

# Idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel disease – IBD)

- Crohnova choroba (MC)
- ulcerózní kolitida (UC)
- indeterminovaná kolitida (IC) – 10-15%  
IBD

# Etiopatogeneze IBD

- Abnormální imunitní odpověď na přítomnost intestinální mikroflóry u geneticky predisponovaných jedinců
- Genetická predispozice (HLADR1/DR1/DQw5 alelická kombinace u CD; HLA-DR2 u UC; mutace v *NOD2* (nucleotide-binding oligomerization domain gene) u CD)
- Autoimunní choroba? (imunitní odpověď namířeno proti vlastním Ag strukturám (protilátky proti tropomyosinu u části pacientů s UC) či Ag intestinálních mikrobů)
- pANCA+ u 75 % pacientů s UC a 11 % s CD
- ASCA protilátky pozitivní u CD (proti polysacharidu *Saccharomyces cerevisiae*)

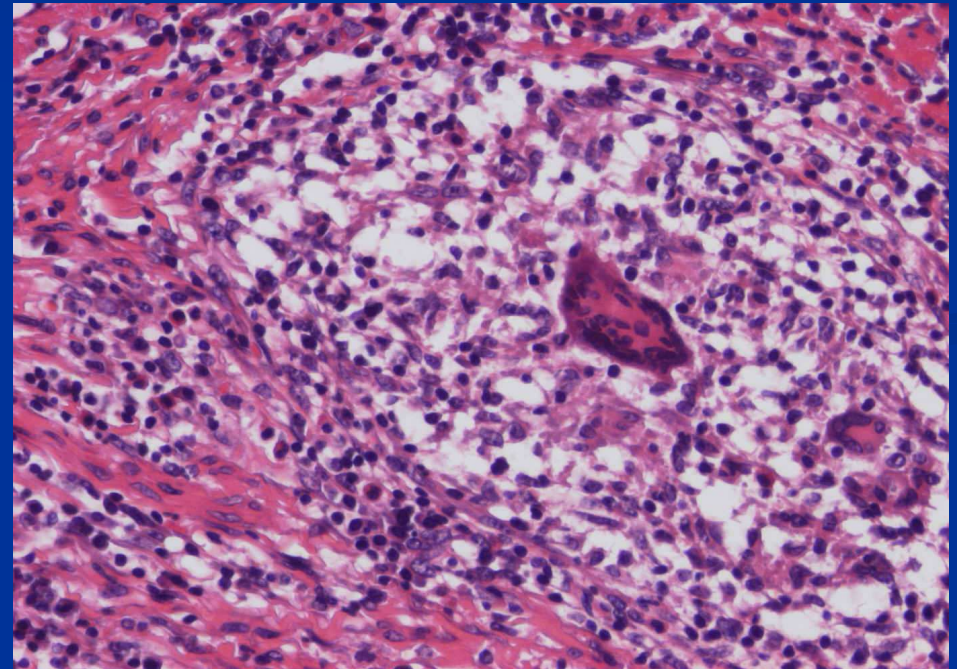
# Znaky Crohnovy nemoci

- Ve 40 % případů postižení tenkého střeva
- 30 % případů pouze postižení colon
- Tenké i tlusté střevo ve 30 % případů (včetně postižení celé trávicí trubice)
- Postižení terminálního ilea (ileitis terminalis)
- Segmentální postižení (enteritis regionalis) + skip lesions, (ztluštění stěny střevní, edém, zánět, fibróza, hypertrofie muscularis propria)
- Transmurální zánět, fibrotizace, striktury
- Přítomnost nekazeifikujících granulomů v submukózně a subserózně
- Aftózní vředy ve sliznici, hluboké lineární vředy podél dlouhé osy, fisury, fistuly
- Extraintestinální manifestace CD: migrující polyartritidy, ankylozující spondylitida, sacroiliitida, uveitida,....
- 5-6 x zvýšené riziko vzniku malignity GITu (méně než u UC)
- MAS, ztráta proteinů, malabsorpce vitamínu B12

