

MUDr. Karin Malíčková

Klinická imunologie a alergologie - laboratoř
Ústav klinické biochemie a laboratorní
diagnostiky VFN a 1.LF UK v Praze



IDIOPATICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY

pohledem imunologa



Idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel diseases, IBD)

Crohnova nemoc (CD)

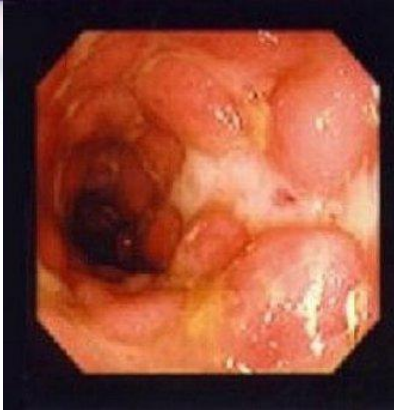
ulcerózní kolitida (UC)

asi u 10% není možné stanovit jednoznačnou
diagnózu CD ani UC - **indeterminovaná kolitida**

- Incidence 3-5 případů/100000 za rok
- Prevalence až 150 případů/100000
- Mortalita 0,2-0,4 případů/100000 za rok
- u čtvrtiny postižených manifestace před 18. rokem věku



IBD

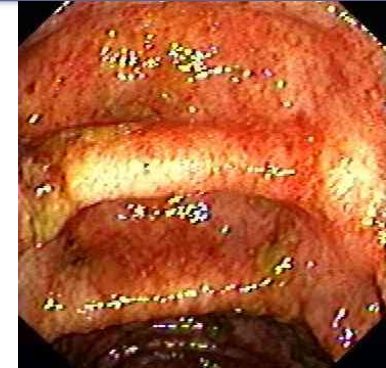


M.Crohn

může postihovat sliznici
zažívacího ústrojí od
dutiny ústní až po anus
granulomatózní zánět v
celém rozsahu střevní
stěny, často segmentálně,
s ulceracemi, strikturami
a píštělemi

**průjemy
bolesti břicha
anémie
teploty
hubnutí**

extraintestinální
příznaky:
artritidy, uveitidy,
primární sklerozující
cholangitidy, erythema
nodosum, pyoderma
gangrenosum



colitis ulcerosa

postihuje tlusté
střevo
chronicky zánětlivě
změněná sliznice s
ulceracemi epiteliální
vrstvy



Epidemiologie IBD

	Ulcerózní kolitida	Crohnova nemoc
Incidence	5-10/100 000	3-5/100 000
Věk při manifestaci	15-30 & 60-80	15-30 & 60-80
Poměr muži:ženy	1:1	1,1-1,8:1
Kouření	Může být preventivním faktorem	Zhoršuje průběh choroby
p.o. antikoncepce	Nemá vliv	Relativní riziko 1,9
Apendektomie	Není protektivní	Protektivní
Monozygot. dvojčata	8% konkordance	67% konkordance



CD versus UC - klinické rozdíly

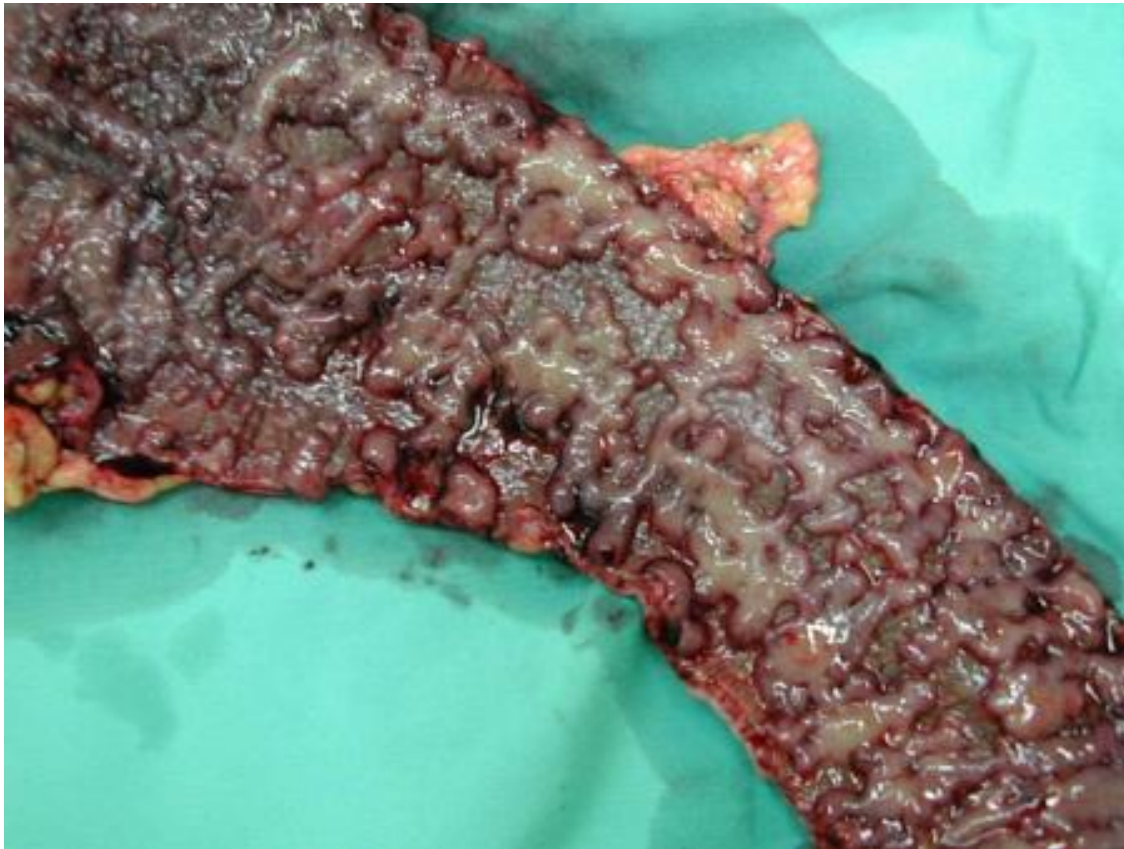
	Ulcerózní kolitida	Crohnova nemoc
Krev ve stolici	ano	někdy
Hlen ve stolici	ano	někdy
Celkové příznaky	někdy	velmi často
Bolesti	někdy	velmi často
Hmatné rezistence v břiše	vzácně	ano
Postižení perianální oblasti a perinea	ne	často



CD versus UC - klinické rozdíly

	Ulcerózní kolitida	Crohnova nemoc
Píštěle	ne	ano
Obstrukce tenkého střeva	ne	velmi často
Obstrukce tlustého střeva	vzácně	velmi často
Odpovídavost na antimikrobiální terapii	vzácně	ano
Recidivy po operaci	ne	ano

