

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

# BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Štěpánka Káňová

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví B0914P360004

**Štěpánka Káňová**

Studijní obor: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví B0914P360004

**HISTOPATOLOGICKÝ PŘÍSTUP K DIAGNOSTICE  
IDIOPATICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTLIVÝCH  
ONEMOCNĚNÍ**

**Bakalářská práce**

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Květoslava Michalová, Ph.D.

PLZEŇ 2024

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI

Fakulta zdravotnických studií

Akademický rok: 2023/2024

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Štěpánka KÁŇOVÁ**  
Osobní číslo: **Z21B0187P**  
Studijní program: **B0914P360004 Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví**  
Téma práce: **Histopatologický přístup k diagnostice idiopatických střevních zá-  
nětlivých onemocnění.**  
Zadávající katedra: **Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnic-  
tví**

### Zásady pro vypracování

Zpracovat rešerši a uvést teoretická východiska kvalifikační práce.  
Stanovit výzkumný cíl kvalifikační práce.  
Zpracovat teoreticko-empirickou/teoretickou rešerši kvalifikační práci dle požadavků FZS.  
Popsat metodiku kvalifikační práce.  
Vypracovat diskuzi a závěr kvalifikační práce.  
Dodržet formální úpravu kvalifikační práce dle požadavků FZS.  
Dodržet citační normu (ISO) a jednotný citační styl v celé kvalifikační práci.

Rozsah bakalářské práce:  
Rozsah grafických prací:  
Forma zpracování bakalářské práce: **elektronická**

Seznam doporučené literatury:

ZÁMEČNÍK, Josef. Patologie: Učebnice pro lékařské fakulty. 1 vydání. Praha: LD, s.r.o. – Praeger publishing, 2019. 3 svazky. ISBN 978-80-270-6457-1.  
LUKÁŠ, Milan. Současnost a budoucnost v léčbě Crohnovy nemoci [online]. Gastroent Hepatol, 2013. 67(4): 306-312.  
BAJER, Lukáš. Význam biologické léčby v časně fázi Crohnovy choroby: mini-review [online]. Gastroent Hepatol, 2022. 76(4): 296-301  
FABIÁN, Ondřej a HRADSKÝ, Ondřej a BRONSKÝ, Jiří a ZÁMEČNÍK, Josef. Histopatologické hodnocení intenzity a aktivity zánětu a zánětlivých střevních onemocnění: Důležitý doplněk endoskopie nebo marná snaha?. Česko-slovenská patologie. Praha: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, 2019, no. 3, s. 158-164. ISN 0009-0611  
ODZE, Robert D a GOLDBLUM, John R. Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. 4th Edition. Oxford: Elsevier LTD, 2022. 1860 s. ISBN 9780323679886.

Vedoucí bakalářské práce: **Doc. MUDr. Květoslava Michalová, Ph.D.**  
Katedra záchranářství, diagnostických oborů  
a veřejného zdravotnictví

Datum zadání bakalářské práce: **15. června 2023**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **31. března 2024**

**Ing. Jan Beránek, MBA**  
děkan




**Mgr. Stanislava Reichertová**  
vedoucí katedry

V Plzni dne 31. ledna 2024

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a všechny použité prameny jsem uvedla v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 13.3.2024



Kánová

.....  
vlastnoruční podpis

## **Abstrakt**

Příjmení a jméno: Štěpánka Káňová

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Histopatologický přístup k diagnostice idiopatických střevních zánětlivých onemocnění

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Květoslava Michalová, Ph.D.

Počet stran – číslované: 39

Počet stran – nečíslované: 19

Počet příloh: 2

Počet titulů použité literatury: 20

Klíčová slova: Histopatologie, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, zánět, IBD

### **Souhrn:**

Bakalářská práce je zaměřena na detailní popis morfologických patologických změn, jež se vyskytují u nespecifikovaných střevních zánětů, konkrétně Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy. Práce je rozdělena na dvě hlavní části-teoretickou a praktickou. V teoretické části je kladen důraz na popis Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se zaměřením na jejich histopatologický projev. Dále jsou zde probrány i jiné typy kolitid. Praktická část je zaměřena na podrobné prozkoumání jednotlivých patologických změn u získaných biopsií a jejich vyhodnocení, zdali nález svědčí pro Crohnovu chorobu či ulcerózní kolitidu. Z celkových 41 vzorků bylo vyhodnoceno, že 17 vzorků podporuje diagnózu ulcerózní kolitida a 24 diagnózu Crohnova choroba. Vzhledem k omezenému spektru morfologické prezentace idiopatických střevních zánětů však pouze dle mikroskopického vyhodnocení jednotlivých biopsií není možné stanovit finální diagnózu, k té je nutná klinická a endoskopická korelace.

## **Abstract**

Name and Surname: Štěpánka Káňová

Department: Department of Rescue Services, Diagnostic Fields and Public Health

Title of thesis: Histopathological approach to the diagnosis of idiopathic inflammatory bowel disease

Consultant: Doc. MUDr. Květoslava Michalová, Ph.D.

Number of pages – numbered: 39

Number of pages – unnumbered: 19

Number of appendices: 2

Number of literature items used: 20

Keywords: Histopathology, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammation, IBD

### Summary:

The Bachelor's thesis focuses on providing a detailed description of morphological pathological changes that occur in idiopathic intestinal inflammation, namely Crohn's disease and ulcerative colitis. The thesis is divided into two main parts-theoretical and practical. The theoretical segment emphasizes the description of Crohn's disease and ulcerative colitis, with an assessment of their histopathological manifestations. Additionally, other types of colitis are discussed. The practical part involves a close examination of individual pathological changes in the obtained biopsies and an evaluation of whether these findings are indicative of Crohn's disease or ulcerative colitis. Among a total of 41 samples, 17 were deemed supportive of the diagnosis of ulcerative colitis, while 24 supported the diagnosis of Crohn's disease. Given the restricted spectrum of the morphological presentation of idiopathic inflammatory disease, it's essential to emphasize that a definitive diagnosis cannot solely rely

on microscopic evaluation of individual biopsies; clinical and endoscopic correlation is necessary.



## **Předmluva**

K idiopatickým střevním chorobám (inflammatory bowel disease; IBD), konkrétně ke Crohnově chorobě, mám velice blízký vztah. O Crohnovu chorobu se podrobněji zajímám od té doby, co mi byla diagnostikována. V teoretické části čerpám i z osobních zkušeností, co se příznaků, diagnózy a léčby týče. Histologie je pro mě velice zajímavým oborem, ve které bych se chtěla v budoucnu uplatnit a velice mě baví práce s mikroskopem. Tato bakalářská práce je zaměřena na detailní mikroskopické zkoumání a vyhodnocení patologických morfolozických znaků vyskytujících se u ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby. Účelem práce je prohloubení si znalostí a zkušeností v oboru histologie.

## **Poděkování**

Děkuji Doc. MUDr. Květoslavě Michalové Ph.D. za ochotu vést tuto bakalářskou práci, za odborné vedení práce, za poskytnutí rad a materiálů a za trpělivost.

# OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ .....	12
SEZNAM TABULEK .....	13
SEZNAM ZKRATEK .....	14
ÚVOD.....	15
TEORETICKÁ ČÁST .....	17
1 IBD .....	17
1.1 Crohnova choroba .....	17
1.1.1 Jaké pacienty postihuje.....	17
1.1.2 Predispozice a rizikové faktory .....	18
1.1.3 Lokalizace postižení .....	18
1.1.4 Příznaky .....	18
1.1.5 Diagnostika.....	19
1.1.6 Léčba .....	20
1.1.7 Histologický popis.....	20
1.2 Ulcerózní kolitida .....	23
1.2.1 Jaké pacienty postihuje.....	23
1.2.2 Predispozice a rizikové faktory .....	23
1.2.3 Příznaky .....	24
1.2.4 Diagnostika.....	24
1.2.5 Léčba .....	25
1.2.6 Histologický popis.....	26
1.3 Neurčitá (indeterminovaná) kolitida.....	28
1.4 Histologické srovnání Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.....	29
1.4.1 Znaky podporující diagnózu ulcerózní kolitidy .....	29
1.4.2 Znaky podporující diagnózu Crohnovy choroby.....	29
1.5 Histopatologické hodnocení aktivity a intenzity IBD .....	30
1.5.1 Histopatologické skórovací indexy pro ulcerózní kolitidu.....	30
1.5.2 Histopatologické skórovací indexy pro Crohnovu chorobu .....	31
2 JINÉ TYPY KOLITID .....	32
2.1 Ischemická kolitida.....	32
2.2 Mikroskopická kolitida.....	32
2.3 Infekční kolitida.....	33
2.4 Alergická kolitida .....	34
2.5 Pseudomembranózní kolitida .....	34
2.6 Diverzní kolitida.....	35

2.7	Novorozenecká nekrotizující enterokolitida.....	35
	PRAKTICKÁ ČÁST .....	37
3	CÍL A ÚKOLY PRÁCE .....	37
3.1	Hlavní cíl .....	37
3.2	Dílčí cíle .....	37
4	VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY .....	38
5	CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU .....	39
6	METODIKA PRÁCE .....	40
6.1	Příprava vzorku pro zhotovení histologického preparátu.....	40
6.1.1	Odběr vzorku .....	40
6.1.2	Příjem materiálu do laboratoře .....	40
6.1.3	Přikrajování materiálu .....	40
6.2	Zhotovení histologického preparátu .....	41
6.2.1	Zalévání do parafínu .....	41
6.2.2	Krájení parafinových bloků .....	42
6.2.3	Napínání tkáňových řezů .....	42
6.2.4	Barvení tkáňových řezů .....	42
6.3	Mikroskopie.....	43
7	ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ .....	44
7.1	Ulcerózní kolitida .....	44
7.2	Crohnova choroba .....	44
7.3	Morfologické změny.....	45
7.3.1	Narušení architektury krypt .....	45
7.3.2	Chronický zánět .....	46
7.3.3	Granulomy .....	47
7.3.4	Kryptové abscesy.....	48
7.3.5	Mucin deplece.....	49
7.3.6	Paneth cell metaplazie a pylorická metaplazie .....	49
	DISKUZE .....	51
	ZÁVĚR.....	53
	SEZNAM LITERATURY .....	54
	SEZNAM PŘÍLOH .....	56
	PŘÍLOHY .....	57
	Příloha 1.....	57
	Příloha 2.....	58

## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: UC, Narušení architektury krypt.....	45
Obrázek 2: CD, Fokální chronický zánět .....	46
Obrázek 3: CD, Epiteloidní granulom.....	47
Obrázek 4: UC, Kryptové mikroabscesy .....	48
Obrázek 8: UC, Kryptitida.....	48
Obrázek 5: UC, Mucin deplece .....	49
Obrázek 6: CD, „Paneth cell“ metaplazie, pylorická metaplazie .....	49

## **SEZNAM TABULEK**

Tabulka 1: souhrnná tabulka.....	44
Tabulka 2: ulcerózní kolitida.....	57
Tabulka 3: Crohnova choroba .....	58

## SEZNAM ZKRATEK

IBD.....	Inflammatory bowel diseases
UC.....	Ulcerative colitis
CD.....	Crohn's disease
NOD2/CARD15.....	Nucleotide oligomerisation domain 2/caspase activating recruitment domain 15
CT .....	computed tomography
ASCA.....	Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies
p-ANCA.....	perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies
CRP .....	C-reactive protein
Anti-TNF-Alfa .....	Anti-tumor necrosis factor-alpha
5-ASA .....	5-aminosalicylic acid
PPAR gama.....	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
IPAA .....	Ileal pouch-anal anastomosis
GHAS.....	Global Histologic Activity Score
C.jejuni.....	Campylobacter jejuni
E.coli .....	Escherichia coli
µm .....	Mikrometr
GIT.....	Gastrointestinal tract

## ÚVOD

Kolitida je souhrnné označení pro zánětlivá onemocnění tlustého střeva. Může být akutní či chronická, infekční a neinfekční. Dle histologických nálezů z biopsií se v korelaci s klinickým obrazem určí, zda je kolitida akutní či chronická. Běžnými histologickými znaky chronicity jsou deformace nebo atrofie krypt a lymfoplazmocytní zánět v lamina propria (vrstva sliznice tvořena řídkým kolagenním vazivem). Dále se mohou v závislosti na typu onemocnění vyskytovat nespecifické znaky jako bazální plazmocytoza, lymfatické agregáty, fibróza (zvázivovatění) lamina propria, granulomy, tzv. pylorická metaplasie střevních krypt či tzv. metaplasie Panethových buněk (v levé části tlustého střeva), hyperplazie Panethových buněk (v pravé části tlustého střeva). Tyto znaky se objevují po několika týdnech až měsících trvání nemoci. Mezi znaky aktivní kolitidy patří např. přítomnost polymorfonukleárů v zánětlivém infiltrátu variabilně doprovázená degenerací a regenerací epitelu, edémem v oblasti lamina propria, případně nekróza, eroze či ulcerace, které mohou vést k slizničním i extenzivnějším hemoragiím.

Celkovými klinickými příznaky mohou být vodnatá stolice, bolest břicha, křeče, krev ve stolici, úbytek váhy. Kolitida se může vyskytnout idiopaticky (bez známé příčiny), v důsledku infekcí, autoimunitních poruch, ischemií, vlivem toxických látek, imunodeficience, vlivem radioaktivního záření. Výskyt kolitid ve světě je běžný a zejména v případě idiopatických chronických kolitid (dále IBD; inflammatory bowel disease) počet nově diagnostikovaných pacientů narůstá v důsledku „západního stylu života“ a zlepšení diagnostických postupů. Dle příčiny vzniku se rozeznává několik hlavních typů kolitid. Zcela základně lze kolitidy rozdělit na IBD, kam se řadí Crohnova choroba, ulcerózní kolitida (dále UC; ulcerative colitis) a indeterminovaná kolitida a na ostatní kolitidy, kam lze zařadit ischemická kolitida, mikroskopická kolitida (podtypy jsou lymfocytární kolitida a kolagenní kolitida), infekční kolitida (způsobená mikroby jako např. Campylobacter, Salmonella, Shigella, apod.), alergická kolitida, pseudomembranózní kolitida, diverzní kolitida, novorozenecká nekrotizující enterokolitida. Léčba je individuální a záleží na typu a příčině onemocnění.

Diagnostika spočívá ve fyzikálním vyšetření pacienta lékařem pomocí následných diagnostických testů, které zahrnují kolonoskopii, magnetickou rezonanci, CT sken, ultrazvuk a vyšetření vzorku stolice. V indikovaných případech se tato onemocnění řeší chirurgickým odstraněním postižené části střeva.

