

Kronične upalne bolesti crijeva u djece u Kliničkom bolničkom centru Rijeka - retrospektivno istraživanje

Vršić, Veronika

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:649797>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINE

Veronika Vršić

KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA U DJECE U KLINIČKOM BOLNIČKOM
CENTRU RIJEKA – RETROSPEKTIVNO ISTRAŽIVANJE

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINE

Veronika Vršić

KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA U DJECE U KLINIČKOM BOLNIČKOM

CENTRU RIJEKA – RETROSPEKTIVNO ISTRAŽIVANJE

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: prof.dr.sc. Goran Palčevski, dr.med

Diplomski rad ocijenjen je dana 28. lipnja 2024. u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Severinski Srećko, dr.med.

2. doc.dr.sc. Ana Bosak-Veršić, dr.med.

3. izv.prof.dr.sc. Iva Bilić-Čače, dr.med.

Rad sadržava 29 stranica, 7 slika, 3 tablice i 35 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Ovim putem, zahvaljujem se poštovanom prof. dr. sc. Goranu Palčevskom, dr. med. na mentoriranju prilikom izrade ovog diplomskog rada. Također, zahvaljujem se doc. dr. sc.

Kristini Lah-Tomulić, dr. med. na pomoći i trudu pri prikupljanju podataka.

Posebnu zahvalu želim uputiti majci Mileni, zaručniku Kruni i njegovoj obitelji za neizmjernu podršku, razumijevanje te motivaciju za ostvarenje ovog cilja. Hvala vam za svaku riječ

ohrabrenja i vjeru u mene u teškim trenucima!

TABLICA SADRŽAJA

1. UVOD	1
1.1. DEFINICIJA KRONIČNIH UPALNIH BOLESTI CRIJEVA	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA	1
1.3. ETIOPATOGENEZA	2
1.4. KLINIČKA SLIKA	3
1.5. DIJAGNOZA	4
1.6. LIJEČENJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA	6
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	7
3. ISPITANICI I METODE	7
4. REZULTATI	8
5. RASPRAVA	16
6. ZAKLJUČCI	20
7. SAŽETAK	21
8. SUMMARY	22
9. LITERATURA	23
10. ŽIVOTOPIS	30

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

UBC – upalne bolesti crijeva

UK – ulcerozni kolitis

CB – Crohnova bolest

EIM – ekstraintestinalne manifestacije

KKS – kompletna krvna slika

DKS – diferencijalna krvna slika

CRP – C-reaktivni protein

SE – sedimentacija eritrocita

PHD – patohistološka dijagnoza

MRE – enterografija magnetskom rezonancom

VCE – endoskopija videokapsulom

PCDAI – pedijatrijski indeks aktivnosti bolesti za Crohnovu bolest

PUCAI – pedijatrijski indeks aktivnosti bolesti za ulcerozni kolitis

ECCO – Europska organizacija za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis

ESPGHAN – Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu

IEN – isključiva enteralna prehrana

CEDED – eng. *Crohn's Disease Exclusion Diet*

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija

GBD – eng. *Global Burden of Disease*

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA KRONIČNIH UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Upalne bolesti crijeva (UBC) su kronične idiopatske bolesti gastrointestinalnog sustava te su najčešće dijagnosticirane u adolescenciji i ranoj odrasloj dobi. U tu skupinu bolesti ubrajaju se ulcerozni kolitis (UK), Crohnova bolest (CB) te nedeterminirani kolitis čije karakteristike ne zadovoljavaju kriterije niti Crohnove bolesti niti ulceroznog kolitisa (1). CB zahvaća bilo koji dio probavnog trakta, od usne šupljine do anusa, dok UK obično počinje u rektumu i širi se proksimalno na kolon. Klinički su UBC praćene ponavljajućim upalama segmenata probavnog trakta s vrlo raznolikim kliničkim manifestacijama te, najčešće, kroničnim nepredvidivim tijekom bolesti (2). UBC se ubrajaju među najčešće kronične gastroenterološke bolesti u pedijatrijskoj populaciji.

1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Globalna incidencija UBC-a u posljednjem je desetljeću u porastu, osobito u zemljama s dosad niskim stopama. Najviša učestalost i prevalencija UBC-a zabilježena je u Sjevernoj Europi i Sjevernoj Americi, a najniža u Južnoj Europi, Aziji te na Bliskom istoku (3). Iako sjevernoamerička istraživanja pokazuju veću učestalost UBC-a u bijele rase nego u Afroamerikanaca, smatra se da je navedeno rezultat nedostatnih studija pripadajućeg geografskog područja (4). Prema nedavnim podacima, incidencija UBC-a u djece do navršene 18. godine u Hrvatskoj iznosi 7,05/100 000/godinu (5). 4% djece s UBC obolijeva prije dobi od 5 godina, 18% prije dobi od 10 godina, a vrhunac pojavnosti UBC je u adolescenciji (6). Prema hrvatskoj retrospektivnoj studiji, muška djeca češće obolijevaju od UBC-a u odnosu na žensku djecu (7).

1.3. ETIOPATOGENEZA

Točan uzrok UBC-a nije poznat, no poznato je da razvoju bolesti doprinosi složena interakcija između genetskih, okolišnih čimbenika, crijevne mikrobiote i imunološkog odgovora (8). Epidemiološka istraživanja pokazala su da genetski faktori imaju glavnu ulogu u patogenezi UBC. Genetika bolesti je kompleksna i uključuje mutaciju više različitih gena (1). Otkriveno je da u nastanku UBC sudjeluje više od 150 različitih gena (9). U oko 8-12% pacijenata s UBC zabilježena je pozitivna obiteljska anamneza. CB pokazuje nešto češći obrazac nasljeđivanja od UK (10).

Uočena je udruženost CB s urbanom sredinom što se objašnjava hipotezom protekcije. CB učestalija u osoba koje su u novorođenačkoj dobi živjele u boljim higijenskim uvjetima. Takav okoliš odgađa kontakt s vanjskim izvorima infekcije te pridonosi većoj vjerojatnosti perzistencije crijevnih patogena u djece (2). U nedavnom kohortnom istraživanju utvrđen je utjecaj kvalitete prehrane u ranoj dobi na razvoj UBC u djece. Konzumacija zaslađenih pića, brza prehrana te smanjen unos povrća i ribe značajno pogoduje razvoju bolesti (11). Smatra se da zapadni način prehrane dovodi do povećane propusnosti crijevne sluznice i proupalnog stanja lučenjem citokina koji potiču upalu (12). Neke su studije pokazale zaštitni učinak dojenja na razvoj UBC, međutim, postoje dokazi suprotnih učinaka što se pripisuje nemogućnosti kontrole genetskih čimbenika (13). Sastav majčinog mlijeka, kvaliteta dohrane, uporaba antibiotika i mjesto stanovanja varijabilni su čimbenici koji mogu pospješiti ili poremetiti proces kolonizacije djetetove crijevne mikrobiote. Jedno od najvažnijih zaštitnih učinaka na probavni sustav djeteta ima isključivo dojenje u trajanju dulje od 12 mjeseci (14).

