

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

EDITORIAL

Andrzej Hebzda¹, Dorota Szczablowska¹, Dariusz Serwin¹,
Stanisław Wojtuń², Zbigniew Hebzda¹, Iwon Gryś¹

Received: 20.05.2011

Accepted: 20.06.2011

Published: 31.07.2011

Choroba Leśniowskiego-Crohna – diagnostyka i leczenie

Crohn's disease – diagnosis and treatment

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Iwon Gryś² Klinika Gastroenterologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Gil

Adres do korespondencji: lek. med. Andrzej Hebzda, ul. Wrocławska 1-3, 30-901 Kraków, tel.: 12 630 82 21, e-mail: andrzejhebzda@o2.pl

*Praca finansowana ze środków własnych***Streszczenie**

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest przewlekłym schorzeniem, które może dotyczyć dowolnego odcinka przewodu pokarmowego (najczęściej końcowego odcinka jelita cienkiego), powodującym znaczne obniżenie jakości życia oraz upośledzenie sprawności chorego. Najczęstsze objawy to ból brzucha, biegunka, krew w stolcu, badalny (często tkliwy) opór w jamie brzusznej, utrata masy ciała, osłabienie, stany podgorączkowe i gorączka. Często towarzyszą im zmiany okolicy odbytovej – przetoki, szczeliny i ropnie, a także przetoki jelitowo-skinne. Rozpoznanie opiera się na endoskopii z pobraniem wycinków, histopatologii oraz metodach radiologicznych z użyciem kontrastu. Pomimo coraz lepszego rozpoznawania i łatwiejszego dostępu do diagnostyki część przypadków jest diagnozowana w trakcie zabiegu z powodu niedrożności lub mylnie rozpoznanego zapalenia wyrostka robaczkowego. W leczeniu najczęściej stosuje się preparaty 5-aminosalicylanów, glikokortykosteroidy oraz tiopuryny. Obecnie w Polsce zarejestrowane są dwa przeciwciała anty-TNF- α , stosowane w terapii biologicznej. Leczenie metodami klasycznymi oraz lekami biologicznymi nie zawsze pozwala uniknąć interwencji chirurgicznej. Z dłuższej obserwacji wynika, że większość chorych przechodzi przynajmniej jeden zabieg operacyjny. Nowe doniesienia coraz śmieiej wskazują na celowość wczesnego włączenia terapii biologicznej i immunosupresyjnej (strategia *top-down*). Choć szansa zmiany przebiegu choroby w wyniku agresywnego leczenia od momentu rozpoznania jest kusząca, ze względu na możliwość wystąpienia powikłań takiej terapii, zwłaszcza infekcyjnych, należy zachować ostrożność, dopóki nie będziemy mieli więcej danych. Powikłania te wymuszają również, aby leczeniem tym zajmowały się ośrodki referencyjne, mające duże doświadczenie w tej dziedzinie.

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, leczenie biologiczne, immunomodulatory, powikłania pozajelitowe, sterydoterapia

Summary

Crohn's disease is a chronic disease that may occur in any part of digestive tract, causing significant lowering of quality of life and declining of fitness of patients. Most common symptoms are: abdominal pain, diarrhoea, blood in stool, palpable (often tender) mass in abdomen, weight loss, weakness, fever and feverishness. Those symptoms are often accompanied by perianal lesions such as fistulae, fissures and abscesses, and also other enterocutaneous fistulae. Diagnosis is based on endoscopy with biopsies, histopathology and radiological techniques with use of barium contrast. In spite of improving recognition of Crohn's disease and better accessibility to diagnostic procedures some cases are diagnosed during surgery because of ileus or wrong diagnosis of appendicitis. Typical treatment includes 5-aminosalicylates, glucocorticoids and thiopurines. At the moment there are two monoclonal anti-TNF- α antibodies registered in Poland for biological treatment of Crohn's disease. Conventional and biological therapy doesn't always allow us to prevent surgical treatment. In years of observation, most of the patients undergo at least one surgery. Recent publication demonstrate purposefulness of early biologic and immunosuppressive therapy (*top-down* strategy). The chance to change course of disease is tempting, but possibility of complications (esp. infectious) suggest cautious approach, until further data are known. Those complications also incline us to leave this kind of treatment to experienced sites.