Bakalářská práce je zaměřena převážně na Crohnovu chorobou a ulcerózní kolitidu a zabývá se především histopatologickými znaky důležitými v diferenciálně diagnostické rozvaze těchto dvou chorob.



# TEORETICKÁ ČÁST

## 1 IBD

IBD je zkratka pro Inflammatory Bowel Disease, v češtině se používá termín idiopatické střevní záněty. Termín „idiopatické“ značí doposud ne zcela objasněnou etiologii onemocnění. Patří sem především Crohnova choroba, ulcerózní kolitida a indeterminovaná kolitida. Tato onemocnění se nedají zcela vyléčit, ale jejich příznaky se dají utlumit, což nazýváme remise-období klidu. Po klidovém období se většinou příznaky vrátí a onemocnění se tak stane zase aktivní (relaps). 25% až 40% pacientů s IBD má extraintestinální projevy týkající se kůže, očí, jater, žlučových cest, kostí a svalů.(Kóvári et al. 2022). Největší incidence i prevalence IBD je zaznamenána v severní Evropě a severní Africe.(Lynch, Hsu 2024). Jak již bylo zmíněno, přesná příčina není známa, jedná se však pravděpodobně o autoimunitní onemocnění. Na vzniku se podílí několik faktorů. Jistou roli hraje genetická predispozice. V případě pozitivní rodinné anamnézy IBD je větší pravděpodobnost vzniku tohoto onemocnění, a to spíše Crohnovy choroby než ulcerózní kolitidy. Pokud jsou oba rodiče diagnostikováni s IBD, je 33% pravděpodobnost, že jejich potomek bude mít také IBD. Jedním z faktorů je nepřiměřená reakce imunitního systému na vnější patogeny, např. viry a bakterie. Dlouhotrvající infekce způsobené např. mykobakteriemi, *helikobakterem pylori*, *listeria monocytogenes*, virem spalniček či průušnic taktéž mohou přispět ke vzniku. Na vzniku se dále podílí dysbióza střevních bakterií a porucha slizniční integrity. Dalším faktorem je dysregulace imunitního systému (ztráta tolerance, přehnaná buněčná aktivita, defekt apoptózy).(Kóvári et al. 2022)

### 1.1 Crohnova choroba

Toto onemocnění může postihnout kteroukoliv část gastrointestinálního traktu. Příbližně u jedné třetiny pacientů je lokalizována v tenkém střevě, především v terminálním ileu. 20 % pacientů má postiženo tlusté střevo a u 50 % pacientů se vyskytuje jak v tenkém, tak tlustém střevě. Úplně se z Crohnovy choroby uzdravit nelze, ale pomocí vhodných medikamentů se dá navodit remise (období klidu).(Ranasinghe, Hsu 2024)

#### 1.1.1 Jaké pacienty postihuje

Prevalence Crohnovy choroby je 27 až 48 případů na 100 000 obyvatel a incidence je 4 až 9 případů na 100 000 obyvatel. Diagnostikována je většinou u mladých dospělých ve věku 15 až 30 let. U žen se vyskytuje častěji nežli u mužů. Výskyt klesá ze severu na jih a je závislý i na etnické skupině. U Aškenázských Židů a europoidní rasy je častější než u

Asiatů a Hispánců, nicméně s rostoucí industrializací přibývá nemocných i v Severní Africe a Asii.(Kóvári et al. 2022; Kupka et al.)

### **1.1.2 Predispozice a rizikové faktory**

Etiologie, jak již bylo zmíněno, není známa, ale na vzniku se u senzitivního jedince podílí nepatřičná imunitní odpověď na environmentální faktory např. léky, toxiny, infekce, střevní mikroby. K rozvoji Crohnovy choroby přispívá i životní styl. Riziková je strava bohatá na tuky, naopak strava bohatá na vlákninu může riziko rozvoje nemoci snižovat. Značně negativní vliv má kouření, neboť může dojít i ke komplikacím spojených s chorobou. Polymorfni gen *NOD2/CARD15* hraje roli ve vrozené imunitě a kóduje protein aktivující nukleární faktor kappa B (transkripční faktor). Mutace v tomto genu mají za následek nedostatečnou funkci tohoto faktoru a může to být vnímáno jako predispozice ke vzniku Crohnovy choroby v mladém věku, lokalizaci v terminálním ileu, se závažnějším průběhem, často s nutností chirurgického řešení. (Kóvári et al. 2022; Ranasinghe, Hsu 2024)

### **1.1.3 Lokalizace postižení**

Crohnova choroba typicky postihuje proximální část tlustého střeva a terminální ileum (ileocékální oblast – přechod tenkého střeva v tlusté). Rektum v typickém případě postiženo nebývá. Na sliznici střeva se objevují jak zasažené, tak patogeneticky nezměněné oblasti. Z počátku onemocnění mohou perforované aftoidní vředy překrývat podslizniční lymfoidní hyperplazii, později mohou tyto vředy splynout do hvězdovitého útvaru. Typické jsou transmurální ulcerace (postihující celou tloušťku střevní stěny) označované jako fisurální vředy. Kombinace lineární ulcerace a nepostižené sliznice se označuje jako vzhled dlažebních kostek („*cobblestone*“). Následkem hojení ulcerací mohou být stenózy a fistuly, např. s urogenitálním traktem.(Kóvári et al. 2022)

### **1.1.4 Příznaky**

Klinické příznaky jsou velice rozmanité a závislé na tom, která část tlustého střeva je postižena. Běžné příznaky zahrnují bolesti břicha, průjem, malátnost, nevolnost, anorexii a horečku. Mezi život ohrožující komplikace, které se při tomto onemocnění mohou objevit, patří masivní krvácení, obstrukce střev, perforace, fistuly, abscesy, fulminantní kolitida a toxický megakolon (tento je však častější u UC). Při vzplanutí Crohnovy choroby se objevuje bolest břicha (v pravém dolním kvadrantu), nadýmání, průjem (typicky s příměsí krve a/nebo hlenu), horečka, anemie, úbytek hmotnosti. V těžkých případech může dojít k perianálním abscesům a k píštělím v této oblasti.(Ranasinghe, Hsu 2024; Kóvári et al. 2022)

Příznaky projevující se při postižení tenkého střeva zahrnují průjem, malabsorpci, úbytek hmotnosti, bolest břicha, anorexii. Enterovezikální píštěle se mohou prezentovat pneumaturii (přítomnost vzduchu v moči), opakujícími se močovými infekcemi či kalným vaginálním výtokem.(Ranasinghe, Hsu 2024).

Extraintestinální projevy mohou zahrnovat episkleritidu, uveitidu, stomatitidu, aftoidní vředy, primární sklerozující cholangitidu, nefrolitiázu, hydronefrózu, infekce močových cest, artritidu, ankylozující spondylitidu, *erythema nodosum*, *pyoderma gangrenosum*. Běžnou komplikací Crohnovy choroby jsou tromboembolická onemocnění, kam patří hluboká žilní trombóza potencionálně komplikovaná plicní embolií.(Ranasinghe, Hsu 2024)

Při vyšetření perinea (hráze) se dají odhalit tzv. „*skin tags*“ (kožní výrůstky), vředy, píštěle, praskliny a abscesy. Závažnou komplikací je karcinom tlustého střeva.(Ranasinghe, Hsu 2024)

Symptomaticky se Crohnova choroba projevuje u 5 % pacientů v horní části gastrointestinálního traktu. Asymptomatické léze má v horní části gastrointestinálního traktu přibližně 50% a u zbylých 45% pacientů není horní část gastrointestinálního traktu zasažena Crohnovou chorobou, proto je nezbytné provést endoskopii/gastroskopii, při které se dají odhalit.(Kóvári et al. 2022)

### **1.1.5 Diagnostika**

K diagnostice Crohnovy choroby je zapotřebí několik různých vyšetření. Žádné z těchto vyšetření není pro toto onemocnění specifické a diagnóza se zakládá na kombinaci klinických projevů s radiologickým, endoskopickým a histopatologickým obrazem v gastrointestinálním traktu.(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2017)

Nejpřesnější pro stanovení diagnózy IBD/Crohnovy choroby je endoskopie-kolonoskopie a gastroskopie. Kolonoskop nebo endoskop je dlouhá flexibilní hadice se světlem a malou kamerou, jež se zavádí do rekta a je možno se s ním dostat až do ilea. Gastroskopie slouží k vyšetření horní části trávicího traktu a používá se pro to gastroskop, který je podobný kolonoskopu. Gastroskop se zavádí ústy až do duodena (dvanáctníku).(Janssen-Cilag s.r.o. 2023)

Během endoskopie se můžou odebírat bioptické vzorky nebo provádět menší léčebné zákroky, například odstraňování polypů (polypektomie, rovněž s následným bioptickým ověřením).

Kapslová endoskopie je alternativou k běžné endoskopii, jejíž podstata spočívá v tom, že pacient spolkně speciální kapsli s minikamerou. Ta prochází trávicím traktem a pořizuje snímky, které se ukládají do záznamového zařízení, které má pacient připnutý na břicho. Kapsle se z těla vyloučí přirozenou cestou po pár dnech. Tato metoda není hrazena pojišťovnou, tudíž nemá široké využití.

Pro vyšetření horní části gastrointestinálního traktu se využívá rentgen. Pacient požije kontrastní tekutinu, většinou na bázi bária a poté je ozařován rentgenovými paprsky. Díky bariu dochází k vizualizaci gastrointestinálního traktu.

K diagnostice Crohnovy choroby a jejím komplikacím se uplatňuje výpočetní tomografie (CT), jež je kombinací rentgenového záření a počítačové technologie. Novějším diagnostickým postupem je magnetická rezonance, při které se nevyužívá záření, ale rezonance vodíkových iontů v silném magnetickém poli. (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2017)

K vyšetření tloušťky tlustého střeva, zvláště v oblasti terminálního ilea, se využívá ultrazvuk. Díky němu se dají odhalit i abscesy, zúžení (stenózy) i píštěle. (Janssen-Cilag s.r.o. 2023)

V séru pacienta se testuje přítomnost protilátek, nejčastěji jsou přítomny atypické *anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) a perinukleární antineutrofilové cytoplazmatické protilátky (p-ANCA). Toto vyšetření však pro svoji nízkou specifitu i senzitivitu není k diagnóze Crohnovy choroby příliš přínosné. (Kóvári et al. 2022)

### **1.1.6 Léčba**

Léčba závisí na závažnosti onemocnění. Lehká až střední forma se léčí konzervativně pomocí mesalaminu (mesalazinu) a imunomodulátorů z řad thiopurinů (merkaptopuriny, azathioprinu), dále metotrexátem a kortikosteroidy. Mírná až těžká forma se léčí pomocí kombinace imunomodulátorů s biologickou léčbou (infiximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab). Biologické léky jsou imunoglobuliny, které přímo působí proti specifickým cytokinům nebo receptorům souvisejícím se zánětlivým procesem.

Chirurgická léčba se uplatňuje hlavně při vzniklých komplikacích, například při obstrukci střev, abscesech, píštělích. (Ranasinghe, Hsu 2024)

### **1.1.7 Histologický popis**

Neexistuje žádný „záračný“ histopatologický znak, kterým se by dala diagnostikovat Crohnova choroba. Jak již bylo uvedeno výše, diagnóza je výsledkem korelace morfolgie, klinických příznaků a endoskopického nálezu. V kombinaci s klinickými znaky je však

známo několik nápomocných morfoloických známek Crohnovy choroby. V první řadě je nutné histologicky identifikovat chronickou lézi: morfoloickým korelátém chronicity je narušená architektura slizničních krypt a/nebo hojná přítomnost plazmatických buněk v rámci zmnoženého smíšeného zánětlivého infiltrátu v lamina propria. Dále je nutné pokusit se odlišit Chorobu od ulcerózní kolitidy a dalších chronických kolitid, což bývá obtížné a není to vždy možné. Histologickými diferenciatně diagnostickými znaky k odlišení od ulcerózní kolitidy je v první řadě posouzení distribuce zánětlivých změn. Crohnova choroba v typickém případě predilekčně postihuje proximální kolon/ileocékální oblast, rektum bývá většinou nepostižené. Dalším charakteristickým znakem je segmentální postižení střevní sliznice/stěny (střídání zánětlivě změněných a nepostižených úseků). Tyto znaky se dají posoudit i z endoskopické biopsie, pokud klinik provedl více-etážovou biopsii (odběr z více oblastí střeva). Další histologické znaky jsou již rozpoznatelné lépe z resekátu, kde lze posoudit hloubku zánětlivé infiltrace a zánětlivé změny postihující hluboké oblasti střevní stěny. U Crohnovy choroby jsou charakteristické transmuralní zánětlivé změny s lymfoidními agregáty. Posuzování všech těchto diagnosticky nápomocných znaků je však relevantní pouze pokud hodnotíme střevní biopsii/resekát u doposud neléčených pacientů, léčebné intervence morfoloologii střevní sliznice, množství a charakter zánětlivé celulizace výrazně modifikují.

Pro diagnózu Crohnovy choroby jsou zásadní endoskopické biopsie. Ty potvrzují přítomnost chronických změn, avšak architektonické změny jsou oproti ulcerózní kolitidě jemnější. Pohárkové buňky jsou poměrně dobře zachovány, proto nedostatek mucinu není tak velký. Metaplazie pylorických žláz souvisí se slizniční ulcerací a je pozorována v 2 % - 27 % ileálních biopsií pacientů s CD, ale je velmi častá v ileálních resekčních vzorcích. Tyto metaplazie jsou zaznamenány jen zřídka v resekčních vzorcích při „backwash“ ileitidě u pacientů s UC a pouze v kombinaci s aktivním ileálním zánětem a/nebo ulcerací. V ileálních biopsiích pacientů s UC se metaplazie pylorických žláz nevyskytují takřka vůbec.

Mikroskopické znaky podporující diagnózu Crohnovy choroby a hodnotitelné v endoskopické biopsii jsou lokální (diskontinuální) chronické zánětlivé změny, lokální narušení stavby krypt, nepravidelná stavba klků (v případě odběru z tenkého střeva, v tlustém střevě klky fyziologicky chybí) a epiteloidní granulomy, které nesouvisí s poškozením krypt. Pokud je ileitida (zánětlivé postižení ilea) kontinuální a je přítomna i proximální kolitida, je určení diagnózy složitější, neboť se tyto příznaky objevují i u „backwash“ ileitidy při ulcerózní kolitidě.

Diskontinuální chronický zánět znamená zvýšenou buněčnost lamina propria (zvýšený počet lymfocytů, plazmatických buněk – spolu s narušenou architekturou krypt jde o

známku chronicity léze) o různé hustotě v biopsiích z různých míst (známka nejednotnosti zánětlivého postižení – diskontinualita). Je vhodné provádět více-etážové biopsie na jejichž základě se vyhodnocuje rozdíl v buněčnosti sliznice a je spolehlivější než jednovzorková biopsie. Stejně jako při ulcerózní kolitidě, tak i zde je určena aktivita nemoci přítomností neutrofilů v lamina propria nebo epitelu, kryptitidy a kryptových abscesů.

