

Charakterystyka obrazu klinicznego 146 nowo rozpoznanych przypadków pediatrycznych choroby Leśniowskiego-Crohna

Characteristics of clinical presentation of 146 cases of newly diagnosed paediatric onset Crohn's disease

Małgorzata Śladek¹, Adam Ćmiel²

¹Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywności Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

²Wydział Matematyki Stosowanej Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie

Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (2): 102–109

DOI: 10.5114/pg.2011.21720

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, dzieci, epidemiologia.

Key words: Crohn's disease, paediatric onset, epidemiology.

Adres do korespondencji: dr n. med. Małgorzata Śladek, Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywności Uniwersytet Jagielloński, ul. Wielicka 265, 30-633 Kraków, tel. +48 12 657 40 12, faks +48 12 658 10 88, e-mail: misladek@cyf-kr.edu.pl

Streszczenie

Wstęp: Badania epidemiologiczne wyraźnie wskazują na zwiększenie się liczby zachorowań na nieswoiste zapalenie jelit (NZJ), w szczególności na chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC), wraz ze zmniejszeniem się wieku zachorowania w populacji pediatrycznej.

Cel: Charakterystyka nowo rozpoznanej ChLC o początku w wieku pediatrycznym.

Materiał i metody: Analizie poddano dane kliniczne i demograficzne pacjentów z nowo rozpoznaną przed ukończeniem 18. roku życia ChLC, uzyskane na podstawie prospektywnego rejestru i kwestionariusza.

Wyniki: W grupie 146 pacjentów przeważali chłopcy (56%) i w momencie rozpoznania ChLC byli znacznie młodsi w porównaniu z dziewczętami (11,25 ±4,48 roku vs 12,71 ±4,33 roku, $p = 0,04$). Nie stwierdzono różnic między płciami w odniesieniu do średniego wieku wystąpienia objawów (9,98 ±4,69 roku vs 11,33 ±4,53 roku, $p = 0,08$) i czasu ich trwania (13,65 ±21,66 mies. vs 15,52 ±22,66 mies., $p = 0,79$). Dziewczęta znacznie częściej cechowały się bardziej nasiloną aktywnością ChLC ocenianą na podstawie pediatrycznego indeksu aktywności ChLC (66,63% vs 40,74%, $p = 0,028$). Płeć żeńska zwiększała ryzyko zahamowania wzrostu oraz wystąpienia nieprawidłowych wyników stężenia hemoglobiny, albumin i odczynu Biernackiego. Wśród objawów przeważały bóle brzucha, biegunka i krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, chociaż ta klasyczna triada objawów była obecna tylko u 37% badanych. Dominowały postać zapalna (B1) ChLC i lokalizacja zmian w dystalnym odcinku jelita krętego z jednoczesnym zajęciem jelita grubego (L3).

Abstract

Introduction: Epidemiological studies clearly indicate an increasing incidence of inflammatory bowel disease (IBD), especially in paediatric Crohn's disease (CD), with decreasing age of the disease onset.

Aim: To define the characteristics of newly diagnosed, paediatric onset CD patients.

Material and methods: Demographic and clinical data of newly diagnosed CD patients under the age of 18, based on the prospective IBD patients registry and self-reported questionnaire, were compared.

Results: In the entire group of 146 CD patients, males predominated (56%) and were significantly younger at the time of diagnosis (11.25 ±4.48 years vs. 12.71 ±4.33 years, $p = 0.04$). No differences were found for either the mean age of onset of symptoms (9.98 ±4.69 years vs. 11.33 ±4.53 years, $p = 0.08$) or for the lag time between CD-related symptoms and establishing the diagnosis (13.65 ±21.66 months vs. 15.52 ±22.66 months, $p = 0.79$). Significantly more frequently girls presented with more active CD as assessed by PCDAI (66.63% vs. 40.74%, $p = 0.028$) with a significantly higher risk for growth impairment and higher odds for a lower haemoglobin level, hypoalbuminaemia, and increased ERS. The most frequent symptoms were abdominal pain, diarrhoea and rectal bleeding; however, this classic triad of symptoms occurred in only 37% of patients. Inflammatory behaviour (B1) and ileocaecal localization (L3) were found the most frequently and no gender differences were found according to initial disease classification.

Wnioski: Wyniki wskazują na różnice między płciami w obrazie klinicznym, co może być uwarunkowane czynnikami genetycznymi i/lub hormonalnymi. Przeważało rozległe zajęcie przewodu pokarmowego (L3) z przewagą postaci zapalnej (B1). U większości pacjentów wartości badań laboratoryjnych były zgodne z zakresem referencyjnym, co ogranicza ich przydatność w diagnostyce różnicowej.