Key words: Crohn's disease, biological treatment, immunomodulators, extraintestinal manifestations, steroid treatment

Choroba Leśniowskiego-Crohna (*Crohn's disease*, CD), podobnie jak wrzodzące zapalenie jelita grubego, należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit (*inflammatory bowel disease*, IBD). Schorzenie to po raz pierwszy zostało opisane przez Giovanniego Battistę Morgagniego w 1769 roku⁽¹⁾. Dokładniejszy opis choroby został opublikowany w 1904 roku przez polskiego chirurga Antoniego Leśniowskiego⁽²⁾. W 1932 roku tę samą chorobę w bardziej szczegółowy sposób przedstawił amerykański gastroenterolog Burrill Bernard Crohn, współpracując z Leonem Ginzburgiem oraz Gordonem Oppenheimerem. Pierwotna wersja ich artykułu dotyczyła 14 przypadków klinicznych i nosiła tytuł *Zapalenie końcowego odcinka jelita cienkiego: nowa jednostka kliniczna*, w wersji opublikowanej tytuł artykułu zmieniono na: *Odcinkowe zapalenie jelita cienkiego*.

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest schorzeniem o charakterze zapalenia ziarniniakowego, nacieka ścianę jelita na całej grubości, czym różni się od wrzodzącego zapalenia jelita grubego, w którym naciek ograniczony jest do błony śluzowej i podśluzowej. Częściej występuje u rasy białej. Wysoką zapadalność obserwuje się u Żydów aszkenazyjskich⁽³⁾. Na terenie Europy można zaobserwować wyraźnie wyższą zapadalność na to schorzenie w północnych krajach kontynentu niż w krajach południowych. Podobny trend widoczny jest również w Ameryce Północnej. Zapadalność jest najniższa w Afryce i Azji. Nie ma różnicy w zapadalności pomiędzy płcią męską i żeńską. Szczyt zachorowań przypada pomiędzy 15. a 35. rokiem życia, niemniej możliwe jest wystąpienie pierwszych objawów choroby w każdym wieku.

Przyczyna choroby Leśniowskiego-Crohna nie została jednoznacznie określona, co uniemożliwia zastosowanie leczenia przyczynowego i wyleczenie choro-

by. Wysiłki lekarzy sprowadzają się dziś do łagodzenia objawów, indukowania remisji oraz jak najdłuższego jej utrzymywania, niedopuszczania do powstania powikłań, a także dążenia do unikania lub zmniejszenia zakresu interwencji chirurgicznej.

Choroba Leśniowskiego-Crohna może występować w każdym odcinku przewodu pokarmowego, chociaż najczęściej obejmuje jelito cienkie, zwłaszcza *ileum terminale*, od którego wzięła się pierwsza nazwa tej jednostki chorobowej – *ileitis terminalis*. Obecnie wiemy, że schorzenie to często obejmuje więcej niż jeden odcinek przewodu pokarmowego.

Do oceny aktywności choroby i monitorowania skuteczności leczenia jest używany indeks aktywności choroby Crohna (*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI). Bierze on pod uwagę nie tylko dane (objawy) subiektywne, takie jak: ból brzucha czy ogólne samopoczucie, ale także obiektywne, takie jak: liczba płynnych stolców, hematokryt, niedobór masy ciała.

Choroba występuje klinicznie w dwóch fazach: remisji oraz zaostrzenia (aktywna postać). Zgodnie z konsensem ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) zaostrzenie definiuje się jako stan, w którym wskaźnik CDAI wzrasta do wartości nie mniejszej niż 150 pkt, przy czym wzrost ten musi być nie mniejszy niż 70 pkt w stosunku do stanu wyjściowego.

Aktywność choroby dzieli się na łagodną (150-220 pkt), umiarkowaną (221-450 pkt) oraz ciężką (powyżej 450 pkt)⁽⁴⁾.

Przyjmuje się, że w remisji wartość CDAI wynosi mniej niż 150 pkt. W tym miejscu warto również wspomnieć, że pozytywna odpowiedź kliniczna na leczenie jest definiowana wg ww. zaleceń jako spadek CDAI o 100 pkt (wg znaczącej liczby autorów jako 70 pkt).