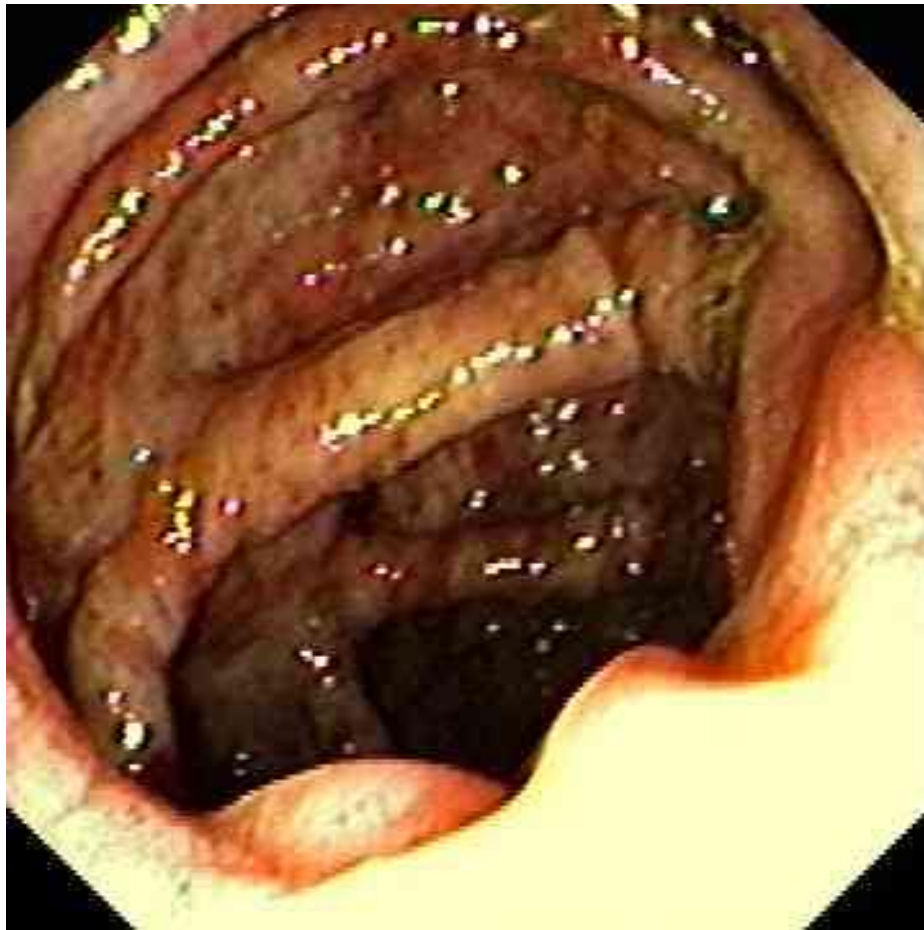
Ulcerózní kolitida



Ulcerózní kolitida



Ulcerózní kolitida



Ulcerózní kolitida



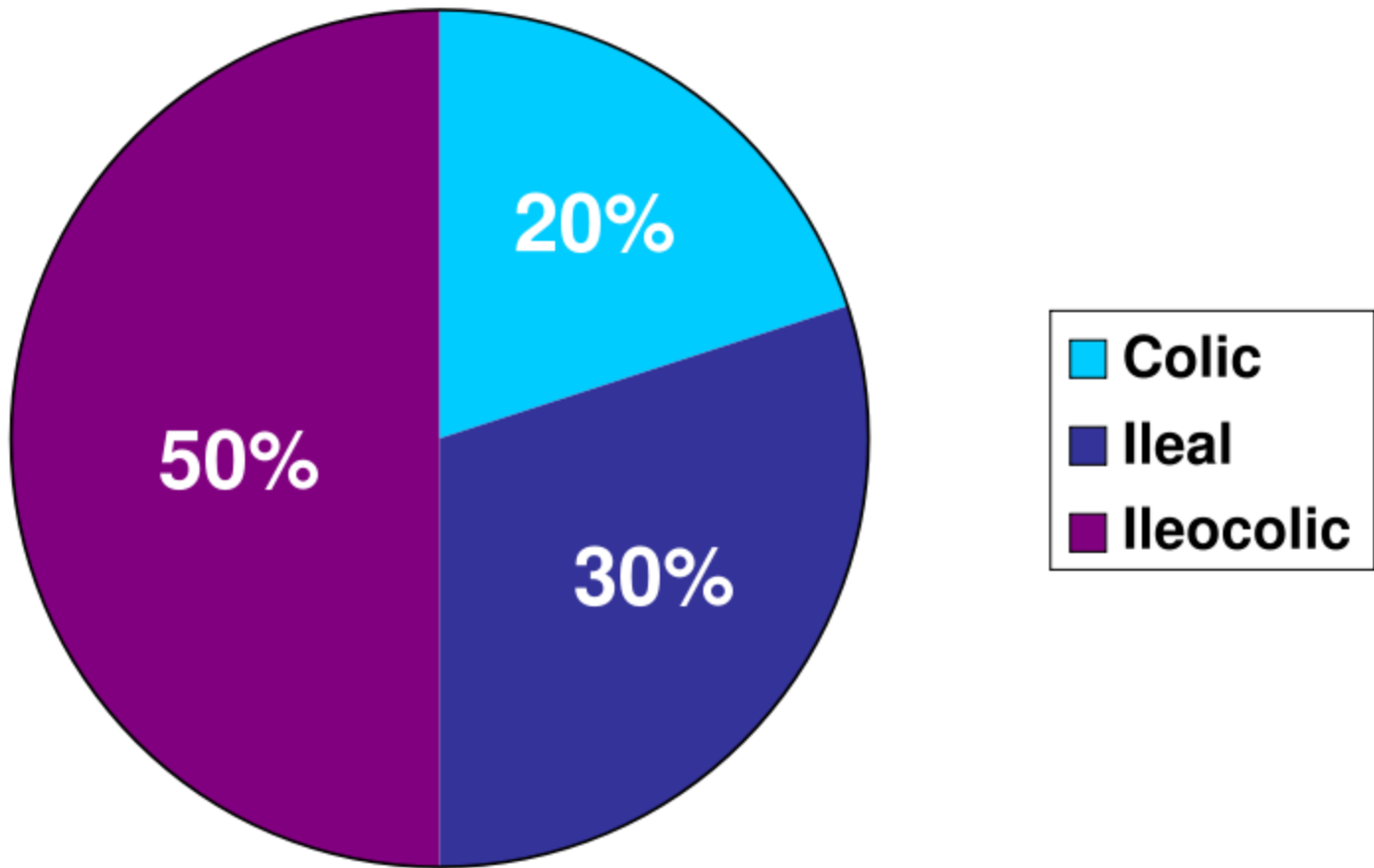
pseudopolypy

Crohnova nemoc

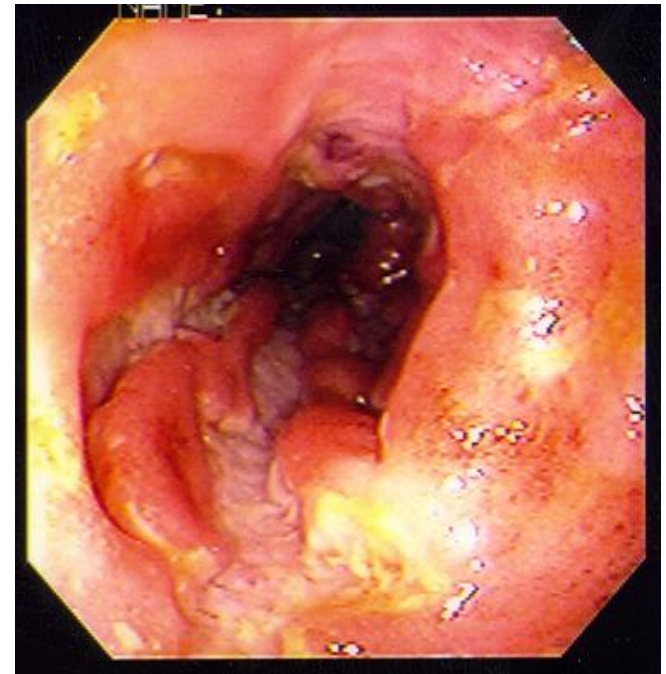




Crohnova nemoc



Crohnova nemoc



Crohnova nemoc

VC 592002

I

F 42

06/08/1959

04/24/2002

13:12:51

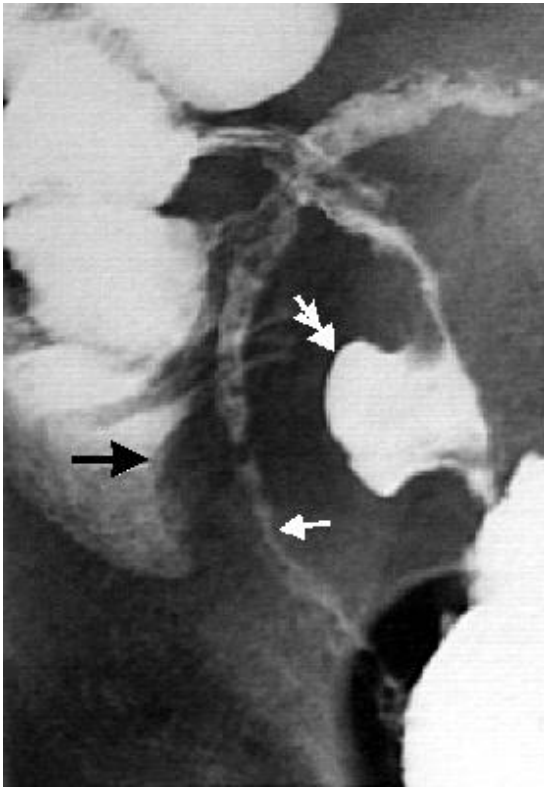
CVP:

D.F:

B:8 G:H



Crohnova nemoc



Enterografie - striktury, stenózy



Crohnova nemoc



Perianální píštěl



Extraintestinální komplikace



Erythema nodosum ~8% nemocných s CD

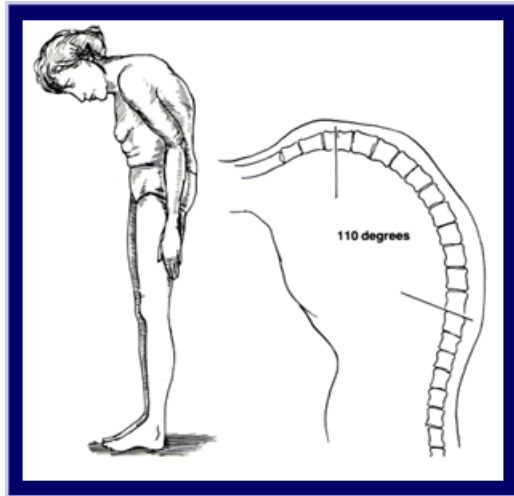
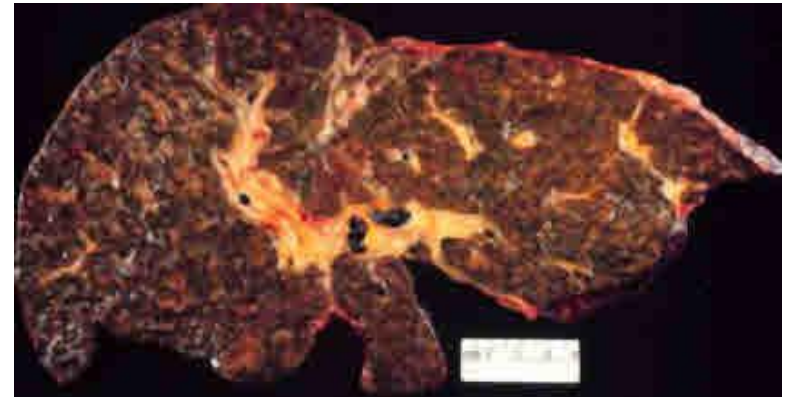
Pyoderma gangrenosum ~2% nemocných s CD