Wstęp

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC), jedna z najczęstszych postaci nieswoistych zapaleń jelit (NZJ), u pacjentów pediatrycznych przez wiele lat była uważana za niezwykle rzadką, a do niedawna wręcz negowano jej występowanie w najmłodszych grupach wiekowych. U progu XXI w. stała się głównym problemem w gastroenterologii dziecięcej, ze zmniejszaniem się wieku zachorowania pacjentów pediatrycznych [1]. Badania epidemiologiczne wyraźnie wskazują na zwiększającą się liczbę zachorowań i częstość występowania NZJ, szczególnie ChLC, zarówno w Ameryce, jak i Europie [1–6]. Istnieje niewiele danych dotyczących pacjentów polskich – dorosłych i pediatrycznych [7, 8].

Chociaż patogenezę ChLC nie jest w pełni wyjaśniona, to wyniki badań zdecydowanie przekonują, że czynniki genetyczne, środowiskowe i ekosystem jelitowy odgrywają istotną rolę w rozwoju w obrębie przewodu pokarmowego niekontrolowanego zapalenia mediowanego przez komórki T [9]. Prezentacja kliniczna ChLC ma zróżnicowany obraz, charakter oraz nasilenie. Objawy mogą być związane zarówno z przewodem pokarmowym, jak i dotyczyć innych narządów, w tym stawów, wątroby, dróg żółciowych, skóry, kości czy narządu wzroku. Manifestacja pozajelitowa przez wiele lat może poprzedzać występowanie objawów jelitowych, z czym często wiąże się opóźnienie rozpoznania. Typowe objawy, takie jak: bóle brzucha, wzdęcia, biegunki z krwawieniem lub bez (jawnym bądź utajonym), ubytek masy ciała, mogą pojawić się jednocześnie lub po pewnym czasie trwania choroby. Unikalnym problemem w porównaniu z dorosłymi, który wymaga szczególnej uwagi u pacjentów w wieku rozwojowym, jest zahamowanie wzrostu i opóźnienie dojrzewania płciowego [10, 11]. Na obraz kliniczny choroby wpływa nie tylko lokalizacja czy charakter zmian zapalnych, ale także aktywność stanu zapalnego.

U ok. 20–30% pacjentów objawy występują przed ukończeniem 18. roku życia, a 10–15% chorych ma w tym czasie ustalone rozpoznanie [12, 13]. Chociaż w wielu przypadkach obraz kliniczny jest podobny do występującego u dorosłych, to pod wieloma względami bywa na tyle różny, że pojawiają się dzisiaj wątpliwości,

Conclusions: These data revealed gender-related differences in paediatric onset CD; therefore genetic and/or hormonal factors could influence the disease clinical presentation at that age. Extensive disease location (L3) was expressed by most of the patients and inflammatory behaviour (B1) predominated. A high proportion of newly diagnosed paediatric CD patients presented with normal laboratory values which restricted their usefulness for the differential diagnosis.

czy ChLC u dzieci i dorosłych to ta sama choroba. Wyniki badań wskazują na różnice w fenotypie, lokalizacji zapalenia, charakterze czy predyspozycji genetycznej [12, 14–16].

Cel

Mając na uwadze to, że badania epidemiologiczne istotnie przyczyniają się do poznania naturalnego przebiegu choroby, autorzy niniejszej pracy przeprowadzili prospektywne badania, których celem było określenie klinicznych i demograficznych aspektów nowo rozpoznanej ChLC o początku w wieku dziecięcym i rozwojowym, przed rozpoczęciem leczenia.

Materiał i metody

Od maja 2004 r. rozpoczęto prospektywny rejestr i elektroniczne gromadzenie danych pacjentów z nowo rozpoznaniem NZJ przed ukończeniem 18. roku życia. W prezentowanej pracy autorzy przedstawiają analizę dotyczącą pacjentów z ChLC. Opracowano kwestionariusz, który zawierał pytania na temat danych demograficznych oraz objawów związanych z tą chorobą. Rozpoznanie ustalano zgodnie z kryteriami Porto, uwzględniając analizę przebiegu i objawów klinicznych z oceną antropometryczną, badania endoskopowe górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego (preferowana ileokolonoskopia) z pobraniem wielokrotnych wycinków i oceną histopatologiczną przeprowadzoną przez dwóch histopatologów, a także badania obrazowe przewodu pokarmowego [pasaż przewodu pokarmowego, enterokliza, badanie jelit metodą ultrasonograficzną (USG), tomografii komputerowej (TK), rezonansu magnetycznego (RM)] [17]. Za datę rozpoznania ChLC przyjęto dzień wykonania badania endoskopowego. Badania obrazowe wykonywano do 3 mies. od momentu rozpoznania. U wszystkich pacjentów wykonano posiewy stolca w celu wykluczenia zakażeń bakteriami z grupy *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter*, patogennej *Escherichia coli*. Testem ELISA (C. DIFFICILE TOX A/B II™) wykluczano zakażenie *Clostridium difficile*.