Klasyfikacja wiedeńska powstała po Światowym Kongresie Gastroenterologii (*World Congress of Gastroen-*

Analizowane dane kliniczne	
Liczba luźnych stolców (suma odpowiedzi z 7 dni)	× 2
Ból brzucha w skali 0-3 (suma odpowiedzi z 7 dni)	× 5
Ogólne samopoczucie w skali 0-4 (suma odpowiedzi z 7 dni)	× 7
Obecność powikłań (1 za każde z niżej wymienionych)*	× 20
Stosowanie leków przeciwbiegunkowych w ciągu ostatniego tygodnia (0 – nie, 1 – tak)	× 30
Guz w jamie brzusznej (0 – brak, 2 – wątpliwy, 5 – pewny)	× 10
Deficyt hematokrytu (47% u mężczyzn, 42% u kobiet)	× 6
Procentowy deficyt masy ciała (% poniżej masy należnej)	× 1
Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna =	Suma punktów
* Powikłania:	
• ból stawów lub zapalenie stawów	
• zapalenie tęczówki lub naczyń oka	
• obecność rumienia guzowatego, piodermii zgorzelinowej lub owrzodzeń aftowych	
• obecność szczelin, przetok lub ropni odbytu	
• obecność innych przetok	
• temperatura powyżej 37,8°C w ciągu ostatniego tygodnia	

Tabela 1. Obliczanie wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (*Crohn's Disease Activity Index*)

Cechy fenotypowe	Klasyfikacja wiedeńska	
Wiek	A1	powyżej 40 lat
	A2	poniżej 40 lat
Lokalizacja	L1	końcowy odcinek jelita cienkiego
	L2	okrężnica
	L3	końcowy odcinek jelita krętego i początkowy okrężnicy
	L4*	górny odcinek przewodu pokarmowego
Postać kliniczna	B1	postać zapalna (niepowikłana)
	B2	postać zwięzająca
	B3	postać penetrująca

* Izolowana lokalizacja zmian chorobowych lub współistnienie z innymi lokalizacjami (L1-L3).

Tabela 2. Klasyfikacja wiedeńska (Vienna classification)

terology, WCOG) w 1998 roku. Uwzględniła ona 3 parametry: wiek w momencie rozpoznania (cecha A), lokalizację zmian (cecha L) oraz zachowanie choroby (cecha B)^(5,6).

Badania wykazały, że u wielu chorych przebieg miejscowy choroby (postać kliniczna) podlega konwersji z B1 na B2 lub B3. Przy 25-letnim okresie obserwacji choroba u zdecydowanej większości chorych z postacią B1 przy rozpoznaniu ewoluje do postaci B2 lub B3 (od 25 do 33% co 5 lat)⁽⁵⁾. Wprawdzie wiek przy rozpoznaniu ma niewielką wartość prognostyczną w stosunku do późniejszego przebiegu klinicznego choroby, ale lokalizacja zmian makroskopowych może sugerować większe prawdopodobieństwo wystąpienia postaci zwięzającej bądź penetrującej. I tak lokalizacja wyłącznie w jelicie cienkim (L1) częściej wiąże się z postacią zwięzającą (B2), podczas gdy umiejscowienie zmian wyłącznie w okrężnicy (L2) częściej powikłane jest postacią penetrującą (B3)^(5,7). Lokalizacja choroby wydaje się stabilną cechą. Chociaż w przebiegu choroby obserwujemy rozszerzanie lub regresję zasięgu zmian makroskopowych, to dotyczy to zwykle tej samej lokalizacji wg klasyfikacji L. W 10-letniej obserwacji około 85% chorych wykazuje tę samą cechę L co przy rozpoznaniu. W pozostałych przypadkach najczęstszą zmianą jest z L1 lub L2 na L3⁽⁵⁾.

W 2005 roku podczas WCOG w Montrealu zaprezentowano kolejną klasyfikację, nazwaną montrealską. Stanowi ona rozszerzenie klasyfikacji wiedeńskiej. Cechy L i B pozostały niezmienione. Cecha A została rozszerzona z 2 do 3 grup. Opis cechy A przedstawiono w tabeli 3.

Dodano również cechę p, która oznacza obecność powikłań okołodbytowych (*perianal*)⁽⁸⁾.