Prema teoriji crijevne disbioze, u pacijenata s UBC postoje promjene u sastavu i lokalizaciji crijevne mikrobiote u usporedbi sa zdravim osobama. Studije su potvrdile da crijevna

mikrobiota u bolesnika s UBC ima manju bioraznolikost te taksonomske i funkcionalne promjene u odnosu na zdravu populaciju (15).

U bolesnika s UBC dolazi do pretjeranog imunološkog odgovora na vlastitu crijevnu mikrofloru što dovodi do oslobađanja citokina i upalnih medijatora koji oštećuju sluznicu crijeva i onemogućuju normalnu funkciju (6).

1.4. KLINIČKA SLIKA

Tijek UBC-a karakteriziran je izmjenama razdoblja remisije (bolest u mirovanju) i egzacerbacije bolesti (stanje aktivne upale s prisutnim simptomima). Kliničke manifestacije upalnih bolesti crijeva u djece su varijabilne te ovise o lokalizaciji i intenzitetu upale.

Klinička slika CB najčešće započinje općim simptomima kao što su gubitak apetita i tjelesne mase, povišena tjelesna temperatura te bolovi u trbuhu. Mršavljenje se često povezuje s izbjegavanjem hrane jer se pacijenti znaju bolje osjećati kada ne jedu. Vrućica je obično znak upalnog procesa, infekcije ili eventualno perforacije crijeva (16). U nekih je pacijenata prisutan dugotrajni proljev sa ili bez primjesa krvi. Glavna specifičnost kliničke slike u djece je pojava zaostajanja u rastu uz kašnjenje spolnog sazrijevanja (17). Budući da je klinička slika CB-a nespecifična, dijagnoza se često postavlja sa zakašnjenjem u odnosu na UK kod kojeg se zbog pojave krvi u stolici relativno brzo postavi sumnja na UBC.

Klinička slika UK-a je izraženija u odnosu na Crohnovu bolest (9). UK karakteriziran je proljevom s primjesama krvi i tenezmima bez izraženih općih simptoma. U 10% pacijenata klinička je slika teška: pet i više krvavih stolica na dan, prisutnost anemije, gubitak tjelesne mase, povišena tjelesna temperatura i napet trbuh.

Osim tegoba koje zahvaćaju gastrointestinalni sustav, u nekih pacijenata dolazi do razvoja ekstraintestinalnih manifestacija (EIM) UBC-a. Najčešće se očituju na koštano-zglobnom sustavu u vidu artralgija i artritisa, hematološkom sustavu – anemija, trombocitoza, leukocitoza, promjenama na očima – episkleritis, uveitis, koži – *pyoderma gangrenosum*, *erythema nodosum*, sluznicama – ulceracije u ustima te hepatobilijarnom sustavu -hepatitis, kolelitijaza. Navedeni se znakovi mogu prezentirati čak prije postavljene dijagnoze UBC (18). Najteža manifestacija na hepatobilijarnom sustavu je primarni sklerozirajući kolangitis. Čak 22% djece ima zastoj u rastu, anemiju, perianalnu bolest ili druge EIM kao jedinu dominantnu početnu karakteristiku UBC-a (6).

1.5. DIJAGNOZA

Na UBC je potrebno posumnjati u djece čiji simptomi traju najmanje 4 tjedna ili se ponavljaju kroz barem dvije epizode unutar 6 mjeseci. Dijagnostički algoritam UBC-a uključuje detaljnu anamnezu i fizikalni pregled s inspekcijom perianalnog područja te antropometrijska mjerenja koja se pomoću percentilnih krivulja uspoređuju sa standardima ovisnima o dobi.

Prije specifične dijagnostike UBC-a potrebno je diferencijalno dijagnostički isključiti crijevne infekcije. U laboratorijskim nalazima potrebno je učiniti kompletnu (KKS) i diferencijalnu krvnu sliku (DKS) te upalne parametre – C-reaktivni protein (CRP) te sedimentaciju eritrocita (SE) (5). U aktivnoj fazi UBC-a postoji prisutnost anemije, trombocitoze, hipoalbuminemije i povišene vrijednosti upalnih markera. Jedan od važnijih laboratorijskih testova je određivanje fekalnog kalprotektina – proteina koji se nalazi u citoplazmi upalnih stanica i time omogućuje razlikovanje upalnih od neupalnih procesa u crijevima. Iako je specifičnost ovog proteina za UBC značajno niža za dječju dob, njegovo određivanje pomaže u odlučivanju potrebitosti

izvođenja specifičnih dijagnostičkih postupaka (5). Potrebno je napomenuti da laboratorijski nalazi unutar referentnih vrijednosti ne isključuju dijagnozu UBC-a jer 10-20% djece ima normalne vrijednosti (6).

Konačna dijagnoza postavlja se na temelju tipičnog endoskopskog i patohistološkog (PHD) nalaza. Upala je u djece obično izraženija te zahvaća veće segmente crijeva u odnosu na odraslu populaciju. U slučaju dijagnostičke nesigurnosti nakon biopsije, sumnje na bolest tankog crijeva ili težnji za boljom vizualnošću proširenosti bolesti, potrebno učiniti MRE (eng. *magnetic resonance enterography*) ili VCE (eng. *video capsule endoscopy*) (19).

Osim crijevnih infekcija, diferencijalno dijagnostički problem UBC-a, posebno u dojenčadi, jesu primarne imunodeficijencije i alergijski (entero)kolitisi zbog čega je potrebno učiniti alergijsku i imunološku obradu (5).