Lokalizację i fenotyp ChLC określano na podstawie nieprawidłowego wyniku badania endoskopowego i histopatologicznego lub badania obrazowego, opierając się

na klasyfikacji paryskiej [18]. Lokalizację definiowano jako: L1 – ograniczenie zmian do 1/3 dystalnej części jelita krętego z zajęciem kątnicy lub bez jej zajęcia, L2 – obecność zmian w okrężnicy – od odbytu do kątnicy, L3 – zajęcie jelita grubego z obecnością zmian w dystalnym odcinku jelita krętego, L4a – izolowane zajęcie górnego odcinka przewodu pokarmowego do więzadła Treitz, L4b – zajęcie jelita cienkiego między więzadłem Treitz proksymalnie a 1/3 dystalną częścią jelita krętego. Charakter ChLC klasyfikowano jako: zapalny (B1) przy braku zwężeń i przetok; zwężający (B2) – ze zwężeniem światła jelita stwierdzanym w badaniu radiologicznym lub endoskopowym; penetrujący (B3) – z obecnością przetok bądź ropni obserwowanych w badaniu radiologicznym, endoskopowym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego. Zmiany okołoodbytowe klasyfikowano niezależnie (p). Aktywność ChLC oceniano w ciągu ok. 2 tyg. od daty rozpoznania, przed włączeniem leczenia na podstawie pediatrycznego indeksu aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index* – PCDAI), który uwzględnia: nasilenie bólów brzucha, biegunki i krwawienia, ograniczenie codziennej aktywności, bolesność palpacyjną jamy brzusznej i występowanie zmian okołoodbytowych [19]. Wartości PCDAI decydowały o kwalifikacji ChLC jako postaci nieaktywnej (PCDAI < 10) oraz o łagodnym (PCDAI 10–27,5), umiarkowanym (PCDAI 30–50) lub ciężkim nasileniu (PCDAI > 50).

Krew do badań laboratoryjnych pobierano w ramach rutynowych badań diagnostycznych przed rozpoczęciem leczenia i oznaczano stężenie hematokrytu (Ht), hemoglobiny (Hb), płytek krwi (PLT), krwinek białych (*white blood cells* – WBC), średnią objętość krwinek czerwonych (*mean corpuscular volume* – MCV), stężenie albumin i żelaza, odczyn opadania krwinek Biernackiego (OB) oraz stężenie białka ostrej fazy (*C-reactive protein* – CRP). Pomiar antropometryczny wykonywano przy użyciu stadiometru ściennego i wagi elektronicznej przed wprowadzeniem leczenia. Wysokość ciała wyrażano współczynnikiem odchylenia standardowego w stosunku do krajowych norm opracowanych dla płci i wieku (*z-score*) [20]. Zaburzenia wzrostu uznano za łagodne, gdy wartość odchylenia standardowego (*standard deviation* – SD) mieściła się między –1 a –2, natomiast za nasilone, gdy wartość SD była poniżej –2. Oceniając stan odżywienia na podstawie indeksu masy ciała (*body mass index* – BMI), posłużono się siatkami centylowymi zgodnie z krajowymi normami dla płci i wieku [20].

Uzyskano zgodę komisji bioetycznej na przeprowadzenie badań. Każdorazowo przed włączeniem pacjentów do badań, po przedstawieniu odpowiedniej informacji proszono rodziców lub opiekunów prawnych oraz pacjentów powyżej 16. roku życia o pisemną akceptację.

