

Nespecifická zánětlivá střevní onemocnění u dětí

Jiří Bronský

Jiří Bronský

Nespecifická zánětlivá střevní onemocnění u dětí

Vydal: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Ruská 85, Praha 10

Technická redakce: Radek Lunga

Grafická úprava: Jindřich Studnička

Tisk: TISKÁRNA BÍLÝ SLON s.r.o., Plzeň

První vydání, náklad 500 výtisků

ISBN: 978-80-87023-12-9

Anotace

Předložený edukační text poskytuje čtenáři přehled moderních diagnostických a terapeutických postupů u nespecifických střevních zánětů u dětí (IBD). Text je založen na nejnovějších doporučeních mezinárodních odborných společností (revidovaná Portska kritéria, doporučení ESPGHAN, BSPGHAN a ECCO). Informace jsou systematicky členěny, v úvodu se čtenář dozví základní údaje o IBD, následuje podrobná kapitola o diagnostice Crohnovy nemoci (CD) a ulcerózní kolitidy (UC) a na závěr je uveden přehled terapeutických doporučení pro jednotlivé formy IBD. Samostatná kapitola je věnována biologické léčbě, která je v současné době celosvětově nejmodernějším způsobem terapie IBD u dětí i dospělých.

Abstrakt

Diagnostika IBD v dětském a adolescentním věku může být obtížná – vyžaduje nejen výběr vhodných diagnostických testů, ale také správnou interpretaci jejich výsledků, aby byly vhodně odlišeny jednotlivé podtypy IBD. V současnosti jsou k dispozici nová diagnostická kritéria, která zohledňují nejen novější klasifikaci IBD v dětském věku (tzv. Pařížská modifikace Montrealské klasifikace), ale také širokou dostupnost validovaných sérologických testů a fekálních markerů pro screening onemocnění, dále pokroky v moderních technologiích včetně zobrazovacích metod. Samozřejmostí je evaluace jednotlivých dostupných dat na základě principů medicíny založené na důkazech (EBM). Velká pozornost je v poslední době věnována také atypickým formám ulcerózní kolitidy a tzv. neklasifikovatelnému zánětlivému střevnímu onemocnění (IBDU = IBD unclassified). Základními principy moderní diagnostiky jsou: nutnost provedení horní endoskopie a totální kolonoskopie (optimálně do terminálního ilea) s odběrem bioptických vzorků ze všech vyšetřených etází gastrointestinálního traktu (GIT) u všech dětských pacientů s IBD a zobrazení tenkého střeva s využitím magneticko rezonanční enterografie (MRE) nebo kapslové endoskopie (WCE).

Terapie IBD je v současné době celosvětově založena na nejnovějších poznatcích z oblasti gastroenterologie dětí i dospělých a vychází z doporučení odborných společností (ECCO, ESPGHAN, BSPGHAN). V oblasti terapie IBD je u CD kladen velký důraz na užití exkluzivní enterální výživy (EEV) v indukci remise a na časné zahájení imunosupresivní léčby – azathioprinem (AZA). U dětí s UC určuje způsob léčby lokalizace onemocnění a jeho klinická závažnost. Cca 80–90 % dětí však má pankolitidu, proto je to potom klinická závažnost (index PUCAI), která hlavní měrou určuje způsob léčby. V indukci remise UC jsou nadále používány kortikosteroidy (KS) a aminosalicyláty včetně rektálních forem, vzhledem k častému výskytu pankolitidy u dětí je doporučeno v udržovací terapii také včas zahájit terapii imunosupresiv. Stále významnější terapeutickou modalitou CD i UC se stává biologická léčba (BL), která by měla být podávána pouze v centrech biologické léčby personálem, který má s danou terapií dostatek zkušeností.

V případech, kdy selže medikamentózní léčba nebo kdy se vyskytnou komplikace, je indikována chirurgická léčba, která by měla být prováděna zkušeným proktochirurgem a typ výkonu by měl být uvážlivě volen podle nejmodernějších poznatků a doporučených postupů. Před chirurgickým výkonem je zcela zásadní, aby měl pacient provedena všechna nezbytná vyšetření k určení typu a rozsahu onemocnění. Subakutní chirurgický výkon je jednou z variant řešení tzv. těžké akutní (fulminantní) kolitidy (ASC), pokud není zvládnutelná medikamentózní terapií.

ABSTRAKT

Zvláštní pozornost je třeba věnovat také pacientům s tzv. neklasifikovatelným zánětlivým střevním onemocněním (IBDU) a pacientům, u nichž se střevní zánět projeví do 2 let věku. U těchto pacientů je rozsáhlá diferenciální diagnostika, často jde o imunodeficitní stavy (IBD-like) a terapie v tomto věkovém období je obtížná, v některých případech vyžadující i transplantaci hematopoetických buněk. Dalším významným tématem, na které je třeba se u pacientů s IBD soustředit, je léčba anémie. U pacientů s aktivní formou střevního zánětu je v současné době jednoznačně upřednostňována parenterální suplementace železa před perorální.

Autor

doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Obsah

1 Obecný úvod o nespecifických střevních zánětech	13
1.1 Klinické projevy nespecifických střevních zánětů u dětí, jejich klasifikace a epidemiologie	13
1.2 Etiopatogeneze IBD	14
1.2.1 Genetické aspekty IBD	14
1.3 Hodnocení aktivity nespecifických střevních zánětů	15
1.4 Odborná doporučení pro diagnostiku a terapii IBD u dětí	17
1.4.1 EBM jako základní prvek moderního přístupu k tvorbě doporučených postupů	18
2 Diagnostika IBD u dětí na základě revidovaných Portsých kritérií	20
2.1 Obecné principy diagnostiky	20
2.2 Podrobná diagnostika a klasifikace IBD u dětí	20
2.2.1 Diagnostika CD	23
2.2.2 Diagnostika UC	24
2.2.2.1 Atypické formy UC	26
2.2.3 Diagnostika IBDU	27
2.3 Význam sérologie v diagnostice IBD	29
2.4 Endoskopické nálezy u dětí s IBD	29
2.5 Praktický diagnostický postup u dětí s podezřením na IBD	30
2.5.1 Vyloučení infekční (entero)kolitidy a jiných příčin chronického průjmu	30
2.5.2 Laboratorní testy	31
2.5.3 Endoskopie	33
2.5.4 Zobrazení tenkého střeva	34
2.5.4.1 Ultrasonografie	34
2.5.4.2 Magnetická rezonance	35
2.5.4.3 Kapslová endoskopie	36
2.5.4.4 Balónová enteroskopie	37
2.6 Zvláštní situace v diagnostice IBD u dětí	38
3 Terapie IBD u dětí	41
3.1 Terapie CD	41
3.1.1 Indukce remise CD	41
3.1.1.1 Enterální výživa	41

3.1.1.2 Kortikosteroidy	44
3.1.1.3 Biologická léčba	44
3.1.1.4 Ostatní indukční léčba	44
3.1.2 Udržovací léčba CD	45
3.1.2.1 Azathioprin/6-mercaptopurin	45
3.1.2.2 Methotrexát	45
3.1.2.3 Biologická léčba	45
3.1.2.4 Ostatní udržovací léčba a refrakterní CD	46
3.2 Terapie UC	46
3.2.1 Indukce remise U.....	46
3.2.1.1 Aminosalicyláty	47
3.2.1.2 Kortikosteroidy	47
3.2.1.3 Biologická léčba a ostatní terapeutické možnosti	47
3.2.2 Udržovací léčba UC	48
3.2.2.1 Aminosalicyláty	48
3.2.2.2 Imunosupresivní léčba (AZA, 6-MP, MTX)	48
3.2.2.3 Biologická a ostatní léčba	48
3.2.2.4 Těžká akutní (fulminantní) kolitida a toxické megakolon	49
3.3 Chirurgická léčba IBD	49
3.3.1 Chirurgická léčba CD	49
3.3.2 Chirurgická léčba UC	50
3.4 Biologická léčba IBD u dětí	51
3.4.1 Indikace biologické léčby	52
3.4.2 Monitorování terapie a optimalizace léčby	52
3.4.3 Terapeutické režimy	53
3.4.4 Kombinovaná terapie	54
3.4.5 Infliximab v léčbě CD u dětí	54
3.4.6 Infliximab v léčbě UC u dětí	55
3.4.6.1 Infliximab u akutní těžké UC	56
3.4.7 Adalimumab v léčbě CD u dětí	56
3.4.8 Adalimumab v léčbě UC u dětí	57
3.4.9 Bezpečnost podávání biologické léčby	58

Seznam použitých zkratek

5-ASA	5-aminosalicylová kyselina
6-MP	6-mercaptopurin
6-TG	6-thioguanin
ADA	adalimumab
AIH	autoimunitní hepatitida
ALT	alaninaminotransferáza
ANCA	protilátky proti cytoplazmě neutrofilních granulocytů
ASA	aminosalicyláty
ASC	těžká akutní kolitida
ASCA	protilátky proti <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
AST	aspartátaminotransferáza
ATB	antibiotika
AZA	azathioprin
BL	biologická léčba
BSPGHAN	Britská společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu
CD	Crohnova nemoc
CGD	chronická granulomatóza
CMV	cytomegalovirus
CRP	C-reaktivní protein
CsA	cyklosporin A
CT	výpočetní tomografie
CVID	běžný variabilní imunodeficit
ECCO	Evropská společnost pro Crohnovu nemoc a ulcerózní kolitidu
EDA-ID	anhidrotická ektodermální dysplazie s imunodeficiencí, X-vázaná
EEV	exkluzivní enterální výživa
EGD	ezofagogastroduodenoskopie
ESPGHAN	Evropská společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu
EV	enterální výživa
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (USA)
FW	sedimentace
GIT	gastrointestinální trakt
GMT	gamaglutamyltransferáza
HBV	virus hepatitidy B
HPV	lidský papilomavirus

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

IBD	nespecifická střevní zánětlivá onemocnění
IBDU	neklasifikovatelné zánětlivé střevní onemocnění
IC	ileocékální
IFX	infiximab
IGRA	interferon gamma releasing assay
IL-10	interleukin 10
IL-10R	receptor pro interleukin 10
IPAA	ileoanální pouch
IPEX	imunitní dysregulace, polyendokrinopatie, enteropatie, X-vázaná
KO + diff.	krevní obraz a diferenciální rozpočet
KS	kortikosteroidy
MRE	magneticko rezonanční enterografie
MR	magnetická rezonance
MTX	methotrexát
NSAID	nesteroidní antirevmatika
pANCA	perinukleární protilátky proti cytoplasmě neutrofilních granulocytů
PCDAI	pediatrický index aktivity Crohnovy nemoci
PPI	inhibitory protonové pumpy
PSC	primární sklerozující cholangitida
PSDG	pracovní skupina pro dětskou gastroenterologii a výživu při České pediatrické společnosti ČLS JEP
PUCAI	pediatrický index aktivity ulcerózní kolitidy
RCT	randomizovaná kontrolovaná studie
RTG	rentgen, rentgenové vyšetření
SD	standardní (směrodatná) odchylka
SICUS	small intestine contrast ultrasonography
TBC	tuberkulóza
t.hm.	tělesná hmotnost
THES	trichohepatoenterický syndrom
TK	krevní tlak
TM	toxické megakolon
TNF, TNF-alfa	faktor nekrotizující tumor alfa
TPMT	thiopurinmethyltransferáza
UC	ulcerózní kolitida, idiopatická proktokolitida
USG	ultrasonografie
WAS	Wiskottův-Aldrichův syndrom
WCE	kapslová endoskopie
XIAP	X-vázaný lymfoproliferativní syndrom typu 2

Klíčová slova

nespecifické zánětlivé střevní onemocnění, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, neklasifikovatelné zánětlivé střevní onemocnění, diagnostika, terapie, dětský pacient, pediatrie, endoskopie, ultrasonografie, enterografie, kapslová endoskopie, PCDAI, PUCAI, Pařížská klasifikace, Portská kritéria, enterální výživa, kortikosteroidy, mesalazin, azathioprin, methotrexát, biologická léčba, infliximab, adalimumab

1 Obecný úvod o nespecifických střevních zánětech

1.1 Klinické projevy nespecifických střevních zánětů u dětí, jejich klasifikace a epidemiologie

Až 25 % nespecifických střevních zánětů (IBD, **inflammatory bowel diseases**) se projevují v dětství nebo adolescenci. Časný věk nástupu obtíží je obvykle považován za jeden z nejrizikovějších faktorů onemocnění, a proto je dětským pacientům s IBD nutno věnovat zvýšenou pozornost a používat agresivní a dobře monitorovanou multimodální terapii včetně včasného zahájení biologické léčby (BL).

Crohnova nemoc (CD, Crohn's disease) je penetrující zánětlivé střevní onemocnění, které může postihnout jakoukoliv část GIT od ústní dutiny (afty) až po rektum (abscesy, píštěle). Typickou lokalizací je terminální ileum (odtud také synonymum terminální ileitida). Charakteristickými projevy jsou bolest břicha, průjemy, hubnutí, anémie, únava a porucha růstu.

Ulcerózní kolitida (UC, ulcerative colitis) je chronické relabující zánětlivé onemocnění tlustého střeva, při němž je zánět přítomen kontinuálně od rekta proximálním směrem v různém rozsahu: proktitida, proktosigmoiditida, levostranná kolitida (po lienální flexuru) a pankolitida. Typickými příznaky UC jsou krvavé průjemy s hlenem, tenesmy, bolest břicha a v pokročilém stadiu onemocnění i úbytek na hmotnosti, únava, zvracení (De Bie 2012a,b).

Crohnova nemoc je obvykle provázena poruchou růstu a malnutricí. Porucha růstu se popisuje až ve 35 % případů, z toho až u 1/3 pacientů nedojde k plné realizaci růstového dědičného potenciálu i přes maximální optimalizaci terapie. Ulcerózní kolitida je v dětském věku často **extenzivní** – postihuje větší část kolon až po obraz pankolitidy (až v 80 %). Porucha růstu je u UC méně častá než u pacientů s CD a je popisována přibližně u 10 % pacientů. V některých případech může být krátký úsek rekta u dětí nepostížen (tzv. rectal sparing), což může ztěžovat diagnostiku. Porucha růstu, agresivní a extenzivní charakter onemocnění a často špatná reakce na konvenční terapii jsou specifické pro dětský věk a jsou často důvodem **časného nasazení biologické léčby (BL)** do terapeutického schématu.

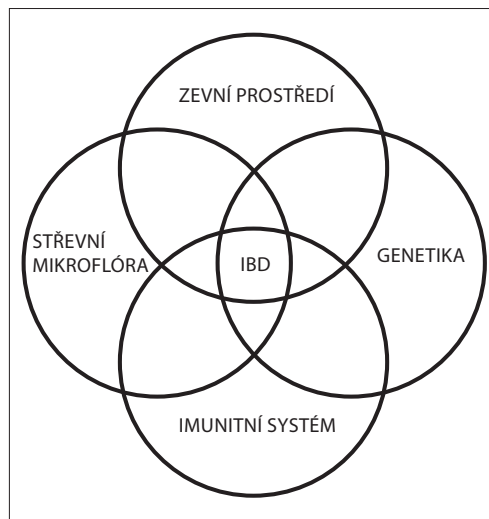
Dalším problémem je **nárůst incidence IBD** (zejména CD) v rozvinutých zemích v posledních několika letech, ale také posun věku diagnózy do **mladších věkových kategorií**. Nejčastější věk začátku IBD má v průběhu života dva vrcholy. První je v dospívání a časně dospělosti, druhý je mezi 50.–80. rokem. Typickým věkem nástupu symptomů CD je adolescence, avšak zdaleka nejsou výjimkou ani pacienti diagnostikovaní před 10. rokem života či dokonce v předškolním věku. V literatuře jsou uváděni pacienti, u kterých byla diagnóza nespecifického střevního zánětu stanovena již v kojeneckém období (Begue 2011). Nezřídka dnes vidáme pacienty s rozvojem IBD již od předškolního období a také celková incidence v posledních letech vzrůstá. Incidence CD se dle různých literárních pramenů udává 3–4/100 000 a prevalence 30–100/100 000. V případě UC je incidence v rozvinutých zemích udávána 15/100 000 a prevalence 100–200/100 000.

Výskyt IBD je častější v městských oblastech rozvinutých zemí a v židovské populaci, naopak menší výskyt je pozorován u afrických černochů, Hispánců a Asiatů. Riziková je však migrace do rozvinutých zemí – v takovém případě riziko narůstá i u obyvatel z méně rizikových oblastí. Kouření je rizikovým faktorem pro CD, ale je protektivní pro UC.

1.2 Etiopatogeneze IBD

Etiopatogeneze IBD je multifaktoriální (schéma 1). Doposud nebyl zcela objasněn mechanismus vzniku zánětu. Předpokládá se, že je porušena slizniční imunoregulace se ztrátou tolerance ke střevním bakteriím a následným vznikem zánětu. Významnou roli

Schéma 1: Multifaktoriální etiologie nespecifického střevního zánětu (IBD)



hrají cytokiny (TNF-alfa a další), metabolity kyseliny arachidonové a kyslíkové radikály. V pozdějších stadiích dochází k destrukci tkáně, její remodelaci s fibrózou a ke vzniku nevratných strukturálních změn.

Se vznikem IBD není prokazatelně asociováno žádné infekční agens. V minulosti bylo zkoumáno mnoho původců infekčních onemocnění, ale u žádného z nich nebyl prokázán jednoznačný etiopatogenetický vztah ke vzniku IBD (tabulka 1).

1.2.1 Genetické aspekty IBD

Genetika jedince hraje při rozvoji IBD významnou úlohu. O podílu genetických vlivů svědčí např. fakt,

Tabulka 1: Infekční agens dříve dávaná do souvislosti s etiologií nespecifických střevních zánětů

<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium avium paratuberculosis</i> • <i>Listeria monocytogenes</i> • <i>Escherichia coli</i> • enterotoxigenní <i>Bacteroides fragilis</i> • <i>Klebsiella oxytoca</i> • <i>Pseudomonas maltophilia</i> • chlamydie, streptokoky, <i>Helicobacter pylori</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> • cytomegalovirus • <i>Saccharomyces cerevisiae</i> • <i>Paramyxovirus</i> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>Coxiella burnetii</i>
---	--

že riziko vzniku IBD pro prvostupňového příbuzného pacienta s IBD je 7–22 % (vyšší pro CD než pro UC). Dítě rodičů, kteří oba mají IBD, má riziko vzniku onemocnění větší než 35 %. Onemocnění se také často vyskytuje současně u monozygotních dvojčat, častější je také u některých syndromů (u Turnerova syndromu, syndromu Heřmanského-Pudlákova, glykogenózy Ib, imunodeficitů apod.). Hlavním genem, který hraje roli u IBD, je *CARD 15 (NOD2)* (Hugot 1996). Pacienti, kteří mají minoritní variantu v homozygotní konstelaci, mají až 20× vyšší riziko vzniku CD než běžná populace. Dvacet procent pacientů s CD je homozygotních pro *CARD15*.

1.3 Hodnocení aktivity nespecifických střevních zánětů

Aktivita CD se (zejména pro účely klinických studií) hodnotí indexem **PCDAI** (Paediatric Crohn's Disease Activity Index) – tabulka 2 (Hyams 1991), který zahrnuje klinické údaje (bolest břicha, charakter stolic, denní aktivita), laboratorní údaje (hematokrit, albumin, sedimentace) a další klinická data (růst, hmotnost, extraintestinální projevy, fyzikální nález na břiše). **Aktivitu UC** u dětí je možno hodnotit z mnoha hledisek. Ve studiích, ale stále častěji i v klinické praxi je často používán tzv. index **PUCAI** (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) – tabulka 3 (Turner 2007, Turner 2009), v běžné klinické praxi se obvykle řídíme klinickými příznaky a laboratorními známkami zánětu (krevní obraz, FW, CRP, kalprotektin ve stolici).

V poslední době se klade větší důraz také na **slizniční hojení** hodnocené na základě endoskopického skóre, popř. histologického nálezu aktivity zánětu. Cílem terapie je dosáhnout **hluboké remise** onemocnění. V pediatrii však na rozdíl od dospělé gastroenterologie neprovádíme rutinní endoskopické kontroly slizničního nálezu a řídíme se zejména klinickými a laboratorními nálezy u pacienta. Endoskopie se provádí zejména v situacích, kdy jsou klinické údaje v rozporu s laboratorním nálezem nebo když je zvažována změna terapie.

V rámci klasifikace IBD je u dětí doporučeno používat tzv. **Pařížskou modifikaci Montrealské klasifikace** – tabulka 4 (Levine 2011).