Zánětlivé infiltráty, které se nacházejí ve střevní lamina propria, jsou složeny z lymfocytů, plazmatických buněk a neutrofilů. Kryptitida (přítomnost neutrofilů v okolí střevních krypt) a kryptové abscesy (rozšířené krypty vyplněné polymorfonukleáry) jsou taktéž přítomny, ale méně než v případě ulcerózní kolitidy.

Přítomnost granulomů je klíčová při diagnostikování Crohnovy choroby, avšak v endoskopické biopsii je zastihneme pouze vzácně. Pravděpodobnost záchytu se zvyšuje s vyšším počtem odběrů biopsických vzorků. Tyto granulomy se mohou vyskytovat i v horní části trávicího traktu a ve všech vrstvách střevní stěny. U dětí jsou častější než u dospělých. Granulomy jsou složeny z epiteloidních histiocytů, shluků lymfocytů a obrovských mnohobuněčných buněk Langhansova typu (nejsou přítomny vždy). V případě záchytu granulomů je rovněž zásadní určit povahu granulomů a vyloučit případně specifické granulomatózní záněty jiného charakteru, jako např. tuberkulózu či sarkoidózu. Jak již bylo řečeno opakovaně, morfologický nález je vždy nutné hodnotit v kontextu. Aftózní vředy mohou být také přítomny, jsou malé a povrchové a překrývají lymfoidní folikuly. Tyto vředy se vyskytují i u infekčních kolitid, diverzní kolitidy, divertikulitidy. Hlubkové biopsie umožňují vyšetřit střevní submukózu a odhalit zde přítomné zánětlivé změny, které jsou překryty intaktní mukózou.

Pro stanovení diagnózy Crohnovy choroby by měly být přítomny epiteloidní granulomy a aspoň jeden další znak. Za další znak lze považovat zánět nebo architektonické abnormality. Přítomnost granulomů však není vždy určující pro stanovení CD, tento nález je třeba vždy hodnotit v morfologickém a klinickém kontextu. Epiteloidní granulomy se častěji vyskytují u dětí a adolescentů než u dospělých. Dalšími doplňkovými znaky jsou lokální chronický zánět bez atrofie krypt, lokální kryptitida, architektonické změny sliznice, aftózní vředy, nesouměrný submukózní zánět, hyperplazie nervových vláken, zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů a proximálně lokalizovaná ulcerace. Pokud je ve více-etážové biopsii zjištěno postižení ilea, střevní zánět snižující se distálně, absence znaků podporujících UC (difusní zánět, nepravidelnost krypt, snížená hustota krypt), jedná se z morfologického hlediska spíše o Crohnovu chorobu. U dětí a adolescentů poskytují doplňkovou diagnostiku biopsie z horní části trávicího traktu.(Langner et al. 2014)

## 1.2 Ulcerózní kolitida

Tento nespecifický střevní zánět způsobuje povrchové rozrušení střevní stěny, která následně snadno krvácí, což vede k typickým příznakům – krvavým průjmovitým stolicím. Je to celosvětově nejčastější onemocnění z IBD. Zánětlivé změny se projevují na sliznici a v podslizniční vrstvě tlustého střeva a typicky začínají v rektu a šíří se kontinuálně proximálním směrem. Ulcerózní kolitida se stejně jako Crohnova choroba nedá vyléčit a ovlivňuje fyzické i mentální zdraví.(Lynch, Hsu 2024)

### 1.2.1 Jaké pacienty postihuje

Incidence ulcerózní kolitidy je 3,1 až 4,9 případů na 100 000 obyvatel za rok a prevalence je 200 až 250 případů na 100 000 obyvatel za rok. Ve srovnání s Crohnovou chorobou má UC větší prevalenci u dospělých lidí, u dětí je menší. Nejčastěji je ulcerózní kolitida diagnostikována mezi 15 a 30 lety. Některé studie naznačují, že postihuje spíše muže, ale většina studií uvádí identickou genderovou distribuci. Zajímavé je, že nekuřáci nebo lidé, kteří před nedávnem přestali kouřit, mají větší riziko rozvoje tohoto onemocnění. Kuřáci s ulcerózní kolitidou mají průběh většinou mírnější a jsou méně hospitalizováni. Bylo dokázáno, že užívání nesteroidních protizánětlivých léků vede k propuknutí nebo relapsu UC. Apendektomie (chirurgické odstranění appendixu) před 20. rokem života snižuje riziko rozvoje UC o 69%.(Lynch, Hsu 2024; www.MeDitorial.cz)

### 1.2.2 Predispozice a rizikové faktory

Stejně jako u Crohnovy choroby zde hraje roli genetická predispozice. 8 % až 14 % pacientů má v rodinné anamnéze zaznamenán výskyt ulcerózní kolitidy. Příbuzný prvního stupně mají 4x větší pravděpodobnost rozvoje tohoto onemocnění. Vyšší incidenci má židovská populace oproti jiným etnickým skupinám. K rozvoji UC rovněž přispívá změna složení střevních bakterií a defekt slizniční imunity. Jak již bylo zmíněno, kouření může být protektivní faktor, ale přímé spojení mezi vznikem UC a kouřením nebylo potvrzeno. I zde je strava bohatá na tuky rizikovým faktorem, ale na rozdíl od Crohnovy choroby, strava bohatá na vlákninu není protektivním faktorem.(Lynch, Hsu 2024; Kóvári et al. 2022)

Pacienti s UC mají v porovnání s pacienty s Crohnovou chorobou větší riziko vzniku kolorektálního karcinomu, které se s postupem let od diagnostikování zvyšuje. Po deseti letech je riziko 2%, po 20 letech 8% a po 30 letech 20% až 30%. Zvýšené riziko záleží na délce trvání UC a jejího rozsahu. Kolorektální karcinom se vyskytuje minimálně u 5 % pacientů.(Lynch, Hsu 2024)

### 1.2.3 Příznaky

Nejčastějším klinickým příznakem je krvavý průjem s hlenem i bez hlenu a kolikovitá bolest v břiše. Mezi další příznaky patří tenesmus (bolestivé nucení na stolicí a následný pocit neúplného vyprázdnění), nevolnost, úbytek hmotnosti a horečka. Extraintestinální projevy má 10 % až 30 % pacientů s ulcerózní kolitidou a pokud jsou závislé na aktivitě onemocnění, tak se projevují jako episkleritida, skleritida, uveitida, periferní atrofie, *erythema nodosum* (zánět podkožní tukové tkáně), *pyoderma gangrenosum*. K extraintestinálním příznakům nezávislých na aktivitě UC patří artropatie (onemocnění kloubu nezářlivého charakteru) osového skeletu, sakroiliitida (zánětlivé postižení sakroiliakálního kloubu), ankylozující spondylitida (Bechtěrevova nemoc). Velmi časté přidružené onemocnění jater k UC je primární sklerozující, což je onemocnění, které mimo jiné zvyšuje riziko cholangiocelulárního karcinomu. Pacienti s UC mají významně větší riziko rozvoje kolorektálního karcinomu. Stejně jako u CD se i zde střídají období remise a relapsu. Jak již bylo zmíněno výše, UC se šíří kontinuálně od rekta směrem proximálním. U neléčených pacientů je proto nejvíce postižené rektum. V iniciální fázi onemocnění dochází k překrvení a otoku střevní sliznice, která nabývá jemného zrnitého vzhledu. Sliznice vzhledem k přítomnosti ulcerací snadno krvácí. Při mírném průběhu se tvoří afty a malé vředy, ale při těžkém průběhu jsou vředy velké a často splývají. Na rozdíl od CD jsou vředy povrchové, zasahují nehlouběji do submukózy. Transmurální (fisurální) vředy typické pro CD se u UC netvoří. Ileum v typickém případě zasaženo není. Zánět v terminálním ileu při ulcerózní kolitidě se však vyskytnout může, v tomto případě se nazývá „backwash ileitis“ a vzniká až druhotně zpětným tokem střevního obsahu z tlustého střeva do ilea. (Lynch, Hsu 2024)

### 1.2.4 Diagnostika

Diagnóza je stanovena na základě kombinace klinických příznaků, nálezu pomocí endoskopie, biopsie a negativním infekčním testem prováděným ze stolice. Diagnostický postup je obdobný jako u CD – neexistuje jeden specifický diagnostický znak, diagnóza se stanovuje opět korelací klinických a histopatologických znaků. Střevní infekce způsobeny bakteriemi nebo parazity mohou mít velice podobné příznaky jako UC. Radiologické vyšetření pomocí dvoukontrastního roztoku s bariem je užitečné při déletrvajícím kolitidě, protože může odhalit tzv. „stove-pipe“ znak (ztráta haustálního vzhledu postižené části střeva).

Kolonoskopie a sigmoideoskopie pomůže odhalit ztrátu typické vaskularity, eroze a pseudopolypy, zrnitost a drobivost střevní sliznice a ulceraci, která se vyskytuje v distálním rektu a pokračuje kontinuálně proximálním směrem. Pokud se ulcerózní kolitida vyskytuje



pouze v rektu a esovitě kličce, je označována jako proktitida, pokud je zasaženo celé tlusté střevo, pak se jedná o pankolitidu. Dle populační studie má proktitidu 30 % až 60 % pacientů, levostrannou kolitidu 16 % až 45 % pacientů a pankolitidu 14 % až 35 % pacientů.

Laboratorní testy v akutní fázi onemocnění detekují přítomnost zánětlivé aktivity onemocnění, a to např. pomocí nálezu zvýšené sedimentace erytrocytů, elevace CRP nebo leukocytózy. Elevace zánětlivých markerů však značí pouze aktivitu onemocnění, k diagnóze jako takové tento údaj užitečný není. 60 % až 70 % pacientů s UC má pozitivní test na perinukleární antineutrofilové cytoplazmatické protilátky (p-ANCA) nehledě na závažnost onemocnění. p-ANCA a ASCA (*anti-saccharomyces cerevisiae antibodies*) se vyskytují i u Crohnovy choroby. ASCA se vyskytuje více u CD, zatímco p-ANCA více u UC. Detekce výše zmíněných protilátek však vzhledem k absenci specifity nemá relevantní diagnostický význam.

Vyšší hodnoty u testu pro karcinoembryonální antigen (CEA) mohou svědčit o vzplanutí nemoci.

Vyšetření fekálního kalprotektinu je užitečné, ale rovněž nespecifické. Jak už bylo napsáno výše, kalprotektin koreluje se zvýšeným počtem neutrofilů, a tudíž ukazuje na zánětlivé onemocnění ve střevě. Pravděpodobnost diagnózy IBD je u pacientů s nízkou hladinou fekálního kalprotektinu méně než 1 %.

Pro potvrzení diagnózy ulcerózní kolitidy slouží více-etážová biopsie. Jedná se o endoskopický odběr střevní sliznice z několika úrovní (v ideálním případě alespoň 5 vzorků z různých lokalizací).

Klasifikační systém ulcerózní kolitidy je založen na rozsahu a závažnosti onemocnění. Rozsah (*E-extent*) je vyhodnocen na základě endoskopického vyšetření. E1-proktitida, E2-levostranná nebo distální kolitida, E3-pankolitida. Klinické příznaky a nálezy určují závažnost (*S-severity*) a je v rozsahu S0-remise až S3-těžká kolitida.(Lynch, Hsu 2024)

### 1.2.5 Léčba

Způsob léčby se odvíjí od rozsahu a závažnosti UC. Během první dekády od diagnózy je prognóza dobrá a většina pacientů přechází do remise. Při izolované distální kolitidě (proktitida) se uplatňují rektálně aplikované medikamenty jako jsou čípky a klystýry v kombinaci se systémovými léky. Snaží se tak předcházet vzniku tenesmu.

Léčba se většinou zahajuje podáním sulfasalazinu a 5-aminosalicylátu, které mají 50% potenciál navodit remisi a mohou se během ní i podávat. Glukokortikoidy se přidávají, pokud během dvou týdnů nedojde k remisi. Probiotika by také mohla přispět k dosažení

remise. Fekální mikrobiální transplantace má také svůj význam v léčbě, protože pomáhá navodit správnou střevní mikroflóru.

Pokud pacient nereaguje na léčbu glukokortikoidy, lze místo nich použít thiopuriny (imunosupresiva) nebo biologické léky (infiximab, adalimumab). Infiximab je nejhojněji využíván při léčbě UC, jde o inhibitor tumor nekrotizujícího faktoru alfa (anti-TNF-alpha). Nejnovější skupina biologických léků jsou „*anti-adhesion molecule inhibitors*“, konkrétně vedolizumab, který blokuje alfa-4-beta-7 integrin.

Pacienti s UC mají sníženou expresi PPAR-gama (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*) v kolonocytech, a proto by léčba mohla zahrnovat podávání agonistů tohoto receptoru. Takovým agonistou je 5-aminosalicylová kyselina (5-ASA), její podávání s sebou však nese riziko kardiotoxicity a metabolické toxicity.

Vzhledem ke kontinuálnímu charakteru zánětu a ke konzistentnímu poškození distální části střeva se k chirurgické léčbě (parciální kolektomii nejčastěji ve formě proktokolektomie) přistupuje významně častěji než v případě Crohnovy choroby. Ke kolektomii se přistupuje při selhání všech předešlých léčebných postupů a při komplikacích jakými mohou být perforace, toxický megakolon, nekontrolované krvácení, neléčitelná fulminantní kolitida či při vzniku karcinomu. V návaznosti na proktokolektomii se často využívá střevní rekonstrukce ve formě tzv. IPAA (ileoanální-pouch anastomóza), která slouží k co možná nejprirozenějšímu odchodu stolice. Pacientům, kteří nejsou vhodní pro IPAA, se může provést proktokolektomie s ileostomií (vývod tenkého střeva).

Kolonoskopie by se měla provádět pravidelně z důvodu odhalení případného karcinomu sliznice tlustého střeva, jež vzniká v terénu UC významně častěji v porovnání se zdravou populací. Důležité je, aby léčba probíhala i během remise, aby nedošlo k relapsu. K tomu se používají aminosalicyláty, azathioprin nebo 6-merkaptopurin.