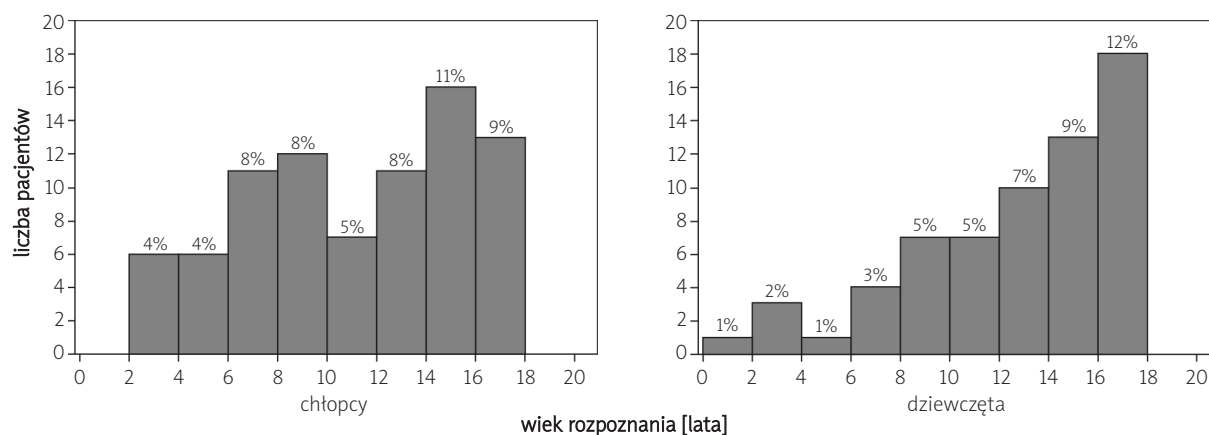
Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA™ (Statsoft Inc., Tulsa, OK., USA). Jako statystyk opisowych dla zmiennych ilościowych badanych grup użyto średnich i odchyłeń standardowych oraz median i kwartyli. Porównywanie średnich poziomów zmiennych ilościowych w dwóch grupach oparto na testach *t*-Studenta z oddzielną estymacją wariancji *U* Manna-Whitneya. Analizę tablic czteropolo- wych przeprowadzono za pomocą testu χ^2 Pearsona. W przypadku małej liczebności w przynajmniej jednej klatce użyto dokładnego testu Fishera. Porównanie częstości dla zmiennych dychotomicznych oparto na ilorazie szans (*odds ratio* – OR) z 95-procentowym przedziałem ufności (*confidence interval* – CI).

Wyniki

Od maja 2004 r. do stycznia 2010 r. prospektywnym rejestrem objęto 146 pacjentów [82 chłopców (56,2%) i 64 dziewcząt (43,8%)] z nowo rozpoznaną ChLC. W najmłodszej grupie wiekowej, poniżej 5. roku życia, ChLC rozpoznano u 14 dzieci (9,6%), do 10. roku życia u 51 dzieci (35%), między 10. a 17. rokiem życia u 65 badanych (45%) oraz u 30 nastolatków (21%) między 17. a 18. rokiem życia. Dla badanej grupy średni wiek wystąpienia objawów wynosił $10,57 \pm 4,66$ roku (\pm SD), natomiast średni wiek rozpoznania $11,89 \pm 4,46$ roku. W momencie diagnozy chłopcy byli znamienne młodsi w porównaniu z dziewczętami i mieli odpowiednio $11,25 \pm 4,48$ roku vs $12,71 \pm 4,33$ roku ($p = 0,04$). Rozkład wieku, w jakim ustalono rozpoznanie, przedstawiono na ryc. 1. Wystąpienie objawów związanych z ChLC poprzedzało rozpoznanie średnio o 14, 47 $\pm 22,05$ mies. (od kilku tygodni do 14 lat). Średni wskaźnik *z-score* dla wzrostu wyniósł $-0,52 \pm 1,3$ z obserwowanym znamienne większym niedoborem wzrostu wśród dziewcząt ($-0,83 \pm 1,27$ vs $-0,28 \pm 1,18$, $p = 0,009$). Dwadzieścioro dziewięcioro dzieci (19,9%) miało wzrost między –1 a –2 SD, natomiast 15 pacjentów (10,3%) poniżej –2 SD. Chociaż prawie połowa badanych zgłaszała ubytek masy ciała (43%) lub brak oczekiwanego przyrostu masy ciała (48%), to w przeważającej liczbie przypadków (64,85%) wartości BMI mieściły się między 5. a 85. percentylem. U 9 dzieci (6%) wartość BMI > 85% wskazywała na ryzyko wystąpienia otyłości lub otyłość, natomiast BMI < 5% stwierdzono u 42 badanych (29%).

W tab. I przedstawiono częstość występowania objawów na podstawie kwestionariusza i wywiadu. Najczęściej zgłaszano bóle brzucha, biegunkę i krwawienie. Ta triada objawów, uznana za klasyczną, była jednak obecna tylko u 54 pacjentów (37%). Przeważało zajęcie L3 (86 dzieci; 58,9%), natomiast obecność zmian



Ryc. 1. Wiek, w którym rozpoznano chorobę Leśniowskiego-Crohna u pacjentów pediatricznych (n = 146)

Fig. 1. Age at onset of Crohn's disease in paediatric newly diagnosed patients (n = 146)

Tabela I. Częstość występowania objawów u pacjentów pediatricznych z nowo rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC)