Za procjenu težine i praćenje tijeka UBC-a koriste se dva indeksa: PCDAI (eng. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) za CB i PUCAI (eng. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) za UK. PCDAI indeks u procjeni koristi objektivne parametre (težinu, visinu, broj i oblik stolice, status abdomena, zahvaćenost peri-rektalnog područja, ekstraintestinalne manifestacije, hematokrit, albumin i SE) i subjektivne parametre (bol, funkcije pacijenta). Prema indeksu Crohnovu bolest dijelimo na bolest u remisiji (PCDAI<10), blagi (PCDAI 10-27,5), umjereni (30-37,5) i teški (>40) oblik bolesti. PUCAI je neinvazivni indeks koji procjenjuje abdominalnu bol, rektalno krvarenje, konzistenciju stolice, broj stolica kroz 24 sata, prisutnost noćnih stolica i ograničenost pacijenta. Prema PUCAI indeksu ulcerozni kolitis dijelimo na bolest u remisiji (PUCAI<10), blagi oblik (PUCAI 10-34), umjereni (35-64) i teški (PUCAI >65) oblik (20).

1.6. LIJEČENJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Cilj liječenja UBC- a je uklanjanje simptoma, postizanje i održavanje bolesti u remisiji te poboljšanje kvalitete života pacijenta. Liječenje UBC-a u Hrvatskoj zasniva se na ECCO (engl. European Crohn's and Colitis Organisation) i ESPGHAN (eng. European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) smjernicama (5). Konačnu odluku o odabiru adekvatnog liječenja donosi gastroenterolog ovisno o individualnim karakteristikama pojedinog pacijenta.

Terapija uvođenja u remisiju CB uključuje isključivu enteralnu prehranu (IEN), kortikosteroide i biološku terapiju. Ukoliko pacijent boluje od proširenog, strikturirajućeg ili penetrirajućeg oblika bolesti, potrebno je započeti anti-TNF terapiju („biološka terapija“) (21). U pacijenata s blagim i umjereno teškim oblikom bolesti te onih s niskim rizikom za razvoj komplikacija, uvodi se IEN u razdoblju od 6-8 tjedana. Enteralna prehrana istodobno promiče rast te nema težih nuspojava koji su kod kortikosteroidne terapije prisutni. Davanjem enteralne prehrane kao jedine namirnice postiže se remisija u oko 75-85% pedijatrijskih bolesnika, što je identično učinku glukokortikoida (22). Danas se uz IEN u liječenju CB primjenjuje i CDED (eng. *Crohn Disease Exclusion Diet*). CDED je dijeta osmišljena na način na smanji izloženost prehrambenim komponentama koje su potencijalno proupalne, a može se koristiti kao alternativa za IEN (19). Kortikosteroidi se danas daju skoro isključivo u teškim oblicima bolesti.

Za održavanje remisije CB kao prvi izbor koriste se azatioprin ili metotreksat. Prva linija liječenja blagog do umjereno teškog oblika UK-a su aminosalicilati (mesalazin) koji se koriste kao terapija za indukciju i održavanje remisije. U pacijenata s teškim oblikom bolesti preporučeni su oralni kortikosteroidi.

Prehrana ima značajnu ulogu u UBC-u posebice zbog toga što je bolešću zahvaćen probavni sustav čija je uloga apsorpcija hranjivih tvari. Iz tog je razloga potreban dovoljan kalorijski unos adekvatne prehrane. U fazi remisije bolesti preporuka je nastaviti s raznolikom prehranom bez posebnih ograničenja (9).

Ukoliko terapija lijekovima nije dostatna za održavanje UBC pod kontrolom, indicirana je terapija kirurgijom. U pacijenata s UK otpornim na medikamentoznu terapiju, operacija izbora je totalna kolektomija s analnom anastomozom ilealne vrećice. Pritom se kronično upaljeno debelo crijevo uklanja, a između distalnog ileuma i preostalog dijela rektuma učini se anastomoza. CB s pridruženim komplikacijama kao što su fistule, intraabdominalni apscesi i strikture te otpornost CB na terapiju lijekovima također zahtijeva specifično kirurško liječenje (6). U odnosu na UK, operacijski zahvat u CB ne dovodi do izlječenja bolesti, no odstranjenje upalno promijenjenog dijela crijeva dovodi do dugotrajnije remisije (23).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj rada je obraditi određena epidemiološka i klinička obilježja hospitalizirane djece na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka u petogodišnjem razdoblju od 01.01.2019. do 31.12.2023. Podaci su obrađeni retrospektivnom analizom iz medicinske dokumentacije oboljelih od UBC.

3. ISPITANICI I METODE

ISPITANICI

Ispitanici su bili sva djeca koja su zaprimljena na Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju, endokrinologiju i nefrologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka zbog sumnje na UBC ili egzacerbacije UBC.

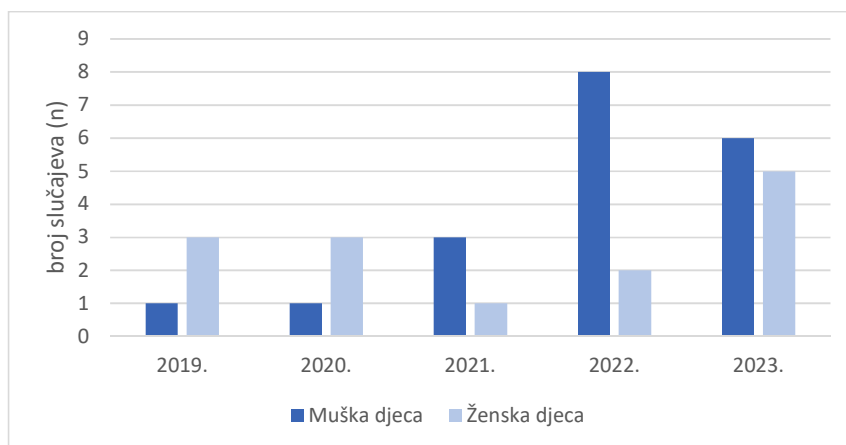
METODE

Podaci potrebni za retrospektivnu obradu prikupljeni su iz Integriranog bolničkog informacijskog sustava (IBIS) putem povijesti bolesti i otpusnih pisama ispitanika. Podaci koji su analizirani za svakog pojedinog ispitanika su: dob, spol, simptomatologija UBC, klinički oblik bolesti prema PUCAI i PCDAI indeksu te dijagnostičke metode koje su učinjene prilikom zaprimanja pacijenata na Kliniku za pedijatriju.