Extraintestinální komplikace

Sklerozující cholangitida – ~0,5-1% nemocných



Ankylozující spondylartritida ~5 % nemocných

episcleritis a uveitis (~ 5%), osteoporóza (důsledek chronického zánětlivého stavu, malabsorbce a kortikoterapie), artropatie



IBD

patogenetické aspekty



změna normální činnosti MALT (se sliznicí asociované lymfoidní tkáně) na agresivní a sebedestrukční proliferaci s imigrací buněk monocyto-makrofágového systému, T-lymfocytů a granulocytů

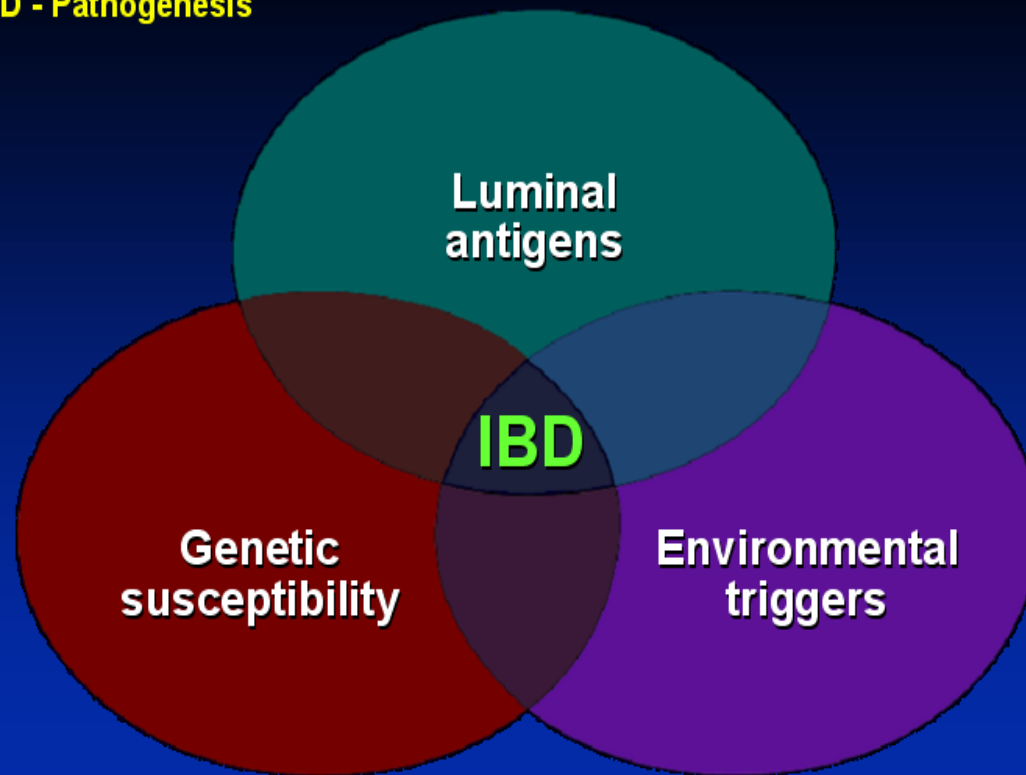
imunologická odpověď je cílena proti normální střevní bakteriální flóře



IBD

patogenetické aspekty

IBD - Pathogenesis





IBD

patogenetické aspekty

Etiologic Hypotheses

Persistent infection

- Mycobacteria
- *Helicobacter* sp.
- Measles-mumps
- Listeria
- Toxigenic *E. coli*

Defective mucosal integrity

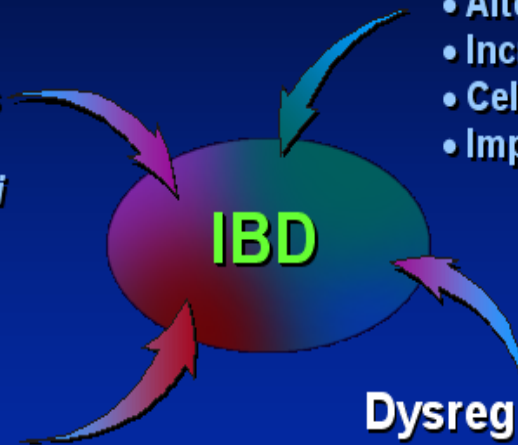
- Altered mucus
- Increased permeability
- Cellular starvation
- Impaired restitution