Obraz kliniczny CD zależy od lokalizacji i fazy choroby. Najczęściej występującymi objawami są: ból brzucha, biegunka, utrata masy ciała, osłabienie i podwyższenie temperatury ciała. U około połowy chorych wyczuwalny jest opór w jamie brzusznej, nierzadko tkliwy. W postaci zwięzającej choroby często są hospitalizowani z powodu stanów podniedrożnościowych lub niedrożności, niekiedy wymagającej leczenia chirurgicznego. Pewna część chorych zgłasza się do lekarza z powodu powikłań miejscowych okolicy odbytu: ropni, szczelin i przetok okołodbytowych. W postaci B3 wg klasyfikacji wiedeńskiej u chorych powstają również inne przetoki, wśród których wyróżniamy: jelitowo-jelitowe, jelitowo-skinne i jelitowo-narządowe.

W porównaniu z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego biegunka w CD są mniej nasilone i rzadziej zawierają domieszkę krwi w stolcu.

W badaniach laboratoryjnych można zaobserwować:

- podwyższone stężenie CRP (nawet powyżej 100 mg/l);
- podwyższoną wartość OB;
- leukocytozę;
- niedokrwistość niedoborową.

DIAGNOSTYKA ENDOSKOPOWA

Podstawowym badaniem potwierdzającym rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna pozostaje nadal badanie endoskopowe z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego. W ocenie makroskopowej typową cechą CD jest odcinkowość zmian zapalnych: fragmenty całkowicie zdrowej śluzówki przedzielone są zmienionymi zapalnie odcinkami, często z głębokimi owrzodzeniami. Innym charakterystycznym obrazem jest „brukowanie śluzówki”. Nasilone zmiany zapalne

Cecha A	Wiek chorego w chwili postawienia diagnozy
A1	Nie więcej niż 16 lat
A2	Więcej niż 16, ale nie więcej niż 40 lat
A3	Więcej niż 40 lat
p – dodawane do B1-B3, gdy obecne zmiany okołodbytowe.	

Tabela 3. Zmiany w klasyfikacji montrealskiej

w *ileum terminale* również sugerują rozpoznanie CD. Pomimo znacznej poprawy w zakresie wczesnego rozpoznania choroby część przypadków nadal jest rozpoznawana dopiero po badaniu histopatologicznym preparatów pobranych podczas zabiegów operacyjnych. Niekiedy laparotomia wykonana z powodu podejrzenia ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego ujawnia rozległy naciek zapalny, co skłania chirurga do rozszerzenia zakresu operacji, a badanie patomorfologiczne potwierdza chorobę Leśniowskiego-Crohna. Cechy histologiczne pozwalające na postawienie takiej diagnozy to: ogniskowy, przewlekły naciek zapalny zawierający limfocyty i plazmocyty, ogniskowa nieregularność układu krypt oraz obecność ziarniników⁽⁴⁾.

Ze względu na możliwą obecność zmian zapalnych w części jelita cienkiego niedostępnego dla kolonoskopu coraz większe znaczenie zyskują endoskopia kapsułkowa oraz enteroskopia jedno- i dwubalonowa. Endoskopia kapsułkowa jest niewątpliwie lepiej tolerowana przez pacjentów, jednak charakteryzuje się znacznymi ograniczeniami. Nie można pobrać wycinków do badania histopatologicznego, ponadto metoda jest przeciwwskazana przy podejrzeniu zwężeń jelita. Pomimo wad: długiego czasu badania, niezbędnego znieczulenia, kontroli radiologicznej ułożenia endoskopu i możliwości perforacji, enteroskopia posiada niewątpliwie zalety, jeżeli chodzi o rozpoznanie CD. Umożliwia uwidocznienie całego przewodu pokarmowego, pobranie wycinków i rozszerzanie zwężeń jelita. Choroba zajmująca górny odcinek przewodu pokarmowego (L4) może być również wykryta podczas esofagogastroduodenoskopii.