4. REZULTATI

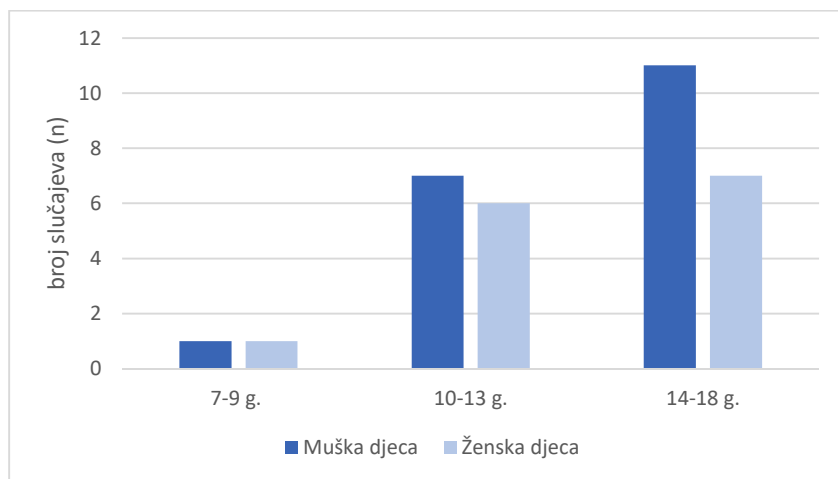
Na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka u petogodišnjem razdoblju od 01.01.2019. do 31.12.2023. hospitalizirano je ukupno 37 djece s postavljenom sumnjom na UBC ili zbog egzacerbacije UBC-a. Od ukupnog broja ispitanika 33 ih je u navedenom razdoblju bilo prvi put hospitalizirano zbog postavljene sumnje na UBC, a 6 hospitalizacija zabilježeno je zbog egzacerbacije postojeće bolesti. Dakle, neki pacijenti su više puta zaprimljeni na Kliniku za pedijatriju zbog pogoršanja bolesti. Od novootkrivenih UBC u ispitivanom razdoblju, zabilježeno je 9 hospitalizacija zbog egzacerbacije bolesti. Dakle, ukupno 15 egzacerbacija UBC evidentirano je u ispitivanom razdoblju na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka.

Od ukupnog broja ispitanika s novootkrivenom UBC u petogodišnjem razdoblju, 19 (57,6%) je bilo dječaka (Slika 1.). Najviše djece zaprimljene na Kliniku za pedijatriju zbog UBC-a bilo je 2023. godine.

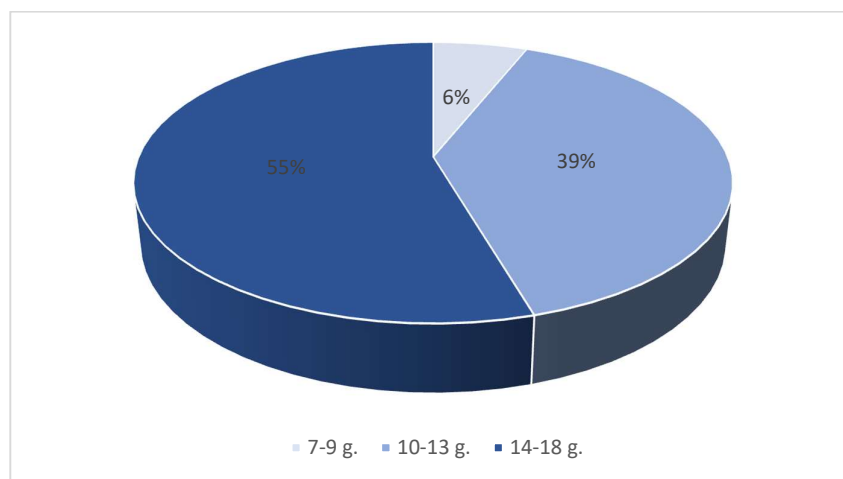


Slika 1. Prikaz broja hospitalizirane djece s novootkrivenom UBC u ispitivanom razdoblju prema spolu

Obradom podataka utvrđeno je da se životna dob u trenutku postavljanja dijagnoze UBC najčešće kreće u rasponu 14-18 godina (Slika 2.), što čini 55% pacijenata (Slika 3.).



Slika 2. Prikaz broja hospitalizirane djece s novootkrivenom UBC u ispitivanom razdoblju prema dobi

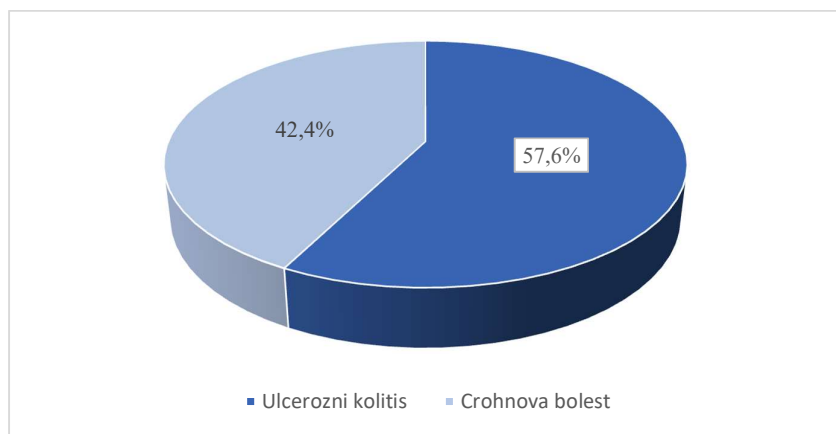


Slika 3. Udio pacijenata s novootkrivenom UBC u ispitivanom razdoblju prema dobi

Od 33 ispitanika s novootkrivenom UBC u ispitivanom razdoblju, 19 njih boluje od UK, a 14 od CB (Tablica 1.). Iz navedenog se uočava veći porast broja novootkrivenog UK (57,6%) u odnosu na CB (42,4%), (Slika 4.).

Godina	Ulcerozni kolitis	Crohnova bolest	Ukupno
2019.	3	1	4
2020.	3	1	4
2021.	3	1	5
2022.	4	6	10
2023.	6	5	11
Ukupno	19	14	33

Tablica 1. Broj novooboljelih pacijenata od UK i CB u petogodišnjem razdoblju



Slika 4. Udio hospitaliziranih ispitanika s postavljenom dijagnozom UK te CB u ispitivanom razdoblju

Najveći broj ispitanika s novootkrivenim UK primijetilo je pojavu krvi u stolici. Od prvih simptoma također je nerijetko uočena pojava proljevastih stolica, tenezmi, anemija te gubitak na tjelesnoj težini (Tablica 2.).