Tabulka 2: Pediatrický index aktivity Crohnovy nemoci (PCDAI)

Anamnéza		Body
bolesti břicha	žádné	0
	mírné (krátce trvající, neruší denní aktivitu)	5
	těžké (déle trvající, noční, narušují denní aktivitu)	10
stolice za 24 h	0–1 tekuté stolice, bez krve	0
	do 2 kašovitých s příměsí krve nebo 2–5 tekutých	5
	výrazné krvácení, 6 a více stolic, noční průjem	10
denní aktivity, únava	bez limitace, cítí se dobře	0
	občasné potíže, podprůměrný pocit	5
	časté omezení denní aktivity, velmi špatný pocit	10
Laboratorní hodnoty		
hematokrit (%) 0–10 let	nad 32	0
	28–32	2,5
	pod 28	5
dívký 11–19 let	nad 33	0
	29–33	2,5
	pod 29	5
chlapci 11–14 let	nad 34	0
	30–34	2,5
	pod 30	5
chlapci 15–19 let	nad 36	0
	32–36	2,5
	pod 32	5
FW (mm/h)	pod 20	0
	20–50	2,5
	nad 50	5
albumin (g/l)	nad 34	0
	31–34	5
	pod 31	10
Fyzikální vyšetření		
tělesná hmotnost	přiměřený přírůstek hmotnosti	0
	neúmyslně stabilní hmotnost, ztráta hmotnosti 1–9 %	5
	ztráta hmotnosti víc než 9 %	10
růstová rychlost	větší než –1 SD	0
	–1 SD až –2 SD	5
	menší než –2 SD	10
břicho	žádná palpační bolestivost, bez hmatné patologické rezistence	0
	palpační bolestivost nebo hmatný infiltrát bez bolestivosti	5
	bolestivost, dobře hmatná rezistence	10
perianální postižení	žádné, asymptomatické výrůstky v okolí konečníku	0
	1–2 nebolestivé píštěle s malou sekrecí, žádná bolestivost	5
	aktivní píštěl se sekrecí, bolestivost nebo absces, drenáž	10
Extraintestinální projevy (horečka nad 38,5 °C po dobu tří dnů během týdne, artritida, uveitida, erythema nodosum, pyoderma gangraenosum):		
	žádné	0
	jeden	5
	více než jeden	10

Maximální skóre: 100 bodů. Orientační rozmezí aktivity onemocnění: remise: PCDAI < 10 bodů, mírná zánětlivá aktivita: PCDAI 10–30 bodů, střední až vysoká zánětlivá aktivita: PCDAI > 30 bodů

1.4 Odborná doporučení pro diagnostiku a terapii IBD u dětí

Pro diagnostiku a terapii IBD u dětí je k dispozici řada mezinárodních doporučení z pohledu EBM (evidence-based medicine, tedy medicíny založené na důkazech). V současné době jsou k dispozici **guidelines pro CD a UC** vydaná společností ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation). V rámci těchto doporučení je dětská problematika zmiňována jako jedna z dílčích kapitol (special situations) (Caprilli 2006, Van Assche 2010, Biancone 2008, Mahadevan 2011). Dále jsou dostupná doporučení Britské společnosti pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu (BSPGHAN) (Sandhu 2010, Wilson 2010). Mezinárodní skupina odborníků při ESPGHAN (Evropská společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu) nazývaná Porto Group pracuje v současnosti na modernizaci tzv. **Portských kritérií**, která shrnují základní principy správné diagnostiky IBD u dětí (IBD Working Group 2005, Levine A – v tisku). V roce 2011 se sešla expertní skupina při společnosti ESPGHAN a ECCO, která si dala za cíl zpracovat komplexně téma UC u dětí. Doporučení vytvořená touto skupinou byla publikována v letošním roce (Turner 2012). Pracovní skupina

pro dětskou gastroenterologii a výživu (PSDG) při České pediatrické společnosti ČLS JEP zpracovala v současné době podrobná doporučení pro diagnostiku a terapii IBD u dětí v ČR včetně biologické léčby (PSDG 2012). Podrobná doporučení pro biologickou terapii publikovala v letošním roce za účasti pediátrů také Pracovní skupina pro IBD při České gastroenterologické společnosti ČLS JEP (Bortlík 2012). Připravují se také nová doporučení

Tabulka 3: Pediatrický index aktivity ulcerózní kolitidy (PUCAI)

	Body
Bolest břicha	
žádná	0
může být ignorována	5
nemůže být ignorována	10
Krev ve stolici	
žádná	0
malé množství, v méně než 50 % stolic	10
malé množství ve většině stolic	20
velké množství (více než 50 % objemu stolice)	30
Konzistence většiny stolic	
formované	0
částečně formované	5
zcela neformované	10
Počet stolic za 24 hodin	
0–2	0
3–5	5
6–8	10
> 8	15
Noční stolice (jakákoliv epizoda vedoucí k probuzení)	
ne	0
ano	10
Denní aktivita	
bez omezení	0
občasné omezení aktivity	5
významné omezení aktivity	10
maximální skóre: 85 bodů orientační rozmezí aktivity onemocnění: <ul style="list-style-type: none"> • remise: PUCAI < 10 bodů • mírná zánětlivá aktivita: PUCAI 10–34 bodů • střední zánětlivá aktivita: PUCAI 35–64 bodů • vysoká zánětlivá aktivita: PUCAI > 65 bodů 	

Tabulka 4: Pařížská modifikace Montrealské klasifikace IBD u dětí

Věk při diagnóze			
A1a	0–9 let		
A1b	10–16 let		
A2	17–40 let		
A3	nad 40 let		
Místo postižení	modifikace s postižením horního GIT (L4)		
L1	terminální ileum	L1+L4	terminální ileum + horní GI
L2	kolon	L2+L4	kolon + horní GI
L3	ileokolon	L3+L4	ileokolon + horní GI
L4a	proximálně od Treitzova vazy		
L4b	distálně od Treitzova vazy		
Chování	modifikace s perianální postižením		
B1	nestríkturující, nepenetrující	B1p	B1 + perianální postižení
B2	stríkturující	B2p	B2 + perianální postižení
B3	penetrující	B3p	B3 + perianální postižení
B2B3	stríkturující + penetrující		
Růstová retardace			
G0	nikdy nebyla přítomna		
G1	byla přítomna		

ESPGHAN pro diagnostiku a léčbu CD u dětí, která by měla být publikována v roce 2013. Zvláštní pozornost je věnována akutní těžké UC, která může u dítěte probíhat fulminantně a vést během několika dnů ke kolektomii. Doporučení týkající se této specifické situace u dětských pacientů byla publikována v nedávné době (Turner 2011a,b, Turner 2010).

1.4.1 EBM jako základní prvek moderního přístupu k tvorbě doporučených postupů

Odborné pracovní skupiny při tvorbě mezinárodních doporučení vycházejí z principu tzv. medicíny založené na důkazech – základem každého doporučení je podrobné vyhledávání v odborných databázích (obvykle Medline, PubMed, Embase, CINAHL a Cochrane Controlled Trials Register), navíc je provedena i rešerše v seznámech literatury jednotlivých odborných publikací. Z těchto zdrojů jsou identifikovány vysoce hodnotné randomizované

kontrolované studie (RCT, randomised controlled trials), jejichž odborná hodnota je ještě zvýšena, pokud jsou dvojitě zaslepené (double blinded) – ani investigátor ani účastníci studie nevědí, ve které skupině pacientů (testovací či kontrolní) se nacházejí.

Dalšími vysoce hodnotnými zdroji jsou doporučení ostatních odborných společností, systematická review, popřípadě tzv. metaanalýzy, které statisticky hodnotí mnoho randomizovaných studií, zabývajících se společnou hypotézou. Ne vždy je možno metaanalyticky zhodnotit data týkající se daného klinického problému, neboť dostupné studie mohou být metodicky nekvalitní nebo vzájemně nekompatibilní, a tedy pro společné hodnocení nevhodné.

V pediatrii je navíc celá problematika ztížena tím, že výrobci léčiv provádějí většinu kontrolovaných studií na dospělých pacientech a jen zlomek dat pro doporučení je k dispozici z dětské populace. Tím je také ovlivněno hodnocení, které každé doporučení odborné společnosti obsahuje. Hodnotí se vždy síla důkazů a jejich relevantnost pro danou pediatrickou populaci. Navíc je v doporučeních udávána míra konsensu pracovní skupiny (tzn. kolik členů se vyslovilo pro a kolik proti konkrétnímu znění doporučení). Tato fakta je třeba znát při posuzování údajů z jednotlivých mezinárodních doporučení.

Fakt, že například pro dané doporučení není u dětí dostatek dat, neznamená, že by daná diagnostická či terapeutická metoda byla nevhodná, neúčinná nebo dokonce škodlivá. Pouze ji expertní skupina nemohla paušálně doporučit a je na zvážení každého ošetřujícího lékaře, zda metodu použije či nikoliv. Je třeba mít vždy na paměti, že každý z pacientů je individuum, které se v rámci dané diagnózy pohybuje na příslušné gaussovské křivce rozložení. Proto, v případě neúčinnosti doporučených terapeutických postupů, je zcela odůvodněné po zvážení všech rizik v zájmu pacienta přistoupit popřípadě i k méně ověřeným metodám, které jsou v doporučeních zmiňovány mnohdy okrajově, ale mohou být účinné. Většina pacientů však zareaguje příznivě na doporučenou běžnou terapii, pokud je dobrá compliance, správně zvolená kombinace léčiv a jejich dostatečné dávkování.

2 Diagnostika IBD u dětí na základě revidovaných Portských kritérií

2.1 Obecné principy diagnostiky

Mezi IBD u dětí řadíme kromě CD a UC také neklasifikovatelné zánětlivé střevní onemocnění (IBDU – typ kolonické formy IBD, jejíž charakter neumožňuje v době diagnózy přesné zařazení jako kolitida při CD nebo UC). Pro diagnózu IBD je nutná přítomnost chronického zánětu v GIT a vyloučení jiných příčin zánětu. Dříve bylo odlišení CD od UC a obou výše uvedených od infekční příčiny zánětu založeno zejména na klinických symptomech, endoskopickém a histologickém nálezu na sliznici a klasické enteroklyze (jejíž senzitivita pro odhalení zánětu v tenkém střevě je omezená) (IBD working group 2005). V poslední době je na základě analýzy velkých kohort pacientů známo více údajů o atypických formách všech tří výše uvedených forem IBD u dětí, které dříve často vedly k nesprávné diagnóze. Proto je nutné přesněji definovat všechny podtypy IBD u dětí. Významným pokrokem v tomto smyslu bylo zavedení tzv. Pařížské modifikace Montrealské klasifikace, která standardizovala řazení IBD u dětí do jednotlivých podtypů – viz tabulku 4 (Levine 2011). Pokroky v diagnostických zobrazovacích metodách, zavedení kapslové endoskopie (WCE, wireless capsule endoscopy) a sérologických markerů do běžné klinické praxe vedly ke zlepšení možností diagnostiky a určení jednotlivých podtypů IBD a také ke snížení celkové radiační zátěže u dětí. Zavedení těchto nových metod ovšem nejen zlepšilo možnosti detekce slizničních lézí, ale také zvýšilo míru nejistoty – zejména u dětí s predominantně kolitickou formou zánětu. V současnosti je tedy pro diagnostiku IBD u dětí nutná nejen dostatečná míra podezření na tento typ zánětu, ale také výběr vhodných diagnostických testů a zejména pak správná interpretace jejich výsledků.

2.2 Podrobná diagnostika a klasifikace IBD u dětí

Diagnóza IBD musí být založena na kombinaci anamnestických dat, fyzikálního a laboratorního vyšetření, ezofagogastroduodenoskopie (EGD) a ileokolonoskopie s odběrem vzorků na histologické vyšetření. Snahou je vždy zobrazit – pokud je to možné – terminální ileum. Zcela zásadní je vyloučení střevních infekcí. Zobrazení tenkého střeva by mělo být

Tabulka 5: Symptomy nespecifických střevních zánětů

	CD	UC
enteroragie	+/-	++
průjem	+/-	++
bolest břicha	++	+/-
břišní rezistence	++	(+)/-
porucha růstu	15–35 %	+/-
perianální onemocnění	++	(+)/-
postížení rekta	+/-	+++
postížení kolon	50–75 %	100 %
postížení ilea	+++	backwash*
postížení jícnu a žaludku	(+)/-	-
ulcerace v ústech	++	(+)/-
„skip lesions“	++	-
transmurální zánět	++	(+)/-
kryptové pseudoabscesy	(+)/-	++
granulomy	++	(+)/-
lineární ulcerace	(+)/-	++
aftoidní léze	++	(+)/-
striktury	++	(+)/-
fisury	++	-
píštěle	++	-
toxické megakolon	-	+
sklerozující cholangitida	(+)/-	+
erythema nodosum	+	(+)/-
pyoderma gangraenosum	(+)/-	+
trombózy	(+)/-	+
riziko malignizace	++	+++
pANCA	< 20 %	70 %
ASCA	55 %	5 %

 Upraveno dle: Nelson textbook of pediatrics, 17th ed. Philadelphia: Elsevier, 2004.

* backwash = sekundární podráždění terminálního ilea při pankolitidě

vždy provedeno u pacientů s CD, dále u pacientů s atypickými formami UC a u pacientů s IBDU. V případech zcela jednoznačné UC bez atypické prezentace se jednotlivá doporučení liší a ne vždy je zobrazení tenkého střeva vyžadováno. Je však třeba mít na paměti, že těchto pacientů je v pediatrii menšina, a proto se obvykle u dětských pacientů s IBD zobrazení tenkého střeva v praxi provádí.

Nejspolehlivějším **diagnostickým znakem UC** je kontinuální slizniční zánět kolon začínající v rektu, který nepřechází na tenké střevo. V biopsiích nejsou přítomny granulomy, naopak typická je nepravidelná architektura krypt a fokální nebo difúzní bazální plazmocytóza.

Velkou pozornost je třeba věnovat faktu, že u dětí se UC může prezentovat i tzv. atypickými fenotypy, jako je makroskopicky nepostižené rektum, izolované plazivé žaludeční vředy, normální architektura krypt, chybění známek chronicity v biopsiích, nebo tzv. cékální patch. Zcela specifická je situace u pacientů s tzv. těžkou akutní kolitidou (ASC, acute severe colitis). Tito pacienti mohou mít transmurální typ zánětu. Pokud je nalezena izolovaně jedna z atypických forem UC, neměla by tato skutečnost vést k překlasifikování onemocnění na CD.

Jako IBDU by měli být klasifikováni zejména pacienti s kolitidou a vysoce atypickými nálezy, které nelze jednoznačně zařadit jako CD nebo UC.

Podezření na IBD by mělo být vysloveno u pacientů s příslušnými klinickými symptomy (tabulka 5), které mohou být velmi rozdílné. Nejtypičtějším symptomem pro UC je krvavý průjem, zatímco u CD mohou být přítomny pouze nespecifické bolesti břicha, průjem, nevysvětlitelná anémie, horečka, úbytek na hmotnosti nebo růstová retardace. Klasická „triáda“ symptomů – bolest břicha, průjem, úbytek na hmotnosti – se objevuje pouze u menšiny (25 %) pacientů s CD (Sawczenko 2003). U většiny pacientů se symptomy různě kombinují.

Mimostřevní příznaky jsou popisovány u 6–23 % pacientů, často ještě v době před stanovením diagnózy, častěji také u dětí nad 6 let věku než u mladších (Timmer 2011, Jose 2009, Vernier-Massouille 2008). Mimostřevních příznaků je v literatuře popisováno velmi mnoho různých typů:

- s postižením kolon (i při CD) jsou častěji asociovány: artritida, kožní léze, uveitida, ústní afekce a hepatobiliární postižení;
- s aktivitou IBD koreluje periferní artritida, erythema nodosum (nejčastější z kožních afekcí), anémie a pyoderma gangraenosum;
- s aktivitou IBD nekoreluje primární sklerozující cholangitida, ankylozující spondylitida, sakroileitida a uveitida;
- periferní artritida při IBD je nedestruktivní, často asociovaná s kožními afekcemi;
- uveitida se vyskytuje cca v 5 %, je často asymptomatická, tranzientní;
- vzácná je glomerulonefritida, hyperkoagulační stav a centrální tromboembolická choroba.

2.2.1 Diagnostika CD

V tabulce 6 jsou uvedeny typické i nespecifické, ale časté symptomy CD. Mezi **typické známky** řadíme nesplyvající aftózní léze nebo lineární vředy primárně lokalizované do ilea nebo kolon, ačkoliv CD může postihnout jakoukoliv část GIT a zánětlivá ložiska mohou být splyvající až kontinuální. CD se může projevit nejprve pouze extraintestinálními příznaky. V takovém případě je třeba před definitivním stanovením diagnózy vyčkat na průkaz postižení GIT. Histologicky je pro CD typický chronický fokální zánět s přítomností granulomů nebo bez nich (tabulka 6).

Diagnostika může být obtížnější v případech, že jde o CD u dětí do 2 let věku, dále v případech izolovaného postižení kolon, kde v diferenciální diagnostice uvažujeme o UC nebo IBDU, nebo v případech, že jde o pacienta s vzácným fenotypem CD ($v < 5\%$ všech pacientů s CD) – např. orální, genitální nebo perianální forma CD bez postižení střevního lumina nebo nedeformující artritida. Tyto **vzácné formy CD** nejsou z důvodu zjednodušení uvedeny ani v Pařížské klasifikaci IBD.

Van Limbergen et al. popsali rozdíly ve fenotypu IBD v době diagnózy a během sledování u 416 skotských dětí a 1 296 dospělých (Van Limbergen 2008). Uvádí, že 5 % (14 z 273) dětí v době diagnózy CD nemělo žádné postižení střevního lumina, ale jen orální a perianální, izolovanou perianální nebo izolovanou orální CD. U 70 % se vyvinulo postižení střevního lumina během ≥ 4 let sledování.

- Pro pacienty s granulomatózními lézemi v ústech, ale bez průkazu CD jinde v GIT je vyhrazen termín **orofaciální granulomatóza** (OFG), zatímco u pacientů s intestinální formou CD a zároveň postižením ústní dutiny používáme termín **orální CD** (Rowland 2010). OFG u dětí je nejčastěji popisována v keltské populaci, je obvykle spojena s rychlým rozvojem luminální CD a léze v ústní dutině obvykle postupně mizí během rozvoje onemocnění (Van Limbergen 2008, Rowland 2010). OFG u dospělých není obvykle tak silným prediktorem rozvoje CD (Campbell 2011).

- Izolovaná **perianální forma** nemoci s granulomy v biopsii je velmi dobře známa a také obvykle vede k rychlému rozvoji luminální formy CD. Ve velké severoamerické kohortě pacientů mělo 10 % nově diagnostikovaných dětských pacientů s CD perianální píštěle a/nebo abscesy v době diagnózy (Keljo 2009).

- Jako **metastatická forma CD** bývá popisován genitální lymfedém s granulomy v kožní biopsii (Escher 2002). Tato forma se vyskytovala až u 1,5 % dětí obou pohlaví ve skotské studii, u kterých se později vyvinula luminální forma CD.

Obtížná je diferenciální diagnostika **izolované kolonické formy CD** a její odlišení od UC a IBDU. Existují některé typické znaky, které poukazují jednoznačně na diagnózu CD (tabulka 6). Mezi tyto znaky řadíme přítomnost „skip lesions“ – diskontinuální typ zánětu, perianální, orofaciální nebo genitální lokalizace onemocnění s výskytem granulomů

v biopsii, přítomnost dobře formovaných nekaseifikujících granulomů nesouvisejících s porušenými kryptami kdekoli v GIT, přítomnost makroskopických lézí v horní části GIT, zejména plazivé vředy a vzhled dlažebních kostek („cobblestoning“), strikturující postižení střeva (prokázané radiologicky nebo chirurgicky) – zesílení střevní stěny se zúžením lumina, nebo zánětlivé změny v ileu při normálním nálezu v céku.

Někteří autoři připouštějí, že průkaz **granulomu** v biopsii z jakékoliv části GIT bez přítomnosti makroskopických známek typických pro CD (tabulka 6) je postačující pro diagnózu CD v dané lokalizaci nebo pro překlasifikování UC nebo IBDU na CD. Granulomy jsou v době diagnózy častější u dětí než u dospělých s CD a mají tendenci k postupnému mizení v průběhu rozvoje onemocnění. Často zcela chybějí v chirurgických resekátech u pacientů, u nichž léčba postupně dospěla k chirurgickému řešení CD (Rubio 2007).

Tabulka 6: Makroskopické a mikroskopické známky luminální formy CD u dětí

Typické makroskopické známky CD	Typické mikroskopické známky CD
<ul style="list-style-type: none"> • aftózní vředy na sliznici • lineární nebo plazivé vředy • vzhled dlažebních kostek • striktura střeva • radiologické a chirurgické známky – zesílení střevní stěny a zúžení lumina • perianální CD – píštěle, abscesy, anální striktura, vředy v análním kanále • diskontinuální zánět – „skip lesions“ 	<ul style="list-style-type: none"> • nekaseifikující granulomy – nesmějí souviset s porušenými kryptami • klasické známky IBD – vředy/eroze na sliznici, změny architektiky krypt, metaplazie Panethových buněk v kolon, transmuralní zánětlivý infiltrát, submukózní fibróza
Nediagnostické makroskopické známky CD	Nediagnostické mikroskopické známky CD
<ul style="list-style-type: none"> • edém • erytém • křehkost • granularita • exsudát • setřelá cévní kresba • málo izolovaných aftózních vředů nebo ojedinělý vřed • perianální postižení – fisura ve středové čáře, malé strážné hrbolky („skin tags“) 	<ul style="list-style-type: none"> • granulom související s porušenou kryptou • mírný nespecifický zánětlivý infiltrát v lamina propria

2.2.2 Diagnostika UC

Diagnostika UC je primárně založena na průkazu typického fenotypu onemocnění – tj. kolonoskopicky a biopsicky potvrzený chronický typ zánětu v kolon a vyloučení jak CD, tak infekční kolitidy. Nejdůležitější a nejspolehlivější znak je kontinuální slizniční zánět kolon začínající v rektu, bez postižení tenkého střeva a bez průkazu granulomů v biopsiích

(Levine 2011, Bousvaros 2007, Stange 2008). Bohužel neexistují žádná makroskopická nebo mikroskopická kritéria, která by jednoznačně potvrdila diagnózu UC, a navíc existuje několik **atypických forem UC**, u nichž není diagnostika tak jednoznačná (Levine 2012) – tabulka 7.