Při léčbě není indikována žádná specifická dieta, Komplikací léčby je potenciální vznik laktózové intolerance.(Lynch, Hsu 2024)

### **1.2.6 Histologický popis**

Diagnostika ulcerózní kolitidy dle histologického hlediska je založena na kombinaci následujících znaků: distribuci poškození střeva, hloubce poškození střevní stěny, architektuře sliznice, buněčnosti lamina propria, infiltraci epitelu i lumen slizničních krypt neutrofilovými granulocyty a případných epiteliálních abnormalitách. Abnormální buněčnost lamina propria se projevuje jako zvýšená a/nebo změněná distribuce typů zánětlivých buněk běžně přítomných v kolorektální sliznici. Pokud se nejedná o přímou ulceraci, tak jsou zánětlivé

infiltráty omezeny pouze na sliznici. Patologické změny jsou na sliznici difusní nebo kontinuální bez úseků normální střevní sliznice. Intenzita zánětu se charakteristicky zvyšuje směrem k rektu. V lamina propria se homogenně zvyšuje buněčnost (charakteristicky ve formě lymfoplazmocelulárního infiltrátu), což je nejlépe pozorováno v dolní části lamina propria, protože v normální sliznici je zde menší hustota buněk.

Plazmatické buňky jsou zmnoženy především mezi bázemi krypt a vrstvou hladké svaloviny, toto je označováno jako bazální plazmocytóza. Tento znak napomáhá rozlišit počátek ulcerózní kolitidy od infekční kolitidy, ale ne od Crohnovy choroby. Neutrofilní granulocyty určují stupeň aktivity nemoci a jsou přítomny v lamina propria a/nebo infiltrují povrch nebo epitel krypt, což vede ke vzniku kryptitidy nebo k vytvoření kryptových abscesů. Kryptové abscesy jsou běžnější u ulcerózní kolitidy než u Crohnovy choroby. Granulomy se formují pouze v reakci na extravazaci mucinu z prasklých krypt (kryptolytické granulomy).

Změny ve slizniční architektuře dané chronickým zánětem se odráží ve změně stavbě krypt (narušení, větvení), snížené hustotě krypt (atrofie), nepravidelnosti slizničního povrchu. Patologicky nezměněné krypty jsou rovné, paralelní a nachází se těsně nad vrstvou hladké svaloviny (*lamina muscularis propria*) a pokračují až na povrch sliznice. Patologické změny ve stavbě krypt jsou přítomny u 57 %-100 % pacientů s ulcerózní kolitidou, zatímco u pacientů s Crohnovou chorobou pouze u 27 %-71 % pacientů.

Mezi epiteliální abnormality se řadí poškození povrchu epitelu, nedostatek mucinu a metaplastické změny. K poškození epitelu dochází jeho ztenčením, úbytkem buněk, vznikem erozí a vředů. Míra poškození odráží aktivitu nemoci. Nedostatek mucinu je zapříčiněn sníženým počtem pohárkových buněk nebo jeho nedostatečnou tvorbou, tento znak se objevuje také u infekční kolitidy a Crohnovy choroby. K dalším znakům chronicity patří metaplasie Panethových buněk (v levé části tlustého střeva), zánětlivé psudopolypy, hypertrofie vrstvy hladké svaloviny, podslizniční fibróza (méně častá).

Z počátku nemoci je obtížné určit, zda se jedná o ulcerózní kolitidu, o jiný druh IBD či dokonce o etiologicky zcela jiný typ kolitidy (př. Infekční kolitida). Stavba krypt je zachována a transmukózní zánětlivé infiltráty nejsou přítomny. Nejčasnějším diagnostickým znakem pro určení ulcerózní kolitidy je lokální nebo difuzní bazální plazmocytóza, je diagnostikována u 38% pacientů do dvou týdnů od vzplanutí nemoci. Inicální fáze nemoci jsou morfologicky neodlišitelné od kolitid jiné etiologie, rozhodující pro diagnostiku je další klinický průběh. Definitivní diagnóza se poté stanovuje z více-etážového bioptického odběru

provedeného s časovým odstupem (s předpokladem, že v takovém bioptickém odběru již budou případné chronické zánětlivé změny vyjádřeny).

Při déletrvající nemoci dochází k rozsáhlému narušení stavby krypt a zvýšené buněčnosti lamina propria. Existují i atypické formy UC, např. UC kolitida bez postižení rekta, s postižením začínajícím více proximálně (tzv. „rectal sparing UC“, atypický projev UC spojený s iniciální fází onemocnění či u farmakorezistentních UC). Je třeba mít povědomí o atypické prezentaci UC, jelikož v takových případech hrozí s Crohnovou chorobou. S probíhající terapií se dále může změnit způsob šíření nemoci, který byl původně kontinuální, na diskontinuální. Diskontinuita a skvrnitost jsou charakteristickými rysy pro Crohnovu chorobu a spolehlivost počáteční diagnózy ulcerózní kolitidy může být zpochybněna, zvláště pokud nejsou dostupné informace o léčbě. Histopatologická diagnóza je, obdobně jako u jiných chronických inflamatorních procesů, nejspolehlivější u neléčených pacientů.

Při remisi může mukóza vykazovat známky trvalého poškození, například architekturní abnormality a sníženou hustotu krypt. Při regeneraci je obnovena produkce mucinu pohárkovými buňkami. Hustota zánětlivých infiltrátů je různá, a proto se lamina propria může jevit jako hypercelulární nebo hypocelulární. Neutrofilie nejsou při asymptomatickém průběhu nemoci pozorovány a počet eozinofilů je nezměněn. Nakonec se snižuje i bazální plazmocytóza, což vede k normální celularitě lamina propria. Přetrvávající bazální plazmocytóza, mírná aktivita projevu nemoci (neutrofilní zánětlivý infiltrát uvnitř krypt či intraepiteliálně) nebo vysoký počet eozinofilů můžou naznačovat relaps. (Langner et al. 2014)

### **1.3 Neurčitá (indeterminovaná) kolitida**

Přibližně v 5 % případů IBD nelze s jistotou stanovit, zda se jedná o CD nebo UC kvůli nedostatečným klinickým, endoskopickým, radiologickým nebo patologickým informacím. Další příčinou jsou překrývající se znaky obou nemocí. Označením neurčitá kolitida by měly být označovány pouze ty případy, u kterých lze provést histologické vyšetření z resekátů. U endoskopických (předoperačních) biopsií by se mělo užívat označení IBDU (střevní zánětlivé onemocnění neklasifikované), protože pacienti s chronickou kolitidou mají zcela jistě IBD dle klinické anamnézy, ale endoskopické biopsie nevykazují ani po korelaci s klinickými údaji definitivní znaky CD ani UC. Neurčitá kolitida i IBDU jsou pouze dočasné diagnózy. U dětí jsou tato označení užívána častěji než u dospělých. U dospělých se v případě nemožnosti určení finální diagnózy objevuje fokální akutní a chronický zánět s architektonickými změnami omezenými pouze na tlusté střevo, jež vznikl v důsledku

předešlé neléčené UC nebo sekundárně kvůli léčbě. Většina případů neurčité kolitidy klinicky probíhá obdobně jako UC.(Langner et al. 2014)

## **1.4 Histologické srovnání Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy**

Jelikož je klasifikace IBD velice náročná a závislá na mnoha faktorech, je kvalitní metaanalýza málokdy možná. V minulosti se zkoumaly spíše rektální/rektosigmoideální biopsie, na jejichž vyhodnocení se stanovovala diagnóza IBD, než kolonoskopické. Některé studie byly založeny na pozorování pacientů s dlouhotrvající nemocí, což může být zavádějící neboť je známo, že histologické změny v léčené IBD jsou ovlivněny dobou trvání onemocnění a volbou terapie. Doba od projevení příznaků IBD a prvotní biopsií se různí u jednotlivých pacientů, což také znesnadňuje vytvoření spolehlivé metaanalýzy. I přes tyto problémy lze určit charakteristické histologické rozdílné znaky ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby.(Feakins 2014)

### **1.4.1 Znaky podporující diagnózu ulcerózní kolitidy**

Difúzní abnormality krypt a difúzní chronická zánětlivá infiltrace lamina propria v rámci bioptického odběru z jedné lokality či v porovnání odběrů z různých lokalit ukazují spíše na ulcerózní kolitidu. Dalšími znaky podporujícími diagnózu UC jsou atrofie krypt, abnormální stavba krypt, nepravidelný povrch sliznice, úbytek mucinu, absence zánětlivých změn v ileu, rozsáhlá kryptitida, vyšší prevalence chronických abnormalit distálně než proximálně (difúzní transmukózní zánět, difúzní změny krypt).(Feakins 2014)

### **1.4.2 Znaky podporující diagnózu Crohnovy choroby**

Velice charakteristickými znaky pro Crohnovu chorobu jsou epiteloïdní granulomy (nekryptolytické), ohniskový nebo skvrnitý (fokální) chronický zánět lamina propria, lokální nebo anatomicky diskontinuální poškození krypt, postižení ilea, absence znaků charakteristických pro ulcerózní kolitidu. Mezi další znaky poukazující spíše na CD jsou ubývající patologické změny distálním směrem. Sliznice střeva v typickém případě nabývá v postižených oblastech makroskopického vzhledu dlažebních kostek („cobblestone“ mucosa). Nejcharakterističtější znakem pro CD jsou již zmíněné epiteloïdní granulomy, ale ty se nachází pouze u minority pacientů (pravděpodobnost jejich záchytu je logicky malá zvláště v endoskopických biopsiích).(Feakins 2014)

## 1.5 Histopatologické hodnocení aktivity a intenzity IBD

Dříve byl kladen důraz spíše na zmírnění pacientových symptomů, dnes se do popředí dostává snaha o dosažení endoskopické a případně i mikroskopické remise. K objektivnímu posouzení mikroskopické intenzity a aktivity mohou sloužit histopatologické skórovací indexy, avšak jejich přínos je dosud nejasný. Momentálně je známo 19 skórovacích indexů pro UC a 4 pro CD, ale většina z nich není validována, a proto je jejich přínos k predikci klinického průběhu sporný. Nejlepším způsobem hodnocení intenzity a aktivity IBD je endoskopické a následné histologické vyšetření.

Endoskopická remise je definována na základě absence endoskopicky viditelných známek zánětu. Endoskopická remise neznamena automaticky mikroskopickou remisi. Až 37% pacientů s CD v klinické a endoskopické remisi vykazuje mikroskopické známky přetrvávajícího zánětu a u pacientů s UC je to 16% - 100%.(www.MeDitorial.cz)

### 1.5.1 Histopatologické skórovací indexy pro ulcerózní kolitidu

První doložený skórovací index pro IBD, konkrétně pro UC, je z 60. let minulého století, a je jím *Truelove&Richards* skóre. Používanějším indexem je od roku 2000 Geboesovo skóre, které hodnotí 7 morfologických znaků, mezi které patří porucha architektiky sliznice, přítomnost neutrofilů v lamina propria, eozinofily v lamina propria, přítomnost neutrofilů v povrchovém epitelu, kryptitida, destrukce krypt, slizniční defekty (eroze a ulcerace). Tyto znaky jsou ještě subklasifikovány na základě jejich závažnosti. V roce 2017 bylo Geboesovo skóre modifikováno a zjednodušeno a byla do něj přidána ještě přítomnost bazální plazmocytózy. UC je charakterizována rovnoměrným kontinuálním zánětem, proto je možné předpokládat vysokou míru shody mezi mikroskopickým a endoskopickým nálezem, ale v praxi tomu tak není. *Lemmens B et al.* se pokusil o korelaci *Mayo Endoscopic Score* s *Riley Score* a Geboesovo skóre (poslední dvě jmenované mají nejširší využití). Bylo zjištěno, že pod *Mayo I* (mírná endoskopická aktiva) se skrývají všechny stupně aktivity zánětu. Dle dostupných studií, bývá nejlepší korelace endoskopických a mikroskopických nálezů dosaženo u intenzivních aktivních zánětů a u normálních nálezů a minimální shoda je u mírného neaktivního zánětu. Histopatologické znaky jsou významným prognostickým faktorem. Co se týče predikce klinického průběhu onemocnění, má kombinace endoskopie a mikroskopie lepší výpovědní hodnotu než endoskopie samotná. Studie publikovaná *Riley et al.* prokázala, že vysoká mikroskopická intenzita zánětu predikuje u endoskopicky negativních pacientů klinický relaps v průběhu následujících 12 měsíců a Geboesovo skóre je prediktorem klinického relapsu u pacientů s UC v klinické a endoskopické remisi. Dvěma novými

histopatologickými indexy pro UC jsou *Nancy index* a *Robart's Histopathology Index*. *Nancy index* používá pětistupňovou škálu hodnocení dle přítomnosti ulcerací a intenzity aktivního a chronického zánětu. *Robart's Histopathology Index* využívá zase čtyřstupňové hodnocení (1 - chronický zánět, 2 – přítomnost neutrofilů v lamina propria, 3 – neutrofilů v epitelu, 4 – přítomnost slizničních defektů). Tyto dva indexy jsou jedinými validovanými skórovacími systémy pro UC, která vykazují shodu i s endoskopickým nálezem a korelují i mezi sebou.(www.MeDitorial.cz)

### **1.5.2 Histopatologické skórovací indexy pro Crohnovu chorobu**

Crohnova choroba se vyznačuje diskontinuálním charakterem zánětu, a tudíž je mikroskopické hodnocení intenzity a aktivity zánětu náročné a skórovací indexy jsou limitované počtem i významem. Jediným plošněji používaným indexem je od *D'Haense et al.* z roku 1998, v praxi se nazývá *Global Histologic Activity Score (GHAS)*. Je využíván zvláště pro terminální ileum a tlusté střevo (Colonic a Ileal GHAS). Tento index hodnotí 1) poškození epitelu, 2) poruchu architektiky sliznice, 3) chronický zánět v lamina propria, 4) neutrofilů v lamina propria, 5) neutrofilů v epitelu, 6) přítomnost slizničních defektů a 7) přítomnost epiteloidních granulomů, následně je k tomuto přičítán počet postižených segmentů střeva. Toto skóre však není validováno a s endoskopickými indexy příliš nekoreluje. Prognostický význam histopatologie je u CD sporný. Ve studii na toto téma provedené *Baars et al.* nebyla prokázána asociace histopatologického nálezu s klinickým relapsem onemocnění, rozvojem striktury nebo nutností chirurgického zákroku.(www.MeDitorial.cz)

## 2 JINÉ TYPY KOLITID

Tyto kolitidy mají podobné klinické příznaky jako idiopatická střevní zánětlivá onemocnění, ale odlišují se specifickými histologickými rysy, jinou etiologií, klinickým průběhem a léčbou. Patří sem ischemická kolitida, mikroskopická kolitida, infekční kolitida, alergická kolitida, pseudomembranózní kolitida, diverzní kolitida a novorozenecká nekrotizující enterokolitida. Při diagnostice je důležité tyto kolitidy odlišit od idiopatických střevních zánětlivých onemocnění, proto je nutné nepodcenit správný odběr vzorků, podrobné histopatologické zhodnocení biopsií, spolupráci mezi gastroenterology a patology a rodinnou anamnézu. (Villanacci et al. 2021)

### 2.1 Ischemická kolitida

Tato kolitida typicky postihuje starší pacienty (60-70 let) se skrytými kardiovaskulárními komorbiditami a je spojena s vysokou morbiditou a mortalitou. Většina pacientů reaguje na léčbu dobře, ale u přibližně 20 % případů je nutný chirurgický zákrok.