Table I. Frequency of Crohn's disease related signs and symptoms in newly diagnosed paediatric-onset patients

Objawy	Dziewczęta n (%)	Chłopcy n (%)	Osoby z ChLC n (%)	Wartość p
bóle brzucha	55 (85,9)	69 (84,2)	124 (84,9)	0,764
biegunka	41 (64)	61 (74,4)	102 (69)	0,177
krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	34 (53,1)	49 (59,8)	83 (56,8)	0,422
BOPMC	35 (54,7)	36 (43,9)	71 (48,3)	0,196
utrata masy ciała	23 (35,9)	40 (48,8)	63 (43,2)	0,120
dolegliwości towarzyszące wypróżnieniom	18 (28,13)	41 (50)	59 (40,41)	0,008
zahamowanie wzrostu	25 (39)	24 (29,3)	49 (33,6)	0,214
osłabienie, męczliwość	24 (37,5)	22 (26,8)	46 (31,5)	0,168
niedokrwistość	18 (28,1)	21 (25,6)	39 (26,7)	0,733
gorączka	19 (29,7)	17 (20,7)	36 (24,7)	0,213
nudności, wymioty	14 (21,9)	18 (21,9)	32 (21,9)	0,991
zmiany w jamie ustnej	10 (15,6)	15 (18,3)	25 (17,12)	0,671
objawy stawowe	10 (15,6)	13 (15,9)	23 (15,8)	0,970
rumień guzowaty	7 (10,9)	7 (8,5)	14 (9,6)	0,625
wzdęcia	5 (7,8)	5 (6,1)	10 (6,85)	0,684
PSC	0	3 (3,7)	3 (2,1)	0,256 ¹
ostre zapalenie trzustki	1 (1,6)	1 (1,2)	2 (1,4)	1 ¹
AIH	1 (1,6)	0	1 (0,7)	0,438 ¹

BOPMC – brak oczekiwanego przyrostu masy ciała, PSC – pierwotne stwardniające zapalenia dróg żółciowych, AIH (autoimmune hepatitis) – autoimmunologiczne zapalenie wątroby, ¹test dokładny Fishera

Tabela II. Częstość nieprawidłowych wyników laboratoryjnych u pacjentów pediatrycznych z nowo rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna

Table II. Frequency of abnormal laboratory values at diagnosis in newly diagnosed Crohn's disease paediatric-onset patients

Parametr	Dziewczęta n (%)	Chłopcy n (%)	OR	95% CI	Wartość p
hematokryt	21 (32,8)	22 (27,2)	1,310	(0,640–2,679)	0,459
hemoglobina	33 (51,6)	24 (29,6)	2,528	(1,276–5,011)	0,007
MCV	19 (29,7)	28 (34)	0,799	(0,395–1,618)	0,533
leukocyty	62 (96)	70 (86,4)	4,871	(1,039–22,844)	0,029
płytki krwi	24 (37,5)	27 (33)	1,200	(0,605–2,381)	0,602
OB	43 (74)	41 (54)	2,447	(1,166–5,134)	0,017
CRP	38 (60,3)	45 (58,4)	1,081	(0,548–2,130)	0,822
albuminy	23 (37,1)	18 (23,4)	1,933	(0,924–4,043)	0,077
żelazo	23 (37,1)	23 (31,5)	1,282	(0,628–2,618)	0,495

MCV (mean corpuscular volume) – średnia objętość krwinek, OB – odczyn Biernackiego, CRP (C-reactive protein) – białko C-reaktywne

wyłącznie w L2 stwierdzono u 45 pacjentów (30,6%), w L1 u 14 (9,6%), a w L4a u 75 badanych (51,4%). U 25 pacjentów (17,2%) były obecne zmiany okołoodbytowe. Występowała głównie postać B1, którą rozpoznano u 110 dzieci (75,3%), natomiast postać B2 u 33 (22,7%), a postać B3 u 3 chorych (2%). Nie stwierdzono współwystępowania postaci B2 i B3. W porównaniu z chłopcami ChLC u dziewcząt miała znamienne częściej nasilenie średnio ciężkie i ciężkie (65,3% vs 40,7%, $p = 0,028$), a u większości chłopców (51,8%) choroba miała charakter łagodny. U 6 chłopców (7,4%) i 2 dziewcząt (3,1%) w momencie rozpoznania PCDAI odpowiadał nieaktywnej postaci ChLC. Średnia wartość PCDAI wyniosła 31,4 ± 14,92 pkt z zaznaczoną znamienne różnicą między płciami i znamienne większymi średnimi wartościami PCDAI u dziewcząt w porównaniu z chłopcami w momencie rozpoznania (35,23 ± 14,5 pkt vs 28,4 ± 14,7 pkt, $p = 0,002$).