Simptomi/znakovi	Broj oboljelih
Primjese krvi u stolici	17
Proljevaste stolice	11
Anemija	8
Abdominalna grčevita bol	7
Gubitak tjelesne mase	7
BMI <18	4
Oslabljen apetit	4
Povraćanje	2
Febrilitet	2
Mučnina	1
Opća slabost	1

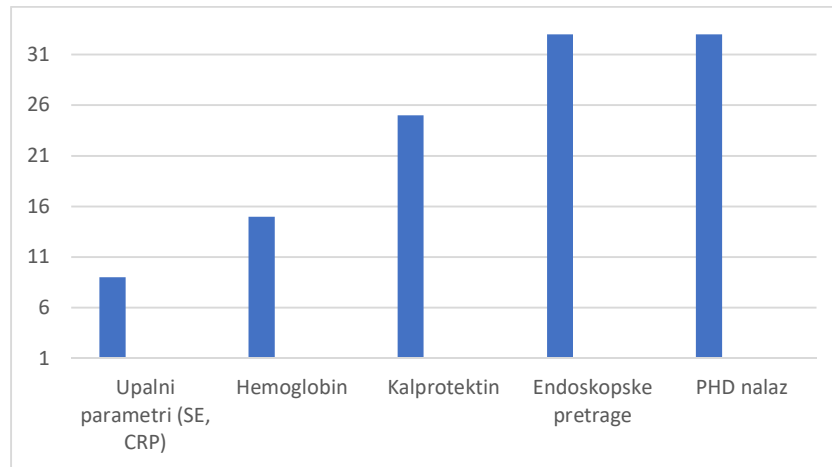
Tablica 2. Učestalost simptoma i znakova u ispitanika s novootkrivenim UK

U pacijenata s CB zabilježene kliničke manifestacije bolesti su nešto raznolikije. Uz pojavu proljevastih stolica s primjesama krvi, abdominalne bolove i gubitak tjelesne mase, zastupljeni su opći simptomi uz mučninu i povraćanje te su se u nekih pacijenata razvile komplikacije i EIM (Tablica 3.).

Simptomi/znakovi	Broj oboljelih
Primjese krvi u stolici	9
Abdominalna bol	8
Gubitak tjelesne mase	8
Proljevaste stolice	7
Anemija	7
BMI<18	6
Povraćanje	4
Mučnina	4
Febrilitet	3
Oslabljen apetit	3
Opća slabost	2
Afte	2
Perianalni apsces	1
Analna fistula	1
Uveitis	1

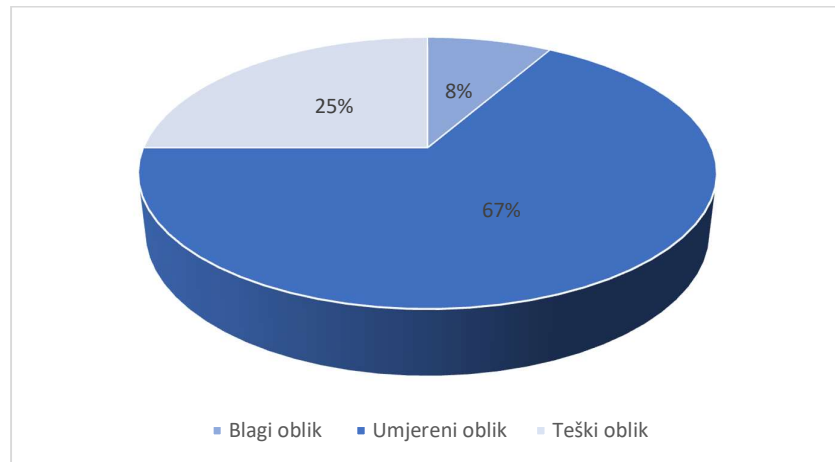
Tablica 3. Učestalost simptoma i znakova u ispitanika s novootkrivenom CB

U ispitanika s postavljenom sumnjom na UBC, povišene upalne parametre – SE i CRP imalo je 27,3% ispitanika, snižen hemoglobin 45,5% ispitanika, a povišen kalprotektin 60,6% ispitanika. Endoskopskim pretragama kao i PHD nalazom dokazane su promjene u vidu UBC na probavnom sustavu u svih ispitanika.



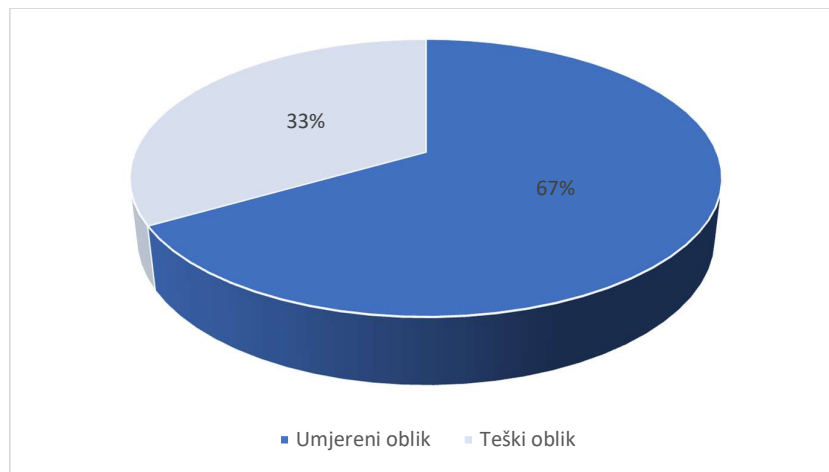
Slika 5. Prikaz izvedenih dijagnostičkih pretraga u pacijenata s postavljenom sumnjom na UBC prema rezultatima ispitivanja

Od 15 zabilježenih egzacerbacija UBC u petogodišnjem razdoblju, 12 njih uvjetovano je UK, dok su preostale 3 egzacerbacije CB. Određivanjem težine kliničke slike egzacerbacije UK prema PUCAI indeksu utvrđene su 3 egzacerbacije UK teškog kliničkog oblika, 8 umjerenog te 1 blagog kliničkog oblika UK.



Slika 6. Podjela ispitanika s egzacerbacijom UK prema težini kliničke slike na temelju indeksa aktivnosti bolesti – PUCAI

Što se tiče egzacerbacije CB, prema indeksu aktivnosti bolesti uočene su 2 egzacerbacije umjerenog te 1 teškog kliničkog oblika CB.



Slika 7. Podjela ispitanika s egzacerbacijom CB prema težini kliničke slike na temelju indeksa aktivnosti bolesti – PCDAI

5. RASPRAVA

Analizom broja novooboljelih pacijenata od UBC, uočava se porast broja novooboljelih u ovom petogodišnjem razdoblju, što potvrđuje činjenicu da posljednjih godina raste incidencija UBC-a u djece (24). Prema prikupljenim podacima o UBC u djece i adolescenata diljem svijeta, GBD (eng. Global Burden of Disease) studija iz Washingtona zabilježila je porast incidencije UBC-a u djece i adolescenata od 22.8% uspoređujući 1990. i 2019. godinu (25).