Vzniká v důsledku nedostatečného přívodu arteriální krve (ischemie) do sliznice tlustého střeva, které je způsobeno nejčastěji aterosklerózou („kornatěním tepen“) v povodí *a. mesenterica*. Významně méně často patří mezi příčiny arteriální hemodynamicky významné stenózy/okluze zánětlivé poškození cévy či jiné trombofilní stavy.

Typické příznaky zahrnují krev ve stolici, bolest v břiše, křeče, leukocytózu. Rizikové faktory se neliší od obecných rizikových faktorů aterosklerózy a patří mezi ně zvláště starší věk (nad 60 let), arteriální hypertenze, kouření, hyperlipidemie, diabetes mellitus II. typu či vaskulitidy. U mladých dospělých se může ischemická kolitida rozvinout po chirurgickém výkonu v abdominální oblasti, koagulopatii, extrémní námaze, užívání drog.

Při kolonoskopii lze zpozorovat petechiální krvácení, edematózní sliznici, slizniční krvácení, začervenání, eroze a longitudinální ulceraci. V závažnějších případech se může objevit cyanóza a gangréna. Histologický náález závisí na fázi záchytu léze; zda se jedná o akutní či chronickou ischemickou kolitidu. Akutní léze se histologicky vyznačuje obrazem hemoragické infarzace, chronická léze zahrnuje eroze, atrofii žláz, smíšenou zánětlivou celulizaci a fibrotizaci v oblasti lamina propria. (FitzGerald, Hernandez III 2015)

### 2.2 Mikroskopická kolitida

Jak je patrné již z názvu, mikroskopickou kolitidu lze odhalit pouze mikroskopicky, protože sliznice je makroskopicky (v endoskopickém obraze) z definice bez patologických změn. Nejčastěji jsou pacienti diagnostikováni mezi 50. a 70. rokem života. Ženy mají větší



pravděpodobnost výskytu mikroskopické kolitidy než muži. Některé studie poukazují na možnou spojitost mezi postmenopauzální hormonální terapií a rozvojem mikroskopické kolitidy. Dalšími rizikovými faktory jsou autoimunitní onemocnění (celiakie, revmatoidní artritida, psoriáza, diabetes mellitus 1. typu), genetické faktory a kouření (zejména u lidí mezi 16. a 44. rokem života). (Villanacci et al. 2021)

Mikroskopická kolitida se dělí na lymfocytární kolitidu a kolagenní kolitidu. Lymfocytární kolitida se vyznačuje zvýšeným počtem lymfocytů ve výstelce tlustého střeva. Při kolagenní kolitidě je pod výstelkou tlustého střeva větší vrstva kolagenu a může být i mírně zvýšená intraepiteliální lymfocytóza. Histopatologické změny jsou diskontinuální a nerovnoměrné. Kolagenní kolitida je častější v pravé části tlustého střeva a méně častější v rektu a sigmoideu. Lymfocytární kolitida má více nerovnoměrných histopatologických změn, a proto je vhodné odebírat biotické vzorky z více oblastí sliznice tlustého střeva. (*Microscopic colitis - Symptoms and causes; Definition & Facts of Microscopic Colitis - NIDDK*)

### 2.3 Infekční kolitida

Střevní infekce způsobené bakteriemi, viry nebo parazity mohou způsobit zánětlivý typ průjmu většinou akutního charakteru. Pacienti mohou trpět vodnatým či krvavým průjmem, horečkou, křečemi a bolestmi břicha. Bakteriální kolitidu způsobuje nejčastěji *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile* a *Mycobacterium tuberculosis*. Noroviry, Rotaviry, Adenoviry a Cytomegalovirus jsou zodpovědné za virovou kolitidu. Parazité jako *Entamoeba histolytica* (amébová kolitida) nebo prvoci jsou schopni invadovat sliznici tlustého střeva a způsobit kolitidu. Kolitidu mohou způsobit i sexuálně přenosné choroby zapříčiněné *Neisserii gonorrhoeae*, *Chlamydií trachomatis*, *Herpes simplex*, *Treponemou pallidum* nebo HIV.

Pacienti se prezentují rektálními symptomy, které mohou imitovat IBD a zahrnují rektální bolest, tenesmy, krvavou mukoidní defekaci a nutkání na stolicí. Rozbor stolice, kultivace a endoskopie jsou zásadní vyšetření k určení diagnózy.

Rektální biopsie napomáhá určit, zda se jedná o akutní infekční kolitidu nebo chronickou kolitidu způsobenou IBD. Infekční kolitida nese známky akutního střevního zánětu (střevní sliznice má zachovanou architekturu krypt, zmnoženou smíšenou zánětlivou celulizaci v lamina propria a variabilně vyjádřenou kryptitidu a kryptové abscesy). Znamky chronicity, diagnosticky nápomocné k IBD, chybí. Ke spolehlivému rozlišení iniciační fáze IBD (před přechodem zánětu do chronicity) a infekční kolitidou je však samotná morfologie nedostačující, k definitivní diagnóze etiologie zánětu poslouží mikrobiologické vyšetření

stolice, v případě bioptického odběru speciální histochemická barvení a/nebo průkaz infekčního agens molekulárně genetickými metodami.

Léčba v případě bakteriálních kolitid zahrnuje podávání antibiotik. Při mírné kolitidě způsobené *C. jejuni* nebo *Salmonellou* ale antibiotika nejsou indikována neboť takové typy kolitid odezní bez léčby. U dětí s enterohemoragickou *E. coli* kolitidou se antibiotika nedoporučují, protože by to mohlo vést k většímu uvolňování *Shiga-like* toxinu a způsobit tak hemolyticko-uremický syndrom. Většina infekčních kolitid trvá přibližně sedm dní, v závažných případech až několik týdnů. Při neléčené a dlouhotrvající infekční kolitidě je třeba dbát na to, aby nebyla zaměněna za ulcerózní kolitidu. (Azer, Tuma 2024)

## 2.4 Alergická kolitida

Diagnostikována je především u novorozenců v důsledku potravinové alergie. Velký podíl na tomto onemocnění mají genetické predispozice. Projevuje se především rektálním krvácením a kolikovitou bolestí. Alergická kolitida většinou odezní spontánně poté, co se ze stravy matky a/nebo dítěte odstraní potravinové alergeny. Diagnostika je založena převážně na anamnéze, výsledcích z kolonoskopie, krevního obrazu a kultivace stolice. Biopsie hraje v této indikaci minoritní roli. Sliznice tlustého střeva bývá hyperemická s mikroerozemi. Eosinofilní infiltráty jsou přítomny ve všech slizničních vrstvách. (Fagundes, Ganc 2013; Molnár et al. 2013)

## 2.5 Pseudomembranózní kolitida

Pseudomembranózní kolitida je v užším slova smyslu označení pro onemocnění způsobené bakterií *Clostridium difficile*. Bakterie *clostridium difficile* je běžně součástí střevní mikroflóry. Užívání antibiotik může vést k „zahubení“ přirozené střevní mikroflóry, která střevní sliznici za normálních okolností chrání. V tomto prostředí vzniknou dobré podmínky pro přemnožení *Clostridium difficile*, která následně produkuje škodlivé toxiny-toxin A a toxin B, díky kterým dochází k funkčnímu i strukturálnímu poškození sliznice a rozvoji pseudomembranózní kolitidy. Sliznice tlustého střeva se prezentuje zánětlivými změnami s nažloutlými výstupky nebo povlaky, které dohromady tvoří rozsáhlé pablány (pseudomembrány). Histologickém korelátém pseudomembrán je fibrin, odloupané a často nekrotické epitelie, edém a polymorfonukleáry. Většinou se střídají zdravé a pseudomembranózní úseky sliznice. Ve velmi vážných případech je celý povrch sliznice pokryt splývajícími pseudomembránami.

Nejčastějším příznakem je průjem. Pacienti mohou trpět horečkou, křečemi v břiše, leukocytózou. Závažnými komplikacemi jsou ileus, toxický megakolon, perforace a septický šok. Při podezření, že původcem kolitidy je *Clostridium difficile*, se využívá rozbor stolice pro průkaz toxinů, které tato bakterie produkuje. K diagnostice se využívá enzymová imunoanalýza, kterou se zjišťuje přítomnost glutamát-dehydrogenázových antigenů, které jsou přítomny v případě přemnožení *C. difficile*. Endoskopie se jako primární vyšetření nedoporučuje. Léčba je založena na orálním užíváním vankomycinu a fidaxomicinu, případně metronidazolu. Přínosná je i léčba pomocí fekální mikrobiální transplantace. (*Pseudomembranous Colitis - StatPearls - NCBI Bookshelf*)

## 2.6 Diverzní kolitida

Vzniká v rektosigmoideální oblasti tlustého střeva po resekci konečníku a části tlustého střeva. V této oblasti může dojít ke změně ve střevním mikrobiomu, což může vyvolat zánět. Mezi symptomy patří průjem, bolest břicha, krvácení a horečka. Většinou nastává jako komplikace chirurgického zákroku v důsledku léčby divertikulární choroby (onemocnění tlustého střeva, při kterém vznikají slizniční výčlipky zvané divertikly-přesněji pseudodivertikly).

Histologickými rysy diverzní kolitidy jsou hyperplazie sliznice (prodloužení a zvětšení střevních krypt), vředy a eroze, mukózní ulcerace, změny ve střevních žlázách (dilatace, zánět a hyperplazie žlázových buněk), infiltrace zánětlivých buněk lamina propria i epitelu (lymfocyty, makrofágy, neutrofil). Histologický obraz může být obdobný jako u IBD.

Léčba zahrnuje antiinflatorní léky, změnu stravy, v některých případech i chirurgický zákrok. Diagnostika spočívá v klinickém vyšetření, fyzikálním vyšetření, krevních testech (měření hladiny CRP a ESR), rozboru stolice, kolonoskopii (v průběhu se odebírají biopsické vzorky), CT, MRI. (04.pdf)

## 2.7 Novorozenecká nekrotizující enterokolitida

Jak je z názvu patrné, tato život ohrožující kolitida postihuje především novorozence a mortalita dosahuje až 50 %. Nejčastěji je diagnostikována mezi druhým a třetím týdnem života. Je způsobena střevním zánětem vyvolaným ischemií, který vede k přestupu střevních bakterií přes senzitivní slizniční bariéru a následně k infekci. Dochází k poškození a zániku střevních buněk, což se projevuje jako nekróza. Pokud onemocnění progreduje, může nastat perforace způsobující peritonitidu, sepse, popřípadě smrt.

Symptomy jsou nespecifické a zahrnují špatné přijímání potravy, zvracení, letargii, průjem, zvětšování obvodu břicha, citlivost břicha. Pokročilejší stadium se projevuje multiorganovým selháváním až kolapsem krevního oběhu

Příčina a mechanismus, jakým vzniká bakteriální infekce, jež způsobuje toto onemocnění, není zcela známa. Příčiny jsou multifaktoriální a souvisí s nezralostí střeva citlivým na ischemii, postnatální zátěží způsobenou iniciací perorální výživy a osídlením novými střevními bakteriemi. U předčasně narozených novorozenců hraje roli ve vzniku novorozenecké nekrotizující enterokolitidy nedovyvinutý gastrointestinální trakt. Mezi primární rizikové faktory patří předčasný porod, nízká porodní váha, náhradní kojenecká výživa a genetické faktory. U donošených novorozenců se nemoc projevuje během prvních dní života a je asociována s hypoxickými událostmi např. cyanotickou vrozenou srdeční vadou. Sliznice střevní stěny vykazuje zánětlivé změny a bakteriální infekci. S progresem nemoci je tkáň ischemická až nekrotická. Může dojít jak k přímé perforaci, tak mikroperforaci, která způsobuje střevní pneumatózu nebo vzduch ve střevní stěně. V důsledku perforace je peritoneální dutina kontaminována bakteriemi a střevním obsahem, což vede k peritonitidě a následně až k rozvoji septického šoku.

Diagnóza se stanovuje především na základě radiologických snímků břicha. Laboratorní nálezy jsou nespecifické pro stanovení diagnózy, zahrnují například leukopenii, hyponatremii, nízkou koncentraci sérového bikarbonátu. Nutné je zachovat vitální funkce, někteří pacienti potřebují endotracheální intubaci a mechanickou ventilaci. Prvním krokem při léčbě novorozenecké nekrotizující enterokolitidy je přestat s orálním příjmem potravy a zajistit parenterální výživu.. Dalším krokem při léčbě je intravenózní podávání širokospektrálních antibiotik. V pokročilém stádiu se přistupuje k chirurgickému zákroku, většinou k laparotomii, při které se odstraní nekrotické nebo perforované části střeva. Snaha je zachovat co nejvíce střeva, především ileocékální chlopeň. Laparotomie není však vhodná u malých pacientů v kritickém stavu, v tomto případě je indikací peritoneální drenáž. Prognóza se odvíjí od závažnosti nemoci, mortalita je vysoká (pohybuje se od 10 % do 50 %), ale při velmi závažné nekrotizující enterokolitidě spojené s komplikacemi (např. destrukce celé střevní stěny, perforace, peritonitida) u nezralých novorozenců dosahuje mortalita až 100 %. (Ginglen, Butki 2024)

# PRAKTICKÁ ČÁST

## 3 CÍL A ÚKOLY PRÁCE

### 3.1 Hlavní cíl

Hlavním cílem mé bakalářské práce je detailní mikroskopické zhodnocení morfologických znaků analyzovaných vzorků.

### 3.2 Dílčí cíle

Určit histopatologické změny střevní sliznice u zkoumaných vzorků.

Určit, jestli histologický nález poukazuje na CD či UC.

## **4 VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY**

Ke spolehlivému stanovení diagnózy typu ulcerózní kolitidy či Crohnovy choroby je nutná klinická a/nebo endoskopická korelace. Stanovení pouze na základě mikroskopického zhodnocení biopsií je nespecifické. Hlavním cílem našeho výzkumu bylo podrobně posoudit morfologické charakteristiky endoskopických vzorků idiopatických chronických střevních zánětů. Naším úkolem bylo posoudit četnost charakteristických morfologických znaků vyskytujících se u dvou nejčastějších chronických idiopatických střevních zánětů, zvláště se záměrem zhodnotit jejich diagnostickou užitečnost v běžné bioptické praxi.