Dysbiosis

- ↓ protective bacteria
- ↑ aggressive commensals

Dysregulated immune response

- Loss of tolerance
- Aggressive cellular activation
- Defective apoptosis

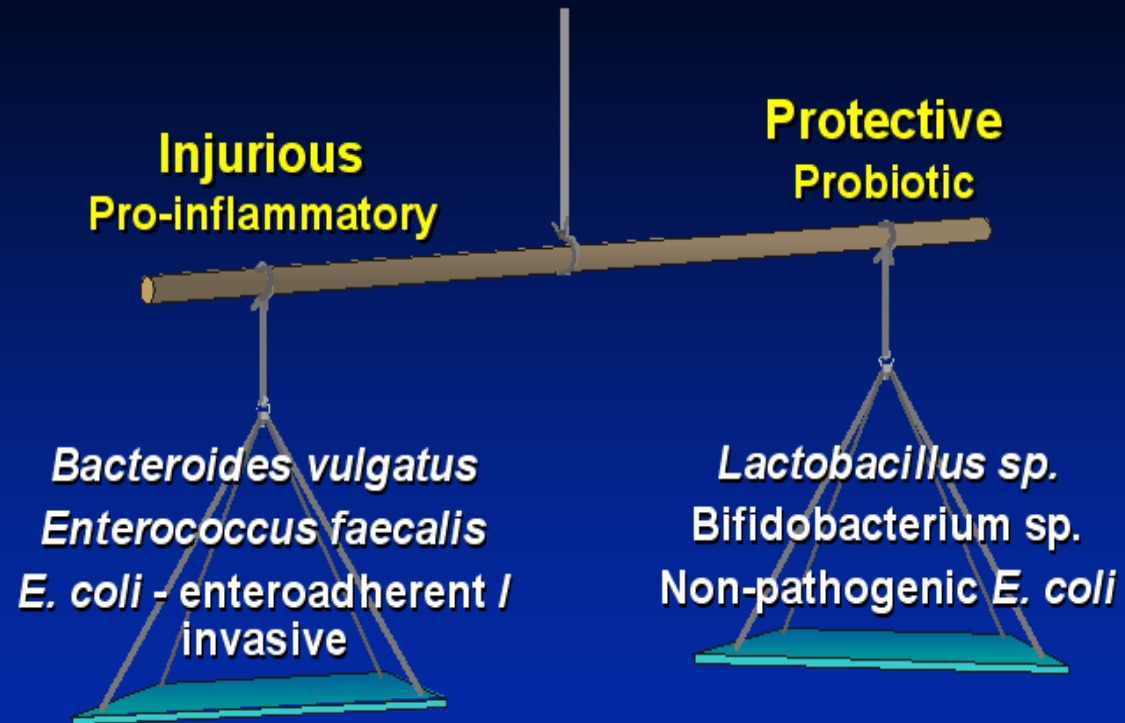




IBD

patogenetické aspekty

IBD - Luminal Microbial Environment





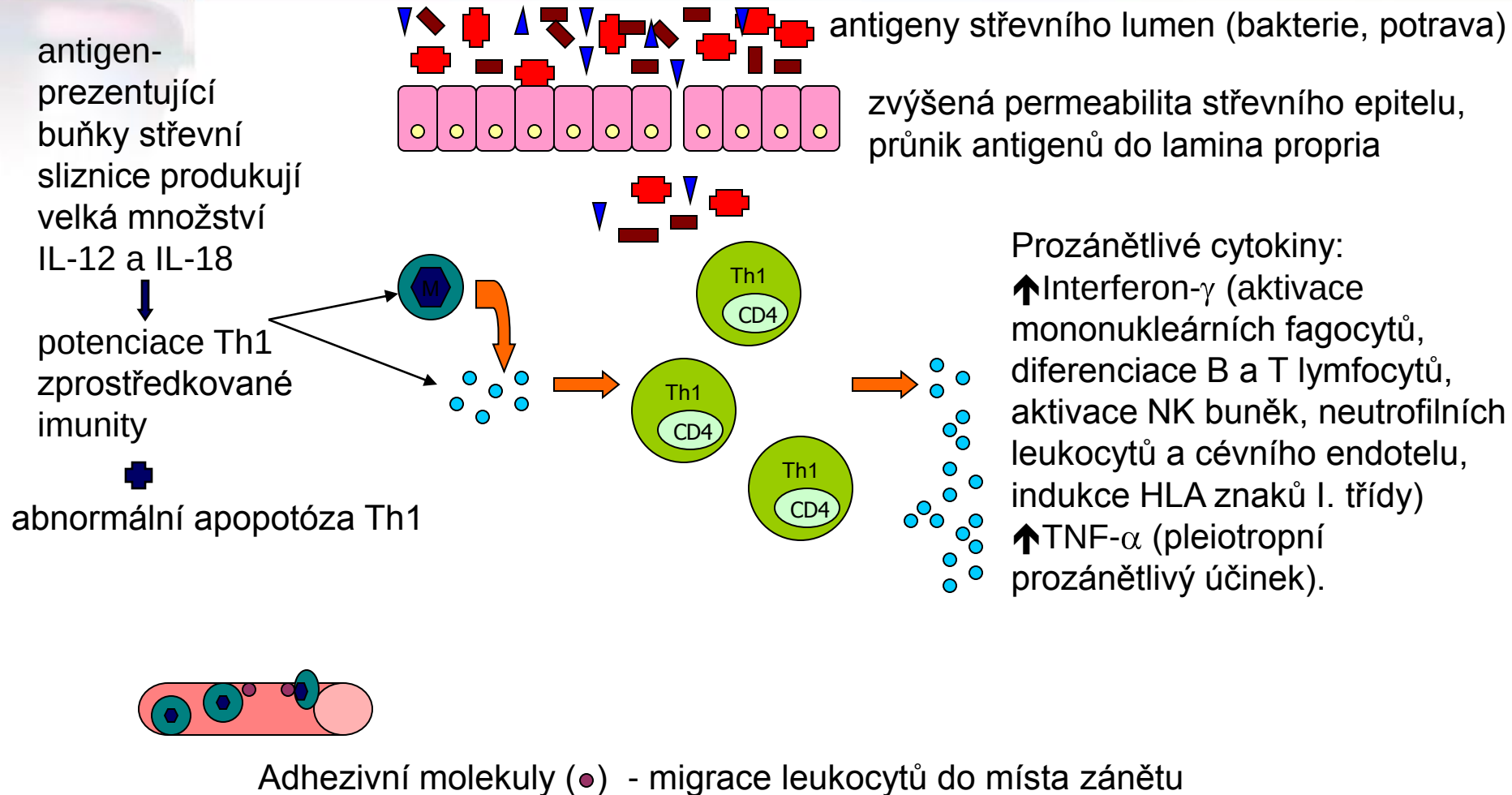
Mechanismy účasti infekce

- uvolnění sekvestrovaných antigenů
- dostupnost skrytých determinant zvýšenou expresí HLA
- ektopická exprese HLA pod vlivem zánětlivých cytokinů
- molekulární mimikry
- redistribuce intracelulárních molekul na povrch buňky
- posun ve spektru produkce cytokinů
- aktivace okolních lymfocytů



IBD

patogenetické aspekty





IBD

patogenetické aspekty

Bakterie?

- atypická mykobakteria
- pseudomonády
- yersinie

Viry?

Dieta?

- rafinovaný cukr
- potravinová aditiva
- bezezbytková strava

Environmenální faktory?

- kouření
- průmyslové odpady

Antigenní působení ve střevě

Porucha imunologické tolerance

Genetické faktory

Psychogenní faktory

Crohnova nemoc



IBD

patogenetické aspekty

Genetické faktory ?

Infekce?

Dietní faktory?

Potravinové alergený

Environmenální faktory?

• průmyslové odpady

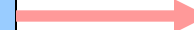
Porucha imunity

Primární slizniční léze

Chronický slizniční zánět

Psychogenní faktory

ulcerózní kolitida





Kalprotektin

- 35 kDa Ca^{2+} a Zn^{2+} vázající protein
- produkován neutrofily, monocyty a makrofágy
- má více než 60% podíl na cytosolových proteinech neutrofilů
- poprvé popsán v roce 1980 jako L1 protein
- snižuje koncentrace zinku in-situ, inhibuje Zn-dependentní metaloproteinázy
- výrazná antimikrobiální a protinádorová aktivita



Kalprotektin

- Detekovatelný ve stolici, plazmě, mozkomíšním moku, sputu, vaginálním sekretu, folikulární tekutině ...
- mimořádně stabilní molekula
- vzorky stolice lze zasílat poštou či přepravovat na větší vzdálenosti, lze je zamrazit bez ovlivnění stability analytu
- k vyšetření stačí 50 - 100 mg stolice
- náklady na 1 analýzu cca 500 Kč



Fekální kalprotektin

- Vysoká intra-assay a inter-assay stabilita moderních diagnostických souprav
- Ideální screeningový test na přítomnost organického postižení tenkého a tlustého střeva
- Před provedením odběru není potřebná dieta
- Výhodný u osob s předpokládaným vyšším rizikem endoskopického vyšetření (děti, senioři, přidružené choroby)
- Odhalí riziko relapsu IBD u pacientů ještě před manifestací klinických obtíží
- Potenciální využití - marker pro monitoraci nových terapeutických režimů



Fekální kalprotektin

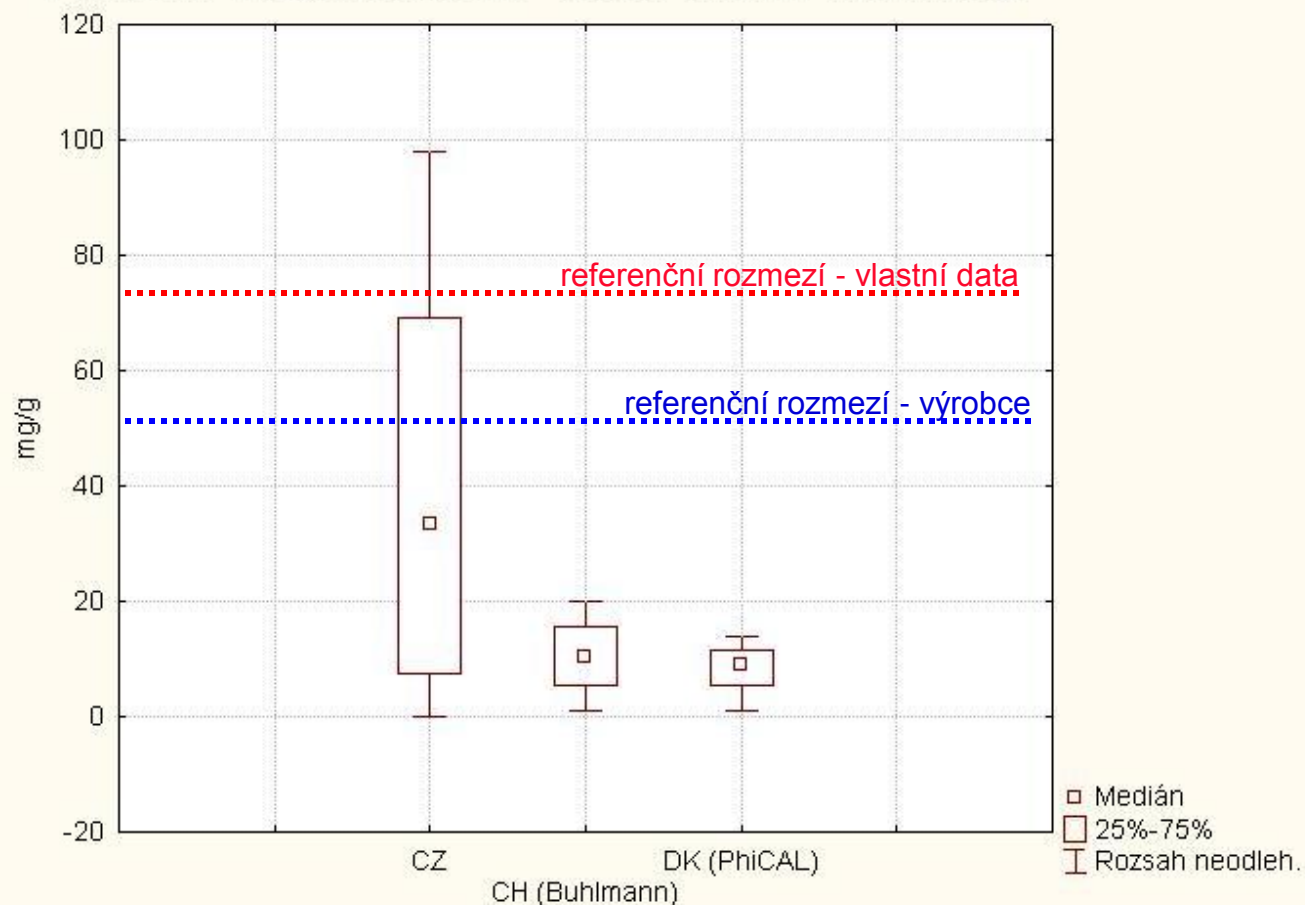
“Stool markers of gastrointestinal inflammation such as lactoferrin and, more recently, **calprotectin**, are of considerable research interest but, as yet, these have not been introduced into clinical practice.”

Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, **Gut 2006**



Fekální kalprotektin

Fekální kalprotektin - referenční hodnoty



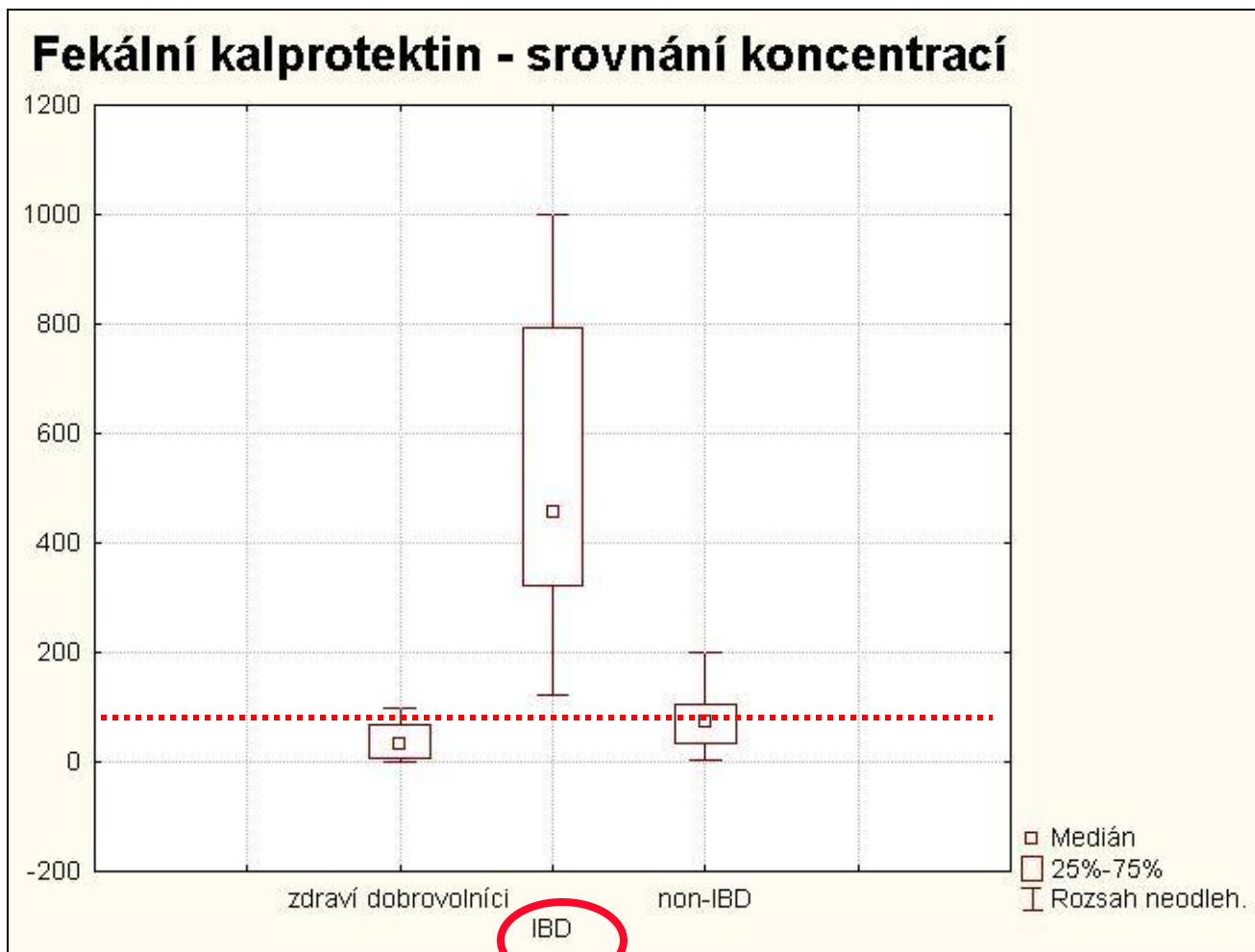


Fekální kalprotektin - vlastní studie

- 98 zdravých dobrovolníků ve věku 15-68 let, 50 žen a 48 mužů, bez IBD v osobní či rodinné anamnéze
- 76 osob s IBD před provedením plánovaného endoskopického vyšetření pro a) potvrzení diagnózy IBD nebo b) posouzení střevního postižení při relapsu známého základního onemocnění
- 13 osob s chronickým dolním dyspeptickým syndromem, u kterých byla diagnóza IBD vyloučena (funkční průjmy, divertikulóza, eozinofilní enterokolitida)