Obradom podataka utvrđeno je češće obolijevanje dječaka (56,7%) od djevojčica, što se poklapa s drugim istraživanjima, primjerice, s retrospektivnim hrvatskim istraživanjem provedenim u desetogodišnjem razdoblju, a slične rezultate potvrđuju istraživanja na međunarodnoj razini (7, 26).

Prema podacima u ovom istraživanju, vršak incidencije UBC-a je u adolescenciji. U 55% pacijenata UBC je dijagnosticirana između 14. i 18. godine, u 39% između 10. i 13. godine, a u 6% slučajeva između 7. i 9. godine života. Medijan dobi u kojoj je dijagnosticirana bolest iznosi 14, što korespondira s drugim studijama. Prema hrvatskom retrospektivnom istraživanju iz 2023. godine medijan dobi pri postavljanju dijagnoze iznosio je 14.1 godinu, slovensko istraživanje iz 2024. godine zabilježilo medijan 15.5 godina, dok je engleska studija utvrdila da je srednja dob pri postavljanju dijagnoze UBC 12.63 godine (7, 27, 28).

Od 33 novooboljelih od UBC-a, u 57,6% ispitanika otkriven je UK, a u 42,4% CB. Dobiveni rezultati razlikuju se od nedavne hrvatske studije gdje je dijagnosticirano 43,9% pacijenata s UK, 55,1% pacijenata s CB te 0,9% s neklasificiranom UBC (7). S druge strane, prema slovenskom je istraživanju zabilježeno 48,3% pacijenata s UK, 43,7% s CB te 8% pacijenata s neklasificiranom UBC (27). Prema podacima nacionalnog registra za UBC u djece, godišnja incidencija dostiže 7,05 na 100 000 osoba pri čemu se 2,63 odnosi na CB, 3,87 na UK te 0,55 na neklasificiranu UBC (5).

Najčešća klinička manifestacija novootkrivenog UK u ovom istraživanju bila je pojava krvi u stolici (89,5%), a potom proljevaste stolice (57,9%). Neki su pacijenti imali pojavu krvi u stolici kao izolirani znak, bez drugih simptoma ili pokazatelja (36,8%). Također, 36,8% pacijenata navodi abdominalnu bol grčevitog tipa. Pivac i sur. u svom istraživanju, također, kao najčešće simptome UK navode rektalno krvarenje, proljev te abdominalnu bol (7). Po primitku na Kliniku za pedijatriju, 42,1% ispitanika bilo je anemično. Prema World Health Organization (WHO), prevalencija anemije u pedijatrijskoj populaciji kreće se od 44% do 74% pri postavljanju dijagnoze UBC (29). Gubitak na tjelesnoj težini navodi 36,8% ispitanika s UK, dok njih 21% ima BMI<18. Prema literaturnim navodima, gubitak tjelesne težine evidentiran je u oko 40% pacijenata s novodijagnosticiranim UK, a do 25% pacijenata je pothranjeno (30).

U pacijenata s novootkrivenom CB uočen je širi raspon simptoma. Iz proučene medicinske dokumentacije uočene su pojava krvi u stolici (64,3%), abdominalna bol (57,1%), proljevaste stolice (50%) kao najučestaliji simptomi. Pojedini su pacijenti prije potvrdne dijagnoze bolesti razvili komplikacije poput perianalnog apscesa i analne fistule (14,3%), a neki su se već javili s EIM – anemija (50%), afte (14,3%) i uveitis (0,07%), što je gotovo u skladu s literaturom (7, 18). Prvi anamnestički podaci ukazali su da je gubitak tjelesne težine prisutan u 57,1% ispitanika s novootkrivenom CB, a 42,8% ispitanika bilo je pothranjeno. Istraživanja su utvrdila da je gubitak tjelesne težine jedan od prvih simptoma vidljiv u 60-80% pacijenata s CB (30, 31), a pothranjenost je bila prisutna u 35% pacijenata (30). Mučnina i povraćanje je bilo prisutno u 28,6% ispitanika, što se ne poklapa s podatkom iz literature gdje je zabilježeno 6% pacijenata s mučninama i povraćanjem (6).

U našem su istraživanju zabilježeni povišeni upalni parametri (SE, CRP) u 27,3% ispitanika s novootkrivenom UBC, a 45,5% ispitanika imalo je snižene vrijednosti hemoglobina. Prema literaturnim navodima, 10-20% djece s UBC ima uredne laboratorijske parametre, što ne isključuje dijagnozu UBC (6). Pivac i sur. evidentirali su snižene vrijednosti hemoglobina u

41.9% ispitanika, što je podudarno s našim rezultatima (7). Obradom prikupljenih podataka utvrđene su povišene vrijednosti kalprotektina u 75,8% ispitanika. Henderson i sur. navode kalprotektin kao marker sa 98% osjetljivosti i 68% specifičnosti u djece sa suspektnom UBC (33). Ipak, za konačnu dijagnozu ključna je endoskopska pretraga probavnog sustava odnosno tipičan PHD nalaz, što proizlazi iz ovog istraživanja. Također, brojni autori ističu da je zlatni standard za dijagnosticiranje UBC u djece endoskopska pretraga gornjeg i donjeg gastrointestinalnog trakta s biopsijama sluznice za patohistološku potvrdu (6, 33).

Prema našim podacima, od ukupnog broja hospitaliziranih pacijenata s egzacerbacijom UBC, 80% njih bilo je hospitalizirano zbog egzacerbacije UK, a preostalih 20% zbog egzacerbacije CB. Zbog teškog oblika UK bilo je hospitalizirano 25% ispitanika, 67% zbog umjerenog, a preostalih 8% zbog blagog oblika. U skladu s literaturom, 20-30% djece s UK u jednom trenutku bolesti doživi teški oblik (PUCAI >65) (34). U našem su istraživanju bila zabilježena tri slučaja egzacerbacije CB, pri čemu su, prema PCDAI indeksu, dva zabilježena kao umjereni te jedan kao blagi oblik bolesti, dok teški oblik nije zabilježen. Prema kanadskom istraživanju, uočen je pad stope recidiva CB posljednjih godina, što se pripisuje povećanoj upotrebi biološke terapije u liječenju CB (35). Ipak, ustanovljeno je da se PCDAI indeks ne podudara sa stvarnim stanjem CB, zbog čega se za praćenje CB češće primjenjuju upalni i serumski laboratorijski pokazatelji kao i vrijednosti laboratorijskih nalaza iz stolice (5).