## **5 CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU**

Analyzované vzorky byly vybrány z archivu FN Plzeň. K dispozici jsem měla celkem 41 vzorků u kterých byla potvrzena diagnóza IBD, 17 vzorků s diagnózou ulcerózní kolitida a 24 vzorků s diagnózou Crohnova choroba. Tyto vzorky pocházely od žen i od mužů v různém věku. Pracovala jsem s mikroskopickými preparáty, které byly vytvořeny metodou tenkých řezů a obarveny hematoxylin eosinem.

## 6 METODIKA PRÁCE

Podmínkou k posuzování patologických změn střevní sliznice byla nutná podrobná znalost histologického obrazu normální (zánětem nepoškozené) střevní sliznice. Následně byly zhodnoceny morfológické patologické změny střevní sliznice u dvou základních typů IBD, tj. Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy. Pomocí optického mikroskopu byly hodnoceny vzorky z více-etážových biopsií, výsledky hodnocení zahrnující morfológické projevy onemocnění byly následně zaznamenány do tabulek vytvořených v programu *Microsoft Excel*. Výsledky pozorování byly následně konzultovány s vedoucím práce.

### 6.1 Příprava vzorku pro zhotovení histologického preparátu

#### 6.1.1 Odběr vzorku

Bioptické vzorky jsou získávány nejčastěji z endoskopických vyšetření či resekcií postižené části střeva. Vzorky odebírá příslušný lékař, který musí dbát na šetrnost odběru. Ihned po odběru se musí vzorky fixovat, nejčastěji 4% pufrovaným formolem, aby nedošlo k autolýze. Fixační tekutina musí být v nadbytku, nejlépe by její objem měl být 10-20x větší, než je objem vzorku. Kompetentní lékař musí vyplnit histologickou průvodku, ve které uvádí osobní údaje pacienta, lokalizaci odběru, záznam o případné předchozí léčbě a relevantní klinické informace.

#### 6.1.2 Příjem materiálu do laboratoře

Materiál je do laboratoře dopravován v co nejkratším možném čase od odběru a ve vhodných nádobách, nejčastěji termoboxech, aby byla zajištěna stálá teplota. Zasláný materiál je na příjmu laboratoře zkontrolován laborantem, který od tohoto momentu zodpovídá za to, že údaje na průvodce se shodují s přijatým materiálem. Pokud se údaje neshodují, chybí materiál, došlo k záměně či je dodáno více/méně vzorků, než je uvedeno na průvodce, nemůže být tento materiál do laboratoře přijat. V případě, že vše souhlasí, je materiál přijat do laboratoře a je mu přiděleno bioptické číslo, stejným číslem je označena i průvodka, na kterou se dopíše datum a čas přijetí do laboratoře a razítko laboranta, jenž materiál přijal. Materiál prochází celou laboratoří pouze pod daným bioptickým číslem.

#### 6.1.3 Přikrajování materiálu

Na přikrajovacím stanovišti musí být přítomen kovový přikrajovací stůl se zabudovaným odtahem. Odtah eliminuje štiplavý zápach fixační tekutiny, formolu, čímž je expozice personálu tímto kancerogenem omezena. Stůl je dále vybaven výlevkou, umyvadlem,



baterií na vodu a systémem *MacroPath*, který umožňuje fotit zpracovávaný materiál a nahrávat diktát patologa, který provádí makropopis překrajovaného materiálu. Drobné vzorky, například kožní léze či právě endoskopické biopsie, může přikrajovat řádně vyškolený laborant. Makropopis zahrnuje vzhled tkáně, její změny, barvu, konzistenci a rozměry (nejčastěji 3 rozměry). V případě drobných endoskopických odběrů, materiálů z kyretáže apod. je materiál v celém rozsahu umístěn do biokazety a dále zpracováván odvodněním a zalitím do parafinového bloku. V případě rozsáhlejšího chirurgického odběru (resekáty apod.) je nutná přítomnost patologa a přikrojení materiálu (tj. odborný anatomický popis orgánů/tkání s následným vybíráním reprezentativních vzorků pro histopatologické vyšetření). Patolog přikrajuje z potřebných míst požadovaný počet vzorků, které jsou následně umístěny do biokazet. Malé části se vkládají mezi dva filtry, molitany, aby se zabránilo vyschnutí vzorku. Na biokazetě je uvedeno bioptické číslo a číslo vzorku. Diktát patologa se odesílá na sekretariát, kde je přepsán do elektronické podoby. Následně je tento diktát vytištěn (v závislosti na laboratoři případně přítomen pouze v elektronické podobě) a přiložen k průvodce, aby byl k dispozici pro lékaře, který provádí mikroskopické zhodnocení a měl tak přístup ke všem informacím pro stanovení diagnózy. Zbylý materiál z přikrojení je uložen ve formolu a je přístupný do doby stanovení finální diagnózy a uzavření vyšetření, v případě potřeby lze přikrojit další bloky. Po přikrojení je zbylý materiál ukládán do kovových skříní s odtahem z důvodu zamezení kontaminace pracoviště a zamezení zápachu formolu.

## **6.2 Zhotovení histologického preparátu**

V současné době probíhá odvodnění vzorku, jeho prosycení parafinem, odparafinování a barvení tkáňového řezu automaticky.

### **6.2.1 Zalévání do parafinu**

Aby mohla být tkáň zalita parafinem, musí být nejdříve odvodněna vzestupnou řadou čtyř lázní ethanolů (70%, 80%, 90%, 90%), prosycena látkou rozpouštějící parafin (aceton, xylen) a prosycena parafinem. Tyto kroky probíhají v přístroji autotechnikonu, v němž se kazety se vzorky přesouvají automaticky z jedné lázně ethanolu do druhé v hodinových intervalech. Pokud se jedná o větší vzorky, je tento interval dvouhodinový. Celý proces začíná dvěma lázněmi 4% pufrovaného formolu, následuje odvodnění tkáně, prosycení látkou rozpouštějící parafin a nakonec 3 lázně parafinu. Toto probíhá ve vakuu a za 12-24 hodin je vzorek připraven k vlastnímu zalití do parafinu. Parafinem prosycené vzorky musí být do svého zalití nahřívány na desce, aby se nepřilepily ke spodní části kazety. Do zalévací komůrky se pomocí zalévacího přístroje nalije zkvalitněný zahřátý parafin a nahřátou pinzetou

se do něj rychle přesune tkáňový vzorek, který se správně zorientuje. Poté se komůrka přesune na chladicí podložku, kde tkáň přituhne ke spodní části této komůrky. Po ztuhnutí je na komůrku nasazena původní tkáňová kazetka s bioptickým číslem a dopustí se parafinem po okraj. Kazetka se nechá zatuhnout na mrazící destičce a po určité době je z ní vyjmut vychlazený bloček, který je následně očištěn a do doby nakrájení je uchován v mrazícím boxu či na mrazících podložkách.

### **6.2.2 Krájení parafinových bloků**

Ke krájení jsou používány mikrotomy, které jsou schopny ukrojit řezy tkáně silně několik tisícín milimetru. Pro běžná bioptická vyšetření se krájí řezy silné 2-4  $\mu\text{m}$ , pro imunohistochemická vyšetření či na vyžádání lékaře řezy silné 1  $\mu\text{m}$ . Ke krájení lze využít sáňkový mikrotom, rotační mikrotom, zmrazovací mikrotom (kryostat) a ultramikrotom.

### **6.2.3 Napínání tkáňových řezů**

Ukrojený řez se přenese na Petriho misku se studenou vodou, kde se pomocí preparačních jehel vypne a následně se natáhne na podložní sklíčko. Následně se sklíčko s řezem ponoří do vodní lázně s teplou vodou (47-49°C), kde dojde k finálnímu napnutí řezu. V praxi se využívá pouze lázeň s teplou vodou z důvodu urychlení práce.

### **6.2.4 Barvení tkáňových řezů**

Aby se daly tkáňové řezy barvit, je nutné jejich odparafinování, neboť se využívá vodných roztoků barviv. K odparafinování se využívá několik lázní xylenu s následnou lázní sestupných řad ethanolů (96%, 96%, 80%, 70%) a konečnou lázní ve vodě. Barviva se dělí na zásaditá (bazická), která barví jádra buněk a kyselá (oxyfilní/eosinofilní), která barví cytoplazmu. Základním barvením a nejvíce užívaným je barvení hematoxylin-eosinem, hematoxylin barví jádra modře a eosin barví cytoplazmu odstíny růžové až červené. Neutrofilie je jev, kdy se tkáň barví jak slabě kyselými tak slabě zásaditými barvivy. Existuje spousta dalších speciálních barvení, ale téměř vždy se jedná o spojení bazického barviva s oxyfilním barvivem. Obarvené řezy se uzavírají (montují) pomocí montovacího media mezi podložní a krycí sklíčko. Medium je dokonale průhledná látka s vysokým indexem lomu světla a nepoškozující zbarvení tkáně. Látky používané k uzavírání se dělí na dvě skupiny-látky mísící se s vodou (Kanadský balzám, Pertex, Solakryl, atd.) látky nemísící se s vodou (glycerin, glycerinová želatina). Obarvené řezy, které se uzavírají do látek mísících se s vodou, se musí nejprve odvodnit vzestupnou řadou ethanolů a prosytit xylenem, a až poté je lze uzavřít. U

látek mísících se s vodou se řezy před uzavíráním neodvodňují, neboť se takto montují látky, jež nesmí přijít do styku s ethanolem a s xylenem (průkaz lipidů).

### **6.3 Mikroskopie**

V praxi se k pozorování biopsií používá nejčastěji optický mikroskop, který je schopný až 1500krát přiblížit zkoumaný vzorek. Tento mikroskop se skládá ze zdroje světla, kondenzoru a čočky.

## 7 ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ

Na základě morfologických znaků ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby jsme vytvořily souhrnnou tabulku. (tabulka1) Dle které jsme vytvořily i tabulky pro UC a CD, do kterých jsme zapisovaly čísla biopsií a jednotlivé nálezy.

Tabulka 1: souhrnná tabulka

	Ulcerózní kolitida	Crohnova choroba
Lokalizace v GIT	tlusté střevo, rektum	kdekoliv
narušení architektury krypt (fokální/difúzní)	Difúzní	fokální
chronický zánět (fokální/difúzní)	Difúzní	Fokální
Granulomy	Ne	Ano
kryptové abscesy (přítomné/nepřítomné)	Přítomné	Přítomné
mucin deplece (ano/ne)	Ano	Ano
Paneth cell metaplazie (ano/ne)	Ne	Ano
Pylorická metaplazie (ano/ne)	Ne	Ano

Zdroj: vlastní

### 7.1 Ulcerózní kolitida

Biopsie pocházely z rekta, rektosigmoidea, sigmoidea a či byly nespecificky označeny jako biopsie tračnicku. U všech biopsií jsme našli difúzní narušení architektury krypt a difúzní chronický zánět. Granulomy, *Paneth cell* metaplazie a Pylorická metaplazie nebyly přítomny v žádném vzorku. Kryptové abscesy jsme zaznamenali u šesti biopsií a mucin depleci pouze u jedné biopsie. V jedenácti vzorcích jsme zaznamenali zvýšené množství polymorfonukleárních buněk v lamina propria, což značí aktivitu onemocnění.

### 7.2 Crohnova choroba

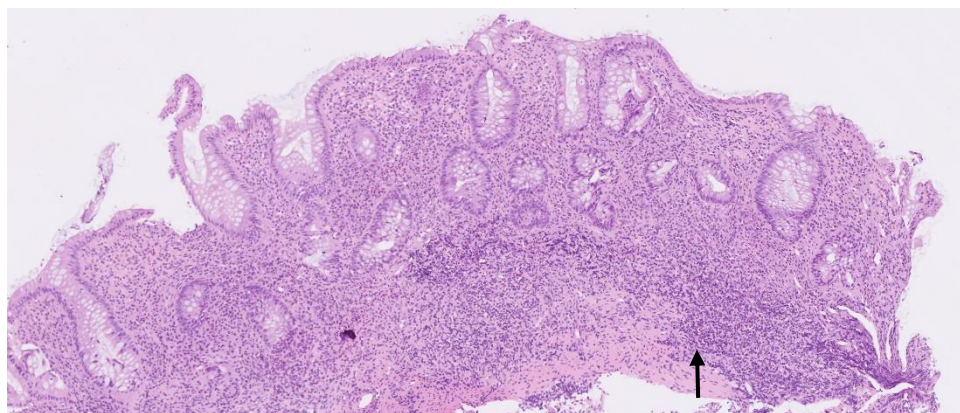
Terminální ileum je nejčastěji postiženou částí střeva při Crohnově chorobě, a tudíž jsou biopsie právě z této oblasti velice nápomocné při určení diagnózy. V analyzovaném souboru případů jsme měli biopsie pocházející z terminálního ilea, tračnicku, rektosigmoidea, cékoascendetu, rekta a nespecifikované odběry ze sliznice tenkého a tlustého střeva.

Narušení architektury krypt nebylo možné určit v jednom případě z důvodu zhmoždění vzorku při odběru. Ve dvou případech nebylo toto narušení přítomno a ve zbytku případů jsme zaznamenali fokální narušení architektury krypt. U většiny vzorků je chronický zánět fokální, v sedmi případech difúzní a v jednom případě nebyl chronický zánět přítomen. Granulomy jsme našli v šesti vzorcích. U dvou vzorků, kde nebylo přítomno narušení architektury krypt a u jednoho, kde nebyl přítomen ani chronický zánět, byla přítomnost granulomů důvodem, proč se odečítající patolog přiklonil spíše k diagnóze Crohnovy choroby. Kryptové abscesy jsme zaznamenali v sedmi biopsiích a *Paneth cell* metaplazii pouze ve dvou. Mucin depleci jsme nenašli ani v jedné zkoumané biopsii.