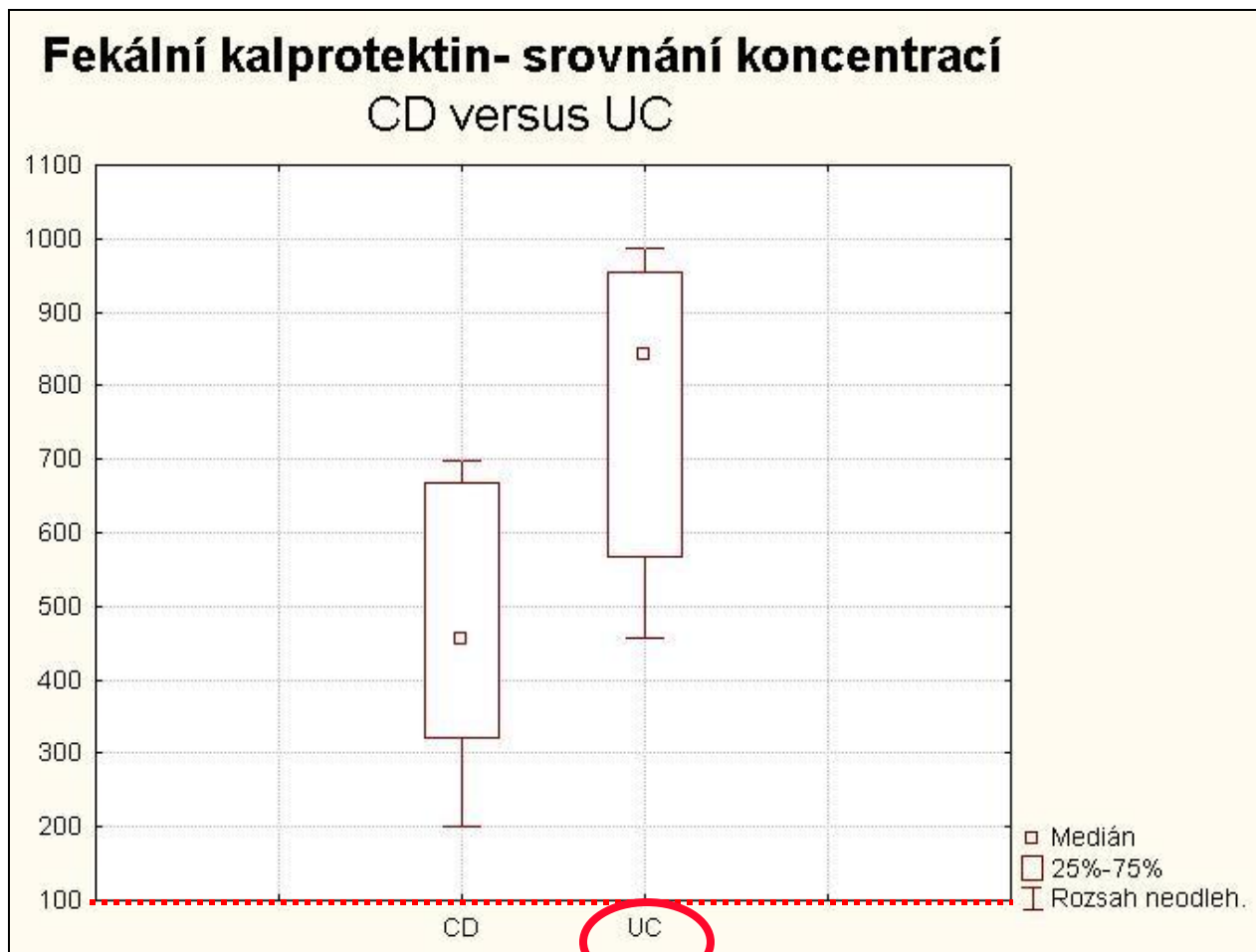


Fekální kalprotektin - vlastní studie

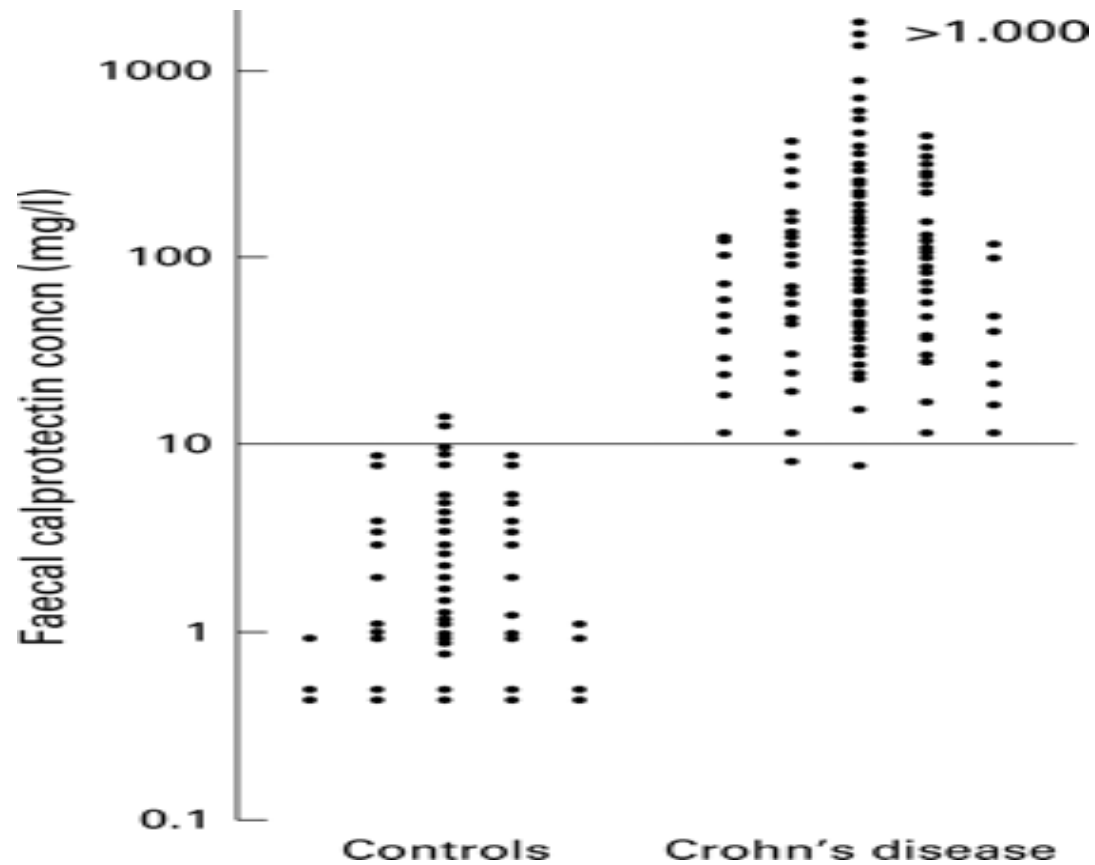




Fekální kalprotektin - vlastní studie

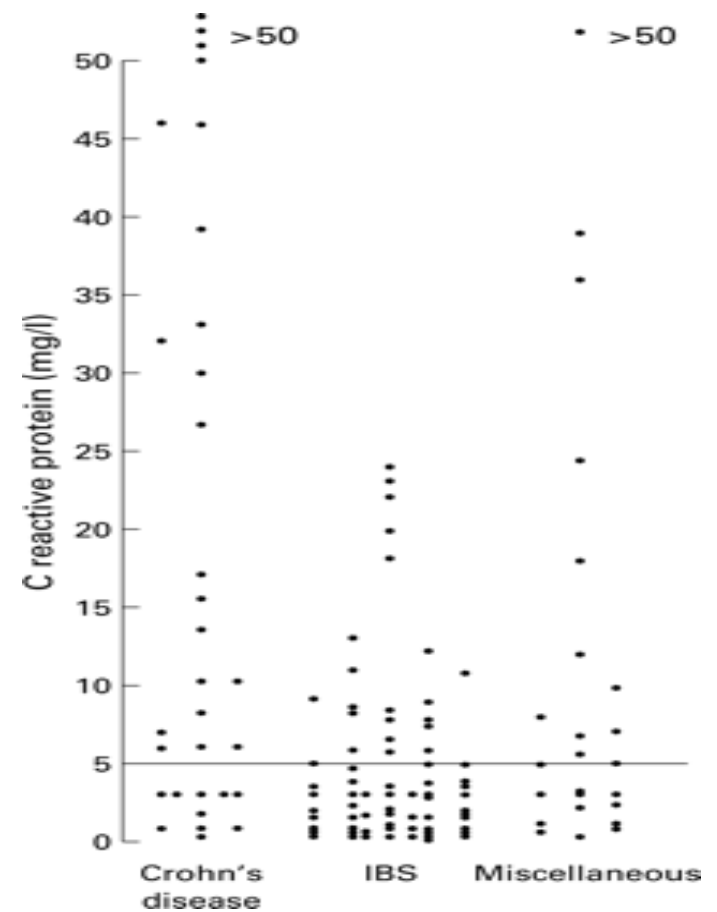
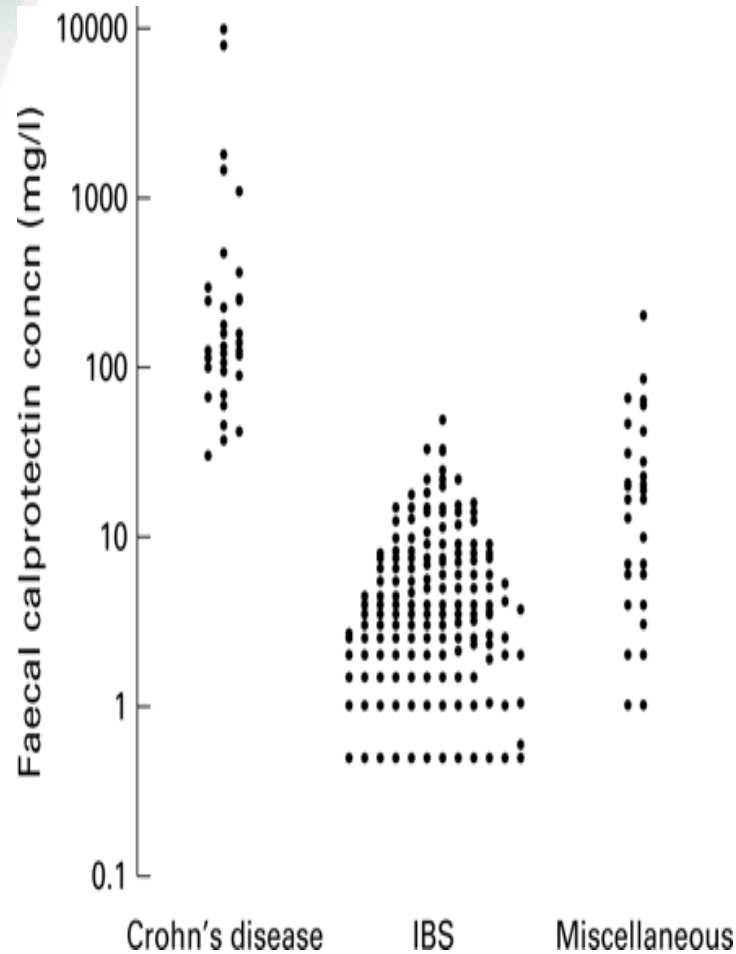