DIAGNOSTYKA RADIOLOGICZNA

Gdy badanie endoskopowe nie może być wykonane lub nie ma możliwości oceny jelita cienkiego w czasie kolonoskopii, można zastosować metody radiologiczne. Powszechnie stosowanym i skutecznym badaniem jest pasaż jelita cienkiego. Trudniej dostępne są komputerowa tomografia i rezonans magnetyczny w protokole enteroklizy. Badania te oceniają zmiany w jelicie, a także w odróżnieniu od endoskopii dają informacje na temat innych struktur jamy brzusznej (szczególnie znaczenie ma tu możliwość wykrycia ropni i przetok). Ponadto możliwe jest ich zastosowanie, gdy zwężenie jelita nie pozwala na wprowadzenie enteroskopu.

WYBRANE BADANIA LABORATORYJNE

Białko C-reaktywne (CRP) jest bardzo dobrym markerem, wykorzystywanym w monitorowaniu skuteczności leczenia oraz pozwalającym odróżnić nieswoiste zapalne choroby jelit, zwłaszcza CD, od czynnościowych schorzeń jelit o podobnych objawach klinicznych. Niewiele ustępuje mu w tej dziedzinie nieco lekceważony **odczyn Biernackiego**⁽⁹⁾.

W badaniach serologicznych bardzo użytecznym narzędziem w różnicowaniu nieswoistych chorób zapalnych jelit jest profil przeciwciał ASCA i pANCA^(10,11). Przeciwciała ASCA (oznaczane w klasie IgA i IgG) dodatnie w połączeniu z ujemnymi przeciwciałami pANCA są typowe dla choroby Leśniowskiego-Crohna. Układ przeciwny sugeruje wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Choć nie uznaje się stawiania diagnozy bądź wykluczenia IBD wyłącznie w oparciu o wyniki badań serologicznych, często ułatwiają one właściwe postępowanie. **Markery oznaczane w kale:** kalprotektyna, laktoferyna, lizozym, elastaza, mieloperoksydaza nie są powszechnie uznanymi metodami diagnostyki i monitorowania aktywności choroby, niemniej jednak istnieją doniesienia naukowe sugerujące ich dużą użyteczność w tym zakresie^(9,12,13). **Badanie Ind**¹¹ polega na zbiorze stolca przez okres 4 dni i oznaczeniu poziomu granulocytów znakowanych indem¹¹. Badanie to, jakkolwiek cechujące się dobrą oceną stanu zapalnego jelita w chorobie Leśniowskiego-Crohna, ma jednak szereg wad. Jest drogie w wykonaniu, wymaga sterylnych warunków do przeprowadzenia, naraża pacjentów na promieniowanie oraz wiąże się z praktycznymi trudnościami w zbiorze stolca w ciągu 4 dni. W związku z powyższym jest stosowane bardziej w celach naukowych niż w praktyce klinicznej⁽¹³⁾.

LECZENIE

Aminosalicylany dostępne w Polsce to sulfasalazyna i mesalazyna. Są one najczęściej stosowanymi lekami. Sulfasalazynę podaje się w chorobie Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, ponieważ substancja czynna uwalniana jest tylko w tym odcinku przewodu pokarmowego. Mesalazyna jest dostępna w postaci leków o zmiennym uwalnianiu, jako funkcja czasu lub pH, może więc działać również w jelicie cienkim. Są to preparaty bezpieczne i dobrze tolerowane (działania niepożądane występują częściej przy stosowaniu sulfasalazyny). Nie mamy jednak mocnych dowodów naukowych na skuteczność tych leków w leczeniu CD, zarówno w indukcji, jak i podtrzymaniu remisji⁽¹⁴⁾. Powszechność ich stosowania wynika głównie z przekonania o niewielkich działaniach niepożądanych w stosunku do glikokortykosteroidów, tiopuryn i leczenia biologicznego.

Glikokortykosteroidy (GKS) mają podstawowe znaczenie w indukcji remisji choroby, ale niestety nie są skuteczne w jej podtrzymaniu. Ponadto przewlekłe stosowanie GKS prowadzi do szeregu działań niepożądanych, dlatego też celem leczenia powinno być uzyskanie remisji, a następnie jej utrzymanie przy jednoczesnej redukcji lub eliminacji ich podawania. Z praktycznego punktu widzenia należy podkreślić dwie cechy choroby związane ze sterydoterapią: sterydooporność i sterydozależność. Sterydooporność występuje wtedy, gdy cho-

ry wykazuje cechy aktywnej choroby pomimo stosowania GKS w dawce 0,75 mg/kg/dzień prednizolonu przez 4 tygodnie. Z kolei o sterydozależności mówimy wówczas, gdy redukcja dawki poniżej 10 mg/dzień prednizolonu powoduje nawrót aktywnej choroby lub gdy nawrót choroby następuje w ciągu 3 miesięcy od odstawienia GKS⁽²⁾.