# Morbus Crohn



Ileitis terminalis



granuloma

# Znaky ulcerózní kolitidy

- Postižení tlustého střeva
- Kontinuální postižení směrem od rekta adorálně
- Nemá granulomatózní charakter
- Nemá transmurální charakter – postihuje sliznici a submukózu, nevyvolává nápadnější fibrózu; zánětlivé pseudopolypy
- Komplikace: toxické megacolon
- Asociace s migrující polyartritidou, uveitidou, ankylozující spondylitidou, pericholangitidou, primární sklerozující cholangitidou,...)
- Dysplastické změny (aktivita a trvání nemoci), 20-30x zvýšené riziko ca u pacientů s pancolitidou po 10 letech trvání nemoci

# Colitis ulcerosa - pancolitis



# Bioptická diagnostika IBD

## ■ Znaky favorizující dg. IBD kolitidy:

1. Atrofie krypt
2. Distorze architektiky krypt
3. Bazální plazmocytoza s těžkou kulatobuněčnou celulizací proprie
4. Vzdálená metaplazie Panethových buněk
5. Deplece mucinu
6. Kryptitida, kryptové abscesy

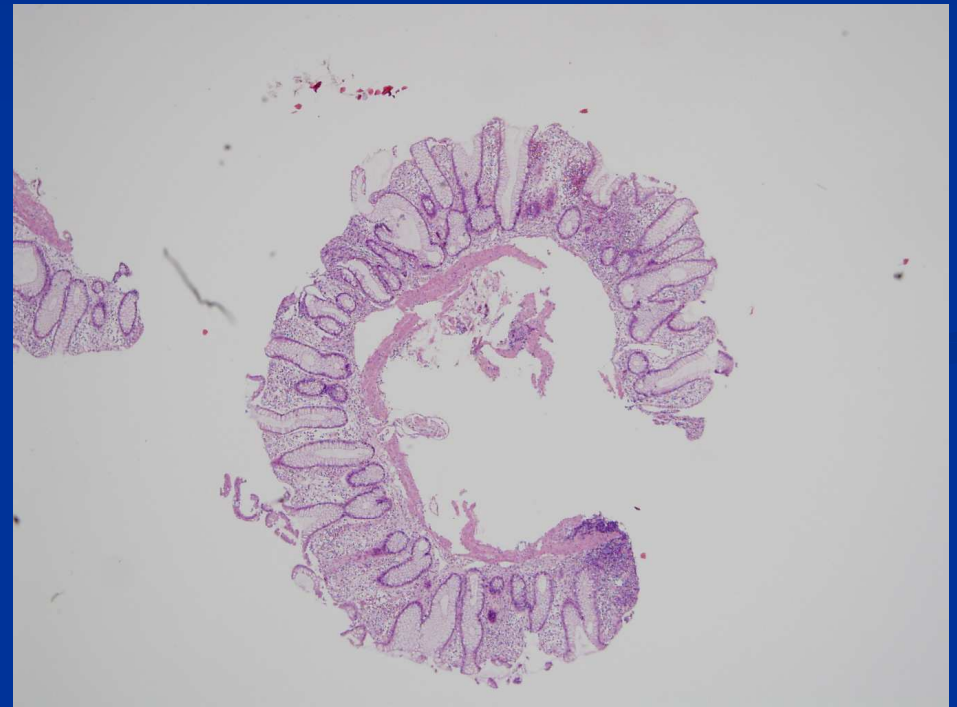
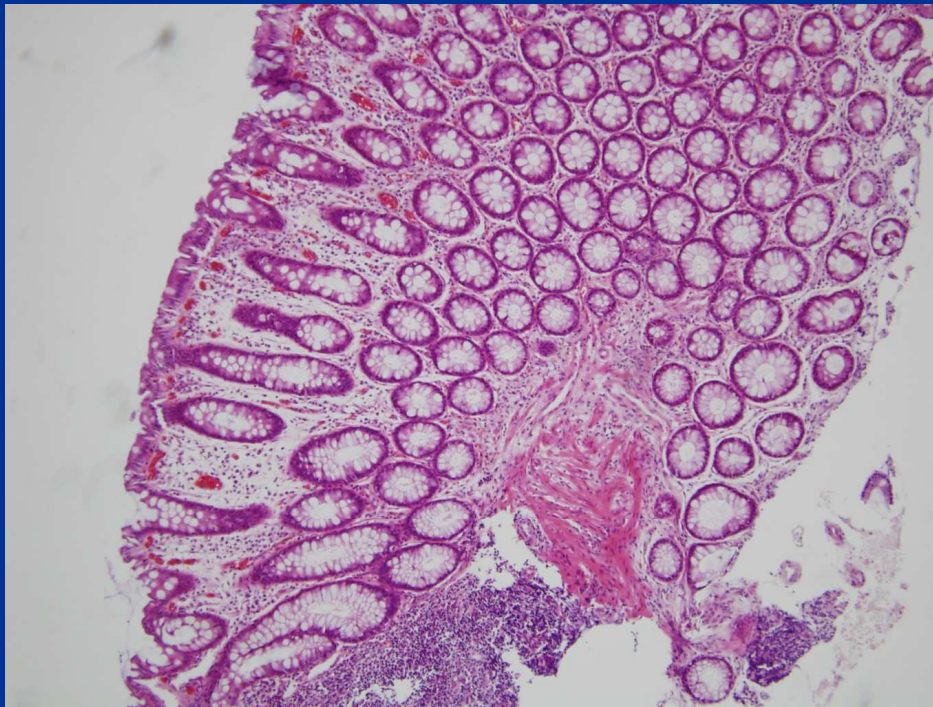
## ■ Znaky favorizující CD:

1. Segmentální atrofie a distorze krypt
2. Segmentální deplece mucinu
3. Fokální mononukleární celulizace

## ■ Znaky favorizující UC:

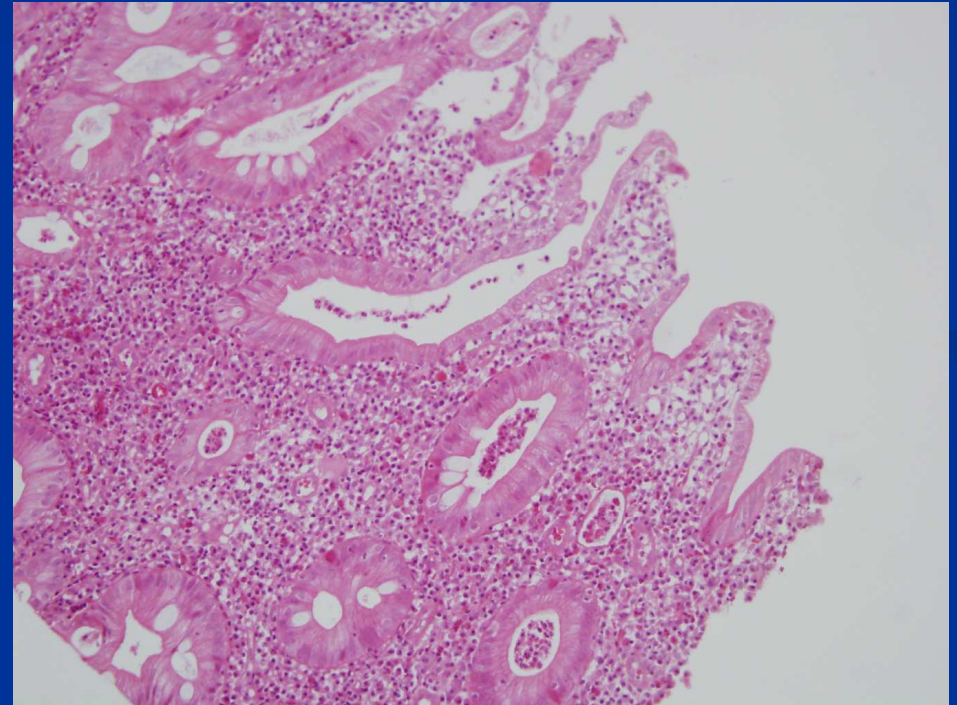
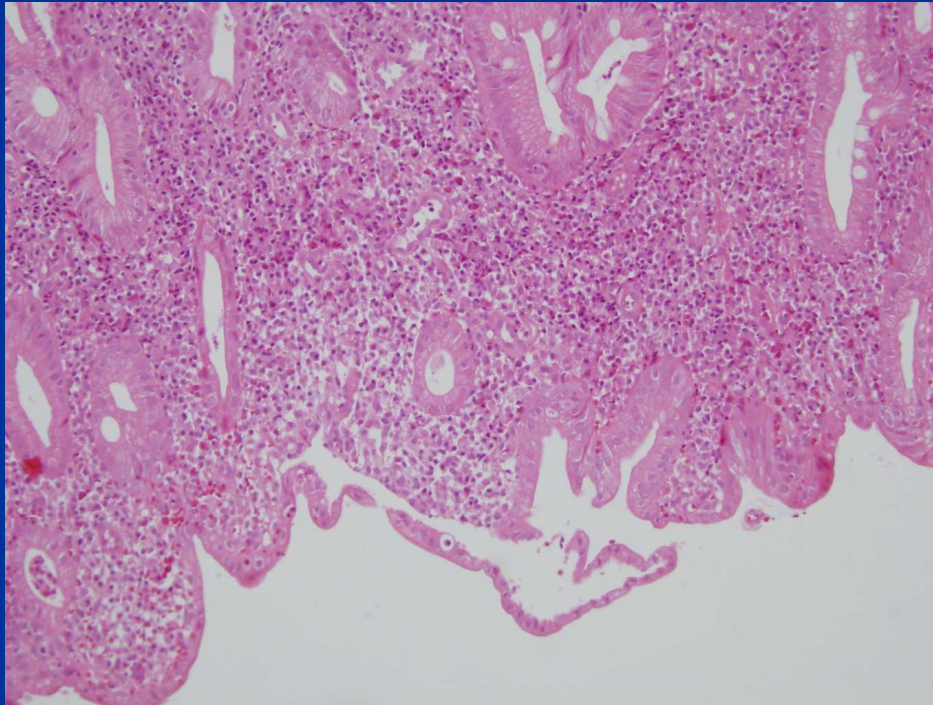
1. Atrofie krypt
2. Těžká difúzní chronická zánětlivá celulizace proprie