Fekální kalprotektin - IBD 2006

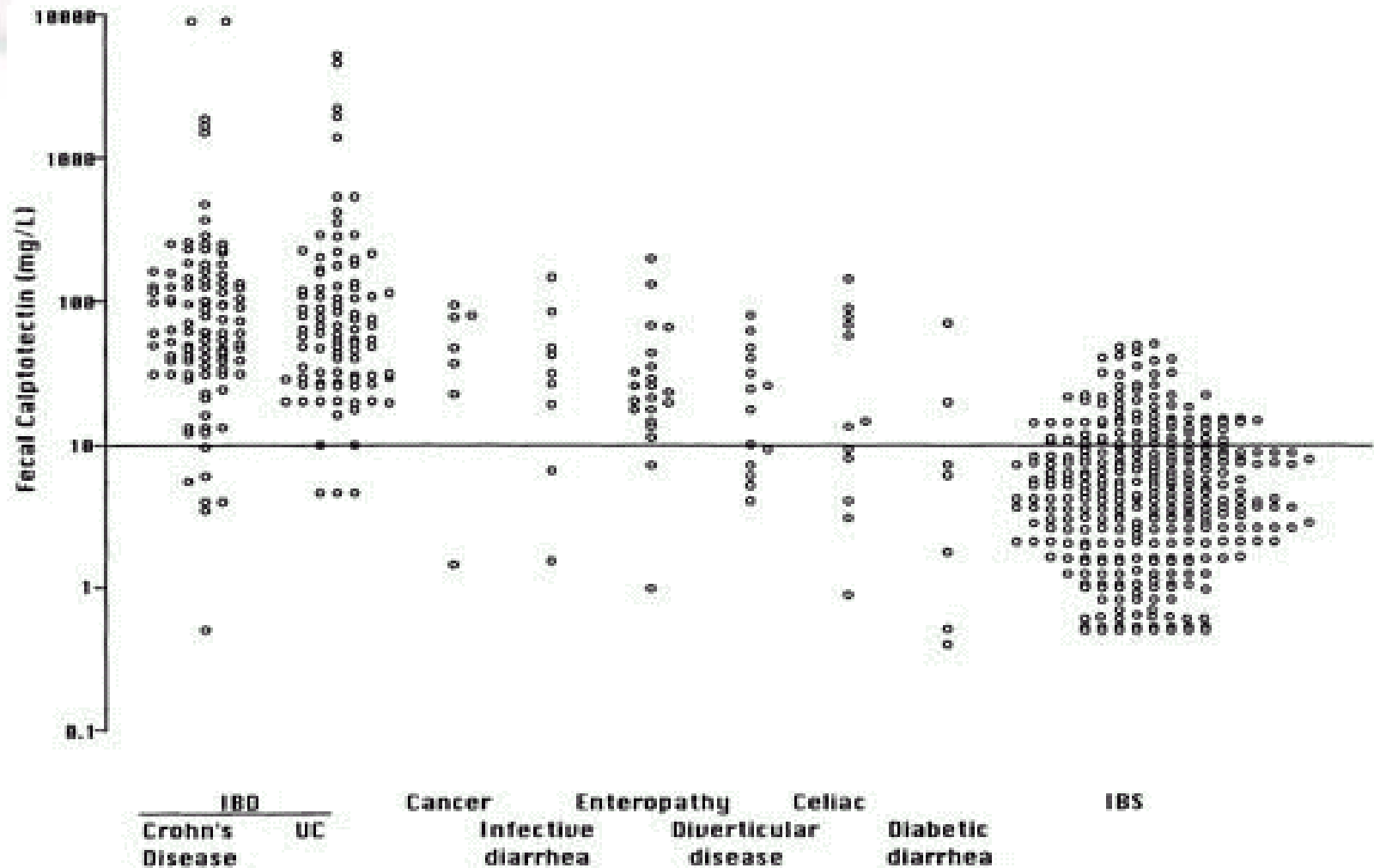




Fekální kalprotektin - IBD 2006



Fekální kalprotektin - IBD 2006





Fekální kalprotektin



- senzitivita, specificita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota pro diagnózu IBD
- riziko relapsu u asymptomatických nemocných s elevací fekálního kalprotektinu
- korelace poklesu koncentrace fekálního kalprotektinu s endoskopicky prokázaným hojením sliznice
- srovnání výpovědní hodnoty vyšetření s běžnými systémovými zánětlivými markery



IBD

autoprotilátky v séru



- Schopnost imunitního systému rozpoznat struktury vlastního těla a vytvářet proti nim produkty imunitní reakce.
- Jedná se o fyziologický stav umožňující odstraňování nežádoucích buněk.
- **Autoreaktivní** protilátky mohou i „schovávat“ autoantigeny před „pravými“ autoimunitními mechanismy.
- Autoreaktivní protilátky jsou často IgM izotypu s malou aviditou.



IBD

autoprotilátky v séru



- Poměrně často se setkáváme se stavem, kdy autoprotilátky protilátky **diagnosticky** využívané jsou odlišné od autoprotilátek **patogenetických**.
- Autoimunitní choroba musí mít klinické příznaky, samotná přítomnost autoprotilátek nikdy nestanoví diagnózu.



IBD

autoprotilátky v séru

Antigen/protilátky	Specificita	Diagnostická metoda
Neutrofily (p-ANCA)	UC	NIF
Saccharomyces cerevisiae (ASCA)	CD	ELISA, NIF
Pohárkové buňky („goblet cells“)	UC	NIF
Exokrinní pankreas	CD	NIF



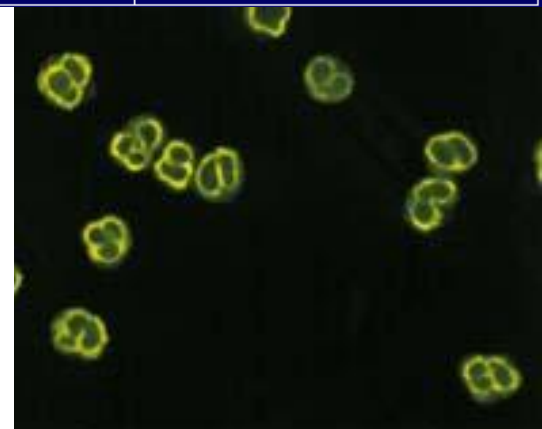
IBD

p-ANCA

	UC	CD
Janatková et al, 2001	46%	11%
Seibold et al, 2000	70%	10%
Nielsen et al, 2000	50-70%	0-25%

Cílový antigen

- nejspíše struktury blízké chromatinu, k jejichž expresi dochází při apoptóze neutrofilů
- laktoferrin, kataláza, alfa-enoláza



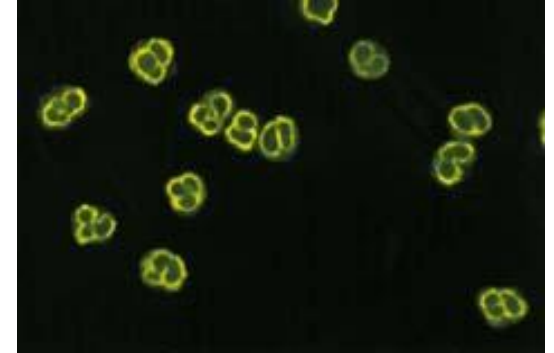


IBD

p-ANCA

u ulcerosní kolitidy

- korelace výskytu p-ANCA
s aktivitou nemoci?
s rozsahem postižení sliznice GIT?



ANCA -pozitivita je častěji nalézána u těžkých forem UC a u nemocných, u kterých po kolektomii dochází k pouchitidě.



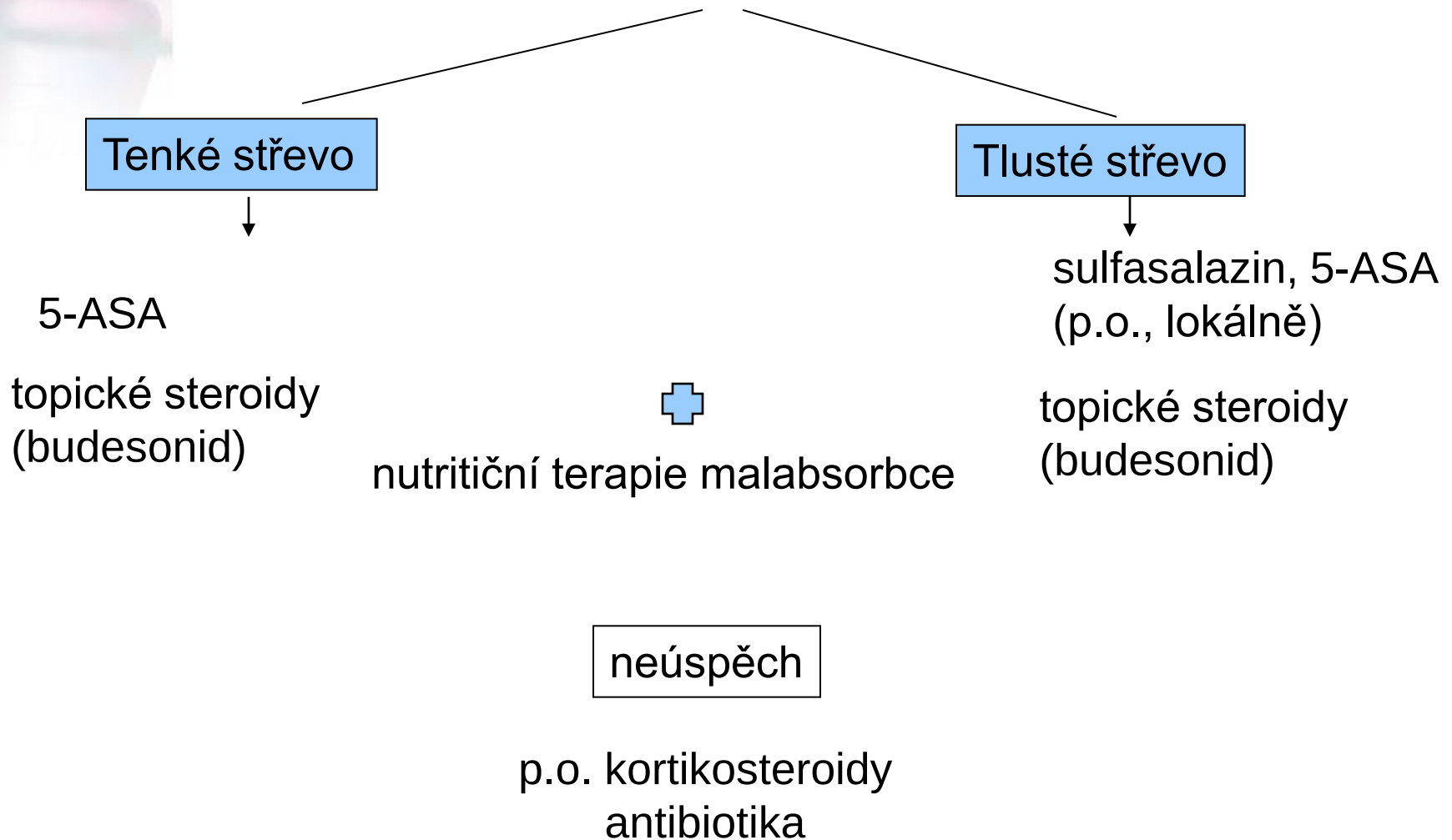
IBD ASCA

- ⇒ jsou namířeny proti fosfopeptidomananům buněčné stěny kvasinek (pekařského droždí)
- ⇒ **senzitivita 50 – 70%**
specifita pro Crohnovu nemoc 90%
- ⇒ asi čtvrtina zdravých příbuzných pacientů s CD vykazuje pozitivitu ASCA
- ⇒ výše titru ASCA nekoreluje s aktivitou nemoci nebo se stupněm postižení střeva
- ⇒ ASCA pozitivita u UC může upozorňovat na možný neúspěch anti-TNF terapie (jinak je výskyt ASCA u UC nízký)