U dziewcząt istotnie częściej w porównaniu z chłopcami stwierdzano: małe stężenie Hb, zwiększone stężenie WBC, podwyższone OB oraz bliską istotności statystycznej hipalbuminemię. Częstość występowania nieprawidłowych wyników laboratoryjnych przedstawiono w tab. II. Ziarniniaki w wycinkach pobranych w trakcie badań endoskopowych stwierdzono u 22 pacjentów (15,6%).

Omówienie

Prezentowane badania przedstawiają perspektywną ocenę obrazu klinicznego i danych demograficznych dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną ChLC. W badanej grupie przeważali chłopcy (56,2%) i w porównaniu z dziewczętami rozpoznanie było u nich ustalane w znacznie młodszym wieku. Znamienne częściej jed-

nak dziewczęta cechowały się zarówno większą aktywnością choroby wyrażoną PCDAI, jak i bardziej nasilonym zahamowaniem wzrostu. Płeć żeńska zwiększała ryzyko obecności nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, w tym zmniejszonego stężenia Hb, WBC, albumin oraz podwyższonego OB. Wśród objawów klinicznych najczęściej występowały: bóle brzucha, biegunka i krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, chociaż ta triada objawów, uważana za klasyczną, była obecna u mniejszości pacjentów (37%). Przeważała postać zapalna ChLC, zajęcie L3 oraz częste współistnienie zmian w obrębie L4a.

Przewagę płci męskiej obserwowano w wielu badaniach dotyczących pacjentów pediatrycznych, przy czym proporcje między płciami wahały się w szerokim zakresie od 1 : 1,1 do 1 : 1,6 i charakteryzowały się dużą zmiennością geograficzną [2, 21–24]. W badaniach epidemiologicznych populacji dzieci polskich z NZJ, w grupie z ChLC, podobnie jak w niniejszych badaniach, przeważali chłopcy (62,9%) [8]. Tendencja do przewagi płci męskiej wśród pacjentów z ChLC odwraca się po osiągnięciu dojrzałości płciowej i wśród dorosłych przeważnie obserwuje się przewagę kobiet [16, 25–27]. Coraz więcej dowodów wskazuje na wpływ czynników genetycznych na obraz fenotypowy i wiek zachorowania [24, 26, 28]. Predyspozycja płci i wieku zachorowania na ChLC może mieć uwarunkowania genetyczne związane zarówno z genami predysponującymi do tej choroby, jak i genami modyfikującymi jej przebieg. U 333 pacjentów Sagiv-Friedgut i wsp. wykazali związek między zwiększeniem skumulowanego ryzyka wystąpienia ChLC u płci męskiej w młodszym wieku a polimorfizmem 174 GG promotora interleukiny 6 (IL-6) [29]. Wyniki badań Biank i wsp.

wskazują na ochronną rolę wariantu R30Q genu DLG5 na podatność płci żeńskiej na ChLC [30]. Wpływ mutacji NOD2/CARD15 jest niejednoznaczny [31, 32]. Nie można pominąć roli hormonów płciowych i ich oddziaływania na proces zapalny, które pozostaje przedmiotem badań [33]. Estrogeny i receptory estrogenów poprzez regulatoryny wpływ na promotor IL-6 hamują ekspresję tej interleukiny. Ta cytokina jest jednym z głównych mediatorów zapalenia w ChLC, odgrywa istotną rolę w różnicowaniu komórek Th17 i stymuluje IL-23R [34].

W grupie badanych pacjentów zarówno wiek rozpoznania ($11,89 \pm 4,46$ roku), jak i średni czas trwania objawów ($14,47 \pm 22,05$ mies.) były porównywalne z obserwowanymi przez innych autorów, chociaż dane z piśmiennictwa mieszczą się w szerokich ramach czasowych [14–16, 35]. W niektórych przypadkach przedstawianych pacjentów ustalenie rozpoznania poprzedzało niekorzystne, wieloletnie występowanie objawów, najdłużej przez 14 lat. Podejrzanie ChLC może być opóźnione szczególnie wtedy, gdy objawy są słabo nasilone, występują okresowo i/lub mają charakter pozajelitowy. Zaburzenia rozwoju somatycznego i dojrzewania płciowego mogą wyprzedzać wystąpienie objawów jelitowych, a zatem ich obecność powinna nasuwać przypuszczenie ChLC. Dotyczy to szczególnie dziewcząt, u których średni wiek rozpoznania tej choroby przypada przed skokiem pokwitaniowym, co może predysponować do większych zaburzeń wzrastania [21]. W momencie rozpoznania u dziewcząt autorzy obserwowali zarówno bardziej nasilone zahamowanie wzrostu, jak i częściej większą aktywność choroby wyrażoną PCDAI. Ta obserwacja jest zgodna z danymi z piśmiennictwa, które wskazują, że płeć żeńska predysponuje do cięższego przebiegu klinicznego ChLC [14, 27]. W badaniach Gupty i wsp. u dziewcząt zamiennie częściej występowały hipalbuminemia, zwiększone ryzyko wystąpienia zmian pozajelitowych oraz konieczność resekcji i leczenia antagonistą kalcyneuryny [22]. W prezentowanych badaniach płeć żeńska zwiększała dodatkowo ryzyko wystąpienia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (Hb, albuminy, OB, WBC). U dziewcząt stwierdzano także zamiennie większe stężenie CRP.