Szczególne miejsce w tej grupie leków zajmuje budezonid, który w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia (80-90%) wywołuje znacznie mniejsze działania ogólnoustrojowe niż inne klasyczne glikokortykosteroidy⁽¹⁵⁾. Budezonid jest skuteczny w uzyskaniu remisji zwłaszcza w przypadku choroby obejmującej jelito kręte i/lub prawą część okrężnicy, jednak nie udowodniono w badaniach jego skuteczności w podtrzymaniu remisji.

Leki z grupy tiopuryn (azatiopryna – AZA, i 6-merkaptopuryna – 6-MP) zyskują wśród gastrologów coraz większą liczbę zwolenników jako stosunkowo bezpieczne (pod warunkiem prawidłowego włączenia i wdrożenia monitorowania leczenia) i skuteczne w indukcji oraz podtrzymaniu remisji. Przedstawiono wyniki badań naukowych mogące sugerować celowość wcześniejszego niż dotychczas stosowania leczenia immunosupresyjnego (strategia *top-down*). Większa liczba prac została opublikowana w odniesieniu do azatiopryny. Do powikłań leczenia tiopurynami, o których musimy pamiętać, należą: supresja szpiku, efekt hepatotoksyczny oraz ostre zapalenie trzustki^(15,16).

Metotreksat podawany domięśniowo jest skutecznym lekiem indukującym i podtrzymującym remisję u chorych ze sterydooporną chorobą Leśniowskiego-Crohna. Metotreksat stosowany jest w przypadku złej tolerancji lub braku skuteczności leczenia tiopurynami. Podobnie jak inne leki z grupy immunomodulatorów, ze względu na ryzyko poważnych działań ubocznych (przede wszystkim uszkodzenie szpiku i wątroby), wymaga jednak podawania w ośrodkach mających doświadczenie w stosowaniu leków immunosupresyjnych.

Pomimo obecnych w literaturze pojedynczych opisów przypadków świadczących o skuteczności cyklosporyny w leczeniu CD wydaje się, że jest ona znacznie mniej skuteczna niż w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Infliksymab i adalimumab są to dwa przeciwciała anti-TNF- α stosowane w terapii biologicznej. Wskazaniem do ich zastosowania są: umiarkowana i ciężka postać choroby Leśniowskiego-Crohna, obecność przetok, niezadowalający efekt terapeutyczny leczenia 5-ASA, glikokortykosteroidami oraz tiopurynami. Mechanizm ich działania opiera się na powstrzymaniu kaskady zapalnej, w której zasadniczą rolę odgrywa TNF- α . Dostępne są wyniki badań, które wskazują na skuteczność przeciwciał anti-TNF- α w leczeniu ciężkich postaci choroby, z wysokim CDAI, znacznie podwyższonym CRP, obecnością przetok oraz sterydozależnością i sterydoopornością (ACCENT I, ACCENT II, CLASSIC I,

CLASSIC II). Korzyści z terapii biologicznej u odpowiednio zakwalifikowanych do niej pacjentów zdecydowanie przewyższają ryzyko skutków ubocznych⁽¹⁷⁾. Wczesne wdrożenie terapii biologicznej może skutkować wyższym odsetkiem uzyskanych remisji, zmniejszoną liczbą hospitalizacji i operacji oraz redukcją zapotrzebowania na leczenie GKS.

Certolizumab Pegol (CDP-870), kolejny lek z grupy inhibitorów TNF- α , jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym poddanym pegyloowaniu. Badania Precise 1 i 2 wykazały jego skuteczność oraz dobrą tolerancję w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna. Jednak lek ten jak dotąd nie został zarejestrowany w Polsce dla tego wskazania⁽¹⁷⁾.

Natalizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciwko integrynie $\alpha 4$. Badania kliniczne wykazały jego dobrą skuteczność w indukowaniu remisji u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, lecz zostały przerwane po wystąpieniu 3 przypadków postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML)⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

PODSUMOWANIE

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest przewlekłym schorzeniem powodującym znaczne obniżenie jakości życia oraz upośledzenie sprawności chorych. Leczenie metodami klasycznymi oraz lekami biologicznymi nie zawsze pozwala uniknąć interwencji chirurgicznej. Z dłuższej obserwacji wynika, że większość chorych przechodzi przynajmniej jeden zabieg operacyjny. Nowe doniesienia coraz śmielej wskazują na celowość wczesnego włączenia terapii biologicznej i immunosupresyjnej (strategia *top-down*). Choć szansa zmiany przebiegu choroby w wyniku agresywnego leczenia od momentu rozpoznania jest kusząca, ze względu na możliwość wystąpienia powikłań takiej terapii, zwłaszcza infekcyjnych, należy zachować ostrożność, dopóki nie będziemy mieli więcej danych. Powikłania te wymuszają również, aby leczeniem tym zajmowały się ośrodki referencyjne, mające duże doświadczenie w tej dziedzinie.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Zani A., Cozzi D.A.: Giovanni Battista Morgagni and his contribution to pediatric surgery. *J. Pediatr. Surg.* 2008; 43: 729-733.
2. Bartnik W.: Inflammatory bowel disease – Polish contribution. *J. Physiol. Pharmacol.* 2003; 54 (supl. 3): 205-210.
3. Podolsky D.K.: Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 417-429.
4. Stange E.F., Travis S.P., Vermeire S. i wsp.: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55: 1-15.
5. Louis E., Collard A., Oger A.F. i wsp.: Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification:

- changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49: 777-782.
6. Gasche C., Scholmerich J., Brynskov J. i wsp.: A simple classification of Crohn's disease: report of the working party of the world congresses of gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm. Bowel Dis.* 2000; 6: 8-15.
 7. Farmer R.G., Hawk W.A., Turnbull R.B. Jr: Indications for surgery in Crohn's disease: analysis of 500 cases. *Gastroenterology* 1976; 71: 245-250.
 8. Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S., Colombel J.F.: The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-753.
 9. Vermeire S., Van Assche G., Rutgeerts P.: Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55: 426-431.
 10. Desplat-Jégo S., Johanet C., Escande A. i wsp.: World Update on Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies, anti-nuclear associated anti-neutrophil antibodies and antibodies to exocrine pancreas detected by indirect immunofluorescence as biomarkers in chronic inflammatory bowel diseases: results of a multicenter study. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 2312-2318.
 11. Barta Z., Csipő I., Szabó G.G., Szegedi G.: Seroreactivity against *Saccharomyces cerevisiae* in patients with Crohn's disease and celiac disease. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9: 2308-2312.
 12. Carroccio A., Iacono G., Cottone M. i wsp.: Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin. Chem.* 2003; 49: 861-867.
 13. Gaya D.R., Mackenzie J.F.: Faecal calprotectin: a bright future for assessing disease activity in Crohn's disease. *QJM* 2002; 95: 557-558.
 14. Akobeng A.K., Gardener E.: Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 25: CD003715.
 15. Kozuch P.L., Hanauer S.B.: Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 354-377.
 16. Pinto A.L., Chebli L.A., Ribeiro M.S. i wsp.: Azathioprine therapy in steroid-dependent patients with Crohn disease: results of a 10-year longitudinal follow-up study. *Med. Sci. Monit.* 2009; 15: PI19-PI26.
 17. Kuhbacher T., Fölsch U.R.: Practical guidelines for the treatment of inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 1149-1155.
 18. Sandborn W.J., Colombel J.F., Enns R. i wsp.: Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1912-1925.
 19. Van Assche G., Van Ranst M., Sciot R. i wsp.: Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 362-368.
 20. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Tyler K.L.: Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 369-374.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Pediatria i Medycyna Rodzinna”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
 2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 30 dolarów.
 3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).
Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
 4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto:
Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa
Deutsche Bank PBC SA
42 1910 1048 2215 9954 5473 0001
- Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
- Drogą mailową: redakcja@pimr.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.pimr.pl/gazeta.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.