6. ZAKLJUČCI

Temeljem rezultata dobivenih ovim istraživanjem može se zaključiti da broj novooboljele djece od UBC raste. Dijagnoza UBC u pedijatrijskoj populaciji najčešće se postavlja u adolescentnoj dobi (94%). Primijećeno je kako dječaci nešto češće oboljevaju od djevojčica (56,7%). Također, češće je postavljena dijagnoza UK (56,7%), negoli CB. Najčešće kliničke manifestacije UBC bile su proljevaste stolice, pojava krvi u stolici te abdominalna bol. Gubitak tjelesne težine i pothranjenost češće su se očitovali u pacijenata s CB, nego u onih s UK. Također, u pacijenata s CB zabilježen je razvoj komplikacija (perianalni apsces i analna fistula), dok kod pacijenata s UK nisu uočene navedene promjene. Anemija je utvrđena u gotovo polovice pacijenata s CB i UK. Nekolicina djece s CB razvila je druge EIM (afte, uveitis) prije postavljanja same dijagnoze UBC. Konačna dijagnoza UBC postavljena je na temelju dobivenih patohistoloških nalaza biopsijom sluznice crijeva prilikom endoskopske pretrage. Većina egzacerbacija UBC na temelju pedijatrijskog indeksa aktivacije bolesti evidentirana je u pacijenata s UK (80%), dok je u CB zabilježeno tek 20% slučajeva.

7. SAŽETAK

Uvod: Upalne bolesti crijeva su kronične, imuno posredovane bolesti koje uključuju Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis te neklasificiranu UBC. Najčešće se manifestiraju u adolescentnoj dobi. Klinički se očituju proljevom s primjesama krvi, abdominalnim bolovima te gubitkom tjelesne težine. Iako je incidencija UBC u posljednje vrijeme u porastu, pravovremenom dijagnozom i adekvatnom terapijom se postiže mirovanje bolesti i kvaliteta života pacijenata.

Cilj: Prikazati epidemiološka i klinička obilježja pacijenata oboljelih od UBC te analizirati dijagnostičku obradu u pacijenata s postavljenom sumnjom na UBC.

Metode: Retrospektivno istraživanje uključivalo je analizu medicinske dokumentacije 33 djece zaprimljene zbog sumnje na upalnu bolest crijeva te ukupno 15 hospitalizacija zbog egzacerbacije postojeće upalne bolesti crijeva na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka u petogodišnjem razdoblju (01.01.2019.-31.12.2023.).

Rezultati: Medijan dobi zaprimljene djece sa sumnjom na UBC je 14 godina. Veći dio bila su muška djeca (56,7%) u odnosu na žensku djecu (43,3%). Najčešće zabilježeni simptomi UBC bili su proljevaste stolice, pojava krvi u stolici, abdominalna bol te gubitak tjelesne težine. Kod svih ispitanika dijagnoza je postavljena na temelju patohistološkog nalaza uzorka dobivenog biopsijom sluznice crijeva tijekom endoskopije. Od 15 hospitalizacija zbog pogoršanja osnovne bolesti, 80% je bilo zbog UK, a 20% zbog CB.

Zaključak: Zbog globalnog porasta incidencije UBC u djece, potrebna je pravovremena dijagnoza i odgovarajuća terapija kako bi se bolest uvela u remisiju i time održala kvaliteta života djece.

Ključne riječi: ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, egzacerbacija

8. SUMMARY

Introduction: Inflammatory bowel diseases are chronic, immune-mediated diseases that include CB, UC and unclassified UBC. They are most often manifested in adolescence. Clinically, they are manifested by diarrhea with admixture of blood, abdominal pain and weight loss. Although the incidence of UBC has been on the rise recently, with timely diagnosis and adequate therapy, disease remission and patients' quality of life can be achieved.

Aim: To present the epidemiological and clinical characteristics of patients with UBC and to analyze the diagnostic work-up in patients with suspected UBC.

Methods: A retrospective study included an analysis of the medical records of 33 children admitted for suspected inflammatory bowel disease and a total of 15 hospitalizations due to exacerbation of existing inflammatory bowel disease at the Pediatric Clinic of KBC Rijeka in a five-year period (January 1, 2019-December 31, 2023).

Results: The median age of children admitted with suspected UBC is 14 years. The majority were male children (56.7%) compared to female children (43.3%). The most frequently recorded symptoms of UBC were diarrheal stools, the appearance of blood in the stool, abdominal pain and weight loss. In all subjects, the diagnosis was established on the basis of the pathohistological findings of the sample obtained by biopsy of the intestinal mucosa during endoscopy. Of the 15 hospitalizations due to worsening of the underlying disease, 80% were due to UC, and 20% were due to CB.

Conclusion: Due to the global increase in the incidence of UBC in children, timely diagnosis and appropriate therapy are needed to put the disease into remission and thereby maintain the quality of life of children.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, exacerbation

9. LITERATURA

1. Vucelić B, Čuković-Čavka S. Upalne bolesti crijeva. *Medicus* 2006; 1:53-62.
Citirano: 28.05.2024.
Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/29382>
2. Vucelić B. i sur. *Gastroenterologija i hepatologija*. 1. izdanje, Zagreb, Medicinska naklada, 2002.; 723-728.
3. Kuenzig Ellen M, G Fung S, Marderfeld L, et al. Twenty-first Century Trend sin the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *American gastroenterological Association*. 2022; 4:1147-1159.
Citirano 28.05.2024.
Dostupno na: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(22\)00002-6/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(22)00002-6/fulltext)
4. Mak Yan W, Zhao M, Chien Ng S, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 35:380-389.
Citirano: 28.05.2024.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596960/>
5. Hojsak I, Kolaček S, Mišak Z, et al. Kronične upalne bolesti crijeva u djece – od dijagnoze do liječenja. *Liječnički Vjesnik*. 2022; 1:50-70.
Citirano: 28.05.2024.
Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/399513>
6. J Rosen M, Dhawan A, A Saeed S. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatrics*. 2015; 169:1053-1060.
Citirano: 28.05.2024.
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4702263/>

