG+ pacientů s familiární formou Crohnovy choroby (rozdíl nesignifikantní). ASCA IgA+ pacientů bylo 72 % se sporadickou a 67 % s familiární formou Crohnovy choroby (rozdíl nesignifikantní). Sendid uvádí 69 % ASCA Ig+ pacientů s familiární formou Crohnovy choroby (27), Vermeire 63 % pacientů se sporadickou a 62 % pacientů s familiární

formou (31), Annese 35 % u sporadické a 55 % u familiární formy Crohnovy choroby (2). V našem souboru byl výskyt ASCA IgG – protilátek u pacientů sporadické formy Crohnovy choroby častěji spojen s anoperineálním postižením ve srovnání s ASCA IgG+ pacienty (60 % vs 25 %). Pozitivita ASCA protilátek u našich 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 pouze jednoho pacienta neporovnatelné. Vermeire uvádí 8 % ASCA Ig+ u sporadické formy a 7 % u familiární formy ulcerózní kolitidy (31), Annese u sporadické formy 12 % a familiární formy 25 % (2). Pacienti s ASCA IgA+ protilátkami dosahovali v relapsu signifikantně nižších hodnot prealbuminu ve srovnání s ASCA IgA- pacienty. Lokalizace onemocnění nesouvisela s přítomností ASCA protilátek v obou třídách.

Prealbumin - je považován za negativní reaktant akutní fáze, který má sníženou sérovou koncentraci při systémové odpovědi organismu na zánět. Je také laboratorním ukazatelem proteino-energetické malnutrice. Hodnota prealbuminu v relapsu byla signifikantně nižší ve srovnání s remísí u sporadické i familiární formy Crohnovy choroby. Hodnota prealbuminu se nelišila při porovnání sporadické a familiární formy idiopatických střevních zánětů.

C-reaktivní protein v relapsu - hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu sporadické i familiární formy nebyla ovlivněna pohlavím, lokalizací a formou onemocnění Crohnovy choroby. Při porovnání familiární a sporadické formy Crohnovy choroby 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 onemocnění. Familiární forma ulcerózní kolitidy se nelišila hodnotou C-reaktivního proteinu ve srovnání se sporadickou formou. Sporadická forma Crohnovy choroby dosahovala v relapsu významně vyšší hodnoty C-reaktivního proteinu než sporadická forma ulcerózní kolitidy (27 vs 12 mg/l).

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 zvlášť 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 prevalence 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 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. Použitá literatura

1. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 40-46.
2. 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.
3. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM, Quaskey SA, Mellits ED, Haras ML. Crohn's disease: Concordance for site and clinical type in affected family members – potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996; 111: 573-579.
4. Carbonnel F, Macaigne G, Beaugerie L, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease severity in familial and sporadic cases. *Gut* 1999; 44: 91-95.
5. 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.
6. 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.
7. Cullen S, Chapman R. Hepatobiliary disorders. 741. In: *Inflammatory bowel disease: from bench to bedside*, 2nd Edition. Great Britain: Kluwer Academic Publishers BV 2003.
8. 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.
9. 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.
10. Hájek J, Sillinger P, Vyhánek P, Bok R, Fabián J. Nespecifické střevní záněty v regionu Pardubice. *Čes Slov Gastroent Hepatol* 2005; 59: 199-203.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. Lee JC, Lennard-Jones JE, Cambridge G. Antineutrophil antibodies in familial inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 597-599.
16. Lukáš M. Epidemiologie idiopatických střevních zánětů. 35-41. V: Lukáš M et al. *Idiopatické střevní záněty*. Galén, Praha: 1998.
17. Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, Bromfield G, Bitton A, et al. Inflammatory bowel disease characteristic among african americans, hispanics, and non-hispanic whites: characterisation of a large north american cohort. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1012-1023.
18. 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.
19. 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.
20. Peeters M, Cortot A, Vermeire S, Colombel JF. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: different entities? *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 314-320.
21. Peeters M, Nevens H, Baert F et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111: 597-603.
22. Pintér M, Pintérová Kolesárová M, Drahošová M, Rejchrt S, Douda T, Tacheci I, Kopáčková M, Bureš J. Význam sérových protilátek ANCA, ASCA, ABBA u idiopatických střevních zánětů. *Čas Lék čes* 2007; 146: 863-867.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
 26. Sanborn WJ, Landers CJ. Antineutrophil cytoplasmic antibody correlates with chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 740-747.
 27. Sendji 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.
 28. 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.
 29. Skogh T, Heuman R, Tagesson C. Anti-brush border antibodies (ABBA) in Crohn's disease. *J Clin Lab Immunol* 1982; 9: 147-150.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. Zbořil V. Biologická terapie v gastroenterologii. *Čes Slov Gastroent Hepatol* 2007; 61: 287-292.
 35. 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.