Tabulka 7: Atypické formy ulcerózní kolitidy

Typ UC	Makroskopický nález	Mikroskopický nález
Typická	kontinuální zánět od rekta	architektonické změny, bazální lymfoplazmocytóza, nejintenzivnější zánět distálně, bez granulomů
Atypická		
1) Nepostížené rektum (rectal sparing)	absence zánětlivých změn v rektu nebo rektosigmatu	viz výše typickou UC, zejména v postiženém úseku proximálně od nepostíženého
2) Atypická histologická varianta	kontinuální zánět od rekta, může být také nepostížené rektum	biopsie mohou být bez známek chronicity nebo architektonických změn, ostatní známky viz výše; časté u malých dětí při krátkém trvání onemocnění
3) Cékalní patch	levostranný typ onemocnění od rekta se zánětlivou oblastí v céku a normálně vypadajícím úsekem sliznice mezi nimi	typický
4) Postižení horního GIT	eroze nebo malé vředy v žaludku, které nejsou plazivé ani lineární	difúzní nebo fokální gastritida, bez přítomnosti granulomů
5) Těžká akutní (fulminantní) kolitida	kontinuální zánět od rekta	může mít známky transmurálního šíření zánětu nebo hluboké vředy, ostatní známky jsou typické; lymfoidní agregáty chybějí, vředy jsou ve tvaru V

Mezi typické makroskopické známky UC řadíme slizniční erytém, granularitu, křehkost, hlenohnis a vředy (obvykle malé povrchové vředy) (Stange 2008). Zánět může končit kdekoli v kolon přechodovou zónou do zdravé tkáně, nebo může zahrnovat celé tlusté střevo (tzv. pankolitida). Pokud je přítomna pankolitida se zánětem zahrnujícím i oblast ileocékalní (bauhinské) chlopně, může být terminální ileum erytematózní nebo granulované (tzv. backwash ileitida). Ve všech ostatních případech by mělo být terminální ileum zcela normálního vzhledu. Chronický zánět je často na histologické úrovni doprovázen kryptitidou nebo kryptovými (pseudo)abscesy. Poničená architektonika krypt a fokální nebo difúzní bazální plazmocytóza jsou dobrými prediktory UC. Zejména bazální plazmocytóza se vyskytuje u cca 70 % dospělých pacientů s UC a < 5 % pacientů s infekční kolitidou (Geboes 2009). Typicky je intenzita zánětu nejvyšší distálně a postupně klesá proximálním směrem. Pokud je intenzita zánětu vyšší proximálně a klesá distálně, mělo

by to vést k přehodnocení diagnózy UC. Jedinou výjimkou je atypický fenotyp UC s nepostiženým rektum, tzv. rectal sparing (Glickman 2004).

2.2.2.1 Atypické formy UC

1) **Nepostižení rekta.** „Rectal sparing“ je nejlépe definovanou atypickou formou UC. Vyskytuje se u neléčených pacientů a v literatuře je udávána až u 5–30 % (Rajwal 2004, Markowitz 1993, Kim 1999, Bernstein 1995, Washington 2002). Největší studií, která se zabývá také tímto fenotypem, je **registr EUOKIDS** (evropský incidenční registr dětských a adolescentních pacientů s IBD), v němž byl „rectal sparing“ popsán u 5 % z 533 dětí s UC, které měly provedenou kompletní diagnostiku. Zároveň byl popsán reverzní vztah mezi věkem v době diagnózy UC a výskytem „rectal sparing“ (de Bie 2012a,b). Také Pařížská klasifikace připouští, že „rectal sparing“ může být v souladu s diagnózou UC za předpokladu, že rektum je nepostižené pouze makroskopicky, nikoliv mikroskopicky.

2) Další atypická forma UC se vyskytuje u pacientů, u nichž trvá onemocnění krátkou dobu. Jde o variantu charakterizovanou **ostrůvkovitým postižením v bioptických vzorcích** a chyběním typického postižení architektiky sliznice v histologickém nálezu. Tento fenotyp je v souladu s diagnózou UC zejména u dětí do 10 let věku. U malých dětí se v počátku rozvoje onemocnění může vyskytnout mikroskopicky ostrůvkovitě aktivní onemocnění a architektika krypt může být normální nebo jen minimálně porušená (Washington 2002, Robert 2004). V jedné ze studií byla architektika krypt normální u 34 % dětí ve srovnání s 10 % dospělých (Washington 2002). Další studie prokázala, že relativně malý výskyt architektonických změn a chronicita, která se objevuje u dětských pacientů s UC, jsou závislé na věku a objevují se zejména u dětí do 10 let věku (Robert 2004).

3) Třetí atypickou formou je levostranná kolitida se zánětlivou oblastí v céku (obvykle při ústí appendixu). To je popisováno jako tzv. **cékální patch**, který je naprosto v souladu s dg. UC v době diagnózy. „Cékální patch“ byl popsán u 2 % dětských pacientů s UC z registru EUOKIDS v době diagnózy (de Bie 2012a,b).

4) Jedna z nejvíce diskutabilních atypických forem je **postižení horního GIT**. Přítomnost žaludečních vředů byla po dlouhou dobu přisuzována CD, nikoliv UC, to však již bylo vyvráceno (Tobin 2001). Ulcerace a mikroskopické postižení žaludku byly dobře popsány u UC a mohou se vyskytnout u 4–8 % pacientů (Robert 2004). Neplazivé vředy nebo eroze byly nalezeny u 11 z 260 pacientů s UC v registru EUOKIDS (de Bie 2012a,b). Fokální gastritida nebo chronická gastritida v bioptických nálezech není specifická pro CD a neměla by být hlavním důvodem ke zpochybnění diagnózy UC (Xin 2004).

5) Krátký segment mírné nestrikurující makroskopické ileitidy bez granulomů (nazývaný „**backwash“ ileitida**) se vyskytuje u 6–20 % pacientů s pankolitidou a totéž bylo prokázáno u dětských pacientů (Goldstein 2006, Haskell 2005, Perisic 1988, Newman 1987). Nejtypičtějším histologickým obrazem backwash ileitidy jsou ostrůvky neutrofilní kryptitidy bez povrchových ulcerací, ale až u třetiny pacientů můžeme pozorovat malé

povrchové vřídky, mírný stupeň vilózní atrofie a lymfocytární infiltraci lamina propria (Perisic 1988, Newman 1987).

6) Jedna z nejobtížněji diagnostikovatelných forem IBD je **akutní těžká kolitida (ASC)** v době diagnózy. Pacienti, u nichž se rozvine tato těžká forma onemocnění, mohou mít některé známky typické pro CD, jako je transmuralní typ zánětu a hluboké vředy, v tomto případě však jde o změny způsobené tíží onemocnění, nikoliv jeho typem. Jsou některé histopatologické známky, které svědčí spíše pro dg. UC než CD, jako je tvar vředů (ve tvaru písmene V, s fisurami) nebo chybění lymfoidních agregátů (Stange 2008). Vždy je třeba tyto pacienty pečlivě diagnostikovat s využitím kombinace klinických, patologických, endoskopických a sérologických údajů. Přesto je v některých nejasných situacích diagnóza uzavírána jako IBDU, dokud se během delší doby onemocnění postupně nevyvine do některé typické formy IBD.

2.2.3 Diagnostika IBDU

Neklasifikovatelné zánětlivé střevní onemocnění (IBDU, IBD unclassified) je termín, který se používá u pacientů s onemocněním omezeným na kolon, ale se známkami, které nedovolují jednoznačně rozlišit, zda jde o UC, nebo CD (Matsui 2003), ani po dokončení všech diagnostických procedur. Není stanovena jednoznačná definice IBDU a vzhledem k tomu, že je omezena doba dlouhodobého sledování pacientů, je riziko, že finální diagnóza nebude ani při maximální snaze správně stanovena. Například ve studii dětských pacientů, u kterých byla provedena ileo-pouch-anální anastomóza (IPAA), bylo 17 ze 125 (14 %) pacientů s perioperační diagnózou UC překlasifikováno na CD po 5letém sledování (Alexander 2003). V tabulce 8 jsou uvedeny některé symptomy a jejich pravděpodobnost výskytu u UC.

Není žádné jasně dané pravidlo, které by určovalo, kolik symptomů by mělo být přítomno, aby se dala stanovit jednoznačná finální diagnóza. Zvláštní pozornost musí být věnována situaci, kdy stanovujeme diagnózu UC u dítěte s izolovanou kolitidou **pod 5 let věku**, a v tomto věku také častěji stanovujeme diagnózu IBDU než u adolescentů (Mamula 2005). **Růstová rychlost** pod 2 SD vzhledem k věku je u UC vzácná. Mezi 205 dětmi s UC ve věku 2–18 let bylo průměrné z-skóre výšky v době diagnózy $-0,1 \pm 1,1$ (tj. normální gaussovské rozložení) a pouze 8 dětí mělo z-skóre < 2 SD (4 %). Tyto údaje jsou v souladu s dalšími publikovanými daty u dětských pacientů s IBD (Sawczenko 2003). Také **nepřítomnost krve ve stolici** nevylučuje diagnózu UC, přestože tato situace není častá. Až 5–15 % dospělých i dětí s diagnózou UC může mít průjem bez příměsi krve (Sawczenko 2003, Melmed 2007, Langholz 1997), přítomnost nekrvavých průjmů v době diagnózy je však také u dospělých s UC silným prediktorem eventuální změny diagnózy na CD v průběhu dlouhodobého sledování (40 % nekrvavých průjmů u těch, u nichž došlo ke změně diagnózy, ve srovnání se 4 % v kontrolní skupině; $p < 0,001$) (Melmed 2007).

Tabulka 8: Diagnostické známky u dítěte s kolickým fenotypem IBD

Pravděpodobnost diagnózy UC	Nález
Třída 1 Není u UC – jde o CD	dobře patrný granulom kdekoli v GIT (nutno odlišit rupturu pseudokrypty)
	hluboká vinutá ulcerace, dlaždicový reliéf nebo striktura kdekoliv v tenkém střevě nebo horním GIT
	fistule (interní i perianální)
	jakékoli postižení ilea bez přítomnosti zánětu v céku (tedy nález neslučitelný s backwash ileitidou)
	ztluštění klíčky jejunu nebo ilea nebo jiná známka signifikantního zánětu tenkého střeva (závažnější než mírné roztroušené eroze), který není kompatibilní s backwash ileitidou
	makroskopicky a mikroskopicky normální úseky u neléčeného IBD (s výjimkou „rectal sparing“)
Třída 2 Vzácné u UC (< 5 %) – může být CD nebo IBDU	kombinovaný (histologický a makroskopický) „rectal sparing“
	makroskopický obraz skvrnitosti kolon
	signifikantní růstová retardace (výška < 2 SD) nevysvětlitelná jinak
	transmurální zánět při absenci těžké kolitidy
	fokální aktivní kolitida nebo fokální duodenitida při histologickém vyšetření z více než jednoho bioptického vzorku z makroskopicky postižené sliznice
	vřed v duodenu či jícnu bez jiného vysvětlení (<i>H. pylori</i> , NSAID apod.)
	mnohočetné aftózní ulcerace v žaludku bez jiného vysvětlení (<i>H. pylori</i> , NSAID)
	ileitida, kompatibilní s backwash ileitidou, v přítomnosti mírného zánětu v kolon ascendens
	pozitivní ASCA při negativitě pANCA
velké zánětlivé perianální strážné hrbolky (skin tags)	
Třída 3 Zřídka u UC (~5–10 %) – může být CD nebo IBDU	výrazná elevace CRP nebo FW při mírném onemocnění
	aftózní léze (vředy) v kolon nebo horním GIT
	výrazné zřasení (scalloping) žaludku či duodena, bez jiného vysvětlení (celiakie a <i>H. pylori</i>)
	fokální duodenitida
	protrahované horečky při mírném onemocnění

CD = Crohnova nemoc, UC = ulcerózní kolitida, GIT = gastrointestinální trakt, IBD = nespecifický střevní zánět, IBDU = neklasifikovatelné zánětlivé střevní onemocnění, SD = směrodatná odchylka, NSAID = nesteroidní antirevmatika, ASCA = protilátky proti *Saccharomyces cerevisiae*, pANCA = protilátky proti cytoplasmě neutrofilních granulocytů, CRP = C-reaktivní protein, FW = sedimentace

2.3 Význam sérologie v diagnostice IBD

Žádná kombinace sérologických markerů nemůže vyloučit diagnózu UC. Přítomnost pozitivita markerů typických pro CD (např. ASCA+/pANCA-) nemusí nezbytně vylučovat diagnózu UC, ale snižuje její pravděpodobnost (tabulka 9). Protilátky ASCA (protilátky proti *Saccharomyces cerevisiae*) jsou častěji nalézány u pacientů s CD (50–70 %) než u UC (10–15 %) a než u zdravých kontrol (< 5 %) (Ruemmele 1998, Hoffenberg 1999). Pozitivita těchto protilátek se u dětí zvyšuje s věkem (Markowitz 2009) a je asociována s těžším průběhem onemocnění u CD (Dubinsky 2006, Russell 2009). Pozitivita pANCA (protilátky proti cytoplazmě neutrofilních granulocytů) je častější u UC (60–70 %) než u CD (20–25 %) (Bartůňková 2002). Během prospektivního sledování pacientů s IBDU Joossens et al. popsali 26 pacientů, kteří byli ASCA+/pANCA- v době diagnózy, 8 z nich bylo později diagnostikováno jako CD a 2 pacienti jako UC. Opačný typ pozitivita byl v predikci pozdější diagnózy ještě méně využitelný. Mezi 20 pacienty, kteří měli profil ASCA-/pANCA+ v době diagnózy, byli 4 později diagnostikováni jako CD a 7 jako UC (Joossens 2002). Navíc je mezi pacienty s IBDU významné množství pacientů, kteří mají zcela negativní sérologii, což je zcela nevyužitelné v predikci pozdější diagnózy (Russell 2009).

Tabulka 9: Sérologické markery nespecifických střevních zánětů

	Dg.	Senzitivita (%)	Specifická (%)	PPV (%)	NPV (%)
ASCA+/pANCA-	CD	67	78	80	64
ASCA-/pANCA+	UC	78	67	64	80

CD = Crohnova nemoc, UC = ulcerózní kolitida, PPV = pozitivní prediktivní hodnota, NPV = negativní prediktivní hodnota, ASCA = protilátky proti *Saccharomyces cerevisiae*, pANCA = protilátky proti cytoplazmě neutrofilních granulocytů

Mezi **nové sérologické markery** se řadí protilátky proti sekvenci asociované s *Pseudomonas fluorescens* (anti-I2), protilátky proti proteinu C zevní membrány *Escherichia coli* (anti-OmpC), protilátky proti proteinu zevní membrány *Bacteroides caccae* (anti-OmpW) a protilátky proti flagellinu (anti-CBir1), jež mohou být detekovány i u dětí, které mají jinak zcela negativní sérologii (Markowitz 2009, Iltanen 2006, Davis 2007, Ashorn 2009). Je však třeba mít na paměti, že všechny tyto markery jsou nespecifické a mohou být detekovány i u pacientů s jiným onemocněním.

2.4 Endoskopické nálezy u dětí s IBD

Některé endoskopické známky CD byly uvedeny již výše (viz kap. 2.2.1; Yantiss 2006). Přestože aftózní vředy jsou typické pro CD, mohou se vzácně vyskytovat též u UC. Diskontinuální postižení (skip lesions) není typické pro UC, ale zvláště u malých dětí v době diagnózy (ale i v době léčby) se může často vyskytnout heterogenita mikroskopických nálezů (Kim 1999, Bernstein 1995). Histologicky normální sliznice mezi zánětlivě změ-

něnými úseky je však u UC velmi vzácná jak u dospělých pacientů, tak u dětí, s výjimkou levostranné kolitidy s cékálním patchem (Glickman 2004, Rajwal 2004, Markowitz 1993, Kim 1999).

Jak již bylo výše uvedeno, makroskopicky nepostižené rektum může být v souladu s diagnózou UC. U některých z těchto pacientů, kteří neměli ani **mikroskopické postižení rekta** (microscopic sparing), byla po několikaletém sledování diagnóza stanovena jako CD (Rajwal 2004) a mikroskopicky nepostižené rektum bylo prediktorem následné reklasifikace na CD.

Intenzita backwash ileitidy u UC koreluje s intenzitou zánětu v kolon (Haskell 2005, Perisic 1988), a tedy přítomnost těžkého ileálního postižení současně s nálezem mírné kolitidy významně zpochybňuje diagnózu UC (Haskell 2005). Také nález ileitidy a zároveň normálního nálezu v céku nebo přítomnost hlubokých vředů svědčí pro diagnózu CD (Newman 1987).

Nález několika drobných erozí v horním GIT nebo v tenkém střevě (při vyšetření kapslovou endoskopií) nezpochybňují diagnózu UC, neboť tyto léze mohou být často nalézány i u zdravých jedinců a také u diagnózy UC se připouští v menší míře postižení horního GIT a tenkého střeva.

Přítomnost fokální aktivní kolitidy v několika bioptických vzorcích ze zánětlivé oblasti (tj. izolovaný nález fokální infiltrace sliznice kolon neutrofilů) není v souladu se stanovenou diagnózou neléčené UC. Ve studii s 29 dětmi s tímto nálezem v době diagnózy se u 8 (28 %) z nich vyvinula CD a pouze u jednoho (3 %) se vyvinula UC (Xin 2003). Izolovaný nález fokální kolitidy v biopsii však byl pozorován u pacientů s nově diagnostikovanou UC s krátkou dobou trvání (Glickman 2004) a u těchto pacientů nedošlo v průběhu sledování ke změně diagnózy UC.

2.5 Praktický diagnostický postup u dětí s podezřením na IBD

V této kapitole jsou uvedeny praktické diagnostické postupy, které jsou doporučeny u dětí s podezřením na IBD k potvrzení diagnózy a dourčení typu IBD, lokalizace, rozsahu a závažnosti postižení a k rozpoznání komplikací (Bousvaros 2007). **Všechny tyto údaje je nutno znát v době diagnózy, aby mohl být stanoven optimální terapeutický postup.**

2.5.1 Vyloučení infekční (entero)kolitidy a jiných příčin chronického průjmu

U dětí s podezřením na IBD by měly být vyloučeny střevní infekce nejlépe ještě před provedením endoskopie. Mikrobiologická vyšetření by měla pokrýt všechny běžné bakteriální příčiny včetně *Clostridium difficile*. V endemických oblastech nebo u pacientů, kteří do takovéto oblasti cestovali, je třeba spektrum vyšetření rozšířit o infekční agens typická pro danou lokalitu včetně parazitů. Pátrání po bakteriálních původcích by mělo u všech dětí zahrnovat kultivaci stolice k vyloučení *Salmonelly*, *Shigelly*, *Yersinie*, *Campylobacte-*

ru a vyšetření na toxiny *Clostridium difficile*. Pátrání po virových původcích enteritidy obvykle není přínosné. Testy na *Giardii* jsou doporučovány u vysoce rizikové populace nebo v endemických oblastech. **Průkaz střevního patogenu nemusí vylučovat diagnózu IBD**, neboť první ataka IBD může následovat po střevní infekci nebo tato infekce může nasednout na již zánětlivě změněnou střevní sliznici.

Po vyloučení střevní infekce je třeba pomýšlet také na jiné příčiny chronického průjmového onemocnění u dítěte. Diferenciální diagnostika je v této oblasti velmi rozsáhlá a je třeba se řídit anamnestickými, klinickými a laboratorními známkami u pacienta. Kompletní diferenciální diagnostika je nad rámec tohoto rukopisu. V tabulce 10 jsou proto alespoň uvedena onemocnění, na která je třeba pomýšlet.

Tabulka 10: Nejčastější příčiny chronického průjmu

Kojenci	Starší děti	Adolescenti
postinfekční sekundární deficit laktázy	postinfekční sekundární deficit laktázy	dráždivý tračník
ABKM, alergie na sóju	dráždivý tračník	IBD
celiakie	celiakie	laktózová intolerance
cystická fibróza	laktózová intolerance	giardióza
AIDS	giardióza	abúzus laxativ (mentální anorexie)
primární imunodeficit	IBD	sekreční tumory
sekreční tumory	AIDS	střevní tumory
acrodermatitis enteropathica	získané imunodeficity	pohlavně přenosné choroby
lymfangiektázie	sekreční tumory	paradoxní průjem při zácpě
eozinofilní gastroenteritida	pseudoobstrukce	
syndrom krátkého střeva	syndrom Münchhausen (by proxy)	
autoimunitní enteropatie	paradoxní průjem při zácpě	
syndrom Münchhausen by proxy		

Upraveno dle: Nelson textbook of pediatrics, 17th ed. Philadelphia: Elsevier, 2004.

ABKM = alergie na bílkovinu kravského mléka, IBD = nespecifické střevní záněty, AIDS = syndrom získané imunodeficiency

2.5.2 Laboratorní testy

Vstupní krevní testy při diagnostice IBD by měly zahrnovat následující parametry: krevní obraz s diferenciálním rozpočtem (**KO + diff.**), **alespoň dva zánětlivé markery, ukazatele metabolismu železa, albumin, ALT, AST, GMT**. Normální hodnoty krevních testů nevylučují diagnózu IBD. Snížené hodnoty sérového albuminu mohou poukazovat na ztráty proteinů střevní sliznicí (protein-losing enteropathy), tudíž nízké hodnoty albuminu

jsou v tomto případě spíše ukazatelem aktivity a závažnosti zánětu, nikoliv nutričního stavu.

Vyšetření **sérologických markerů** IBD (např. ASCA, pANCA) není rutinně doporučováno, avšak může v případě pozitivního výsledku zvýšit výpovědní hodnotu testů vzhledem k IBD a napomoci k rozlišení podtypů IBD.

Fekální markery zánětu (např. kalprotektin nebo laktoferrin) mají vysokou senzitivitu pro detekci slizničního zánětu, ale nejsou specifické pro IBD. Normální hodnoty svědčí pro velmi nízkou pravděpodobnost přítomnosti aktivního zánětu v tenkém či tlustém střevě.

Fekální kalprotektin je senzitivnější v diagnostice nově zachycené CD než standardní známky zánětu, jako je CRP a sedimentace (FW). Zvýšené hodnoty fekálního kalprotektinu však mohou doprovázet také střevní záněty jiného původu (infekce apod.).

Data z amerického pediatrického registru IBD prokázala, že 54 % dětí s mírnou UC a 21 % dětí s mírnou CD mají normální hodnoty hemoglobinu, albuminu, CRP a FW v době diagnózy (Mack 2007). Jak FW, tak CRP lépe korelují se zánětlivou aktivitou u pacientů s CD ve srovnání s UC (Sidoroff 2010, Turner 2011, Tsampalieros 2011).