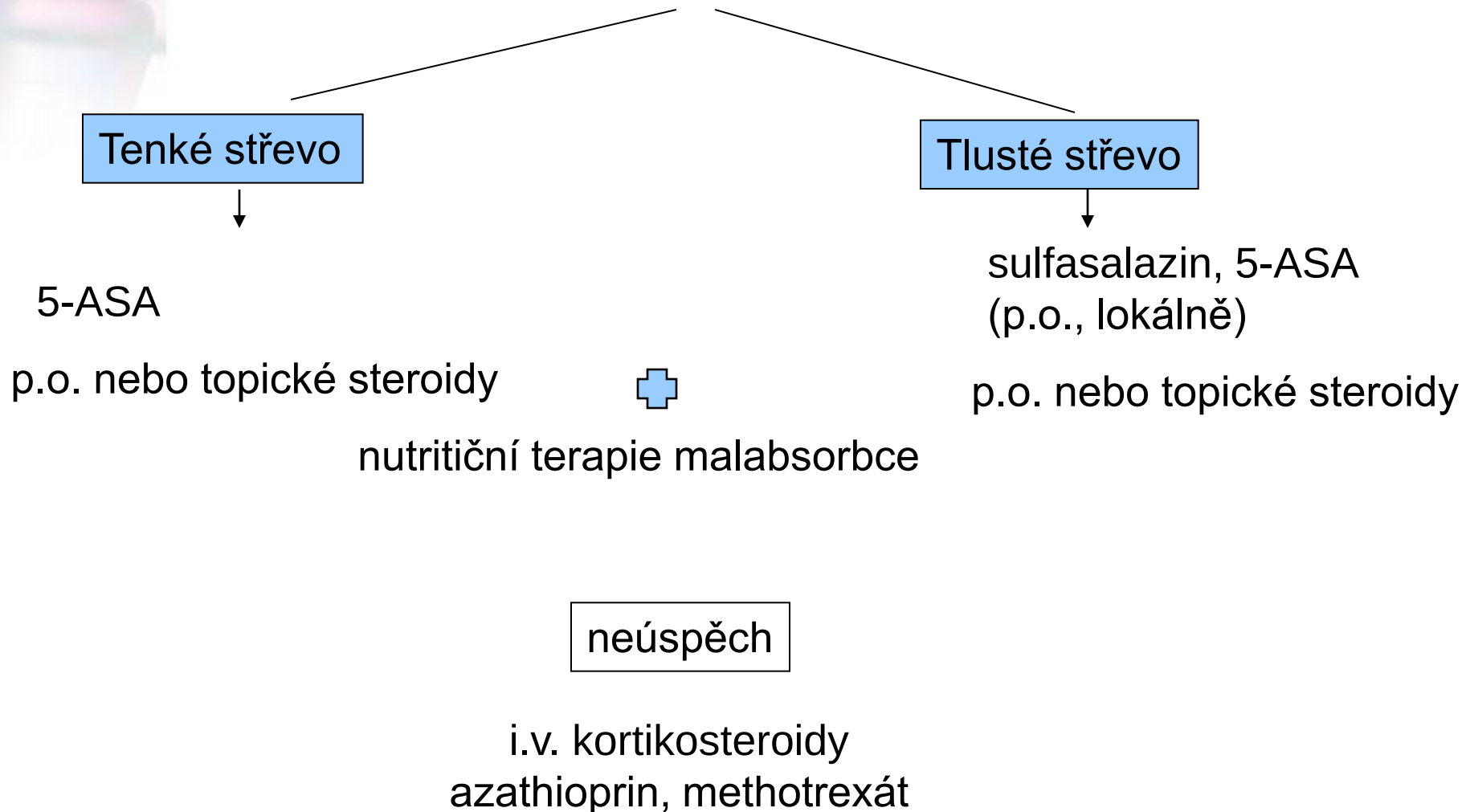


Terapie CD - mírná forma



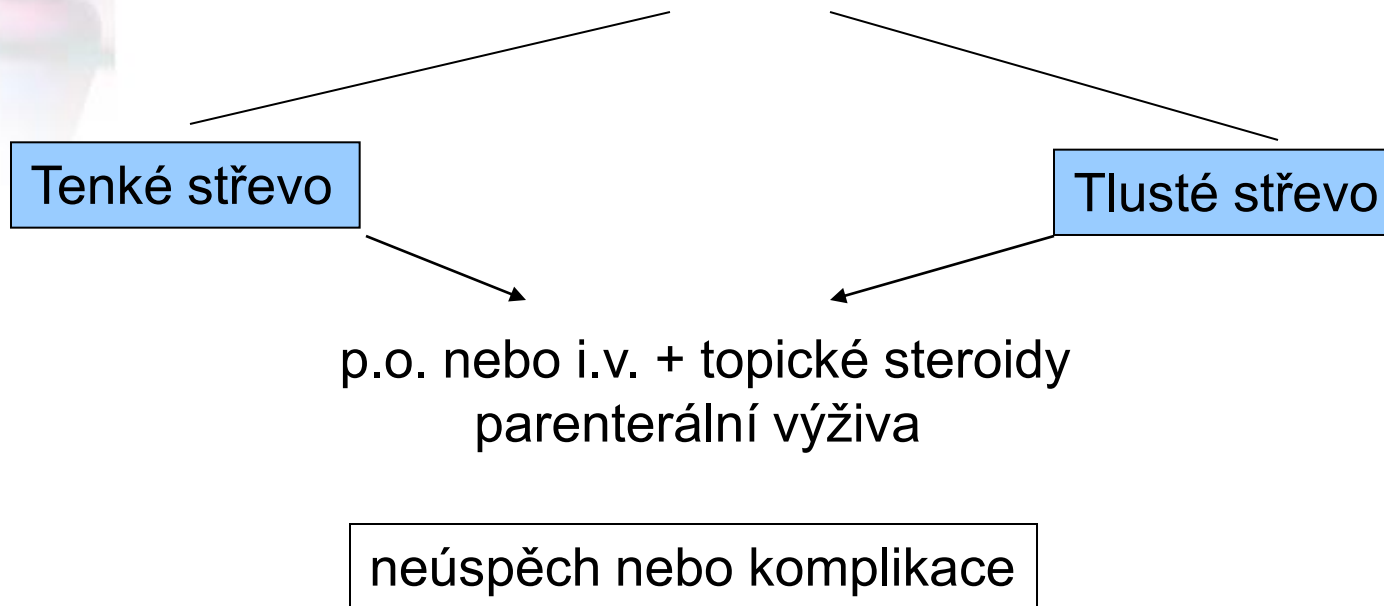


Terapie CD - středně těžký průběh





Terapie CD - těžký průběh



p.o. nebo i.v. + topické steroidy
parenterální výživa

neúspěch nebo komplikace

azathioprin
methotrexát
cyklosporin
anti-TNF
chirurgie

transplantace autologních kmenových buněk???



Terapie UC - mírný průběh

5-ASA (p.o., topické)
hydrokortison (topický)
budesonid (topický)

neúspěch



p.o. a topické kortikosteroidy



Terapie UC - středně těžký průběh

5-ASA (p.o., topické)
hydrokortison (p.o.)
prednisolon (topický)

neúspěch



azathioprin
methotrexát
antibiotika
cyklosporin
chirurgie



Terapie UC - těžký průběh

kortikosteroidy (p.o., i.v.)

5-ASA (topické)

prednisolon nebo budesonid (topický)

neúspěch



azathioprin
methotrexát
antibiotika
cyklosporin
chirurgie



Infliximab v léčbě IBD

- monoklonální protilátka anti TNF- α
- významný protizánětlivý účinek

Indikace

- fistulující CD
- závažná aktivní CD kortikorezistentní nebo s intolerancí klasické imunosupresivní terapie

Nežádoucí účinky

- hypersenzitivita (**stanovení protilátek proti infliximabu!**)
- sepse
- zvýšené riziko vzniku/reaktivace TBC



DĚKUJI ZA POZORNOST.



<http://ukb.lf1.cuni.cz/>

kmali@lf1.cuni.cz