10. Přehled publikační aktivity autora

a) Původní práce v časopisech s impact faktorem

1. Bureš J, Kopáčová M, Koupil I, Voříšek V, Rejchrt S, Beránek M, Seifert B, Pozler O, Živný P, Douda T, Kolesárová M, Pintér M, Palička V, Holčík J. European Society for Primary Care Gastroenterology. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the Czech Republic. *Helicobacter* 2006; 11: 56-65. (IF 2,477)

b) Původní práce v recenzovaných časopisech

1. Pintér M, Pintérová Kolesárová M, Drahošová M, Rejchrt S, Douda T, Tachecí I, Kopáčová M, Bureš J. Význam sérových protilátek ANCA, ASCA, ABBA u idiopatických střevních zánětů. *Čas Lék čes* 2007; 146: 863-867.
2. Pintér M, Pintérová Kolesárová M, Drahošová M, Rejchrt S, Douda T, Tachecí I, Kopáčová M, Bureš J. Idiopatické střevní záněty – familiární a sporadická forma. Přijato do časopisu *Vnitřní lékařství*.
3. Pintérová Kolesárová M, Pintér M, Rejchrt S, Douda T, Tachecí I, Kopáčová M, Bureš J. Vliv idiopatického střevního zánětu na interval potřebný pro početí pacientek. *Česka Gynekol* 2008; 73: 109-112.
4. Pintérová Kolesárová M, Pintér M, Rejchrt S, Douda T, Tachecí I, Repák R, Kopáčová M, Bureš J. Vztah mezi hodnotami prealbuminu a aktivitou onemocnění u idiopatických střevních zánětů. *Lék Zpr LF UK Hradec Králové* 2007; 52: 207-214

c) Ostatní práce v časopisech s impact faktorem

1. Cyrany J, Pintér M, Tyčová V, Krejsek J, Belada D, Rejchrt S, Bureš J. Trimodality imaging of colonic lymphoma. *Endoscopy* 2009; 41: E1-E2. (IF 4,166)

d) Ostatní práce v recenzovaných časopisech

1. Pintér M, Papík Z, Kohout A, Vižďa J, Pintérová Kolesárová M, Kopáčová M, Rejchrt S, Bureš J. The coexistence of well-differentiated neuroendocrine carcinoma (carcinoid) of the pancreas and Crohn's disease complicated with systemic AA-amyloidosis: a case report. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 79-85.
2. Pintérová Kolesárová M, Kopáčová M, Tyčová V, Belada D, Smolej L, Krejsek J, Pintér M, Rejchrt S, Bureš J. Neobvyklý endoskopický obraz B-buněčného lymfomu tenkého střeva u nemocného s Crohnovou chorobou: kazuistika. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 104-109.
3. Pintér M, Kolesárová M. Genetické aspekty idiopatických střevních zánětů. *Acta Medica (Hradec Králové) Suppl* 2004; 47: 83-87.
4. Kolesárová M, Pintér M. Vzájemné ovlivnění fertility a idiopatických střevních zánětů: shrnutí současných poznatků. *Acta Medica (Hradec Králové) Suppl* 2004; 47: 89-96.

e) Abstrakta v časopisech s impact faktorem

1. Bureš J, Kopáčová M, Koupil I, Voříšek V, Rejchrt S, Beránek M, Seifert B, Pozler O, Živný P, Kolesárová M, Pintér M, Palička V, Holčík J and the European Society for Primary Care Gastroenterology. Social determinants of *Helicobacter pylori* infection: Czech republic in the context of Europe. *Eur J Publ Health* 2005; 15 Suppl 1: 28-29. (IF 1,481)