Mezi fekální markery zánětu patří kromě fekálního kalprotektinu a laktoferrinu také S100-A12 a lysozym. Data u dětí jsou dostupná zejména pro fekální kalprotektin a laktoferrin. Oba markery patří mezi vynikající ukazatele střevního zánětu a mají vysokou senzitivitu (Sidler 2008, Fagerberg 2007, Bunn 2001a,b). V prospektivní studii byl fekální kalprotektin v době diagnózy elevován u 95 % ze 60 neselektovaných dětských pacientů s CD, zatímco pouze 86 % pacientů mělo elevaci CRP a 83 % elevaci FW (Shaoul 2012). Kombinace jakýchkoliv dvou z výše uvedených tří ukazatelů má ještě vyšší výpovědní hodnotu (Khan 2002, Cabrera-Abreu 2004, Shaoul 2012, Turner 2011). Zvýšení koncentrací fekálního kalprotektinu však nerozlišuje mezi různými příčinami střevního zánětu (např. IBD vs infekce), typem IBD (CD vs UC) nebo lokalizací onemocnění (tenké vs tlusté střevo) a bylo popsáno také u zdravých kojenců a batolat (Kapel 2010). Koncentrace fekálního kalprotektinu v době diagnózy u dětských pacientů s IBD jsou lepším diagnostickým markerem než všechny krevní markery zánětu a jsou velmi užitečným ukazatelem při rozhodování, zda u dítěte s podezřením na IBD indikovat endoskopické vyšetření (Henderson 2012). V diagnostickém algoritmu jsou fekální markery obzvláště důležité u dětských pacientů, jejichž symptomy jsou nespecifické (např. bolest břicha nebo průjem bez příměsi krve) nebo mají nespecifické odchylky v krevních náběrech (např. mírná anémie, zvýšené CRP nebo FW), a pomohou v rozhodování, zda uskutečnit, nebo odložit endoskopické vyšetření. Také jsou dobře využitelné u pacientů s extraintestinálními projevy (např. artritidou) bez gastrointestinálních symptomů, u nichž elevace CRP nebo FW není přínosná v odhalení současně přítomného IBD. V takovémto případě by zvýšené fekální markery měly vést k indikaci endoskopického vyšetření. Ostatní testy ze stolice (např. test na okultní krvácení nebo fekální alfa₁-antitrypsin) nejsou doporučeny jako základní testy prováděné v době diagnózy IBD.

ALT, AST, GMT a IgG by měly být vyšetřeny při primodiagnostice IBD k vyloučení přidruženého postižení hepatobiliárního traktu (PSC nebo překryvný syndrom AIH/PSC) (Trivedi 2012), ačkoliv mohou být elevovány i z jiných příčin. Ostatní laboratorní testy, jako protilátky proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA k vyloučení celiakie (Husby 2012) nebo testy k vyloučení jiných imunodeficitů, by měly být provedeny jen při klinickém podezření na danou diagnózu, a nejsou tedy doporučeny jako rutinní testy v primodiagnostice všech dětských pacientů s podezřením na IBD.

2.5.3 Endoskopie

Endoskopie u dětských pacientů s IBD by měla být provedena zkušeným dětským gastroenterologem za vhodných podmínek pro dětské pacienty. Endoskopista provádějící vyšetření má mít dostatek zkušeností v diagnostice IBD u dětí všech věkových kategorií a orientovat se v problematice možných komplikací endoskopického výkonu.

Při primodiagnostice IBD u dětí má být vždy provedena totální kolonoskopie (optimálně s intubací terminálního ilea) a ezofagogastroduodenoskopie (EGD) po příslušné přípravě vhodné k věku pacienta, v celkové anestezii nebo hluboké analgosedaci s analgezií. Sedace má být poskytována dítěti ve vhodném prostředí personálem s dostatkem zkušeností s podáváním anestezie dětem. K dispozici je několik způsobů sedace. Nedávno publikovaná systematická přehledová stať prokázala, že sedace na bázi propofolu je nejefektivnější způsob, srovnatelný s celkovou anestézií (van Beek 2012).

Z každého vyšetřeného úseku GIT má být odebráno několik (2 nebo více) biopsií, i v případě, že nejsou patrné žádné makroskopické léze. Endoskopický nález má být dobře dokumentován. Diagnostický přínos horní endoskopie (EGD) s mnohočetnými biopsiemi v diagnostice CD u pacientů s jinak kompletním souborem diagnostických vyšetření (ileo-kolonoskopie a zobrazení tenkého střeva) je cca 7,5 % (1 ze 13 dětských pacientů s CD) (de Bie 2012a,b).

Kolonoskopie s intubací terminálního ilea (a odběrem biopsií) je nejdůležitější částí diagnostického postupu u dětských pacientů s podezřením na IBD. Rektosigmoidoskopie a nekompletní kolonoskopie nejsou považovány za dostatečné. Nemožnost vizualizovat terminální ileum může zhoršit diagnostickou výtěžnost vyšetření a uvádí se u cca 10 % pacientů, i v případě, že vyšetření provádí zkušený endoskopista z velkého dětského IBD centra. Diagnostický přínos ileoskopie s odběrem vzorků k histologickému vyšetření se u dospělých pacientů s kolonickou formou IBD udává 16,7–19 % (Kim 1999) a u dětských pacientů 13 % (de Bie 2012a,b).

Co se týče množství biopsických vzorků, doporučuje ECCO ve svém konsenzu k diagnostice a léčbě CD (van Assche 2010) a UC (Stange 2008), že pro spolehlivé stanovení diagnózy má být odebráno „několik“ biopsií z pěti různých úseků kolon (včetně rekta) a ilea. Za nezbytné minimum jsou považovány 2 vzorky z každého vyšetřeného úseku.

Předchozí Portska kritéria doporučila provedení EGD (s odběrem alespoň 2 biopsií z každého vyšetřeného segmentu) u všech dětí bez ohledu na to, zda jsou u nich přítomny symptomy z postižení horního GIT (Porto IBD Working Group 2005). V přehledu diagnostických procedur provedených u 1811 dětí s IBD (diagnostikovaných v letech 2004–2009) ze 44 center byly odebrány biopsie u 95 % pacientů. V této skupině mělo 35 % dětí s CD makroskopické abnormality v horním GIT, ale tyto abnormality byly specifické pro CD (eroze nebo afty, ulcerace, vzhled dlažebních kostek a striktury) pouze u 24 % pacientů (de Bie 2012a,b). Makroskopické abnormality v EGD byly zásadní pro diagnózu CD u 19 ze 428 pacientů (4,5 %), a izolované granulomy byly zastiženy při EGD u 13 ze 428 pacientů (3 %). Celkový diagnostický přínos EGD u této velmi dobře popsané prospektivně sledované skupiny pacientů byl stanoven na 7,5 % (1 ze 13 dětských pacientů s CD). V nedávno publikované přehledové stati byly izolované granulomy v EGD u dětských pacientů s CD popsány ve 2–21 % (Paerregaard 2009). Tento velký rozptyl v záchytu může být vysvětlen rozdíly v počtech odebraných biopsií, množství různých míst při odběru, kvalitě histologických vzorků a zkušenosti patologa a také ve výběru pacientů. EGD je obzvláště přínosná u pacientů s jinak nespecifickou pankolitidou (Lemberg 2005).

2.5.4 Zobrazení tenkého střeva

Zobrazení tenkého střeva by mělo být provedeno u všech dětských pacientů s CD, IBDU a atypickými formami UC. U dětí s jednoznačnou makroskopickou a histologickou diagnózou UC stanovenou na základě totální kolonoskopie a EGD s mnohočetným odběrem biopsií lze připustit nezobrazení tenkého střeva.

2.5.4.1 Ultrasonografie

Ultrasonografie (USG) je významnou diagnostickou metodou v předběžném hodnocení pacientů s podezřením na IBD (zejména vhodná k detekci terminální ileitidy) před provedením dalších invazivních testů a také vhodná pro dlouhodobé sledování. Měla by však být při primodiagnostice vždy doplněna senzitivnější zobrazovací metodou tenkého střeva. Použití perorálního anechogenního kontrastu (izoosmolární polyethylenglykol) zvyšuje senzitivitu vyšetření. Metoda je nazývána **SICUS (small intestine contrast US)**.

Výhodami abdominální USG jsou neinvazivnost, nízké finanční náklady a široká dostupnost. USG je vhodná zejména pro screening CD. Mezi nevýhody patří závislost výsledku na schopnostech a zkušenostech vyšetřujícího lékaře a nemožnost zobrazit celý GIT v plné délce. Zlepšení technického vybavení USG přístrojů, jako jsou vysokofrekvenční sondy (7–12 MHz), harmonické a panoramatické zobrazení kombinované s použitím orálních nebo intravenózních kontrastních látek, zvýšily využití USG v zobrazení střeva (Pallotta 2005). Některé studie prokázaly, že USG může velmi přesně odhalit, lokalizovat a charakterizovat zánětlivá ložiska ve střevní stěně včetně abnormalit v okolí střeva s dobrou negativní prediktivní hodnotou pro IBD, vyšší pro CD než pro UC (Fraquelli 2005). Zánětlivé

změny postiženého střeva mohou být rozděleny na změny ve střevě a extramurální změny (Haber 2000a,b, Haber 2002). Mezi extramurální změny patří také postižení mesenteria, u nějž dochází k ztluštění, hyperechogenitě a změnám tukové tkáně, a k zbytnění okolních mesenterických uzlin (Maconi 2008).

Mezi změny střevní stěny patří její ztluštění, změna echogenity (hypoechogenita nebo hyperechogenita), ztráta stratifikace, zvýšení barevného dopplerovského signálu značícího hyperémii a relativní snížení nebo chybění peristaltiky jako marker zvýšené rigidity. Podle různých autorů se liší hraniční šíře střevní stěny, která je považována za patologickou (od 1,5 do 3 mm v terminálním ileu a < 2 mm v kolon) (Haber 2000a,b). Porovnávací studie mezi střevní USG a ileokolonoskopií s histologií v detekci CD lézí v terminálním ileu prokázaly celkovou senzitivitu 74–88 % a specifickou 78–93 % (Bremner 2006). USG je senzitivnější v detekci změn na terminálním ileu než v detekci změn na proximální části tenkého střeva a v kolon. Naplnění tenkého střeva kontrastní látkou (SICUS) zvyšuje senzitivitu vyšetření a snižuje interobservační variabilitu nálezů. Role SICUS a kontrastní sonografie („contrast enhanced sonography“) neboli „microbubble ultrasonography“ u dětských pacientů dosud nebyla plně evaluována, ale zdá se, že v budoucnu půjde o velmi slibné techniky pro diagnostiku dětí s IBD.

2.5.4.2 Magnetická rezonance

MR je v současné době zobrazovací metodou volby u dětských pacientů s IBD v době diagnózy. Je schopna odhalit zánětlivé změny ve střevní stěně a komplikace základního onemocnění (píštěle, abscesy, striktury). **MR enterografii (MRE)** je dávana přednost před CT a běžnou fluoroskopickou enteroklózou z důvodu vysoké výpovědní hodnoty vyšetření a absence rentgenového záření. MRE může odhalit jak přítomnost zánětu tenkého střeva, tak rozsah postižení, ale není zaveden a validován žádný skórovací systém pro dětské pacienty. Zesílení stěny tenkého střeva je velmi senzitivním, ale nikoliv patognomonickým ani specifickým ukazatelem CD. **MR kolonografie** nemá dosud žádný diagnostický význam u dětských pacientů s IBD.

MR není příliš senzitivní pro detekci drobných lumenálních změn, které nejsou doprovázeny ztluštěním střevní stěny nebo signifikantním zvýšením intenzity signálu. Distenze klíček tenkého střeva se vizualizuje pomocí podání roztoků s neabsorbovatelnými složkami, jako je perorální podání polyethylenglykolu (MRE) nebo jeho podání nazojejunální sondou (**MR enteroklýza**) – dnes již méně využívané (Schreyer 2004). Existuje řada protokolů k vyšetření MRE s různým množstvím tekutiny podávané perorálně. Byl také publikován alternativní protokol využívající pouze celkové množství 150 ml tekutiny (50 ml laktulózy ve 100 ml vody). Tento protokol byl také prospektivně porovnáván s klasickou enteroklózou a nálezy při endoskopii s histologií (Giles 2012). Jsou sledovány různé parametry slizničního zánětu, nejčastěji ztluštění střevní stěny, zvýšení intenzity signálu, změny mesenterických cév (např. comb sign – „znamení hřebenu“ – mnohočetné vlnité

tubulární opacity na mesenterické straně ilea, které jsou vyrovnané jako zuby hřebenu), zvětšené lymfatické uzliny a infiltrace mesenteria tukem (Chalian 2011). Přítomnost ztluštění střešní stěny a zúžení střešního lumina mohou být známkou strikturující formy onemocnění, obzvláště pokud je přítomná prestrikturická dilatace. Průkaz striktury s tlustou hypointenzní střešní stěnou a nevýrazné zesílení signálu po podání kontrastu jsou známkami déletrvající fibrotické striktury, která je špatně ovlivnitelná medikamentózní terapií (Durno 2000, Siddiki 2009). Píštěle se zobrazují jako kanálky naplněné tekutinou s okolním zesílením signálu. MR může také zobrazit enteroenterální píštěle, které často tvoří složité komplexy mezi těsně přiléhajícími kličkami tenkého střeva. Zdá se, že MRE má spíše tendenci k mírné falešné pozitivitě ve vztahu k průkazu zánětlivých změn (Piekkala 2012). V současné době probíhá na základě mezinárodní spolupráce tvorba **MRE indexu** aktivity onemocnění a chronických změn na střevě, jako jsou fibrotické striktury a píštěle.

MR páneve je „zlatým standardem“ při posuzování pacientů s podezřením na perianální postižení při CD. Prokazuje rozsah a lokalizaci perianálních píštělí a abscesů a je cenným zdrojem informací pro rozhodování o eventuálním chirurgickém řešení a hodnocení možnosti medikamentózní terapie (Essary 2007).

2.5.4.3 Kapslová endoskopie

Kapslová endoskopie (WCE, wireless capsule endoscopy) je využitelná k odhalení slizničních lézí tenkého střeva u dětí s podezřením na CD, u kterých není možno stanovit diagnózu s využitím běžné endoskopie a konvenčních zobrazovacích metod nebo u kterých nelze provést vyšetření MRE z důvodu nízkého věku nebo z jiných důvodů (lokální nedostupnost vyšetření, jiné kontraindikace apod.). **Normální nález na WCE má vysokou negativní prediktivní hodnotu pro aktivní CD tenkého střeva.**

Ačkoli většina autorů považuje MRE za metodu volby při diagnostice CD tenkého střeva, některá centra používají v této indikaci rutinně WCE (po předchozím podání zkušební kapsle k vyloučení striktury) a tuto metodu považují za vhodnou v mnoha indikacích – např. u pacientů, u nichž jsou pouze mírné symptomy onemocnění, a lze tedy předpokládat pouze přítomnost diskrétních slizničních lézí (v takovém případě může být WCE senzitivnější než MRE), dále u dětí, které špatně tolerují podání většího objemu tekutin u MRE a polknutí kapsle je pro ně jednodušší. Indikace k WCE je také u pacientů ve velmi nízkém věku, kteří nespolupracují při vyšetření MRE. U těchto dětí je WCE dobrou alternativou, neboť by bylo jinak nutné je uvést do celkové anestezie, před níž nelze podávat perorálně tekutiny (což je nutnou podmínkou úspěšného provedení MRE).

Před každým vyšetřením WCE by mělo předcházet buď vyšetření jinou zobrazovací metodou, nebo podání zkušební kapsle, aby se minimalizovalo riziko retence kapsle. Výběr metody závisí na lokálních zvyklostech, dostupnosti metod a zkušenostech pracoviště.

Diagnóza CD by neměla být stanovena jen na základě vyšetření WCE vzhledem k vysokému počtu falešně pozitivních nálezů a neexistenci validovaných diagnostických

kritérií. Falešně pozitivní nálezy jsou popisovány u 10–21 % zdravých osob – zejména u těch, jež užívají nesteroidní antiflogistika (NSAID).

Kapslová endoskopie (WCE) je nejlepší alternativou k MR pro vyšetření tenkého střeva a detekuje primárně slizniční abnormality. Hlavní výhodou kapslové endoskopie je schopnost vizualizovat celé tenké střevo s minimálním dyskomfortem pro pacienta (Liao 2010). Hlavními omezeními jsou:

- nemožnost provedení terapeutické intervence;
- nemožnost kontroly pohybu kapsle;
- vysoké procento náhodných nespecifických nálezů;
- obtížná lokalizovatelnost nalezených lézí;
- možnost přehlédnutí ojedinělé léze.

Kontraindikací vyšetření je striktura střeva, předchozí chirurgický výkon v břišní dutině, vysoce závažná forma onemocnění se systémovými projevy a malnutricí a věk dítěte pod 1 rok (Cheifetz 2006, Fritscher-Ravens 2009). U dětí, které mají potíže se spolknutím kapsle, je možno ji dopravit do duodena endoskopicky pomocí speciálního nástavce (Cohen 2011a).

V centrech s omezenou dostupností MR může být WCE vhodnou alternativou k zobrazení tenkého střeva, která nevyužívá rentgenové záření. V nedávné metaanalýze dětských pacientů s IBD se pohyboval diagnostický přínos WCE v rozmezí 58–72 %, zatímco pro klasickou enteroklýzu byl jen 0–33 % a pro ileokolonoskopii 0–61 % (Cohen 2011b). V prospektivní pediatričké kontrolované studii přispěla WCE k diagnóze CD v 60 % z 20 případů, ve srovnání s 0 % při využití konvenčních zobrazovacích metod (Guilhon de Araujo Sant'Anna 2005). V prospektivním zaslepeném porovnání 4 vyšetřovacích metod (WCE, CT, ileokoloskopie a klasické enteroklýzy) u dospělých byla diagnostická senzitivita jednotlivých metod 83 %, 82 %, 74 % a 65 %, avšak specifická WCE (53 %) byla významně nižší než u ostatních typů vyšetření (Solem 2008). V nedávné prospektivní pediatričké studii byly léze typické pro CD prokázány pomocí WCE v 50 % ve skupině dětí s podezřením na CD, zatímco s využitím MR a ultrasonografie to bylo pouze 22 % (Di Nardo 2010). Nedávná prospektivní zaslepená studie u dospělých porovnávala MR, CT, ileokolonoskopii a WCE. WCE měla téměř 100% negativní prediktivní hodnotu, zatímco pozitivní prediktivní hodnota byla přibližně 75 % (Jensen 2011).

2.5.4.4 Balónová enteroskopie

Balónová enteroskopie je indikována v případech, kdy konvenční endoskopie a WCE ani s využitím ostatních dostupných zobrazovacích metod nedovoluje stanovit diagnózu CD u pacientů, u nichž přetrvává podezření na postižení tenkého střeva.

Balónová enteroskopie (zahrnující dvoubalónovou a jednobalónovou enteroskopii) se vyvinula během několika posledních let a postupně nahradila „push“ enteroskopii a chirurgicky asistovanou enteroskopii (Pasha 2008). Její role v primodiagnostice u dětí s pode-

zřením na CD je velmi omezená. Výhodou balónové enteroskopie ve srovnání s WCE je lepší vizualizace zánětlivých lézí a možnost odběru bioptických vzorků. Výtěžnost a bezpečnost **dvoubalónové** enteroskopie u dětí byla dosud popsána jen v několika sériích kazuistik (Lin 2010) a zkušenosti s **jednobalónovou** enteroskopií jsou ještě více omezené (Barth 2010). Nedávno byly publikovány dvě práce popisující použití jednobalónové enteroskopie u dětských pacientů s podezřením na CD. Ze 16 pacientů s podezřením na CD a nespecifickými nálezy při konvenční endoskopii přispěla enteroskopie s histologií ke stanovení diagnózy CD u 12 pacientů (zatímco WCE přispěla k diagnóze CD pouze u 3 osob) (Di Nardo 2012). Další série 20 dětských pacientů potvrdila možnost použití enteroskopie ke stanovení diagnózy CD tenkého střeva v nejasných případech (de Ridder 2012). **Spirální** enteroskopie je inovativní vyšetřovací technika k provedení hluboké enteroskopie, ale doposud nejsou dostupné žádné údaje pro její použití u dětí. Zevní průměr spirály přístroje (16 mm) činí v současné době tuto metodu prakticky nepoužitelnou pro dětské pacienty (Morgan 2010).

2.6 Zvláštní situace v diagnostice IBD u dětí

Terminologicky je podle Pařížské i Montrealské klasifikace považován za „**early onset IBD**“ (**IBD s časným začátkem**) každý nespecifický střevní zánět, který se projeví do 17 let věku. Při výskytu do 10 let věku hovoříme o „**very early onset IBD**“ (**IBD s velmi časným začátkem**) a při výskytu do 2 let o „**infantile IBD**“. U dětí, u kterých se projevy IBD objeví po orgánové transplantaci, hovoříme o „**de novo IBD**“.

Lékař posuzující pacienty mladší než 2 roky s podezřením na IBD by měl být velmi obezřetný vzhledem k možnostem výskytu jiné etiologie střevního zánětu v této skupině pacientů (Heyman 2005, Ruemmele 2006). U všech dětí do 2 let věku by měla být diferenciatně diagnosticky zvážena vždy i možnost **alergické kolitidy a primárního imunodeficitu**. Diferenciální diagnostika u malých dětí s příznaky IBD je rozsáhlá (tabulka 11) včetně mnoha možných oportunních infekcí, které mohou IBD napodobovat.

1) Alergická onemocnění. Alergická kolitida může napodobovat UC obzvláště u malých dětí, zatímco eozinofilní gastroenteritida může napodobovat CD s ulceracemi, diskontinuálním charakterem lézí a lokalizací od žaludku až po kolon (Sampson 2000). Navíc se potravinová alergie může vyskytnout i u dětí s UC nebo CD, kteří mají pravděpodobně vyšší riziko vzniku alergického onemocnění (Bernstein 2005). Negativní testy na specifické IgE proti potravinovým alergenům nevylučují alergickou kolitidu nebo eozinofilní onemocnění (Shek 2005), pozitivita testů svědčících pro senzibilizaci však ukazuje spíše pro toto onemocnění (Boyce 2010). **U malých dětí je v indikovaných případech možno před zavedením terapie IBD provést eliminačně-expoziční test s bílkovinou kravského mléka** a sledovat, zda se symptomy zlepší nebo vymizí. CD se může projevit i duodenální vilózní atrofií a naopak **celiakie** se může projevit duodenálními ulceracemi, které mohou připomínat CD (Schweiger 1998, Veres 2011).