Warto zwrócić uwagę, że u przeważającej liczby pacjentów wyniki laboratoryjne mieściły się w referencyjnych zakresach wartości odpowiednich dla płci i wieku. Oznacza to, że badania laboratoryjne nie mogą służyć jako przesiewowe w momencie podejrzenia ChLC oraz nie powinny stanowić podstawy decyzji o skierowaniu pacjenta do diagnostyki różnicowej. Są natomiast istotnym elementem pozwalającym na ocenę aktywności ChLC, w tym określanie PCDAI [19].

Według stereotypowego obrazu pacjent z ChLC to osoba z niedoborem masy ciała lub wręcz wyniszczona.

Mimo że wielu pacjentów zgłaszało ubytek masy ciała lub brak oczekiwanego przyrostu bezpośrednio przed ustaleniem rozpoznania, to większość z nich miała prawidłowe BMI. Zaskakujące może się wydawać stwierdzenie u 6% pacjentów BMI wskazującego na ryzyko wystąpienia nadwagi lub na nadwagę. W populacji dzieci amerykańskich, która cechuje się większym odsetkiem otyłości (31%) w porównaniu z populacją polską (18%), aż prawie co 10. pacjent z ChLC miał BMI powyżej 85% [36]. Można przypuszczać, że obserwowane w ostatnich latach narastanie problemu otyłości może mieć wpływ na obraz kliniczny ChLC. Prawidłowa czy zwiększona wartość BMI nie powinna więc skłaniać do wykluczenia ChLC z listy różnicowej w przypadku obecności innych objawów sugerujących chorobę. Jednocześnie stwierdzano u 1/3 dzieci i młodzieży niedobór masy ciała wymaga odpowiedniego postępowania i leczenia żywieniowego, tak aby zapewnić prawidłowy rozwój i osiągnięcie oczekiwanego wzrostu.

Podobnie jak w innych publikowanych pracach odnoszących się do pacjentów pediatrycznych, najczęściej obserwowano rozległe zajęcie przewodu pokarmowego, które obejmowało dystalny odcinek jelita cienkiego i jelito grube [25, 35]. W przeciwieństwie do pacjentów dorosłych, u których zazwyczaj stwierdza się klasyczne zajęcie L1, u dzieci i nastolatków przeważa bardziej rozległa lokalizacja zmian w przewodzie pokarmowym, głównie ich obecność w jelicie grubym w młodszym grupach wiekowych [14, 16, 24]. Zmiany w L4a były obecne u ponad połowy badanych. W porównaniu z dorosłymi częstsza obecność zmian w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego może wynikać z faktu, że panendoskopię zaleca się jako procedurę diagnostyczną u dzieci z podejrzeniem NZJ [17]. Podobnie jak w doniesieniach innych autorów, występowała głównie postać zapalna choroby [14, 24, 25].

Wnioski

W przedstawionej pracy wykazano różnicę między płciami w obrazie klinicznym ChLC, u dziewcząt częściej występowała bardziej nasilona jej aktywność i większe zahamowanie wzrostu, co może być uwarunkowane czynnikami genetycznymi i/lub hormonalnymi. Przeważało rozległe zajęcie przewodu pokarmowego (L3), często były obecne zmiany w obrębie L4a oraz głównie występowała postać zapalna (B1). U większości pacjentów badania laboratoryjne i parametry rozwoju somatycznego nie wykraczały poza referencyjny zakres wartości, co ogranicza ich przydatność w diagnostyce różnicowej. Długi czas trwania objawów, z przypadkami niekorzystnego, wieloletniego ich występowania przed ustaleniem rozpoznania, skłania do wniosku o konieczności rozpowszechniania wiedzy dotyczącej obrazu klinicznego ChLC.