7. Pivac I, Kadic Jelacic A, Despot R, et al. Characteristics of the Inflammatory Bowel Disease in Children: A Croatian Single-Centre Retrospective Study. *Children*. 2023. Citirano: 28.05.2024.
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10605261/>
8. Zhang Y, Li Y. Inflammatory Bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20:91-99.
Citirano: 28.05.2024.
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886036/>
9. Kohn D. Kronične upalne bolesti crijeva u djece. *Hucuk*. 2020.
Citirano: 28.05.2024.
Dostupno na: <https://info.hucuk.hr/kronicne-upalne-bolesti-crijeva-u-djece/>
10. Santos Costa P M, Gomes C, Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology*. 2018; 31:14-23
Citirano: 29.05.2024.
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5759609/>
11. Guo A, Ludvigsson J, Brantsaeter L A, et al. Early-life diet and risk inflammatory bowel disease: a pooled study in two Scandinavian birth cohorts. *BMJ Journals*. 2023; 73:590-600.
Citirano: 29.05.2024.
Dostupno na: <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/73/4/590.full.pdf>
12. Cucinotta U, Romano C, Dipasquale V. Diet and Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2021; 13:655.
Citirano: 29.05.2024.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33671453/>

13. Mikhailov A T, Furner E S. Breastfeeding and genetic factors in the etiology of inflammatory bowel disease in children. *World Journal of Gastroenterology*. 2009; 15:270-279.
Citirano: 30.05.2024.
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2653323/>
14. Bertin B, Foligne B, Ley D, et al. An Overview of the Influence of Breastfeeding on the Development of Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2023; 15:5103.
Citirano: 30.05.2024.
Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/24/5103>
15. Alshehri D, Saadah O, Mosli M, et al. Dysbiosis of gut microbiota in inflammatory bowel disease: Current therapies and potential for microbiota-modulating therapeutic approaches. *Journal of the Association of Basic Medical Sciences*. 2021; 21:270-283.
Citirano: 30.05.2024.
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8112554/>
16. Hrvatsko udruženje za Crohnovu bolest i Ulcerozni kolitis. Zagreb. Ministarstvo zdravstva; 2015.
Citirano: 30.05.2024.
Dostupno na: <https://hucuk.hr/crohnova-bolest/>
17. Mardešić D i sur. *Pedijatrija*. 8. izdanje, Zagreb, Školska knjiga, d.d., 2016.; 844-849.
18. Rahmani P, Rasti G, Gorgi M, et al. Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease and associated factors in pediatric patients. *Annals of medicine and surgery*. 2022; 75:103363
Citirano: 30.05.2024.
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8857438/>

19. Ashton J J, Beattie M R. Inflammatory bowel disease: recent developments. *BMJ Journals*. 2023; 109:370-376.
Citirano: 30.05.2024.
Dostupno na: <https://adc.bmj.com/content/109/5/370>
20. *Pediatric oncall Journal*. India; 2006.
Citirano: 31.05.2024.
Dostupno na: <https://www.pediatriconcall.com/calculators/pediatric-ulcerative-colitis-activity-index>
21. Rheenen P, Aloï M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *Journal of Crohn's and colitis*. 2020; 2:171-194.
Citirano: 31.05.2024.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026087/>
22. Verburgt M C, Ghiboub M, Benninga A M, et al. Nutritional Therapy Strategies in Pediatric Crohn's Disease. *Nutrients*. 2021; 13:212.
Citirano: 31.05.2024.
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7828385/>
23. Hojsak I, Mišak Z, Kolaček S. Kronične upalne bolesti crijeva u djece. *Hucuk*. 2023.
Citirano: 31.05.2024.
Dostupno: https://www.kdb.hr/wp-content/uploads/2016/09/06_kronicne_upalne_bolesti_crijeva_u_djece.pdf
24. Hojsak I, Kolaček S. Kronične upalne bolesti crijeva u djece – novosti u etiologiji, fenotipu, dijagnostici i liječenju. *Paediatrica Croatica*. 2017; 61:10-25.
Citirano: 31.05.2024
Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/184290>

25. Long D, Wang C, Huang Y, et al. Changing epidemiology of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *International Journal of Colorectal Disease*. 2024; 73:39.
Citirano: 01.06.2024.
Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00384-024-04640-9>
26. Henderson P, Hansen R, Cameron F L, et al. Rising Incidence of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Scotland. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012; 6:999-1005.
Citirano: 04.06.2024.
Dostupno na: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/18/6/999/4607739>
27. Klemenak M, Zupan M, Riznik P, et al. Evolving Landscape of Paediatric Inflammatory Bowel Disease: Insights from Decade-Long Study in North-East Slovenia on Incidence, Management, Diagnostic Delays, and Early Biologic Intervention. *Diagnostics*. 2024; 14:188.
Citirano: 04.06.2024.
Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/2/188>
28. Ashton J J, Barakat M F, Barnes C, et al. Incidence and Prevalence of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Continues to Increase in the South of England. *Jurnal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2022; 75:20-24. (
Citirano: 04.06.2024.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35666860/>

29. Goyal A, Zheng Y, Albenberg G L, et al. Anemia in Children With Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper by the IBD Committee of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020; 71:563-582.
- Citirano: 06.06.2024.
- Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32947565/>
30. Pawlovwska-Seredynska K, Akutko K, Umlawska W, et al. Nutritional status of pediatric patients with inflammatory bowel diseases is related to disease duration and clinical picture at diagnosis. *Scientific reports*. 2023; 13:21300.
- Citirano: 06.06.2024.
- Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-48504-8>
31. Moeeni V, Day A S. Impact of Inflammatory Bowel Disease upon Growth in Children and Adolescents. *ISRN Pediatrics*. 2011; 2011:365712.
- Citirano: 07.06.2024.
- Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263571/>
32. Henderson P, Anderson N H, Wilson D C. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2014; 109:637-645.
- Citirano: 07.06.2024.
- Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23670113/>

33. Kim S C, Ferry G D. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology*. 2004; 126:1550-1560.
Citirano: 07.06.2024.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15168366/>
34. Brennan D. What Is a PUCAI Score? *Ulcerative colitis Guide*. 2022.
Citirano: 10.06.2024.
Dostupno na: <https://www.webmd.com/ibd-crohns-disease/ulcerative-colitis/what-is-pucaai-score>
35. Sassine S, Djani L, Cambron-Asselin C., et al. Risk Factors of Clinical Relapses in Pediatric Luminal Crohn's Disease: A Retrospective Cohort Study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2022; 117:637-646.
Citirano: 10.06.2024.
Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/abstract/2022/04000/risk_factors_of_clinical_relapses_in_pediatric.24.aspx

10. ŽIVOTOPIS

Veronika Vršić rođena je 04. veljače 2000. godine u Čakovcu. Završila je osnovnu školu Sveti Martin na Muri 2014. godine. Iste godine upisala je Gimnaziju Josipa Slavenskog Čakovec smjer opća gimnazija. Srednju školu završava 2018. godine te upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Sudjelovala je na kongresu hitne medicine u Rijeci kao aktivni sudionik te je autorica prikaza slučaja za časopis Medicina Fluminensis.