# Normální sliznice vs klidové stádium UC





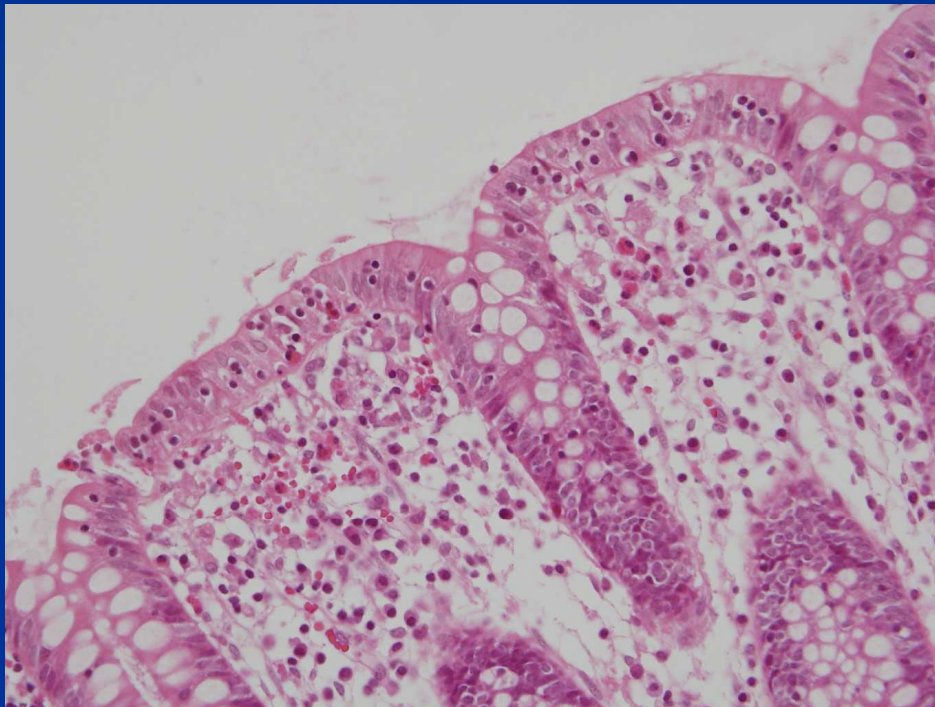
# Aktivní IBD kolitida



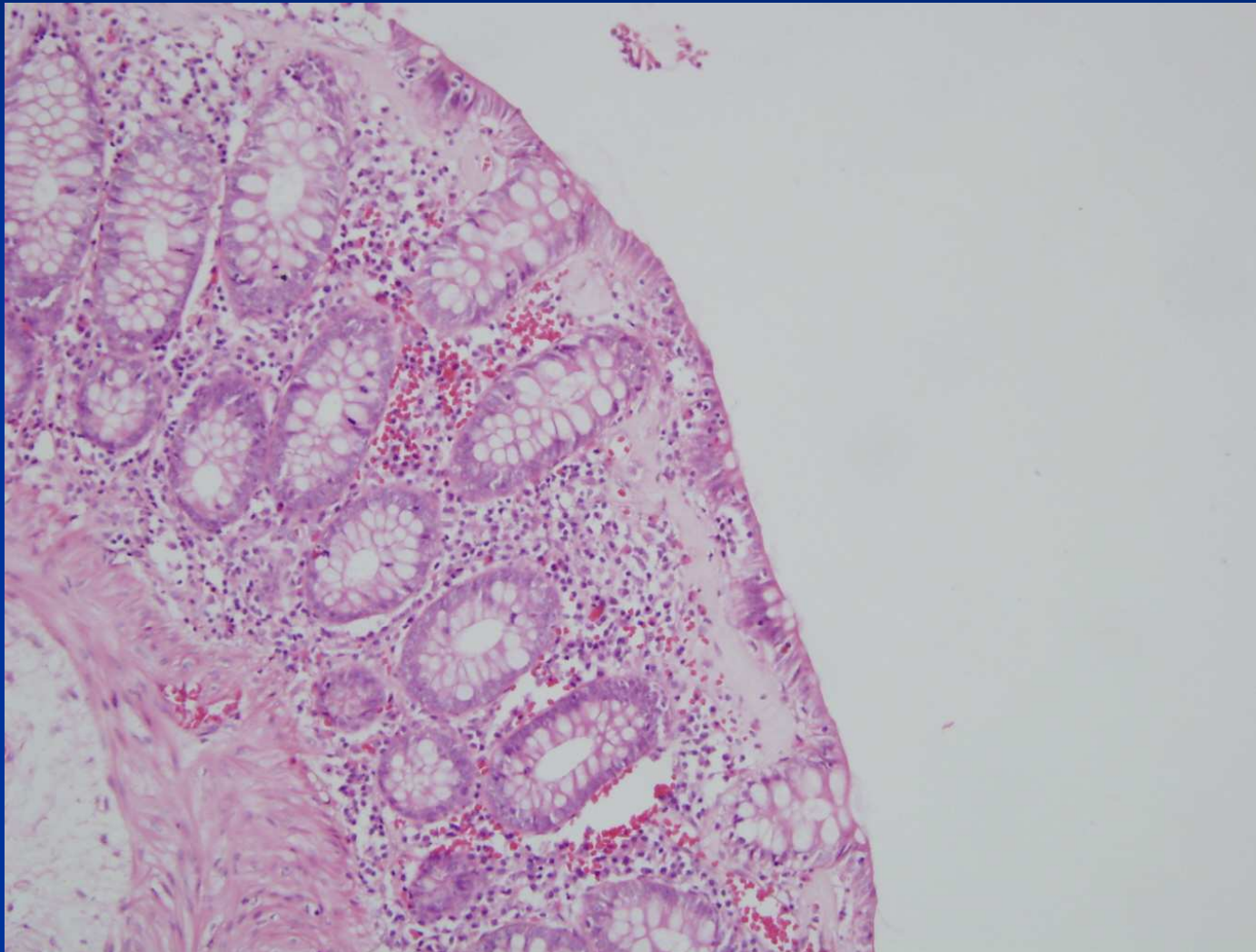
# Specifické formy kolitid:

- **Mikroskopická kolitida** (syndrom: chronický vodnatý průjem s chronickým zánětlivým infiltrátem sliznice bez patologie kolonoskopicky; F:M=7,5:1; asociace s autoimunními chorobami)
  1. **Kolagenní kolitida** (pruh kolagenu subepiteliálně 10 $\mu$ m a více)
  2. **Lymfocytární kolitida** (>20 IEL/100 epitelíů)