Tabulka 11: Diferenciální diagnostika IBD u malých dětí

<p>Alergická a imunologická onemocnění napodobující IBD</p> <ul style="list-style-type: none"> • alergická proktitida nebo proktokolitida kojenců a malých dětí • eozinofilní onemocnění (gastroenterokolitida v různých kombinacích) u starších dětí • celiakie <p>Imunodeficity</p> <p>Kongenitální monogenní (poruchy vrozené a/nebo adaptivní imunity)</p> <ul style="list-style-type: none"> • deficit receptoru IL-10/IL-10R • Wiskottův-Aldrichův syndrom (WAS) • chronická granulomatózní nemoc (CGD), X-vázaná, autosomálně recesivní • X-vázaný lymfoproliferativní syndrom typu 2 (XIAP) • imunitní dysregulace, polyendokrinopatie, enteropatie, X-vázaná (IPEX) • agamaglobulinémie, X-vázaná • familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza • glykogenóza Ib • těžká kongenitální neutropenie, cyklická neutropenie • anhidrotická ektodermální dysplazie s imunodeficitem (EDA-ID) (NEMO) • Hoyeraalův-Hreidarssonův syndrom, X-vázaný • trichohepatoenterický syndrom (THES) • syndrom Heřmanského-Pudláků • deficit niacinu <p>Kongenitální polygenní</p> <ul style="list-style-type: none"> • běžná variabilní imunodeficience (CVID) • Behçetova nemoc <p>Získané, iatrogenní</p> <ul style="list-style-type: none"> • mnohočetná potravinová alergie s enteropatií indukovaná tacrolimem • abúzus NSAID • posttransplantační IBD (de novo IBD)
--

2) Primární imunodeficity. U pacientů s poruchou vrozené nebo adaptivní imunity jsou dobře popsány gastrointestinální manifestace onemocnění, jako je kolitida nebo Crohn's-like disease. Diagnostický problém vzniká v situaci, kdy je GIT symptomatologie prvním projevem primárního imunodeficitu. Mnoho takových pacientů bylo diagnostikováno a léčeno jako CD nebo UC předtím, než byla stanovena diagnóza primárního imunodeficitu (Freudenberg 2010). U těchto pacientů však často není medikamentózní léčba IBD (kortikosteroidy, imunomodulátory, protilátky proti TNF-alfa) účinná, dokonce může

být škodlivá či život ohrožující. Monogenetická onemocnění imunitního systému, která se projevují jako CD, mohou být často prokázána nebo vyloučena genetickým vyšetřením (Glocker 2009). Vysoká pravděpodobnost, že jde o primární imunodeficit, je zejména u dětí do 2 let věku s podezřením na IBD, nebo pokud jsou anamnesticky přítomny některé výstražné symptomy uvedené v tabulce 12. Diferenciální diagnostika primárních imunodeficitů je široká a musí být provedena ve spolupráci s imunologem.

Tabulka 12: Varovné příznaky svědčící pro primární imunodeficit

- Pozitivní rodinná anamnéza primárního imunodeficitu
- Konsangvinita rodičů
- Více než 2 členové rodiny s časným výskytem IBD (do 17 let věku – early onset IBD)
- Podezření na IBD u dítěte do 2 let věku (infantile IBD)
- Těžký průběh IBD nereagující na terapii, obzvláště s výskytem perianálního/rektovaginálního postižení / abscesu
- Rekurentní infekce u pacienta, který není léčen imunosupresivou (obzvláště respirační onemocnění a kožní abscesy)
- Neutropenie, trombocytopenie nebo abnormální koncentrace imunologických markerů (koncentrace Ig) u pacienta, který není léčen imunosupresivou
- Granulomy v biopsii u malých dětí nebo histologický nález svědčící pro CGD
- Dystrofie nehtů a abnormality vlasů (trichorhexis nodosa)
- Kožní abnormality (kongenitální ekzém, albino)

3) **De novo IBD.** Imunosupresivní léčba používaná u pacientů po orgánové transplantaci může vést ke vzniku tzv. *de novo* IBD. U dětí i u dospělých byly popsány případy post-transplantační IBD-like kolitidy (Wörns 2006, Dehghani 2009). Většina těchto případů je podobná UC. Pokud se projeví onemocnění IBD-like po transplantaci jater pro PSC, může to být považováno za reaktivaci preexistujícího onemocnění IBD. Avšak jsou popsány případy *de novo* IBD po jaterní transplantaci pro jiné typy jaterního onemocnění, což je přičítáno dysregulaci imunitního systému způsobené imunosupresivními léky nebo ztrátou tolerance k potravinovým antigenům nebo střevnímu mikrobiomu. Incidence IBD po transplantaci je minimálně 10krát vyšší než incidence IBD v běžné populaci a byl prokázán její vztah k použití tacrolimu a výskytu infekce EBV. Diagnostika a léčba *de novo* IBD je obdobná jako u klasického IBD, je však třeba dbát maximální opatrnosti a snažit se vyloučit možné oportunní infekce (Verdonk 2006, Haagsma 2003).

3 Terapie IBD u dětí

Pracovní skupina pro dětskou gastroenterologii a výživu České pediatrické společnosti ČLS JEP (PSDG) vydala doporučení pro diagnostiku a léčbu IBD u dětí (PSDG 2012). Doporučení jsou založena na nejnovějších poznatcích a dostupných vědeckých studiích a vycházejí také z mezinárodních doporučení – ECCO, ESPGHAN a BSPGHAN (Bernstein 2010, Dignass 2010, Mahadevan 2011, Sandhu 2010, Travis 2008, Wilson 2010). Je nad rámec tohoto textu podrobně podat veškeré informace, které jsou v doporučeních obsaženy. Proto je uveden jen souhrn jednotlivých terapeutických postupů u CD a UC. Detailní text doporučení (Doporučení PSDG pro diagnostiku a léčbu IBD u dětí) je volně dostupný na stránkách PSDG (www.gastroped.cz, v sekci Doporučené postupy) a měl by být komplementární k tomuto textu.

Léčba IBD u dětí má ve srovnání s IBD u dospělých pacientů svá specifika. Hlavními rozdíly jsou extenzivita a rizikový fenotyp IBD u dětí (často agresivní a extenzivní chování onemocnění) a riziko vzniku trvalé poruchy růstu (zejména u CD), pokud je terapie zahájena pozdě nebo vedena nevhodným způsobem. Z těchto důvodů je nutné včasné zahájení léčby, agresivní terapie, omezení kortikosteroidů na minimální možnou dobu, včasné zařazení imunosupresiv do léčebného schématu, kontinuální intenzivní léčba i v době remise a v neposlední řadě i využití biologické léčby (BL). Při léčbě anémie u pacientů s aktivním IBD je preferováno intravenózní podání železa (Gasche 2007).

Souhrn terapeutických postupů u CD a UC je uveden ve schématech 2 a 3.

3.1 Terapie CD

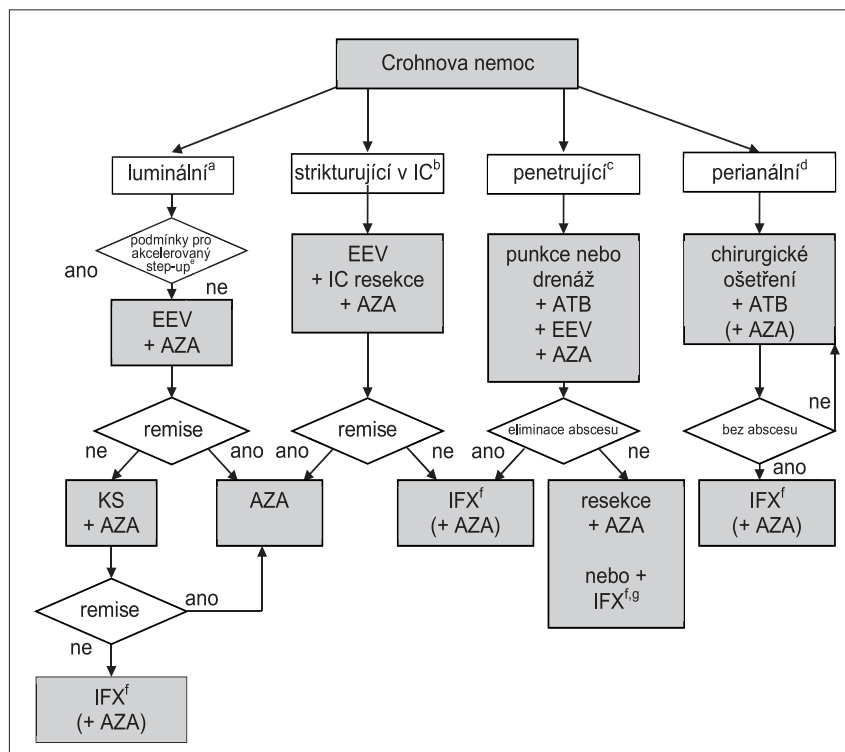
3.1.1 Indukce remise CD

K indukci remise CD u dětí lze užít exkluzivní enterální výživu (EEV), kortikosteroidy (KS), nebo biologickou léčbu (BL) (Peyrin-Biroulet 2011). Metodou volby při indukční léčbě všech forem CD u dětí je enterální výživa včetně léčby relapsů.

3.1.1.1 Enterální výživa

Enterální výživa (EV, EEV) je metodou volby při indukci CD u dětí. Na rozdíl od dospělých pacientů byla u dětí prokázána její účinnost, která je srovnatelná s KS při minimálních nežádoucích účincích (Critch 2012). EEV působí pozitivně nejen na zánětlivě změněnou střevní sliznici, ale také celkově podporuje zlepšení nutričního stavu pacienta s CD a obnovení lineárního růstu. EEV se podává perorálně (ve formě sippingu) nebo

Schéma 2: Algoritmus pro terapii Crohnovy nemoci u dětí



^a luminální formy včetně striktur bez klinických obtíží či dilatace klíček, intraabdominálních píštělí bez abscesu

^b strikturující forma s prestrikturickou dilatací a/nebo poruchou pasáže

^c penetrující forma s abscesem

^d perianální postižení s píštělemi a/nebo abscesy

^e podmínky pro akcelerovaný step-up: mnohočetné postižení tenkého střeva, velmi těžká porucha růstu, extraintestinální komplikace apod.

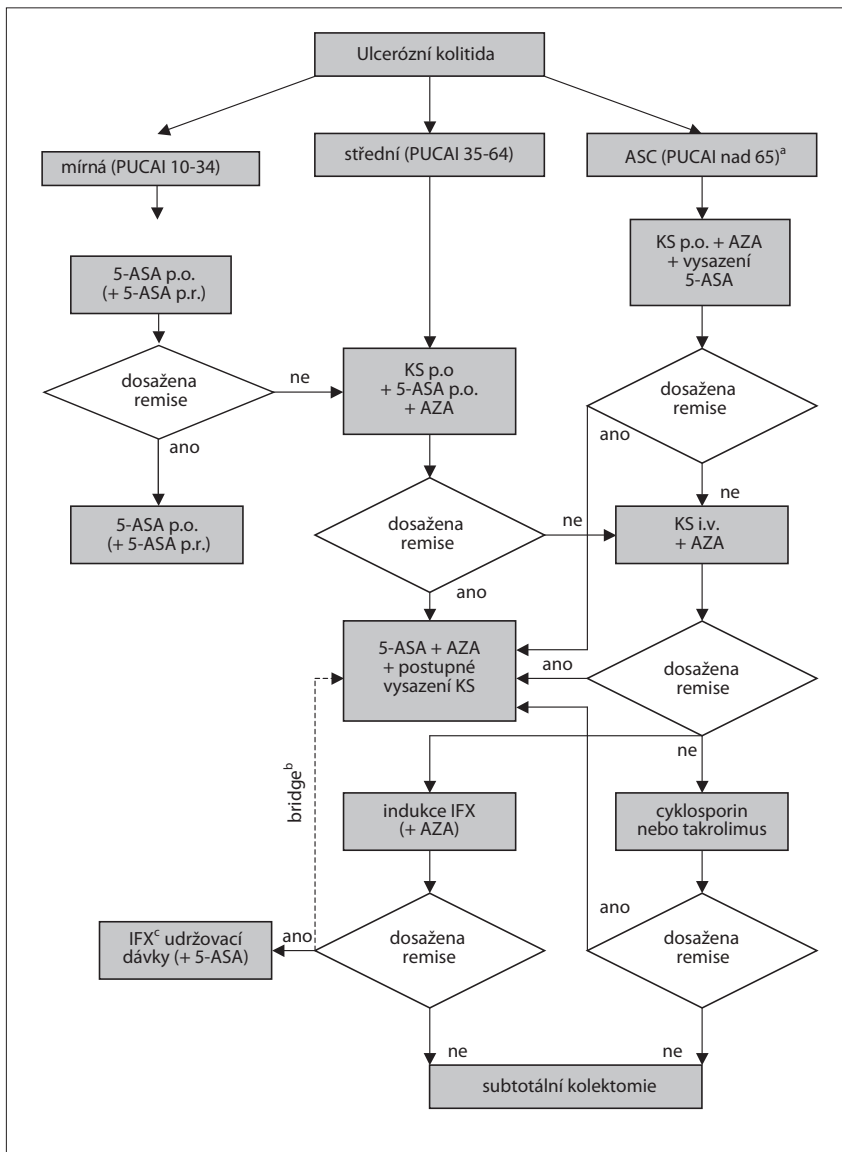
^f při selhání IFX je indikována terapie ADA

^g riziko recidivy penetrující formy CD je u mladých pacientů vysoké a IFX je pravděpodobně jediná terapie, která je schopna recidivě zabránit

IC = ileocékální, EEV = exkluzivní enterální výživa, KS = kortikosteroidy, AZA = azathioprin, IFX = infliximab, ADA = adalimumab

nazogastrickou (NG) sondou (u dětí, které p.o. podávání netolerují). Sondovou EEV lze podávat bolusově (stříkačkou do NG sondy) nebo kontinuálně (gravitačním enterálním setem nebo pumpou pro enterální výživu). Není rozdíl v účinnosti při použití polymerní, oligomerní nebo elementární EEV. Doporučená délka podávání EEV je 6–8 týdnů, avšak nejsou-li známky odpovědi po 2–3 týdnech, je třeba zvážit jiný druh terapie (tzn. KS nebo BL). Podává se 120 % kalorií vypočtených na ideální hmotnost pacienta k výšce pro umožnění růstu a hmotnostních přírůstků (Braegger 2010).

Schéma 2: Algoritmus pro terapii ulcerózní kolitidy u dětí



^a Těžká kolitida nebo ASC, ^b IFX lze v některých situacích užit jako „bridge“ terapii k AZA; ^c při selhání IFX je indikována terapie ADA; PUCAI = pediatrický index ulcerózní kolitidy, 5-ASA = aminosalicyláty, KS = kortikosteroidy, AZA = azathioprin, IFX = infliximab, ADA = adalimumab

3.1.1.2 Kortikosteroidy

Indukce systémovými kortikosteroidy (KS) u dětí s CD se používá při intoleranci či neúčinnosti EEV, pokud není nutné užít infliximab (IFX). Lékem volby je prednison. je možné podat i methylprednisolon p.o. Budesonid není u dětských pacientů s CD doporučován, neboť je na rozdíl od dospělých pacientů podstatně méně účinný. Pokud je těžký průběh onemocnění, mohou být podány intravenózní KS (methylprednisolon i.v., hydrocortison i.v.). Během kortikoterapie je nutné zajistit adekvátní příjem kalcia a vitamínu D, naopak hojně užívaná suprese žaludeční acidity inhibitory protonové pumpy (PPI) není paušálně doporučována.

3.1.1.3 Biologická léčba

Terapie anti-TNF je indikována u dětí se střední až vysokou aktivitou nemoci nereagující na konvenční imunosupresivní terapii. Podrobněji je biologická léčba (BL) popsána v kap. 3.4. U vybraných pacientů (s perianálním postižením, extraintestinálními projevy, významnou růstovou retardací, nepříznivou rodinnou anamnézou, vysokou aktivitou IBD nebo rozsáhlým postižením tenkého střeva v době stanovení diagnózy) by měla být zvážena tzv. akcelerovaná step-up (popř. top-down) terapie. Před zahájením anti-TNF léčby je nutné vyšetření pacienta k vyloučení latentní tuberkulózy (TBC), hepatitidy B (HBV) a střevní superinfekce. BL je kontraindikována v případě náhlé příhody břicha, intraabdominálních abscesů, sepse, neošetřených píštělí a předchozí těžké alergické reakce na daný preparát.

Indukční léčba **infliximabem** (IFX, Remicade) spočívá v aplikaci tří infúzí v intervalu 0., 2. a 6. týden, v dávce 5 mg/kg t.hm. V 10. týdnu se klinicky zhodnotí odpověď na indukční terapii a rozhodne se o udržovací léčbě. Iničiální dávka **adalimumabu** (ADA, Humira) je 100 mg/m² až do 160 mg, následována dávkou 50 mg/m² až do 80 mg za 2 týdny a poté 25 mg/m² až do 40 mg každý druhý týden. Rozhodnutí o udržovací terapii podle odpovědi na iničiální léčbu se provádí až za 6–12 týdnů od zahájení léčby.

3.1.1.4 Ostatní indukční léčba

U dospělých pacientů jsou v souvislosti s terapií IBD zmiňovány i některé další terapeutické modalitý (aminosalicyláty, antibiotika, probiotika), které se obecně u dětí nepovažují za vhodné k indukci remise CD, zejména pak v monoterapii. Úloha 5-ASA (mesalazinu), sulfasalazinu, antibiotik (ATB) a probiotik v indukci remise CD u dětí není jasná, neboť není dostatek relevantních pediatrických studií. V současné době nejsou **aminosalicyláty** považovány za klinicky účinnější než placebo, proto nejsou v monoterapii u dětí s CD doporučovány. Přípustnou variantou léčby jsou topicky působící formy 5-ASA, které mohou být použity jako doplňková terapie (v kombinaci s jinou indukční léčbou) u mírně až středně aktivní levostranné CD kolitidy. **ATB** jsou vhodná pouze pro řešení septických komplikací, příznaků způsobených bakteriálním přerůstáním nebo při postižení perinea a léčbě píštělí a abscesů. Nejsou důkazy o účinnosti **probiotik** k navození remise CD.

3.1.2 Udržovací léčba CD

Základním lékem pro udržovací léčbu CD u dětí je azathioprin (AZA). Vzhledem k tomu, že se u dětí dá ve většině případů očekávat komplikovaný průběh CD s vysokým rizikem relapsu, je obvykle terapie AZA zahajována zároveň s indukční léčbou. V případě, že terapie AZA selhává nebo není dobře tolerována, je možno použít methotrexát (MTX) nebo biologickou léčbu (Sandborn 1996). Ostatní terapeutické možnosti jsou používány výjimečně.

3.1.2.1 Azathioprin/6-mercaptopurin

Léčba azathioprinem (AZA) se zahajuje u pacientů s CD se středně těžkou a těžkou formou onemocnění, nebo pokud prodělali alespoň 1 relaps onemocnění, nebo dosáhli remise za použití KS (Khan 2011a). Dále je tato terapie indikována po chirurgické léčbě – resekci, není-li indikován IFX. AZA je podáván v dávce 2,0–2,5 mg/kg/den per os v jedné denní dávce, jeho metabolit 6-mercaptopurin (6-MP) je podáván v dávce 1,5 mg/kg/den per os. Dávku v průběhu léčby přizpůsobujeme zvyšující se tělesné hmotnosti pacienta. Před zahájením terapie je doporučeno doplnit chybějící očkování (pokud je to časově možné) a stanovit genotyp nebo aktivitu enzymu thiopurinmethyltransferázy (TPMT). U pacientů s rizikovým genotypem je třeba dávku AZA redukovat (popř. zcela vysadit). Po zahájení a během léčby je nutné monitorovat krevní obraz, jaterní testy a sérovou amylázu z důvodu možných nežádoucích účinků (útlum kostní dřeně, hepatopatie, pankreatitida). Terapii ukončujeme v případě, že po 6–9 měsících není dosaženo očekávaného efektu. V opačném případě pokračujeme v léčbě dlouhodobě (několik let).

3.1.2.2 Methotrexát

Indikací k zahájení terapie methotrexátem (MTX) je kortikodependentní chronicky aktivní CD v případě, že není účinná nebo není tolerována léčba AZA/6-MP. Při nasazení MTX ukončujeme terapii AZA/6-MP (Khan 2011a). Dávkování MTX je 15 mg/m² 1× týdně (p.o., s.c. nebo i.m.). Následující den po aplikaci MTX se podává kyselina listová v dávce 10 mg p.o. z důvodu snížení toxicity léčiva. Dávku v průběhu léčby přizpůsobujeme tělesnému povrchu pacienta. Před zahájením léčby MTX provádíme RTG plic, plicní funkce, KO + diff., jaterní testy, těhotenský test. V průběhu léčby je nutné kontrolovat KO + diff., jaterní testy a 1× ročně i RTG plic a plicní funkce. Při leukopenii, neutropenii, trombocytopenii nebo známkách hepatopatie se doporučuje redukce dávky nebo ukončení terapie. V případě dobrého efektu pokračujeme v léčbě dlouhodobě. MTX je kontraindikován v těhotenství.

3.1.2.3 Biologická léčba

K udržení remise CD u dětí je v současné době oficiálně schváleno použití IFX. K dlouhodobé udržovací terapii IFX přistupujeme pouze v případě pozitivní odpovědi na indukční terapii. Udržovací terapie spočívá v intravenózním podávání IFX v dávce 5 mg/kg v inter-

valu 8 týdnů. Pravidelná udržovací terapie v 4–8týdenních intervalech je upřednostňována před léčbou epizodickou z důvodu vyšší účinnosti. Při rozhodování o další léčbě v případě sekundární ztráty odpovědi může být přínosné stanovení koncentrací a protilátek proti IFX. V případě sekundární ztráty odpovědi je možno zkrátit interval na 6–4 týdnů a/nebo navýšit dávku na 10 mg/kg. Další možností je převedení na jiný anti-TNF preparát (ADA). Použití ADA zůstává zatím „off-label“, přestože jeho účinnost v terapii CD u dětí již byla prokázána.