### 7.3 Morfologické změny

#### 7.3.1 Narušení architektury krypt

*Obrázek 1: UC, Narušení architektury krypt*



*Zdroj: vlastní*

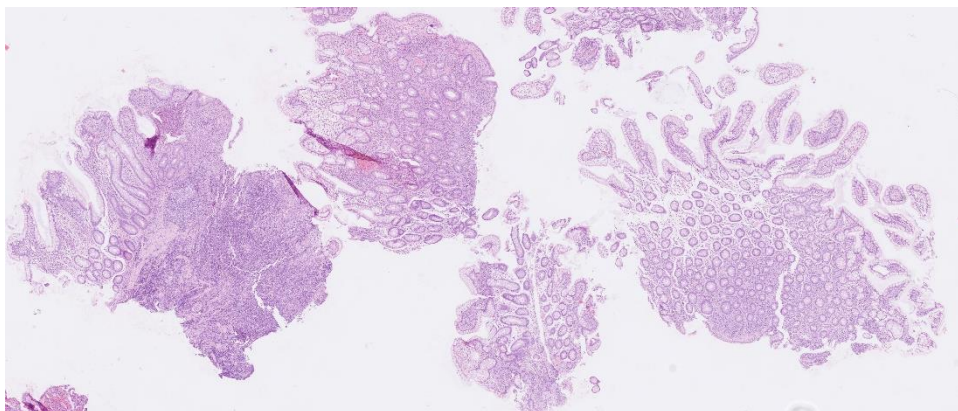
Narušení krypt je známkou chronicity a lze ji zaznamenat až po určité době od projevení symptomů onemocnění IBD. Na tomto obrázku je patrné, že je dolní část krypty vzdálená od horního okraje muscularis mucosae, což je dáno zmnoženou zánětlivou celulizací sestávající zejména z plazmatických buněk (bazální plazmocytoza (označeno šipkou)). Jako větvení krypt se označuje jev, kdy krypty nemají pravidelný tubulární tvar, ale jsou například rozdvojené.

Difúzní narušení architektury krypt je typické zejména pro ulcerózní kolitidu. Ze sedmnácti zkoumaných vzorků ulcerózní kolitidy jsme u šestnácti zaznamenali právě difúzní narušení architektury krypt a u jednoho vzorku bylo narušení fokální. U tohoto vzorku byl nález nespecifický, avšak nevylučoval diagnózu ulcerózní kolitidy. Narušení architektury krypt je u Crohnovy choroby charakteristicky fokálního charakteru. U dvaceti vzorků z 24

celkových vzorků s diagnózou Crohnovy choroby bylo narušení krypt fokální, ve dvou případech nebylo narušení krypt přítomno, z těchto dvou byl jeden pacient v remisi. Ve zbylých dvou případech nešlo narušení architektury krypt určit, z toho byl jeden vzorek špatně odebrán.

### 7.3.2 Chronický zánět

*Obrázek 2: CD, Fokální chronický zánět*



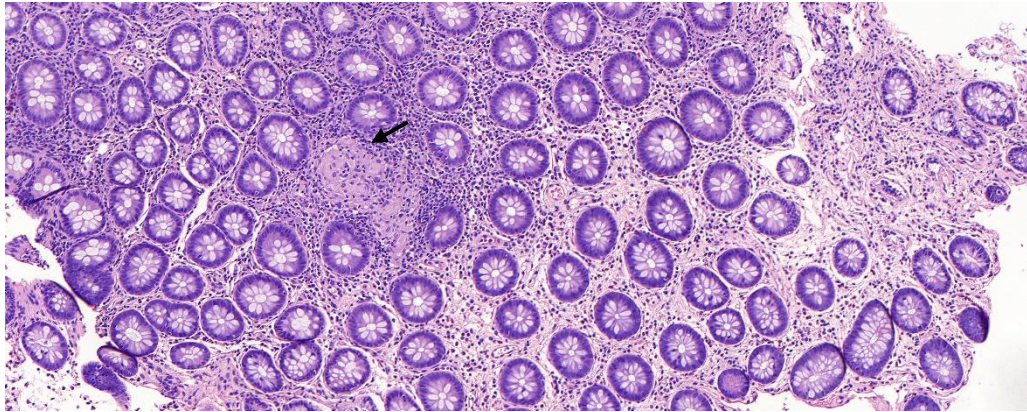
*Zdroj: vlastní*

Na tomto obrázku je více-etážový odběr střevní sliznice, kde jsou patrné vzorky zcela normálního vzhledu a vzorky s chronickou zánětlivou celulizací a dalšími znaky chronické kolitidy. Tato nepravidelná zánětlivá distribuce se střídáním oblastí nepostížené a zánětlivě infiltrované sliznice je typická pro Crohnovu chorobu.

U ulcerózní kolitidy je chronický zánět difúzní, což je v korelaci s nálezem v mnou zkoumaných vzorkách s ulcerózní kolitidou, kde se tento typ zánětu vyskytl ve všech sedmácti případech. U Crohnovy choroby by měl být chronický zánět fokální, který jsme zaznamenali v šestnácti případech. Při atypické manifestaci nemoci však může být zánět i difúzní, jež jsme našli v sedmi případech. V jednom případě pacienta s Crohnovou chorobou nebyl chronický zánět přítomen vůbec, neboť byl pacient v remisi.

### 7.3.3 Granulomy

Obrázek 3: CD, Epiteloidní granulom



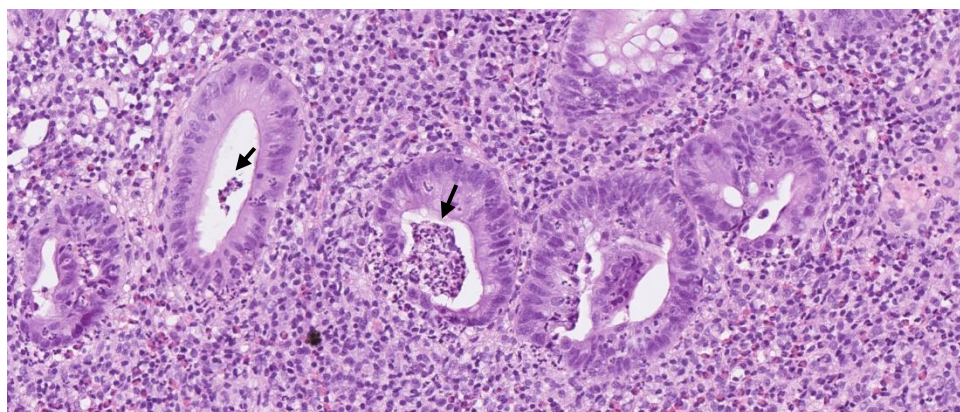
Zdroj: vlastní

Epiteloidní granulomy slouží také k hodnocení aktivity onemocnění, jelikož to nejsou stálé útvary a díky léčbě mohou vymizet. Většinou jsou složeny z epiteloidních histiocyty, velkých mnohояaderných buněk a lymfocytů, které zprostředkovávají Th1 odpověď čímž aktivují imunitní systém. Nicméně význam granulomů v patogenezi a prognóze CD zůstává nejasný.

Granulomy se u ulcerózní kolitidy mohou rovněž vyskytnout, avšak výhradně jako forma lokální zánětlivé odpovědi za rupturu krypty (kryptolytické granulomy). Souvislost granulomu s poškozenou kryptou lze snadno histologicky detekovat. V našem souboru jsme kryptolytické granulomy nezaznamenali. U vzorků s Crohnovou chorobou jsme je našli pouze u šesti případů. Takto nízký počet granulomů lze vysvětlit převážně endoskopickým charakterem odběru tkání, kde je pravděpodobnost jejich záchytu výrazně menší než u resektátů. Rovněž mohl přispět i fakt, že náš soubor obsahoval biopsie od dospělých pacientů, kde je výskyt granulomů menší v porovnání s dětskými pacienty.

### 7.3.4 Kryptové abscesy

Obrázek 4: UC, Kryptové mikroabscesy

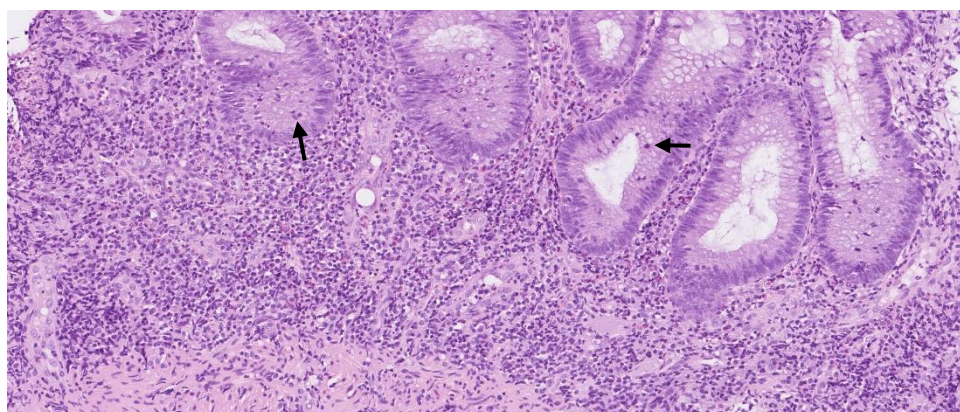


Zdroj: vlastní

Jsou polymorfonukleární zánětlivé buňky přítomné v lumen krypty. V rutinní praxi se stupeň aktivity zánětlivých změn určuje na základě přítomnosti kryptových abscesů a kryptitidy na mírnou (výskyt kryptitidy a kryptových abscesů u méně než 50% krypt), střední (výskyt kryptitidy a kryptových abscesů u více jak 50% krypt) a těžkou (přítomnost ulcerace).

Kryptové abscesy lze nalézt u obou typů chorob, častěji jsou však nalézány u ulcerózní kolitidy. V mém souboru vzorků byly abscesy přítomny u šesti vzorků ze 17 v případě ulcerózní kolitidy (35,29%) a u sedmi vzorků z 24 v případě Crohnovy choroby (29,17%).

Obrázek 5: UC, Kryptitida



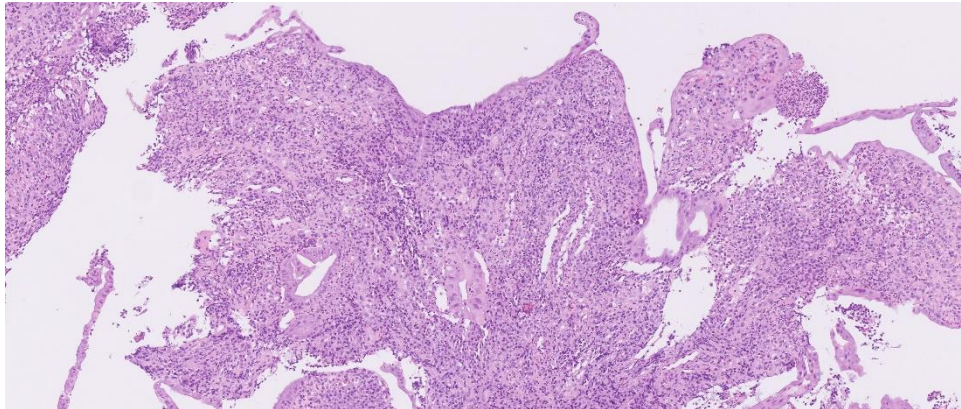
Zdroj: vlastní

Jako kryptitida jsou označovány neutrofilní buňky pronikající do cytoplazmy epitelálních buněk krypt.



### 7.3.5 Mucin deplece

Obrázek 6: UC, Mucin deplece



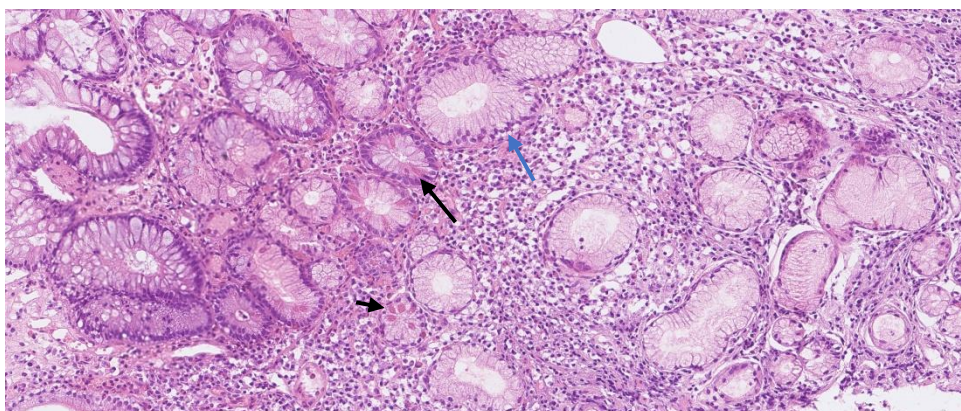
Zdroj: vlastní

Je způsobena sníženým počtem pohárkových buněk v luminálním epitelu, v tomto případě úplnou redukcí těchto buněk, či ztrátou produkce mucinu, jež je produkován střevními enterocyty a pohárkovými buňkami. Tyto buňky poté nabývají krychlovitého tvaru a jsou více bazofilní oproti svému normálnímu stavu. Patrné na tomto snímku je i zvýšený počet polymorfonukleárních buněk v lamina propria, což svědčí pro aktivitu onemocnění

Mucin deplece je pozorována spíše u pacientů s ulcerózní kolitidou a v mém souboru zkoumaných vzorků se vyskytla pouze u jednoho vzorku ulcerózní kolitidy.

### 7.3.6 Paneth cell metaplazie a pylorická metaplazie

Obrázek 7: CD, „Paneth cell“ metaplazie, pylorická metaplazie



Zdroj: vlastní

Takto je označen nález Panethových buněk (černá šipka) distálně od slezinného ohbí (v levé části tlustého střeva). Běžně se Panethovy buňky vyskytují u báze krypt tenkého

střeva a v pravé části tlustého střeva, v raném věku jsou však přítomny v celé délce tlustého střeva.

Tento náález je znakem chronicity a ukazuje na dlouhotrvající IBD, vyskytuje se jak u CD, tak i u UC. I přes to jsme v žádném ze 17ti zkoumaných vzorků ulcerózní kolitidy nenašli ani jednu *Paneth cell* metaplazii, kdežto u CD jsme ji zaznamenali ve třech z 24 případů.

Pylorická metaplazie (modrá šipka) se vyznačuje přítomností cylindrických buněk fyziologicky přítomných v distální části žaludku. Pylorické žlázy mají schopnost produkce neutrálního hlenu. V případě Crohnovy choroby vzniká v tlustém střevě tzv. pylorická metaplazie, tzv. část buněk sliznice tlustého střeva nabývá vzhledu žaludeční sliznice. Tento fenomén vzniká v návaznosti na poškození střevní stěny a není specifický pro Crohnovu chorobu, může se vyskytnout např. u tuberkulózní enteritidy. Pylorickou metaplazii lze prokázat pomocí speciálního barvení mucinu s PAS (Periodic Acid Schiff) - pozitivní diastázou.