# Lymfocytární kolitida

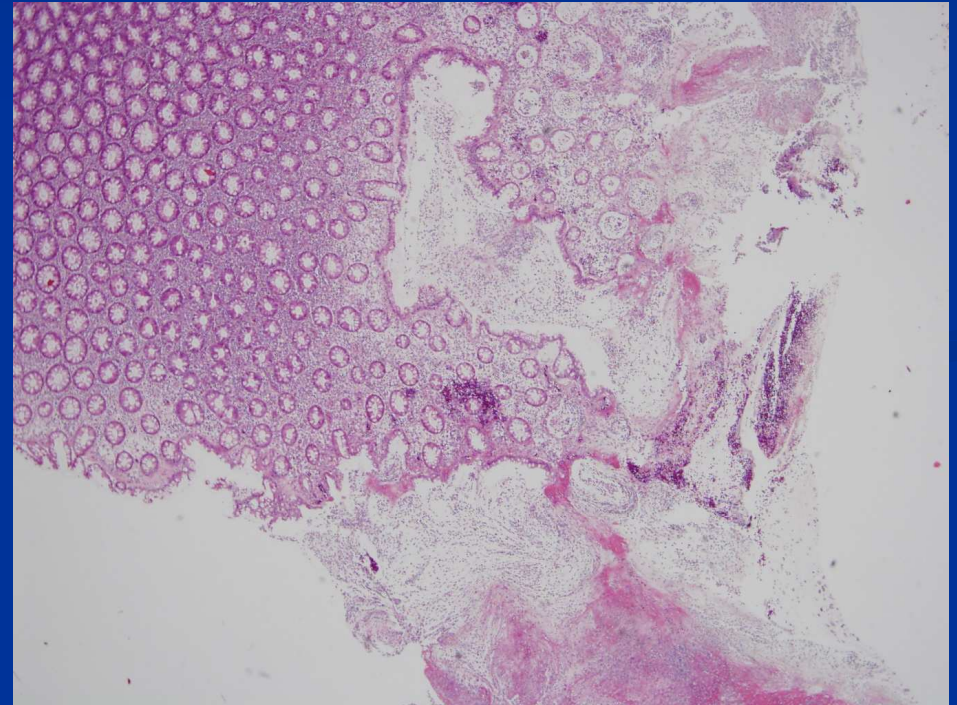
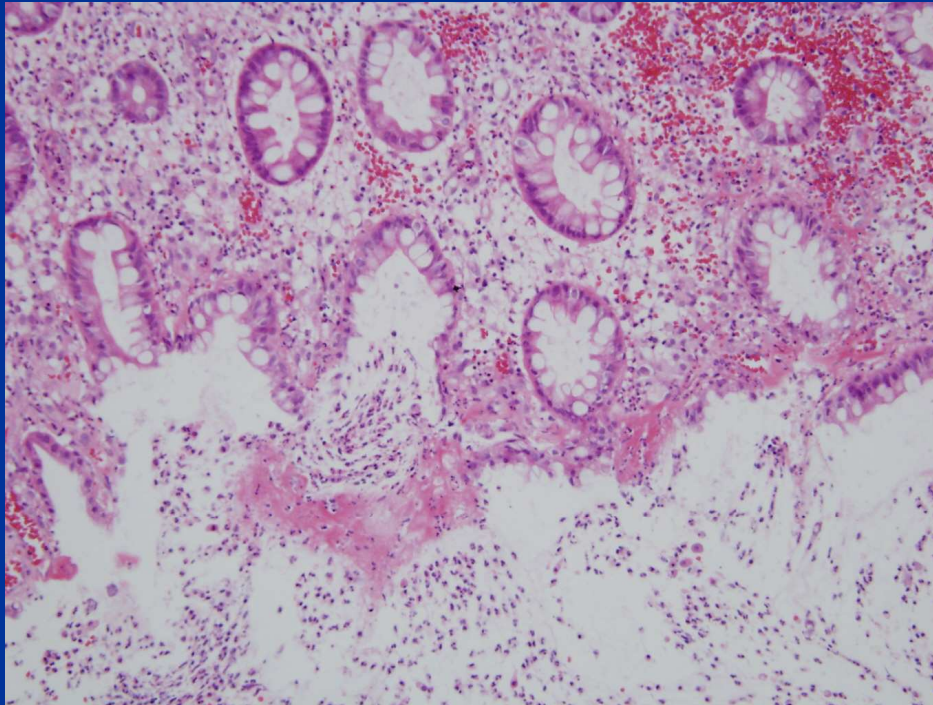