Stále není zcela vyřešena otázka tzv. konkomitantní terapie – současného podávání imunosupresiva během biologické léčby (BL). Recentní studie dokládají přínos konkomitantní imunosupresivní terapie při léčbě IFX. Nejvíce byl v této souvislosti studován AZA. BL – pokud je efektivní – u dětí s CD nevysazujeme před ukončením růstu a puberty, a to z důvodu udržení optimálního růstu a vývoje. Ukončení terapie lze následně zvážit, pokud je pacient v dlouhodobé hluboké remisi. Podrobnější informace o biologické léčbě jsou uvedeny v kap. 3.4.

3.1.2.4 Ostatní udržovací léčba a refrakterní CD

U dětí není přípustná dlouhodobá **kortikoterapie** ani v malých dávkách, ani v intermitentním režimu. Při jakýchkoliv známkách kortikorezistence, popř. kortikodependence (rekurence symptomů při snižování dávek KS nebo do 3 měsíců po vysazení), je nutno vynaložit maximální úsilí k optimalizaci udržovací léčby tak, aby mohly být KS zcela vysazeny.

Aminosalicyláty nehrají v udržení remise u dětských pacientů s CD významnou roli. **Doplňková EV** může snížit riziko relapsu nemoci a může vést ke zlepšení růstu a nutričního stavu. Efekt dlouhodobé terapie **ATB** při udržení remise u CD je kontroverzní (Khan 2011b). Metronidazol stejně jako kombinaci metronidazolu s ciprofloxacinem lze použít v terapii perianální a fistulující formy CD. V současné době není dostatek dat dokladujících účinnost **probiotik**, **omega-3 mastných kyselin** (rybího oleje) ani **červů** (*Trichuris suis*) v udržení remise u dětských pacientů s CD.

Použití **dalších terapeutických modalit** (cyklosporin, tacrolimus, mykofenolát, thalidomid, sargramostim, natalizumab, certolizumab pegol, vedolizumab, aferéza granulocytů a autologní transplantace krvetvorných buněk) lze zvážit u pacientů nereagujících na žádnou jinou terapii (tzv. **refrakterní CD**). Vzhledem k potenciální toxicitě těchto imunosupresiv by jejich použití mělo být vyhrazeno pro případy, kdy selhala veškerá konvenční léčba a pacient není vhodným kandidátem chirurgické léčby. U pacientů s refrakterní CD je však nejprve vždy nutno vyloučit non-compliance k léčbě a vyčerpat všechny běžné dostupné terapeutické možnosti (imunosupresivní a biologická léčba).

3.2 Terapie UC

3.2.1 Indukce remise UC

Volba terapie pro indukci remise UC u dětí se řídí zejména **aktivitou onemocnění** (indexem PUCAI) – vzhledem k tomu, že většina dětí má v době diagnózy extenzivní

typ onemocnění (pankolitidu). Lékem první volby v indukci remise u pacientů s mírnou formou UC jsou **aminosalicyláty**, které se zároveň obvykle ponechávají jako udržovací terapie. U středně těžké UC se doporučují aminosalicyláty v kombinaci s **KS**. U těžké či fulminantní formy je možno zahájit terapii intravenózními KS, popř. **biologickou léčbou**, popř. některou z forem **záchranné léčby** (viz kap. 3.2.2.4) (Peyrin-Biroulet 2011).

3.2.1.1 Aminosalicyláty

P.o. podávání 5-ASA (mesalazin) je doporučováno jako lék první volby u mírné (v monoterapii) a středně těžké (v kombinaci s KS) UC u dětí. Aminosalicyláty (ASA) lze podávat také v klyzmatech. Tato lokální monoterapie 5-ASA může být použita u mírné až středně těžké proktitidy, která je však u dětí vzácná. Častěji je rektální aplikace kombinována s perorální. Tato kombinace je účinnější než pouze p.o. léčba, a má být proto použita u všech dětí, které ji tolerují. Kombinovaná léčba je doporučována u těžších kolitid. Rektální 5-ASA je účinnější než rektální KS, a má jí proto být dáována přednost.

3.2.1.2 Kortikosteroidy

Perorální KS jsou účinné v indukci remise středně těžké UC s celkovými symptomy a u vybraných pacientů se závažnou formou UC bez systémových projevů nebo u pacientů, u kterých se nepodařilo dosáhnout remise pomocí optimální terapie s 5-ASA. V případě těžkého průběhu musejí být KS podávány parenterálně. Lékem volby je prednison v doporučené dávce 1 mg/kg/den až do maximální dávky 40 mg jednou denně (výjimečně více).

KS nejsou vzhledem k nežádoucím účinkům vhodné k udržovací léčbě UC. Závislost na KS („steroid dependency“) je popisována u pacientů, kteří relabují po snížení dávky nebo do 3 měsíců po ukončení podávání KS, nebo tam, kde podávání KS nemohlo být ukončeno během 14–16 týdnů. Závislost na KS nemá být tolerována, má být zahájena imunomodulační léčba.

3.2.1.3 Biologická léčba a ostatní terapeutické možnosti

Terapie **IFX** by měla být zvážena u dětí s trvale zvýšenou aktivitou UC nebo u steroid-dependentní či steroid-refrakterní UC, u nichž nelze dosáhnout dlouhodobé remise s využitím 5-ASA a thiopurinů (Lawson 2006). Jestliže byla léčba **IFX** zahájena u dětí v akutním stavu, které dosud nedostávaly thiopuriny, může být **IFX** použit jako přemosťující (bridge) terapie k léčbě thiopuriny. V takových případech může být podávání **IFX** ukončeno po 4–8 měsících.

ADA by měl být zvážován u pacientů, kteří ztratili odpověď (nebo mají intoleranci) k **IFX**. Podrobnější informace o terapii **IFX** a **ADA** jsou uvedeny v kap. 3.4.

Z ostatních terapeutických možností je v indukční léčbě zvažováno použití **ATB** nebo probiotik. O účinnosti **ATB** nebo **probiotik** v indukční léčbě mírné a středně těžké UC u dětí však není dostatek důkazů. Použití probiotik může být zvažováno u dětí s mírnou

UC s intolerancí 5-ASA nebo jako doplňující léčba u dětí s mírnou reziduální aktivitou onemocnění i při standardní léčbě. Podání **kalcineurinových inhibitorů (CsA nebo tacrolimu)** je omezeno na refrakterní a fulminantní formu UC nereagující na léčbu i.v. KS.

3.2.2 Udržovací léčba UC

3.2.2.1 Aminosalicyláty

U mírnějších forem UC je doporučena jako první volba udržovací léčby perorální 5-ASA. Monoterapie lokální 5-ASA může být dostatečná u vybraných pacientů s mírnou až středně závažnou proktitidou.

Není známo, zda je výhodné **kombinovat terapii 5-ASA s thiopuriny nebo s BL** (Andrews 2009), ale obecně je tento postup doporučován vzhledem k výbornému bezpečnostnímu profilu 5-ASA a vysoké účinnosti u UC, včetně snížení rizika karcinomu. Je však třeba mít na paměti, že 5-ASA může částečně inhibovat aktivitu TPMT a tím zvyšovat koncentrace 6-TG a toxicitu azathioprinu. Kombinovaná léčba také může snížit compliance pacienta v důsledku podávání příliš velkého množství tablet během dne.

Akutní intolerance 5-ASA připomíná nové vzplanutí kolitidy. Vymizení symptomů po přerušení podávání 5-ASA a jejich objevení se po novém podání stanovuje diagnózu a vylučuje další použití 5-ASA u pacienta.

3.2.2.2 Imunosupresivní léčba (AZA, 6-MP, MTX)

Thiopuriny jsou doporučeny při intoleranci nebo neúčinnosti aminosalicylátů a při častých relapsech onemocnění (více než 2× ročně) i přes adekvátní udržovací léčbu aminosalicyláty (Gisbert 2009, Khan 2011a, Sandborn 1996, Timmer 2007). Také jsou doporučeny u kortikodependentní formy UC. U těžké formy UC je vhodné zahájit terapii thiopuriny současně s KS, protože riziko relapsu po vysazení KS je v tomto případě vysoké. U těžké a fulminantní ataky UC u AZA-naivních pacientů podáme AZA současně s CsA (tacrolimem), s cílem ukončit léčbu CsA do 4 měsíců od jejího začátku. Další indikací podání thiopurinů je UC s extraintestinálními projevy.

MTX je doporučen při selhání nebo intoleranci léčby thiopuriny.

3.2.2.3 Biologická a ostatní léčba

Terapie **IFX** by měla být zvažována u dětí s trvale zvýšenou aktivitou UC nebo u steroid-dependentní UC, u níž nelze dosáhnout dlouhodobé remise s využitím 5-ASA a thiopurinů. **ADA** by měl být zvažován u pacientů, kteří ztratili odpověď (nebo mají intoleranci) k IFX. Podrobnější informace o biologické léčbě jsou uvedeny v kap. 3.4.

Orální KS nejsou vhodné k udržení remise u dětských pacientů s UC. Kortikodependence by u dětí neměla být tolerována a měla by být důvodem k intenzifikaci léčby.

Není dostatek dat pro paušální doporučení podávat **antibiotika nebo probiotika** k udržení remise u dětských pacientů s UC (Khan 2011b, Naidoo 2011). Částečný efekt u dospě-

lých i dětských pacientů byl prokázán u probiotik VSL #3 a E. coli Nissle 1917. Probiotika mohou být zvažena u dětí s mírnou UC, které netolerují 5-ASA, nebo jako doplňková terapie u pacientů s mírnou reziduální aktivitou onemocnění navzdory standardní léčbě.

Omega-3 mastné kyseliny nejsou v udržení remise UC účinné. Terapii **aferézou** granulocytů/monocytů, **intravenózními imunoglobuliny** nebo **červy** nelze pro nedostatek dat doporučit. Podání **kalcineurinových inhibitorů** (CsA nebo tacrolimu) je omezeno na refrakterní a fulminantní formu UC nereagující na konvenční léčbu i.v. KS. Nelze je užít k léčbě udržovací.

3.2.2.4 Těžká akutní (fulminantní) kolitida a toxické megakolon

Těžká akutní kolitida (ASC, acute severe colitis) je definována jako PUCAI minimálně 65 bodů při potvrzené diagnóze UC (Turner 2011). Vždy je třeba provést vyšetření na *C. difficile*. Pokud je tato infekce prokázána, doporučuje se podávat p.o. vancomycin. U dětí se steroid-rezistentním průběhem je doporučeno provést sigmoideoskopii s biopsií na imunohistochemický průkaz **CMV**. Při pozitivitě má být zahájena léčba antivirotiky. Při ASC je nutné pravidelné monitorování pacienta (PUCAI, vitální funkce a laboratorní hodnoty).

Lékem první volby u ASC je **methyprednisolon i.v.** v dávce 1–1,5 mg/kg/den v 1–2 dávkách do max. denní dávky 60 mg. Podání ATB u ASC nelze paušálně doporučit, ale mělo by být zvaženo u infekčních komplikací a toxického megakolon (TM). Heparin není v indukci remise ASC efektivní. Profylaktické podávání heparinu se u dětí nedoporučuje.

Při přijetí dítěte s ASC je doporučeno **přerušit perorální i rektální terapii 5-ASA**. Doporučuje se pokračovat v běžné stravě. Není-li tolerována, lze zavést enterální, popřípadě i parenterální výživu. P.o. příjem musí být zastaven při předpokladu chirurgického výkonu a při TM. TM je u dětí definováno jako průměr colon transversum na RTG nad 56 mm (nad 40 mm u dětí do 10 let) a současné známky systémové odpovědi organismu. Při silné či zhoršující se bolesti břicha je nutno vyloučit střevní perforaci nebo TM. U většiny pacientů postačí při bolesti p.o. paracetamol nebo teplé obklady.

Hodnota PUCAI 3. a 5. den léčby rozhodne o zahájení terapie druhé volby. U pacientů, u nichž není účinná i.v. kortikoterapie (nebo ji netolerují), je doporučeno zahájit terapii **kalcineurinovými inhibitory** (u AZA-naivních osob) (Yamamoto 2011) **nebo IFX** a zvažít možnost chirurgického řešení. Při neúčinnosti se záměna za jiný druh záchranné terapie nedoporučuje. Obecně preferovaným chirurgickým postupem je subtotální kolektomie s ileostomií a následným vytvořením pouchu. U dětí se zvýšeným rizikem se doporučuje výkon ve třech dobách.

3.3 Chirurgická léčba IBD

3.3.1 Chirurgická léčba CD

Chirurgická léčba je indikována při selhání medikamentózní léčby nebo při vzniku komplikací: striktura střeva a ileózní stav, píštěl střeva s nitrobrášíním abscesem (nebo

více nitrobrříšními abscesy), enteroenterální, enterokutánní nebo enteroorgánová píštěl). V rámci diagnózy CD se používá mnoho operačních technik (drenáž, resekce, fistulotomie, strikturoplastika, proktokolektomie) podle lokalizace a typu zánětlivých změn (Patel 1997). Typickými situacemi jsou abscedující terminální ileitida, perianální postižení s píštělemi a abscesy, striktury jako důsledek aktivity zánětu nebo po předchozím chirurgickém výkonu.

Aktivní onemocnění tenkého střeva s **nitrobrříšním abscesem** by mělo být léčeno antibiotiky s perkutánní drenáží a v případě potřeby následnou plánovanou resekcí. Pokud není perkutánní drenáž možná, je vhodná drenáž chirurgická, popřípadě doplněná o resekční výkon. Při ileocékální resekci a segmentální resekci na tenkém střevě lze při dostatečných zkušenostech použít i laparoskopický přístup (Mattioli 2011).

Strikturoplastika je alternativou k resekci střeva při mnohočetném jejunoileálním onemocnění (včetně ileocékální recidivy). Pro krátké postresekční striktury (do 4 cm) je možno použít endoskopickou dilataci.

V případě nutnosti chirurgické léčby lokalizované kolické formy je nevhodnější provést jen resekci postižené části. Při rozsáhlém postižení tlustého střeva zůstává nejbezpečnějším řešením proktokolektomie.

Léčba jednoduché symptomatické **perianální píštěle** spočívá v kombinaci chirurgické léčby (fistulotomie) a antibiotické terapie (metronidazol a/nebo ciprofloxacín). Je-li přítomen absces, je v první řadě třeba provést drenáž. Pro léčbu komplexního perianálního onemocnění u dětí je doporučena kombinace léčby chirurgické a medikamentózní (IFX a ATB). Existují omezená data o účinnosti AZA a 6-MP k léčbě perianálních fistulí. Při úporných, rozsáhlých a nehojících se píštělích je namísto střevní vývod tlustého nebo tenkého střeva.

Předoperační užívání KS (≥ 20 mg prednisolonu denně) po dobu delší než 6 týdnů je spojeno s vyšším výskytem komplikací. KS by proto měly být před operací vysazeny. AZA může být bezpečně užíván před operací i během ní. Anti-TNF léčba v předoperačním období není riziková. Zda perioperační anti-TNF léčba zvyšuje riziko komplikací, zatím není jasné.

Terminální ileitida podobající se CD, která je nalezena během laparotomie pro akutní apendicitidu, by neměla být rutinně resekována, dokud nebude stanovena definitivní diagnóza.

3.3.2 Chirurgická léčba UC

Chirurgická léčba UC je indikována buď jako akutní výkon (v případě ASC), nebo jako plánovaný výkon při dlouhodobě aktivní UC nereagující nebo špatně reagující na medikamentózní terapii.

Urgentním výkonem při ASC je subtotální kolektomie s uzavřením rekta nebo jeho vyvedením v podobě mukózní píštěle.

Elektivní kolektomie je doporučena při těžké kolitidě refrakterní k medikamentózní léčbě. Před plánovanou operací by měla být opětovně potvrzena diagnóza UC včetně

ileokoloskopie. Současným standardním **plánovaným výkonem** v chirurgické léčbě UC je dvoudobá restorativní proktokolektomie s ileoanálním pouchem (IPAA) a pojistnou ileostomií. U vybraných pacientů lze použít restorativní proktokolektomii s IPAA bez pojistné ileostomie (Gray 2012). Proktokolektomie s trvalou ileostomií může být v případech selhání předchozích technik definitivním řešením.

Kolektomie s přímou anastomózou „endorectal pull-through“ bez pouchu stejně jako kolektomie s ileorektální anastomózou a pravidelnými endoskopickými kontrolami ponechaného rekta mohou mít své individuální indikace (Da Luz Moreira 2010).

Laparoskopický přístup je považován za možný a bezpečný (Fraser 2010).

Předoperační užívání KS (≥ 20 mg prednisolonu denně) po dobu delší než 6 týdnů je spojeno s vyšším výskytem komplikací. KS by proto měly být před operací vysazeny.

3.4 Biologická léčba IBD u dětí

Málo efektivní konzervativní léčba IBD společně s novými poznatky o etiopatogenezi těchto onemocnění vyvrcholila v 2. polovině 90. let snahou o zavedení nové terapie, která by cíleně ovlivnila některé klíčové patogenetické mechanismy. V popředí zájmu těchto postupů jsou v současnosti zejména látky působící na různých úrovních **proti faktoru nekrotizujícímu tumor alfa (TNF-alfa)**, který zaujímá významné postavení v patogenezi střevního zánětu, především CD.

Zavedení biologické léčby do terapeutického schématu dětských pacientů s IBD bylo velkým historickým průlomem v dětské gastroenterologii. V současnosti jsou v ČR k dispozici dva preparáty s anti-TNF účinkem – infliximab (Remicade) a jeho plně humanizovaná varianta adalimumab (Humira). U dětských pacientů s CD a těžkou UC byly zkoušeny i jiné biologické preparáty (Wilson 2010), o žádném z nich však v odborné literatuře není dostatek dat pro jejich běžné použití v klinické praxi.

Infliximab je rekombinantní chimerická protilátka (IgG) proti TNF-alfa, která se podává v infúzích v indukčním režimu 0–2–6 týdnů a následně à 8 týdnů. Úvodní dávka je 5 mg/kg. V případě nedostatečné odpovědi je možno dávku zvýšit, popřípadě zkrátit interval mezi infúzemi. Adalimumab je plně humanizovaná rekombinantní protilátka proti TNF-alfa, která se podává v subkutánních injekcích v indukčním režimu a následně v režimu à 2 týdny, při nedostatečné odpovědi lze interval mezi aplikacemi zkrátit na 1 týden.

Remicade i Humira jsou na trhu v ČR již dlouhodobě dostupné. Účinnost obou těchto léků byla prokázána randomizovanými kontrolovanými studiemi. Remicade je oficiálně povolen pro léčbu CD i UC u dětí od 6 let věku. Humira je podávána zatím off-label, avšak její užití je v klinické praxi dětských gastroenterologů v ČR i ve světě zcela běžné a je založeno na dostupných datech z klinických studií a zkušenostech odborníků z center biologické léčby po celém světě. Pro podávání BL dětem jsou stanovena přísná pravidla včetně krátkodobého i dlouhodobého monitorování, a proto **BL nespecifických střevních zánětů u dětí patří do rukou dětského gastroenterologa v centru biologické terapie**, kde

má personál dostatek zkušeností s indikačními kritérii a optimalizací léčebného schématu. BL má u dětských pacientů na základě dosud publikovaných dat dobrou účinnost i příznivý bezpečnostní profil.

3.4.1 Indikace biologické léčby

Indikace k použití **infiximabu u dětí s CD** zahrnují: neúčinnost či intoleranci ke konvenční terapii, perianální formu onemocnění, závažnou poruchu růstu a extraintestinální manifestace.

Zahájení **infiximabu u dětských pacientů s UC** je indikováno, pokud není klinická odpověď nebo dojde ke ztrátě odpovědi či intoleranci na indukční či udržovací konvenční terapii. Obvykle jde v klinické praxi o pacienty, u nichž se nedaří udržet dlouhodobou remisi při kombinované terapii azathioprinem a mesalazinem/sulfasalazinem, s nutností častého (nebo dlouhodobého) podávání kortikosteroidů a častými relapsy.

Infiximab může být použit i u **těžké akutní formy UC** u hospitalizovaných pacientů, u nichž je nutno co nejrychleji navodit remisi onemocnění. V takovém případě je vhodné ke kvantifikaci aktivity onemocnění použít index PUCAI v souladu s doporučeními pro akutní těžkou formu UC (Turner 2011a,b). U velmi těžkých forem onemocnění je v indikovaných případech používána tzv. **strategie top-down**, tedy použití biologické léčby jako první volby před nasazením klasického imunosupresiva. Dle současných názorů se v takovéto situaci připouští i „bridge“ terapie – viz níže.

Adalimumab se používá u pacientů, u nichž je terapie infiximabem neúčinná nebo kteří ji netolerují (infúzní reakce apod.).

Před nasazením BL je nutno provést vyšetření možných rizik, zejména **testy na TBC** – RTG snímek srdce a plic, Mantoux II, test IGRA (Quantiferon nebo T-SPOT) – a kardiologické vyšetření. Doporučována je sérologie herpetických virů (zejména EBV), infekčních hepatitid a eventuální **doočkování** proti varicelle u pacientů, kteří ji neprodělali, HPV a hepatitidě B, pokud to klinický stav pacienta dovoluje.

3.4.2 Monitorování terapie a optimalizace léčby

K monitorování účinnosti BL u dětí jsou kromě klinických známek aktivity onemocnění používány i laboratorní metody. Vedle běžně stanovených zánětlivých parametrů lze použít i **fekální kalprotektin** (metoda ELISA, možnost i testu bed-side) a v několika specializovaných laboratořích stanovit i **koncentrace a protilátky proti infiximabu a adalimumabu** (Afif 2010). Na základě klinických a laboratorních známek zánětu a koncentrace biologika a protilátek lze rozhodnout o navýšení dávky, zkrácení intervalu podávání léčiva nebo o záměně za jiné biologikum nebo ukončení BL. V úvahu při rozhodování o intenzifikaci léčby je třeba vzít i možnost **jiné diagnózy, která může zhoršení IBD imitovat** (syndrom dráždivého tračníku, dysmotilita, malabsorpce žlučových kyselin, infekce *C. difficile* nebo CMV infekce, intolerance mesalazinu apod.).