Podziękowanie

Autorzy składają podziękowania dla dr dr: Marty Bzowskiej-Drabarek, Zofii Grzedy-Adamek, Kingi Kowalskiej-Dupłagi, Stanisława Pieczarkowskiego, Andrzeja Wędrychowicza, Agnieszki Świat z Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia za wkład w prowadzenie i diagnostykę pacjentów. Małgorzata Sładek zaprojektowała i prowadziła badanie, a Adam Ćmiel przeprowadził analizę statystyczną. Oboje autorzy pisali i zatwierdzili manuskrypt.

Piśmiennictwo

- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1669-77.
- Auvin S, Molin F, Gower-Rousseau C, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 49-55.
- Perminow G, Brackmann S, Lyckander LG, et al. A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based inception cohort from South-Eastern Norway, 2005-07, showing increased incidence in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 446-56.
- Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003; 88: 995-1000.
- Lakatos L, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J* 2006; 82: 332-7.
- Garland CF, Lilienfeld AM, Mendeloff AI, et al. Incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease in fifteen areas of the United States. *Gastroenterology* 1981; 81: 1115-24.
- Czkwanianc E, Kolasa-Kicińska M, Trojanowska-Lipczyk J i wsp. Analiza częstości występowania oraz terapii choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci w materiale własnym. *Pol Merkuriusz Lek* 2009; XXVI: 446-51.
- Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Albrecht P, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. A prospective, population based, 2-year study, 2002-2004. *Digestion* 2009; 79: 121-9.
- Abracham C, Cho J. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-78.
- Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, et al. Growth abnormalities in newly diagnosed children with Crohn disease despite current treatment paradigms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 168-74.
- Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, et al. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010; DOI: 10.1038/ajg.2010.20.
- Dubinsky M. Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 413-20.
- de Mesquita MB, Civitelli F, Levine A. Epidemiology, genes and inflammatory bowel disease in childhood. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 3-11.
- 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* 2005; 146: 35-40.
- Newby EA, Croft NM, Green M, et al. Natural history of pediatric inflammatory bowel disease over a 5-year follow-up: a retrospective review of data from the register of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 539-45.
- Guariso G, Gasparetto M, Visona Dalla Pozza L, et al. Inflammatory bowel disease developing in paediatric and adult age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181da1db8.
- Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendation for diagnosis-the Porto criteria. IBD Working Group of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 1-7.
- Levin A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric Modification of the Montreal Classification for Inflammatory Bowel Disease: The Paris Classification. *Inflamm Bowel Dis* 2010; DOI: 10.1002/ibd.21493.
- Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 439-47.
- Palczewska I, Niedźwiecka Z. Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. *Med Wieku Rozwoj* 2001; 5 (Supl. 1): 18-118.
- Sentongo TA, Semeao EJ, Piccoli DA, et al. Growth, body composition, and nutritional status in children and adolescents with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 33-40.
- Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, et al. Gender differences in presentation and course of disease in pediatric patients with Crohn disease. *Pediatrics* 2007; 120: e1418-25.
- van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, Taminau JA, et al. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 302-7.
- Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin. *J Pediatr* 2003; 143: 525-31.
- Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population based study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1106-13.
- Russell RK, Drummond HE, Nimmo EE, et al. Genotype-phenotype analysis in childhood-onset Crohn's disease: NOD2/CARD15 variants consistently predict phenotypic characteristic of severe disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 955-64.
- Wagtman MJ, Verspaget HW, Lamers CB, et al. Gender-related differences in the clinical course of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1541-6.
- Shaoul R, Karban A, Reif S, et al. Disease behavior in children with Crohn's disease: the effect of disease duration, ethnicity, genotype, and phenotype. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 142-50.
- Sagiv-Friedgut K, Karban A, Wiess B, et al. Early-onset Crohn disease is associated with male sex and a polymorphism in the IL-6 promoter. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 22-6.

30. Biank V, Friedrichs F, Babusukumar U, et al. DLG5 R30Q variant is a female-specific protective factor in pediatric onset Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 391-8.
31. Duerr RH. Update on genetics of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 358-67.
32. Levine A, Kugathasan S, Annese V, et al. Pediatric onset Crohn's colitis is characterised by genotype dependent age-related susceptibility. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1509-15.
33. Ackerman LC. Sex hormones and genesis of autoimmunity. *Arch Dermatol* 2006; 142: 371-6.
34. Galien R, Garcia T. Estrogen receptor impairs interleukin-6 expression by preventing protein binding on the NF-kappaB site. *Nucleic Acid Res* 1995; 25: 2424-9.
35. Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, et al. Inflammatory bowel disease characteristic among African Americans, Hispanics, and Non-Hispanic Whites: characteristics on of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1012-23.
36. Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, et al. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr* 2007; 151: 523-7.