# Kolagenní kolitida

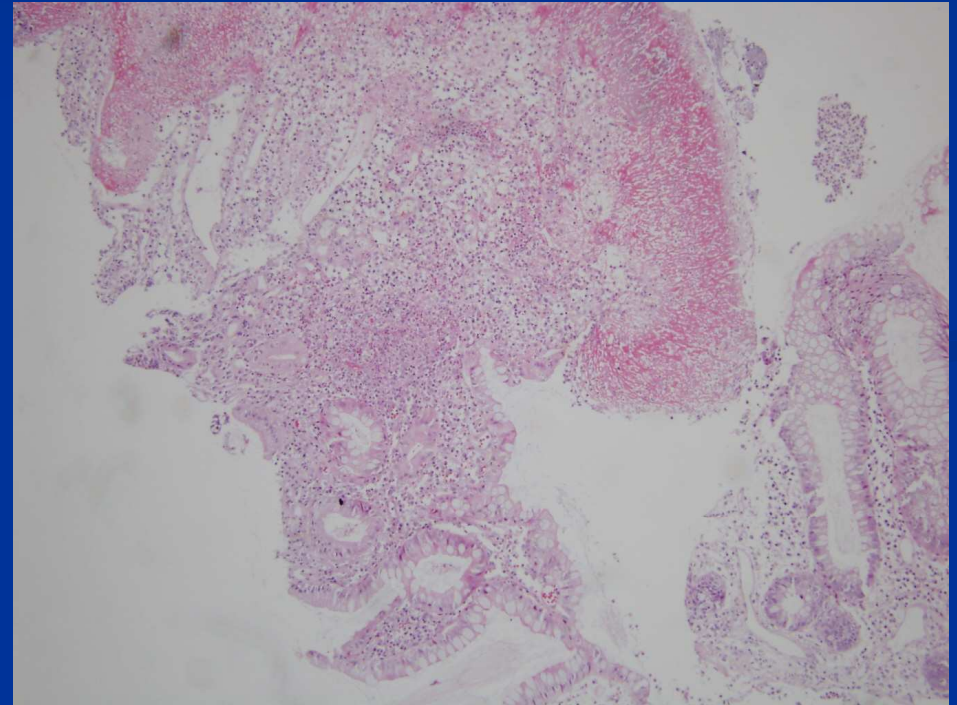
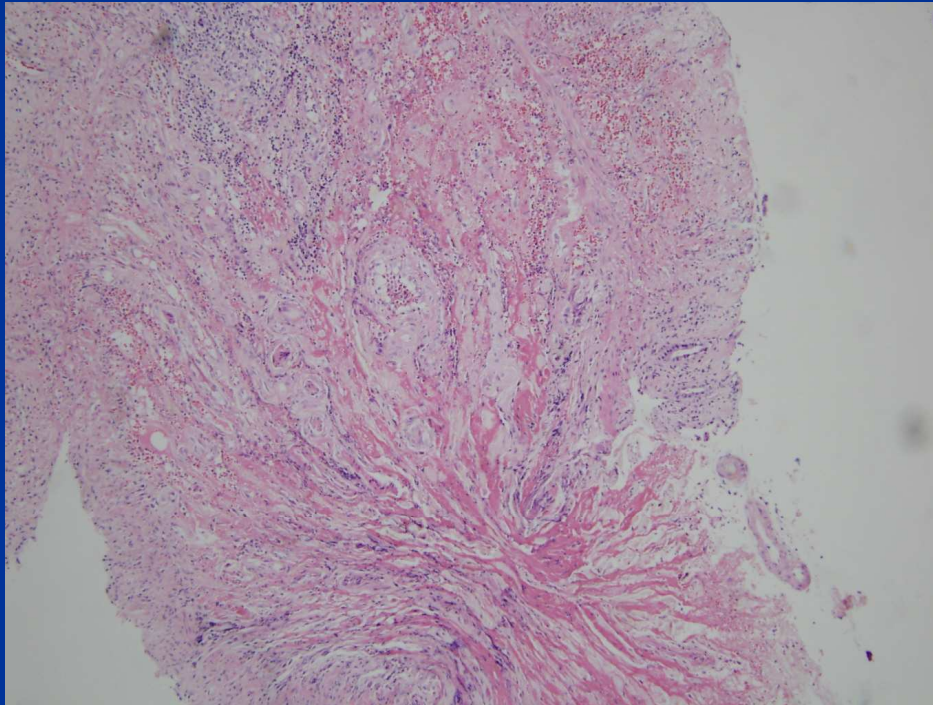