BL je nutno ukončit, pokud nedojde k odpovědi na indukční režim terapie (hodnoceno obvykle v 10. týdnu léčby), nebo dojde ke ztrátě klinické odpovědi i přes maximální snahu o optimalizaci dávkovacího schématu, dále pokud se objeví známky intolerance nebo závažné nežádoucí účinky. V takových případech je možno zvážit podání jiného preparátu BL.

Ukončení terapie lze zvážit i u pacientů, kteří jsou v dlouhodobé hluboké remisi onemocnění (na základě laboratorních a klinických známek včetně endoskopického a histologického nálezu), avšak k přesným doporučením nejsou v odborné literatuře dostatečná data. Obecně převažuje názor, že **u dětských pacientů má být BL dlouhodobá z důvodu udržení optimálního růstu a vývoje organismu**. Vzhledem k možným rizikům opoždění vývoje v důsledku relapsu IBD se doporučuje **o vysazení biologické léčby uvažovat až po ukončení růstu a puberty**.

3.4.3 Terapeutické režimy

1) Režim step-up. BL je používána nejčastěji v klasickém léčebném schématu (tzv. step-up), které je založeno na použití kortikosteroidů, enterální výživy (u CD) a mesalazinu (u UC) v první fázi onemocnění k navození remise, obvykle se současným zahájením podávání imunosupresiva (nejčastěji azathioprinu). Pokud tato léčba selhává nebo není tolerována, přistupuje se k zahájení BL.

2) Akcelerovaný step-up. V případech, kdy je nebezpečí z prodlení z důvodu závažné formy onemocnění (např. závažná retardace růstu či perianální forma onemocnění) a konvenční medikace užitá k navození remise není dostatečně účinná, lze v krátké době přejít k terapii biologiky. Tento postup se nazývá akcelerovaný step-up a v pediatrii je často vhodné k němu přistoupit pro specifika dětského věku – agresivní typ onemocnění refrakterního ke konvenční terapii, riziko z prodlení v období lineárního růstu a (peri)pubertálního vývoje.

3) Top-down. Režim top-down představuje terapeutickou modalitu používanou v obdobných indikacích jako akcelerovaný step-up. Ze stejných důvodů je také častěji používán v pediatrii, zejména u pacientů s perianální formou CD nebo u těžké akutní UC, u nichž hrozí riziko kolektomie při rychlé progresi zánětlivého postižení.

4) „Bridge“ terapie. Posledním z možných režimů podávání je tzv. bridge terapie, která se v pediatrii používá spíše ve výjimečných případech. Jednou z obecně uznávaných indikací je použití infliximabu v **indukci remise u těžké akutní ulcerózní kolitidy u pacienta, jenž dosud nebyl léčen imunosupresivní léčbou**. Zároveň s infliximabem je zahájena terapie azathioprinem a po nástupu jeho účinku a navození remise je možno terapii infliximabem ukončit. Toto „přemostění“ kritického období se nazývá bridge. V jiných indikacích je bridge terapie v pediatrii diskutabilní. Přerušení BL a její eventuelní pozdější znovuzahájení s sebou nese rizika zvýšené tvorby protilátek, navíc u pacientů v období lineárního růstu a pubertálního vývoje se nedoporučuje BL přerušovat či

ukončovat a riskovat tím relaps onemocnění. Proto je obvykle používán jeden ze tří výše uvedených postupů.

3.4.4 Kombinovaná terapie

Z dosud dostupných studií u dospělých pacientů – SONIC a SUCCESS – se zdá, že současné podávání azathioprinu může zvyšovat efektivitu biologické léčby u pacientů jak s CD, tak s UC, kteří dříve azathioprin nedostávali. Ve studii SONIC bylo zařazeno celkem 508 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou formou CD. V týdnu 26 mělo klinickou remisi bez nutnosti podávání kortikosteroidů 56,8 % pacientů ve skupině s kombinovanou medikací ve srovnání se 44,4 % pacientů léčených pouze infliximabem ($p = 0,02$) a 30 % pacientů léčených pouze azathioprinem ($p < 0,001$). Obdobné výsledky byly zjištěny i v týdnu 50. Výskyt vážných infekčních komplikací nebyl statisticky významně rozdílný mezi jednotlivými skupinami pacientů (Colombel 2010).

U dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou formou UC měl ve studii SUCCESS infliximab v kombinaci s azathioprinem větší účinnost (remise ve 40 %) než monoterapie azathioprinem (24 %) či infliximabem (22 %). Hodnocena byla indukce remise v 16 týdnech bez nutnosti podávání kortikosteroidů (Panaccione 2011).

U dětí nebyla žádná obdobná randomizovaná studie publikována. Názory na to, jak dlouho u dětí pokračovat v konkomitantní terapii, se různí, **obvykle se doporučuje podávat azathioprin současně s biologikem po dobu alespoň 6 měsíců** i u pacientů, u kterých nebyla konvenční imunosupresivní monoterapie efektivní. Vyšší opatrnost se doporučuje u adolescentních EBV-séronegativních chlapců z důvodu zvýšeného rizika výskytu hepatosplenického T-buněčného lymfomu (Mackey 2009).

3.4.5 Infliximab v léčbě CD u dětí

V České republice je použití infliximabu v léčbě CD oficiálně povoleno od 6 let věku, avšak v zahraničí i v ČR se biologická léčba používá i u mladších pacientů. Argumenty pro použití biologik u mladších věkových kategorií jsou založeny na publikovaných datech i zkušenostech z jednotlivých světových center BL.

Účinnost infliximabu v léčbě CD u dětí byla prokázána studií REACH publikovanou v roce 2007 (Hyams 2007). Šlo o multicentrickou randomizovanou otevřenou studii, která posuzovala účinnost a bezpečnost ve skupině 112 dětí se středně těžkou a těžkou formou onemocnění (PCDAI nad 30 bodů). V úvodu studie byl podáván infliximab v dávce 5 mg/kg v týdnech 0, 2 a 6. Pacienti, kteří odpověděli na léčbu v týdnu 10, pokračovali ve studii a byli randomizováni na skupinu, které byla podávána udržovací léčba à 8 týdnů (8T), a na skupinu, která dostávala infliximab à 12 týdnů (12T). Celková doba sledování byla 1 rok. Všichni pacienti měli zároveň také imunomodulační léčbu. V týdnech 10, 30 a 54 byla hodnocena klinická odpověď (pokles PCDAI alespoň o 15 a celkové PCDAI pod 30) a klinická remise (PCDAI pod 10). V případě zhoršení stavu bylo dovoleno zkrácení

intervalu (ve skupině 12T) nebo zvýšení dávky (na 10 mg/kg). V týdnu 10 odpovědělo na léčbu infliximabem 88,4 % pacientů a 58,9 % mělo klinickou remisi, což představuje vyšší účinnost infliximabu než ve studii ACCENT u dospělých (66,7 % a 39,1 %). V týdnu 54 to bylo 63,5 % a 55,8 % ve skupině 8T a 33,3 % a 23,5 % ve skupině 12T.

Na základě závěrů této studie lze tedy říci, že **infiximab je efektivním a bezpečným lékem pro indukci remise a udržení klinické odpovědi u dětských pacientů se středně těžkou a těžkou CD**. Bylo potvrzeno, že interval 8T je pro dětské pacienty s CD výhodnější. U dětí léčených infliximabem také došlo k významnému zlepšení z-skóre lineárního růstu.

Subanalýza studie REACH se soustředila na hodnocení účinnosti infliximabu v léčbě perianálních píštělí. Bylo sledováno 22 dětí a již po 6 týdnech léčby došlo k částečnému nebo úplnému zacelení píštěle u 72,7 % z nich (Crandall 2009).

V roce 2011 byla publikována data z dlouhodobého sledování pacientů ze studie REACH (Hyams 2011). Do dlouhodobého sledování, které trvalo 3 roky, vstoupilo celkem 60 dětí. O zařazení do studie rozhodoval ošetřující lékař v případě, že usoudil, že pro pacienta bude dlouhodobé podávání léku prospěšné. Přibližně 80 % pacientů mělo při dlouhodobém sledování jen mírnou aktivitu onemocnění nebo byli v dlouhodobé remisi. Lék byl obecně dobře tolerován a výskyt nežádoucích účinků byl nízký.

3.4.6 Infliximab v léčbě UC u dětí

Nedávno byly publikovány výsledky randomizované prospektivní studie, která hodnotí účinnost a bezpečnost infliximabu v indukci a udržení remise u dětí se středně těžkou až těžkou formou UC (Hyams 2012). Do studie byli zařazení pacienti ve věku 6–17 let s aktivní UC (Mayo skóre 6–12), kteří nereagovali na konvenční imunosupresivní léčbu nebo ji netolerovali. Infliximab byl zahájen v klasickém indukčním schématu – 5 mg/kg v týdnu 0, 2 a 6. Byla sledována klinická odpověď v týdnu 8 (pokles Mayo Score a vymizení krve ve stolici). Pacienti, kteří odpověděli pozitivně na terapii v týdnu 8, byli randomizováni na skupinu, která dostávala infliximab každých 8 týdnů v udržovací léčbě (8T), a na skupinu, u níž byl interval mezi dávkami 12 týdnů (12T). Celková doba sledování byla 54 týdnů. Remise byla definována jako pokles skóre PUCAI pod 10 bodů.

Klinická odpověď na infliximab byla po 8 týdnech pozorována u 73,3 % pacientů (44/60) (95% CI: 62,1–84,5 %). Z pacientů, kteří dostávali udržovací terapii à 8 týdnů, bylo v týdnu 54 v remisi 38,1 % (8/21), což je dvakrát více než ve skupině 12T (4/22, 18,2 %; $p = 0,146$). Vezme-li v úvahu i pacienty, kteří na indukci neodpověděli, je při udržovacím režimu à 8T celkové procento remise v 54. týdnu 28,6 %. Nežádoucí účinky léku a infúzní reakce byly pozorovány ve srovnatelném procentu ve skupině 8T i 12T. V průběhu studie nebyla pozorována žádná úmrtí, malignity, oportunní infekce, tuberkulóza či opožděná reakce přecitlivlosti.

Na základě závěrů této studie lze tedy říci, že **infiximab je efektivním a bezpečným lékem pro indukci remise a udržení klinické odpovědi u dětských pacientů s aktivní**

UC, u kterých není účinná konvenční imunosupresivní léčba. Po 1 roce podávání byla v remisi přibližně třetina pacientů. Jako optimální se zdá podávání infliximabu v udržovací režimu z 8 týdnů. Tyto výsledky prokazují, že infliximab má u dětí srovnatelnou účinnost jako u dospělých pacientů (Rutgeerts 2005).

Použití infliximabu v léčbě UC u dětí bylo také prezentováno ve formě sérií kazuistik (Wilson 2010). V kohortové multicentrické studii pořádané skupinou Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group Registry bylo zařazeno 332 dětí s UC, z nichž 16 % dostávalo infliximab. Z nich 38 % bylo v remisi bez nutnosti kortikoterapie po 12 měsících léčby (21 % po 24 měsících) (Hyams 2010). Většina pacientů (56 %) neměla v době zahájení infliximabu těžkou formu onemocnění, avšak všichni měli kortikorezistentní nebo kortikodependentní průběh choroby.

3.4.6.1 Infliximab u akutní těžké UC

V roce 2011 byl publikován **doporučený postup pro terapii dětí s akutní těžkou UC (ASC)** na základě konsensu odborníků z ECCO a Portske pracovní skupiny pro IBD při ESPGHAN (Turner 2011). Doporučený postup u dětí se steroid-refrakterní ASC zahrnuje zahájení terapie druhé volby (infliximab, tacrolimus nebo cyklosporin) či chirurgické řešení (kolektomie). O této terapii by mělo být uvažováno u dítěte s PUCAI nad 45 bodů v 3. dni hospitalizace a měla by být zahájena u dítěte s PUCAI nad 65 bodů v 5. dni hospitalizace. Pokud je skóre PUCAI mezi 35–60 body v 5. dni hospitalizace, lze pokračovat v kortikoterapii po dobu dalších 2–5 dnů.

V posledních letech je infliximab používán v indikaci ASC častěji a jeho krátkodobá účinnost je srovnatelná s cyklosporinem a tacrolimem (cca 75 %). Výhodou infliximabu je možnost jeho podávání po delší dobu; jeho dlouhodobá účinnost zůstává vysoká (64 %) (Turner 2011). Ve většině publikovaných studií byl infliximab podáván dlouhodobě v udržovacím režimu po zaléčení akutní ataky UC. Na základě publikovaných dat se zdá, že účinnost infliximabu je lepší u nově diagnostikované steroid-refrakterní těžké kolitidy než u steroid-dependentní kolitidy (Russell 2004). Dle současných názorů se u pacientů s těžkou akutní UC, kteří dosud nedostávali konvenční imunosupresivum, připouští i „bridge“ terapie (viz výše).

3.4.7 Adalimumab v léčbě CD u dětí

Adalimumab byl již dříve potvrzen jako efektivní v léčbě středně těžké a těžké CD u dospělých – studie CHARM (Colombel 2007) a ADHERE (Kamm 2011).

U dětí s CD byla publikována randomizovaná prospektivní studie (Hyams 2012), která porovnávala efekt dvou rozdílných dávkovacích režimů u dětských pacientů ve věku 6–17 let se středně těžkou a těžkou CD. Šlo o multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii. Pacienti měli při vstupu do studie aktivní onemocnění i přes současnou imunosupresivní (60 %) (popřípadě i kortikosteroidní – 40 %) léčbu. Zařazení mohli

být i pacienti, kteří dříve ztratili odpověď nebo netolerovali léčbu infliximabem (více než 40 % pacientů ve studii). Po čtyřtýdenní indukci v dávce 160/80 mg s.c. (u pacientů nad 40 kg) nebo 80/40 mg s.c. (u pacientů pod 40 kg) byli pacienti randomizováni na vyšší udržovací režim (40 mg, resp. 20 mg, à 2 týdny – dle hmotnosti) a nižší udržovací režim (20 mg, resp. 10 mg, à 2 týdny – dle hmotnosti). Pacienti byli hodnoceni v týdnu 26 a 52. V případě zvýšené aktivity onemocnění byla povolena optimalizace léčby (zvýšení dávky, zkrácení intervalu). Do studie vstoupilo 192 pacientů. U 82 % pacientů ve skupině s vyšším dávkovacím režimem a u 60 % ve skupině s nižším dávkováním byla pozorována klinická odpověď na léčbu v týdnu 4. Studii dokončilo 124 pacientů. V týdnu 26 dosáhlo klinické remise 39 % pacientů ve skupině s vyšším dávkovacím režimem a 28 % ve skupině s nižším dávkováním. **Remise byla vyšší u pacientů, kteří nebyli dříve léčeni infliximabem** (57 % a 35 %). V týdnu 52 dosáhlo klinické remise 33 % pacientů ve skupině s vyšším dávkovacím režimem a 23 % ve skupině s nižším dávkováním. U pacientů, kteří nebyli dříve léčeni infliximabem, bylo remise dosaženo ve 45 % a 28 %. V průběhu studie nebyly pozorovány žádné případy srdečního selhání, demyelinizace, lupus-like syndromu, TBC nebo úmrtí. Z důvodu nežádoucích účinků byla studie ukončena u 12,6 % pacientů ve skupině s nižším dávkováním a u 16,1 % pacientů s vyšším dávkovacím schématem.

O efektivitě použití adalimumabu u dětských pacientů s IBD svědčí i retrospektivní studie. V přehledu BSPGHAN byla remise pozorována u 61 % z celkového počtu 72 dětských pacientů léčených adalimumabem (Russell 2011). V retrospektivní pediatrické studii RESEAT bylo hodnoceno 115 pacientů s CD léčených adalimumabem, z nichž 95 % dříve dostávalo infliximab a 64 % mělo konkomitantní imunosupresivní léčbu. Klinická odpověď ve 3, 6 a 12 měsících byla 65, 71 a 70 %. Během léčby se neobjevily žádné malignity, závažné infekce či úmrtí (Rosh 2009).

Post hoc analýza studií CHARM a ADHERE prokázala u dospělých pacientů také **účinnost adalimumabu v léčbě perianální fistulující formy CD** (Colombel 2009).

3.4.8 Adalimumab v léčbě UC u dětí

U dospělých pacientů s UC byla publikována jedna randomizovaná kontrolovaná studie s adalimumabem, která měla obdobný design jako studie ACT-1 a ACT-2 (Reinisch 2011). Do studie byli zařazeni pacienti se středně těžkou a těžkou UC s nedostatečnou odpovědí na terapii kortikosteroidy a/nebo imunosupresivem. Žádný z pacientů nedostal v minulosti BL. Klinická remise byla dosažena v 18,5 % v týdnu 8 u pacientů léčených dávkou 160 mg subkutánně v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2 a 40 mg v týdnech 4 a 6. Ve skupině s placebem byla remise pozorována u 9,2 % pacientů ($p = 0,031$). U pacientů, kteří dostávali indukční režim 80–40–40 mg s.c., byla remise pozorována v 10 % a výsledky nebyly statisticky signifikantně odlišné od skupiny s placebem. Při dlouhodobém sledování byl adalimumab bezpečný a efektivní v udržení remise u dospělých pacientů s UC do

týdne 52 (Sandborn 2012). Výsledky byly obdobné i u pacientů (40 %), kteří byli v minulosti léčeni infliximabem.

U dětí s UC nebyla dosud žádná randomizovaná kontrolovaná studie s adalimumabem publikována. Použití adalimumabu u dětí s UC bylo publikováno ve formě sérií kazuistik (Russell 2011).

3.4.9 Bezpečnost podávání biologické léčby

Dostupná data z klinických studií neudávají významné množství závažných bezpečnostních rizik při použití BL u IBD. Popisovány jsou infúzní a alergické reakce a u dospělých pacientů také infekce včetně TBC, tumory, lymfomy a demyelinizace. U dospívajících jedinců byly vzácně popsány případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (Mackey 2009). Na základě zprávy amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) bylo do konce roku 2010 hlášeno celkem 43 případů, z nich 40 u pacientů s IBD. Dvacet z nich dostávalo infliximab, 2 adalimumab a 5 oba preparáty. Ve zvýšeném riziku jsou zejména adolescentní chlápci, kteří jsou EBV-séronegativní a dostávají kombinovanou imunosupresivní a biologickou léčbu. Recentní publikace uvádí přehled možných infekčních komplikací a možností jejich prevence u dětských pacientů s IBD (Veereman-Wauters 2012, De Greef 2012, Rahier 2009). **Terapie dětských pacientů s IBD musí být přísně individualizovaná, rodiče i pacienti mají být před zahájením léčby řádně poučeni o možných rizicích terapie a mají podepsat informovaný souhlas.**

Literatura

1. Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 105 (5): 1133–1139, 2010.
2. Alexander F, Sarigol S, DiFiore J, et al. Fate of the pouch in 151 pediatric patients after ileal pouch anal anastomosis. *J Pediatr Surg* 38: 78–82, 2003.
3. Andrews JM, Travis SPL, Gibson PR, Gasche C. Systematic review: does concurrent therapy with 5-ASA and immunomodulators in inflammatory bowel disease improve outcomes? *Aliment Pharmacol Ther* 29 (5): 459–469, 2009.
4. Ashorn S, Honkanen T, Kolho KL, et al. Fecal calprotectin levels and serological responses to microbial antigens among children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 15: 199–205, 2009.
5. Barth BA, Channabasappa N. Single-balloon enteroscopy in children: initial experience at a pediatric center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51 (5): 680–684, 2010.
6. Bartůňková J, Kolářová I, Šedivá A, Hölzelová E. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies, and specific IgE to food allergens in children with inflammatory bowel diseases. *Clin Immunol* 102: 162–168, 2002.

7. Begue B, Verdier J, Rieux-Laucat F, et al. Defective IL10 signaling defining a subgroup of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 106: 1544–1555, 2011.
8. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflammatory bowel diseases* 16 (1): 112–124, 2010.
9. Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, Weinstein WM. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 42: 232–237, 1995.
10. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 129 (3): 827–836, 2005.
11. Biancone L, Michetti, P, Travis, S, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2: 63–92, 2008.
12. Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P, et al. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: 2. vydání. *Gastroent Hepatol* 66: 12–22, 2012.
13. Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44 (5): 653–674, 2007.
14. Boyce JA, Assaad A, Burks AW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 126 (6): 1105–1118, 2010.
15. Braegger C, Decsi T, Dias JA, et al. Practical Approach to Paediatric Enteral Nutrition: A comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51 (1): 110–122, 2010.
16. Bremner AR, Griffiths M, Argent JD, et al. Sonographic evaluation of inflammatory bowel disease: a prospective, blinded, comparative study. *Pediatr Radiol* 36 (9): 947–953, 2006.
17. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, et al. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 33 (1): 14–22, 2001.
18. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 32(2): 171–7, 2001.
19. Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z, Murphy MS. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child* 89 (1): 69–71, 2004.
20. Campbell H, Escudier M, Patel P, et al. Distinguishing orofacial granulomatosis

from Crohn's disease: two separate disease entities? *Inflammatory Bowel Diseases* 17 (10): 2109–2115, 2011.

21. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 55 (suppl 1): i36–i58, 2006.

22. Cohen SA, Gralnek IM, Ephrath H, et al. The use of a patency capsule in pediatric Crohn's disease: a prospective evaluation. *Dig Dis Sci* 56 (3): 860–865, 2011.

23. Cohen SA, Klevens AI. Use of capsule endoscopy in diagnosis and management of pediatric patients, based on meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9 (6): 490–496, 2011.

24. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 362: 1383–1395, 2010.

25. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 132: 52–65, 2007.

26. Colombel JF, Schwarz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 58: 940–948, 2009.

27. Crandall W, Hyams J, Kugathasan S, et al. Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 49: 183–190, 2009.

28. Critch J, Day AS, Otley A, et al. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54 (2): 298–305, 2012.

29. Da Luz Moreira A, Kiran RP, Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg* 97 (1): 65–69, 2010.

30. Davis MK, Andres JM, Jolley CD, et al. Antibodies to *Escherichia coli* outer membrane porin C in the absence of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies are an unreliable marker of Crohn disease and ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 45: 409–413, 2007.

31. De Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, et al. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54: 374–380, 2012.