Pylorickou metaplazii jsme zaznamenali pouze u jednoho vzorku z 24 vzorků s Crohnovou chorobou. Tento znak se u ulcerózní kolitidy téměř nevyskytuje, a tak může sloužit k rozlišení těchto dvou chorob. Výskyt pylorické metaplazie se u Crohnovy choroby pohybuje pouze mezi 2 %-27 %, a tudíž není v rutinní diagnostice příliš přínosný

## DISKUZE

Hlavním cílem bakalářské práce bylo detailní zhodnocení histopatologických morfologických změn v ulcerózní kolitidě (UC) a Crohnově chorobě (CD) a jejich diagnostická užitečnost. Pro dosažení tohoto cíle bylo nezbytné podrobné nastudování vzhledu jednotlivých patologických znaků s cílem jejich spolehlivého rozpoznání. Problémem je variabilita těchto změn mezi jednotlivými případy a drobné odchylky, které mohou znesnadnit jejich identifikaci. Správné určení histopatologických změn vyžaduje precizní odběr vzorků, aby nedošlo k poškození nebo deformaci tkáně. Různé artefakty výrazně znesnadňují vyhodnocení vzorků, avšak jsou nedílnou součástí rutinního vyšetřování endoskopických tkání. Dalším úskalím je diagnostika IBD predominantně z endoskopických biopsií, kde je pravděpodobnost záchytu charakteristických morfologických změn menší, a to hlavně v případě Crohnovy choroby. V rámci klinické praxe je obvyklé provést odběr dvou biopsií během kolonoskopie, přičemž je doporučeno zahrnout biopsie z terminálního ilea a všech segmentů tlustého střeva, včetně rektální oblasti, bez ohledu na jejich endoskopický vzhled. Tyto víceetážové biopsie jsou zvláště důležité v rámci iniciálního endoskopického vyšetření. V případě podezření na Crohnovu chorobu, a zvláště u dětí, se doporučuje provést odběr biopsií i z horního segmentu gastrointestinálního traktu. V našem zkoumaném souboru biopsií byly nalezeny patologické změny pouze v určitých segmentech, což ukazuje na variabilitu projevů onemocnění. Do souhrnných tabulek byly uváděny pouze ty biopsie, u kterých jsme našli patologické změny.

Očekávalo se, že mucin deplece bude významnější u pacientů s ulcerózní kolitidou, avšak tento jev byl zaznamenán pouze v jednom vzorku. U vzorků s UC bylo také překvapivé, že nebyla přítomna „Paneth cell“ metaplazie. Je možné, že se tato metaplazie objevuje až po delším trvání nemoci, což by mohlo vysvětlit absenci tohoto jevu u zkoumaných biopsií. Mírnou aktivitu onemocnění jsme identifikovali u 11 z celkových 17 vzorků UC na základě přítomnosti polymorfonukleárních buněk v lamina propria. Přítomnost epiteloidních granulomů hraje klíčovou roli při rozlišení CD od UC. V našem souboru jsme však identifikovali granulomy pouze u 6 z celkových 41 případů. Jak je již zmíněno výše, tento fakt je dán endoskopickým charakterem vzorků, kde je pravděpodobnost záchytu granulomů menší v porovnání s resekatem. Dalšími znaky, které mohou potvrdit diagnózu CD, jsou typ narušení architektury krypt a chronický zánět, přičemž tyto změny jsou obvykle fokální. Pylorická metaplazie je také indikativní pro CD a byla zaznamenána pouze v jednom vzorku. Významnou roli v určování patologických změn hraje také stádium onemocnění. V raných

fázích mohou chybět známky chronického zánětu a klinické projevy mohou být nepřítomné. Je důležité také brát v úvahu místo odběru biopsie, neboť složení střevní stěny se může lišit v různých úsecích střeva.

## ZÁVĚR

Tato bakalářská práce s názvem „Histopatologický přístup k diagnostice idiopatických střevních zánětlivých onemocnění“ je strukturována do dvou hlavních částí - teoretické a praktické.

V teoretické části jsem se podrobně zabývala popisem dvou hlavních forem idiopatických střevních zánětlivých onemocnění (IBD) - Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.. Zahrnula jsem také indeterminovanou kolitidu. Popis těchto onemocnění byl zaměřen na jejich histologické aspekty a identifikaci morfologických znaků prostřednictvím mikroskopického vzhladu. S ohledem na fakt, že tyto dva typy IBD mohou sdílet některé morfologické charakteristiky, jsme provedli jejich srovnání a identifikovali znaky podporující diagnózu jednotlivých onemocnění. Dále byly diskutovány skórovací systémy pro ulcerózní kolitidu a Crohnovu chorobu, které slouží k vyhodnocení aktivity onemocnění a volbě léčebného přístupu. V rámci teoretické části byla rovněž zmíněna skupina „Jiné typy kolitid“, která zahrnuje různé formy střevních zánětů s odlišnými histologickými rysy, etiologií, klinickým průběhem a léčebnými strategiemi, ale s podobnými klinickými projevy jako IBD. V praktické části bylo provedeno mikroskopické vyhodnocení preparátů pocházejících z tkání pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Zpracovali jsme celkem 41 vzorků, u nichž jsme identifikovali morfologické patologické změny a následně rozhodli, zda jsou tyto změny více v souladu s ulcerózní kolitidou či s Crohnovou chorobou. Ze zkoumaných změn jsme se zaměřili zejména na lokalizaci v trávicím traktu, narušení architektury krypt, chronický zánět, epitelooidní granulomy, kryptové abscesy, mucin depleci, „Paneth cell“ metaplazii a pylorickou metaplazii. Některé z těchto změn se vyskytují u obou chorob s různou prevalencí. Na základě těchto znaků a s využitím odborných znalostí jsme určili, zda se jedná o ulcerózní kolitidu či Crohnovu chorobu. Aktivitu onemocnění jsme hodnotili na základě přítomnosti polymorfonukleárních buněk v lamina propria.

Je důležité opakovaně zdůraznit, že mikroskopické vyhodnocení tkáně může podpořit diagnózu Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy, ale není pro IBD specifické. Konečná diagnóza vyžaduje integraci morfologického vzhladu s klinickými a endoskopickými charakteristikami. Klinické hodnocení zahrnuje zhodnocení příznaků, jako je například kolikovitá bolest břicha a krvavý průjem, typické pro ulcerózní kolitidu. Endoskopické vyšetření, zejména endoskopie a radiologické metody, hrají klíčovou roli při potvrzení diagnózy.

## SEZNAM LITERATURY

04.pdf, [online]. Získáno z : <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2001/10/04.pdf> [viděno 11 březem 2024].

AZER, Samy A. a TUMA, Faiz, 2024. Infectious Colitis. In : *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing. Získáno z : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544325/> [viděno 11 březem 2024].

Definition & Facts of Microscopic Colitis - NIDDK, *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* [online]. Získáno z : <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/microscopic-colitis/definition-facts> [viděno 11 březem 2024].

FAGUNDES, Ulysses a GANC, Arnaldo José, 2013. Allergic proctocolitis: the clinical evolution of a transitory disease with a familial trend. Case reports. *Einstein*. Vol. 11, č. 2, s. 229–233. DOI 10.1590/S1679-45082013000200017.

FEAKINS, Roger M, 2014. Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems. *Histopathology*. Vol. 64, č. 3, s. 317–335. DOI 10.1111/his.12263.

FITZGERALD, James F. a HERNANDEZ III, Luis O., 2015. Ischemic Colitis. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. Vol. 28, č. 2, s. 93–98. DOI 10.1055/s-0035-1549099.

GINGLEN, Jacob G. a BUTKI, Nikolai, 2024. Necrotizing Enterocolitis. In : *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing. Získáno z : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513357/> [viděno 11 březem 2024].

JANSSEN-CILAG S.R.O., 2023. Jak se Crohnova choroba diagnostikuje? [online]. 4 srpen 2023. Získáno z : <https://www.janssenwithme.cz/cs-cz/nemoci/crohnova-nemoc/o-nemoci/jak-diagnostikovat-crohnovou-nemoc/jak-se-crohnova-choroba-diagnostikuje> [viděno 12 březem 2024].

KŐVÁRI, Bence et al., 2022. Histologic Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases. *Advances in Anatomic Pathology*. Vol. 29, č. 1, s. 48. DOI 10.1097/PAP.0000000000000325.

KUPKA, Tomáš et al. Crohn's disease - etiopathogenetic factors. *Vnitř Lék*.

LANGNER, Cord et al., 2014. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Archiv*. Vol. 464, č. 5, s. 511–527. DOI 10.1007/s00428-014-1543-4.

LYNCH, Whitney D. a HSU, Ronald, 2024. Ulcerative Colitis. In : *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing. Získáno z : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459282/> [viděno 11 březem 2024].

Microscopic colitis - Symptoms and causes, *Mayo Clinic* [online]. Získáno z : <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/microscopic-colitis/symptoms-causes/syc-20351478> [viděno 11 březem 2024].

MOLNÁR, Kriszta et al., 2013. Characteristics of allergic colitis in breast-fed infants in the absence of cow's milk allergy. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. Vol. 19, č. 24, s. 3824–3830. DOI 10.3748/wjg.v19.i24.3824.

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES, 2017. Diagnosis of Crohn's Disease - NIDDK. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* [online]. 2017. Získáno z : <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/crohns-disease/diagnosis> [viděno 11 březem 2024].

Pseudomembranous Colitis - StatPearls - NCBI Bookshelf, [online]. Získáno z : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470319/> [viděno 11 březem 2024].

RANASINGHE, Indika R. a HSU, Ronald, 2024. Crohn Disease. In : *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing. Získáno z : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436021/> [viděno 11 březem 2024].

VILLANACCI, Vincenzo et al., 2021. Histopathology of Non-IBD Colitis. A practical approach from the Italian Group for the study of the gastrointestinal tract (GIPAD). *Pathologica*. Vol. 113, č. 1, s. 54–65. DOI 10.32074/1591-951X-234.

WWW.MEDITORIAL.CZ. Ulcerózní kolitida. [online]. Získáno z : <https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/ulcerozni-kolitida-126713/ulcerozni-kolitida> [viděno 11 březem 2024 a].

WWW.MEDITORIAL.CZ. Histopatologické hodnocení intenzity a aktivity zánětu u zá... [online]. Získáno z : <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-patologie/2019-3-16/histopatologicke-hodnoceni-intenzity-a-aktivity-zanetu-u-zanetlivych-strevnich-one-mocneni-dulezity-doplnek-endoskopie-nebo-marna-snaha-116973> [viděno 11 březem 2024 b].

## **SEZNAM PŘÍLOH**

- Příloha 1: Tabulka pro ulcerózní kolitidu
- Příloha 2: Tabulka pro Crohnovu chorobu



# PŘÍLOHY

## Příloha 1

Tabulka 2: ulcerózní kolitida

ulcerózní kolitida									
	číslo biopsie	lokalizace v GIT	narušení architektury krypt (fokální/difúzní)	chronický zánět (fokální/difúzní)	granulomy	kryptové abscesy (přítomné/nepřítomné)	mucin deplece (ano/ne)	Paneth cell metaplazie (ano/ne)	Pylorická metaplazie (ano/ne)
1	160 337/23	rektum	difúzní	difúzní	ne	přítomné	ano	ne	ne
2	1137105/23	transversum	difúzní	difúzní	ne	přítomné	ne	ne	ne
3	1134471/23	rektosigmoid eum	difúzní	difúzní	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
4	1141920/23	rektum	difúzní	difúzní	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
5	1063462/22	sigmoideum	difúzní	difúzní	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
6	1068070/22	rektum	difúzní	difúzní	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
7	1100773/22	sigmoideum	difúzní	difúzní	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
8	1101214/22	sliznice tlustého střeva	difúzní	difúzní	ne	přítomné	ne	ne	ne
9	1112884/22	rektum	difúzní	difúzní	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
10	1115847/22	kolon	difúzní	difúzní	ne	přítomné	ne	ne	ne
11	1115857/22	rektum	difúzní	difúzní	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
12	1124803/22	pravostranný tračník	fokální	difúzní	ne	přítomné	ne	ne	ne
13	1125707/22	sliznice tlustého střeva	difúzní	difúzní	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
14	1126769/22	rektum	difúzní	difúzní	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
15	1134546/22	sigmoideum, rektum	difúzní	difúzní	ne	přítomné	ne	ne	ne
16	1145574/22	rektum	difúzní	difúzní	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
17	1161515/22	sigmoideum	difúzní	difúzní	ne	nepřítomné	ne	ne	ne

Zdroj vlastní.

## Příloha 2

Tabulka 3: Crohnova choroba

Crohnova choroba									
	číslo biopsie	lokalizace v GIT	narušení architektury krypt (fokální/difúzní)	chronický zánět (fokální/difúzní)	granulomy	kryptové abscesy (přítomné/nepřítomné)	mucin deplece (ano/ne)	Paneth cell metaplazie (ano/ne)	Pylorická metaplazie (ano/ne)
1	074322/23	terminalní ileum	fokální	difúzní	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
2	120507/23	tračník	fokální	fokální mimy	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
3	051596/22	terminální ileum	nelze určit	přítomny	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
4	134109/21	rektosigmoideum	není přítomno	fokální	ano	nepřítomné	ne	ano	ne
5	108464/20	ascendes	fokální	difúzní	ne	přítomné	ne	ne	ne
6	119221/20	terminalní ileum	nelze	fokální	ne	přítomné	ne	ne	ne
7	133657/20	rektum	není přítomno	není	ano	nepřítomné	ne	ne	ne
8	1046432/19	terminalní ileum	fokální	fokální	ano	přítomné	ne	ano	ne
9	058851/19	terminalní ileum	fokální	fokální	ne	přítomné	ne	ne	ne
10	069643/19	terminalní ileum	fokální	difúzní	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
11	119944/19	terminální ileum	fokální	difúzní	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
12	134498/19	cékoascendes	fokální	difúzní	ano	nepřítomné	ne	ne	ne
13	134502/19	rektum	fokální	difúzní	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
14	1160484/19	terminalní ileum	fokální	fokální	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
15	1048904/18	Bauhinská chlopeň	fokální	fokální	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
16	1044631/16	terminální ileum, Bauhinská chlopeň	fokální	fokální	ano	nepřítomné	ne	ne	ne
17	1138079/17	terminální ileum	fokální	fokální	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
18	1100033/08	sliznice tlustého střeva	fokální	fokální	ne	přítomné	ne	ne	ne
19	1072689/16	terminální ileum	fokální	fokální	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
20	1114766/16	rektosigmoideum	fokální	fokální	ano	přítomné	ne	ne	ne
21	1055444/15	sliznice tlustého střeva	fokální	fokální	ne	nepřítomné	ne	ano	ano
22	1054807/14	sliznice tlustého střeva	fokální	fokální	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
23	1161134/14	sliznice tenkého střeva	fokální	fokální	ne	nepřítomné	ne	ne	ne
24	1161504/14	sliznice tenkého střeva	fokální	difúzní	ne	přítomné	ne	ne	ne

Zdroj: vlastní