32. De Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, et al. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS registry. *Inflamm Bowel Dis* 2012 May 9 [Epub ahead of print].

33. De Greef E, Vandenplas Y, Veereman-Wauters G. Opportunistic infections in paediatric inflammatory bowel disease patients. *Arch Dis Child* 97 (1): 5–7, 2012.

34. Dehghani SM, Eshraghian A, Bahador A, et al. De novo inflammatory bowel disease after pediatric orthotopic liver transplant: a case report. *Exp Clin Transplant* 7 (3): 145–148, 2009.

35. De Ridder L, Mensink PB, Lequin MH, et al. Single-balloon enteroscopy, magnetic resonance enterography, and abdominal US useful for evaluation of small-bowel disease in children with (suspected) Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 75 (1): 87–94, 2012.
36. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 4 (1): 28–62, 2010.
37. Di Nardo G, Oliva S, Aloï M, et al. Usefulness of single-balloon enteroscopy in pediatric Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 75 (1): 80–86, 2012.
38. Di Nardo G, Oliva S, Ferrari F, et al. Usefulness of wireless capsule endoscopy in paediatric inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 43 (3): 220–224, 2011.
39. Dubinsky MC, Lin YC, Dutridge D, et al. Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohn's disease: immune responses predict disease progression. *Am J Gastroenterol* 101: 360–367, 2006.
40. Durno CA, Sherman P, Williams T, et al. Magnetic resonance imaging to distinguish the type and severity of pediatric inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30 (2): 170–174, 2000.
41. Escher JC, Stoof TJ, van Deventer SJH, van Furth AM. Successful treatment of metastatic Crohn disease with infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 34: 420–423, 2002.
42. Essary B, Kim J, Anupindi S, et al. Pelvic MRI in children with Crohn disease and suspected perianal involvement. *Pediatr Radiol* 37 (2): 201–208, 2007.
43. Fagerberg UL, Lööf L, Lindholm J, et al. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 45 (4): 414–420, 2007.
44. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology* 236 (1): 95–101, 2005.
45. Fraser JD, Garey CL, Laituri CA, et al. Outcomes of laparoscopic and open total colectomy in the pediatric population. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 20 (7): 659–60, 2010.
46. Freudenberg F, Wintergerst U, Roesen-Wolff A, et al. Therapeutic strategy in p47-phox deficient chronic granulomatous disease presenting as inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* 125 (4): 943–946, 2010.
47. Fritscher-Ravens A, Scherbakov P, Bufler P, et al. The feasibility of wireless capsule endoscopy in detecting small intestinal pathology in children under the age of 8 years: a multicentre European study. *Gut* 58 (11): 1467–1472, 2009.
48. Gasche Ch, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anemia in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 13 (12): 1545–1553, 2007.
49. Geboes K, Van Eyken P. Inflammatory bowel disease unclassified and indeterminate colitis: the role of the pathologist. *J Clin Pathol* 62: 201–205, 2009.

50. Giles E, Hanci O, McLean A, et al. Optimal assessment of paediatric IBD with MRI and barium follow-through. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54 (6): 758–762, 2012.
51. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, et al. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 30 (2): 126–137, 2009.
52. Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA, et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. *Am J Surg Pathol* 28: 190–197, 2004.
53. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 361 (21): 2033–2045, 2009.
54. Goldstein N, Dulai M. Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease. *Am J Clin Pathol* 126: 365–376, 2006.
55. Gray BW, Drongowski RA, Hirschl RB, Geiger JD. Restorative proctocolectomy without diverting ileostomy in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Surg* 47: 204–208, 2012.
56. Guilhon de Araujo Sant'Anna, AM, Dubois, J, Miron, MC, Seidman, EG. Wireless capsule endoscopy for obscure small-bowel disorders: final results of the first pediatric controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3 (3): 264–270, 2005.
57. Haagsma EB, Van Den Berg AP, Kleibeuker JH, et al. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: the effect of different immunosuppressive regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 18 (1): 33–44, 2003.
58. Haber HP, Busch A, Ziebach R, et al. Ultrasonographic findings correspond to clinical, endoscopic, and histologic findings in inflammatory bowel disease and other enterocolitides. *J Ultrasound Med* 21(4): 375–82, 2002.
59. Haber HP, Busch A, Ziebach R, Stern M. Bowel wall thickness measured by ultrasound as a marker of Crohn's disease activity in children. *Lancet* 355 (9211): 1239–1240, 2000.
60. Haskell H, Andrews CW Jr, Reddy SI, et al. Pathologic features and clinical significance of „backwash“ ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 29: 1472–1481, 2005.
61. Henderson P, Casey A, Lawrence SJ, et al. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 107 (6): 941–949, 2012.
62. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* 146 (1): 35–40, 2005.
63. Hoffenberg EJ, Fidanza S, Sauaia A. Serologic testing for inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 134: 447–452, 1999.
64. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 379 (6568): 821–823, 1996.

65. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54 (1): 136–60, 2012.
66. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 132 (3): 863–873, 2007.
67. Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10: 391–399, 2012.
68. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 12: 439–447, 1991.
69. Hyams J, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 143 (2): 365–374, 2012.
70. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group: Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 105: 1430–1436, 2010.
71. Hyams J, Walters TD, Crandall W, et al. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Curr Med Res Opin* 27 (3): 651–662, 2011.
72. Chalian M, Ozturk A, Oliva-Hemker M, et al. MR enterography findings of inflammatory bowel disease in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol* 196 (6): W810–W816, 2011.
73. Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P, et al. The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 101 (10): 2218–2222, 2006.
74. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41 (1): 1–7, 2005.
75. Iltanen S, Tervo L, Halttunen T, et al. Elevated serum anti-I2 and anti-OmpW antibody levels in children with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 12: 389–394, 2006.
76. Jensen MD, Nathan T, Rafaelsen SR, Kjeldsen J. Diagnostic accuracy of capsule endoscopy for small bowel Crohn's disease is superior to that of MR enterography or CT enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9 (2): 124–129, 2011.
77. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, et al. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 122: 1242–1247, 2002.
78. Kamm MA, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 34: 306–317, 2011.
79. Kapel N, Campeotto F, Kalach N, et al. Faecal calprotectin in term and preterm neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51 (5): 542–547, 2010.

80. Keljo DJ, Markowitz J, Langton C, et al. Course and treatment of perianal disease in children newly diagnosed with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 15: 383–387, 2009.
81. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, et al. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 106 (4): 630–642, 2011.
82. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, et al. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 8 (5): 325–329, 2002.
83. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 106 (4): 661–673, 2011.
84. Kim B, Barnett JL, Kleer CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 94: 3258–3262, 1999.
85. Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scand J Gastroenterol* 32: 139–147, 1997.
86. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD005112, 2006.
87. Lemberg DA, Clarkson CM, Bohane TD, Day AS. Role of esophagogastroduodenoscopy in the initial assessment of children with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 20 (11): 1696–1700, 2005.
88. Levine A, de Bie CI, Turner D, et al. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2012 May 8 [Epub ahead of print].
89. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 17(6): 1314–1321, 2011.
90. Levine A, Wilson DC, Turner D, et al. Diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents: The revised Porto criteria. [V tisku.]
91. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 71 (2): 280–286, 2010.
92. Lin TK, Erdman SH. Double-balloon enteroscopy: pediatric experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51 (4): 429–432, 2010.
93. Mack DR, Langton C, Markowitz J, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 119 (6): 1113–1119, 2007.
94. Mackey AC, Green L, Leptak C, et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48: 386–388, 2009.

95. Maconi G, Greco S, Duca P, et al. Prevalence and clinical significance of sonographic evidence of mesenteric fat alterations in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 14 (11): 1555–1561, 2008.
96. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 106 (2): 214–223, 2011.
97. Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol* 97: 2005–2010, 2002.
98. Markowitz J, Kahn E, Grancher K, et al. Atypical rectosigmoid histology in children with newly diagnosed ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 88: 2034–2037, 1993.
99. Markowitz J, Kugathasan S, Dubinsky M, et al. Age of diagnosis influences serologic responses in children with Crohn's disease: a possible clue to etiology? *Inflamm Bowel Dis* 15: 714–719, 2009.
100. Matsui T, Yao T, Sakurai T, et al. Clinical features and pattern of indeterminate colitis: Crohn's disease with ulcerative colitis-like clinical presentation. *J Gastroenterol* 38: 647–655, 2003.
101. Mattioli G, Pini-Prato A, Barabino A, et al. Laparoscopic approach for children with inflammatory bowel diseases. *Pediatr Surg Int* 27 (8): 839–846, 2011.
102. Melmed GY, Elashoff R, Chen GC, et al. Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5: 602–608, 2007.
103. Morgan D, Upchurch B, Draganov P, et al. Spiral enteroscopy: prospective U.S. multicenter study in patients with small-bowel disorders. *Gastrointest Endosc* 72 (5): 992–998, 2010.
104. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD007443, 2011.
105. Newman SL. Ileoscopy, colonoscopy, and backwash ileitis in children with inflammatory bowel disease: quid pro quo? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 6: 325–327, 1987.
106. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Infliximab, azathioprine, or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: The UC SUCCESS trial. ECCO 2011, Dublin, abstract OP13.
107. Paerregaard A. What does the IBD patient hide in the upper gastrointestinal tract? *Inflamm Bowel Dis* 15 (7): 1101–1104, 2009.
108. Pallotta N, Tomei E, Viscido A, et al. Small intestine contrast ultrasonography: an alternative to radiology in the assessment of small bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 11 (2): 146–153, 2005.
109. Pasha SF, Leighton JA, Das A, et al. Double-balloon enteroscopy and capsule en-

doscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6 (6): 671–676, 2008.

110. Patel HI, Leichtner AM, Polodny AH, Shamberger RC. Surgery for Crohn disease in infants and children. *J Pediatr Surg* 32: 1063–1068, 1997.

111. Perisic VN, Filipovic D. Ileoscopy and its clinical role in the assessment of backwash ileitis in children with ulcerative pancolitis: Belgrade experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 7: 146–148, 1988.

112. Peyrin-Biroulet L, Lemann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 33: 870–879, 2011.

113. Piekala M, Kalajoki-Helmiö T, Martelius L, et al. Magnetic resonance enterography guiding treatment in children with Crohn's jejunoileitis. *Acta Paediatr* 101 (6): 631–636, 2012.

114. PSDG (Pracovní skupina pro dětskou gastroenterologii a výživu ČPS). Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí. *ČS pediatrie* 67 (Suppl. 2): 1–48, 2012.

115. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 3: 47–91, 2009.

116. Rajwal SR, Puntis JW, McClean P, et al. Endoscopic rectal sparing in children with untreated ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 38: 66–69, 2004.

117. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 60: 780–787, 2011.

118. Robert ME, Tang L, Hao LM, Reyes-Mugica M. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis; Perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. *Am J Surg Pathol* 28: 183–189, 2004.

119. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, et al. Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 104(12): 3042–3049, 2009.

120. Rowland M, Fleming P, Bourke B. Looking in the mouth for Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 16: 332–337, 2010.

121. Rubio CA, Orrego A, Nesi G, Finkel Y. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. *J Clin Pathol* 60: 1268–1272, 2007.

122. Ruemmele FM, El Khoury MG, Talbotec C, et al. Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 43 (5): 603–609, 2006.

123. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, et al. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 115: 822–829, 1998.

124. Russell GH, Katz AJ. Infliximab is effective in acute but not chronic childhood ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39: 166–170, 2004.
125. Russell RK, Ip B, Aldhous MC, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies status is associated with oral involvement and disease severity in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48: 161–167, 2009.
126. Russell RK, Wilson ML, Loganathan S, et al. A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 33 (8): 946–953, 2011.
127. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 353: 2462–2476, 2005.
128. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30 (Suppl): S87–S94, 2000.
129. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 91 (3): 423–433, 1996.
130. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 142 (2): 257–265, 2012.
131. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, et al. Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50: S1–S13, 2010.
132. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 88: 995–1000, 2003.
133. Shaoul R, Sladek M, Turner D, et al. Limitations of fecal calprotectin at diagnosis in untreated pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 18 (8): 1493–1497, 2012.
134. Shek LP, Bardina L, Castro R, et al. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy* 60 (7): 912–919, 2005.
135. Schreyer AG, Geissler A, Albrich H, et al. Abdominal MRI after enteroclysis or with oral contrast in patients with suspected or proven Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2 (6): 491–497, 2004.
136. Schweiger GD, Murray JA. Postbulbar duodenal ulceration and stenosis associated with celiac disease. *Abdom Imaging* 23 (4): 347–349, 1998.
137. Siddiki H, Fidler J. MR imaging of the small bowel in Crohn's disease. *Eur J Radiol* 69 (3): 409–417, 2009.
138. Sidler MA, Leach ST, Day AS. Fecal S100A12 and fecal calprotectin as noninvasive markers for inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis* 14 (3): 359–366, 2008.

139. Sidoroff M, Karikoski R, Raivio T, et al. High-sensitivity C-reactive protein in paediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 16 (23): 2901–2906, 2010.
140. Solem CA, Loftus EV Jr, Fletcher JG, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc* 68 (2): 255–266, 2008.
141. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2 (1): 1–23, 2008.
142. Timmer A, Behrens R, Buderus S, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr* 158: 467–473, 2011.
143. Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database of systematic reviews* 1: CD000478, 2007.
144. Tobin JM, Sinha B, Ramani P, et al. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 32: 443–8, 2001.
145. Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2 (1): 24–62, 2008.
146. Trivedi PJ, Chapman RW. PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012 Feb 2. [Epub ahead of print].
147. Tsampalieros A, Griffiths AM, Barrowman N, Mack DR. Use of C-reactive protein in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 159 (2): 340–342, 2011.
148. Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 17 (1): 440–449, 2011.
149. Turner D, Hyams J, Markowitz J, et al. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflammatory Bowel Diseases* 15 (8): 1218–1223, 2009.
150. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: A Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-Based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jul 4. [Epub ahead of print].
151. Turner D, Mack DR, Hyams J, et al. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 5 (5): 423–429, 2011.
152. Turner D, Mack D, Leleiko N, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology* 138 (7): 2282–2291, 2010.
153. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 133 (2): 423–432, 2007.

154. Turner D, Travis SP, Griffiths AM, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 106 (4): 574–588, 2011.
155. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence – based Consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 4 (1): 7–27, 2010.
156. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 4 (1): 63–101, 2010.
157. Van Beek EJ, Leroy PL. Safe and effective procedural sedation for gastrointestinal endoscopy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54 (2): 171–185, 2012.
158. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 135: 1114–1122, 2008.
159. Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54 (6): 830–837, 2012.
160. Verdonk RC, Haagsma EB, Van Den Berg AP, et al. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: a role for cytomegalovirus infection. *Scand J Gastroenterol* 41 (2): 205–211, 2006.
161. Veres G, Korponay-Szabó I, Maka E, et al. Duodenal ulceration in a patient with celiac disease and plasminogen I deficiency: coincidence or cofactors? *Pediatrics* 128 (5): e1302–e1306, 2011.
162. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn’s disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 135: 1106–1113, 2008.
163. Washington K, Greenson JK, Montgomery E, et al. Histopathology of ulcerative colitis in initial rectal biopsy in children. *Am J Surg Pathol* 26: 1441–1449, 2002.
164. Wilson D, Thomas A, Croft N, et al. Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50: S14–S34, 2010.
165. Wörns MA, Lohse AW, Neurath MF, et al. Five cases of de novo inflammatory bowel disease after orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 101 (8): 1931–1937, 2006.
166. Xin W, Brown PI, Greenson JK. The clinical significance of focal active colitis in pediatric patients. *Am J Surg Pathol* 27(8): 1134–1138, 2003.
167. Xin W, Greenson JK. The clinical significance of focally enhanced gastritis. *Am J Surg Pathol* 28: 1347–1351, 2004.

168. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, et al. Tacrolimus therapy as an alternative to thiopurines for maintaining remission in patients with refractory ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 45 (6): 526–530, 2011.

169. Yantiss RK, Farraye FA, O'Brien MJ, et al. Prognostic significance of superficial fissuring ulceration in patients with severe „indeterminate“ colitis. *Am J Surg Pathol* 30: 165–170, 2006.

Curriculum vitae



Jméno a příjmení:

doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

Datum narození:

6. 11. 1977

Místo narození:

Praha

Rodinný stav:

ženatý, 2 dcery

Vzdělání

7. 6. 2012

atestace z klinické výživy a intenzivní metabolické péče

1. 1. 2012 – nyní

docent Pediatrické kliniky 2. LF UK v oboru pediatrie

2009–2011

asistent Pediatrické kliniky 2. LF UK

2008 – nyní

školitel doktorského studijního programu Biochemie a patobiochemie

16. 4. 2008

atestace z dětské gastroenterologie a hepatologie

17. 10. 2007

udělena funkční licence pro umělou výživu a intenzivní metabolickou péči

26. 1. 2007

udělena specializovaná způsobilost v oboru dětské lékařství

21. 9. 2006

obhájen titul Ph.D. v oboru biochemie a patobiochemie

26. 7. 2006

udělena licence ČLK pro samostatný výkon povolání v oboru pediatrie

26. 4. 2004

atestace I. stupně v oboru pediatrie.

2003 – nyní

asistent Ústavu klinické biochemie a patobiochemie 2. LF UK

2001 – nyní

sekundární lékař na Oddělení dětské gastroenterologie, Pediatrická klinika, FN Motol

2001–2006

postgraduální studium v oboru biochemie a patobiochemie; 2. LF UK

1995–2001

2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, obor veškeré lékařství; promoce s vyznamenáním 20. 7. 2001, Praha; udělena cena děkana 2. LF UK

Praxe v oboru a odborné stáže

- Cambridge Masterclass in Paediatric Gastroenterology/9/2011
- ESPGHAN Summer school – výukový kurs v dětské výživě, Krakov, Polsko/1 týden, 7/2009
- Klinická stáž v Texas Medical Center, Houston, TX, USA/3 měsíce, 10–12/2007
- ESPEN advanced course in clinical nutrition – kurs klinické výživy/1 týden, 4/2007
- ESPGHAN Summer school – výukový kurs v dětské gastroenterologii, Helsingor, Dánsko/1 týden, 8/2005
- Kurs – Zdravotnické právo/1/2004
- Kurs – První pomoc/11/2003
- Seminář – Náhradní rodinná péče/11/2003
- Kurs – Intenzivní péče v dětském věku/10/2003
- ESPGHAN Summer school – výukový kurs metodiky výzkumu v oblasti dětské výživy, Almunecar, Španělsko/1 týden, 7/2003
- Kurs – Praktický kurs o biočipových technologiích/1 týden, 6/2002
- Kurs – Vybrané kapitoly z biochemie a patobiochemie/5/2002
- Kurs – Metodika vědecké práce/1 týden, 4/2002
- Výzkumná stáž v Rowett-Research Institute, Aberdeen, Skotsko (téma: Expres preprorexinové mRNA v laterálním hypothalamu sibiřského křečka)/8 týdnů, 10–11/2001
- Letní stáž na pediatrické klinice v Hannoveru/4 týdny, 7–8/2000

- Studentský vědecký pracovník – Ústav neurofyzologie paměti, Fyziologický ústav Akademie věd ČR
- Sanitář u Záchrané služby hl. m. Prahy/3 týdny, 1997
- Asistent, Anatomický ústav 2. LF UK/9/1996–6/2003

Účast na grantových projektech

Hlavní řešitel vědecko-výzkumného projektu podporovaného Institutem Danone / 2002–2004
 Hlavní řešitel grantu GA UK 46/2003C / 2003
 Hlavní řešitel grantu GA UK 59/2004C / 2004–2006
 Spoluřešitel grantu IGA MZ NE/7443-3 / 2003–2005
 Spoluřešitel grantu IGA MZ NR/9079-3 / 2006–2008
 Spoluřešitel grantu IGA MZ NR/8310-5 / 2005–2009
 Řešitel výzkumného záměru VZ FNM MZO č. 00064203/6903 / 2005–2011
 Řešitel výzkumného záměru VZ FNM MZO č. 00064203/6001/02 / 2012–2016
 Spoluřešitel grantu MŠMT NPV II / 2008–2011

Členství v odborných společnostech

Člen Evropské společnosti pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN)
 – člen Porto IBD Working Group při ESPGHAN
 – člen pracovní skupiny ESPGHAN/ECCO pro doporučení pro ulcerózní kolitidu u dětí
 – člen pracovní skupiny ESPGHAN/ECCO pro doporučení pro Crohnovu nemoc u dětí
 Člen European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)
 Člen České společnosti klinické biochemie (ČSKB) ČLS JEP
 Člen České pediatrické společnosti (ČPS) ČLS JEP
 Předseda pracovní skupiny pro dětskou gastroenterologii a výživu při ČPS ČLS JEP (od 2012)
 Člen pracovní skupiny pro nespecifické střevní záněty při ČGS ČLS JEP
 Člen Společnosti pro probiotika a prebiotika
 Člen Nutričního týmu Fakultní nemocnice Motol, Praha
 Člen organizačního výboru kongresu ESPGHAN, Praha, 4.–7. 6. 2003
 Člen organizačního výboru setkání „Paediatric Research of the Central European Countries“, 2005
 Člen organizačního výboru ESPGHAN Summer School, Praha, 2013

Publikační činnost

Počet recenzovaných publikací: 36 (z toho 19 v časopisech s definovaným impakt faktorem)
 Kumulativní impakt faktor: 35
 Celkový počet citací (bez autocitací): 45
 Abstrakta v impaktovaných časopisech: > 30
 Kapitoly v knihách: 9; přednášky a postery: > 100
 Recenzní aktivita pro JPGN, CEJM, Clin Endocrinol, Clin Nutr, IJO, JPE, JPEN, Neonatology a další

Získaná ocenění

Cena ČSKB za výkonu a vzdělávání v oboru klinická biochemie a laboratorní medicína za rok 2009
 Cena ČSKB za nejlepší publikaci v oboru klinické biochemie za rok 2006
 Cena společnosti Olympus za nejlepší disertační práci za rok 2006
 Jean Rey Prize 2006 za nejlepší práci v oboru výživy – 38. kongres ESPGHAN, Drážďany
 Cena Institutu Danone 2005 za nejlepší publikaci v oboru výživy v roce 2004