- **Eosinofilní kolitida** (>60 eosinofilů/10HPF, eosinofily v muscularis mucosae či v kryptových abscesech; alergická proktitida/kolitida)
- **Graft Versus Host Disease (GVHD)**; akutní „apoptotoická kolonopatie“; chronická ve střevě vzácně
- **Ischemická kolitida** (hemoragie, nekrózy, hemosiderin, longitudiálně probíhající vředy, striktury, splenická flexura, fibróza muscularis propria)
- **Infekční a/nebo self limited kolitida**
- **Pseudomembranózní kolitida**
- **Postradiační kolitida** (fistulace, vředy, striktury, atrofická sliznice, ektatické cévy, fibróza s hyalinizací, ztlustění stěny cév a stenóza cévních lumen)
- **Drug induced kolitida**
- **TBC**

# Pseudomembranózní kolitida



# Ischemická kolitida



# Malabsorpční syndrom

Markéta Hermanová



**Malabsorpční syndrom (MAS):** soubor příznaků, které vznikají u chorob, u nichž dochází k poruše trávení, vstřebávání, sekrece a motility tenkého střeva.

**Klinické projevy (generalizované malabsorpce):** průjemy, hubnutí, celková slabost a neprospívání, nechutenství, poruchy růstu, kožní eflorescence, .....

**Specifické malabsorpce:** v důsledku molekulárního defektu (př. selektivní deficit disacharidázy) nebo nedostatkem vitamínu (avitaminózy)

## Digestce:

**1. Intraluminální digestce** (v dutině ústní, v žaludku, **tenkém střevě** – bílkoviny, tuky a glycidy jsou odbourávány do asimilovatelných forem)

Tenké střevo: působení pankreatických enzymů a žlučových kyselin.

**2. Intestinální fáze (terminální digestce a transepiteliální transport)** – hydrolytické procesy peptidů a sacharidů v kartáčovém lemu enterocytů a transport živin, tekutina a elektrolytů transepiteliálně

# Příčiny malabsorpce při porušení luminální fáze digesce:

- Porušení normální kontinuity distálního žaludku a střeva při ektomiích
- Pankreatogenní příčiny MAS (záněty, nádory, cystická fibróza)
- Deficitní či neúčinné žlučové kyseliny (ŽK):
  - porucha tvorby ŽK při lézích hepatocytů
  - pomnožení bakteriální flóry z poruchy motility střeva (ŽK dekonjugovány nadbytkem bakterií)
    - syndrom slepé kličky
    - divertikulóza
    - poruchy motility z neuromuskulárních příčin
  - deficit ŽK při bypassu nebo resekci distálního ilea po chirurgických zákrocích

pozn. podmínky pro adekvátní složení a množství ŽK: správná funkce hepatocytů, neinhibovaný tok žlučovými cestami, enterohepatická cirkulace ŽK (95 % recyklováno – nezablokované žlučové cesty, normální absorptivní funkci ilea, normální intestinální mikrofloru)

# Příčiny MAS při porušení intestinální fáze

- **Deficientní aktivita disacharidáz a oligopeptidáz vázaných na mikrovilózní membránu** (pozn. pouze monosacharidy mohou být vstřebány enterocyty, oligopeptidy a dipeptidy mohou být vstřebány i alternativně)
  - abnormální funkce mikrokloků: primární (absence disacharidázy v normálním klku) nebo sekundární (při patologických změnách mikrokloků – céliakální sprue (CS), mikrovilózní inkluzní choroba)
- **Zmenšení resorpční plochy:** resekční výkony, píštěle, choroby poškozující sliznici – CS, Whippleova choroba, nádory, záněty, poškození sliznice ionizujícím zářením, kolagenózy, amyloidóza,...)
- **Porucha metabolické funkce enterocytů** (porucha tvorby chylomikronů při abetalipoproteinémii v důsledku absence apoproteinu B; nespecificky u dalších chorob: CS, m. Whipple, gastrinom,...)
- **Porucha transportu** (m. Whipple, kongenitální lymfangiektázie, blokáda lymfatik)

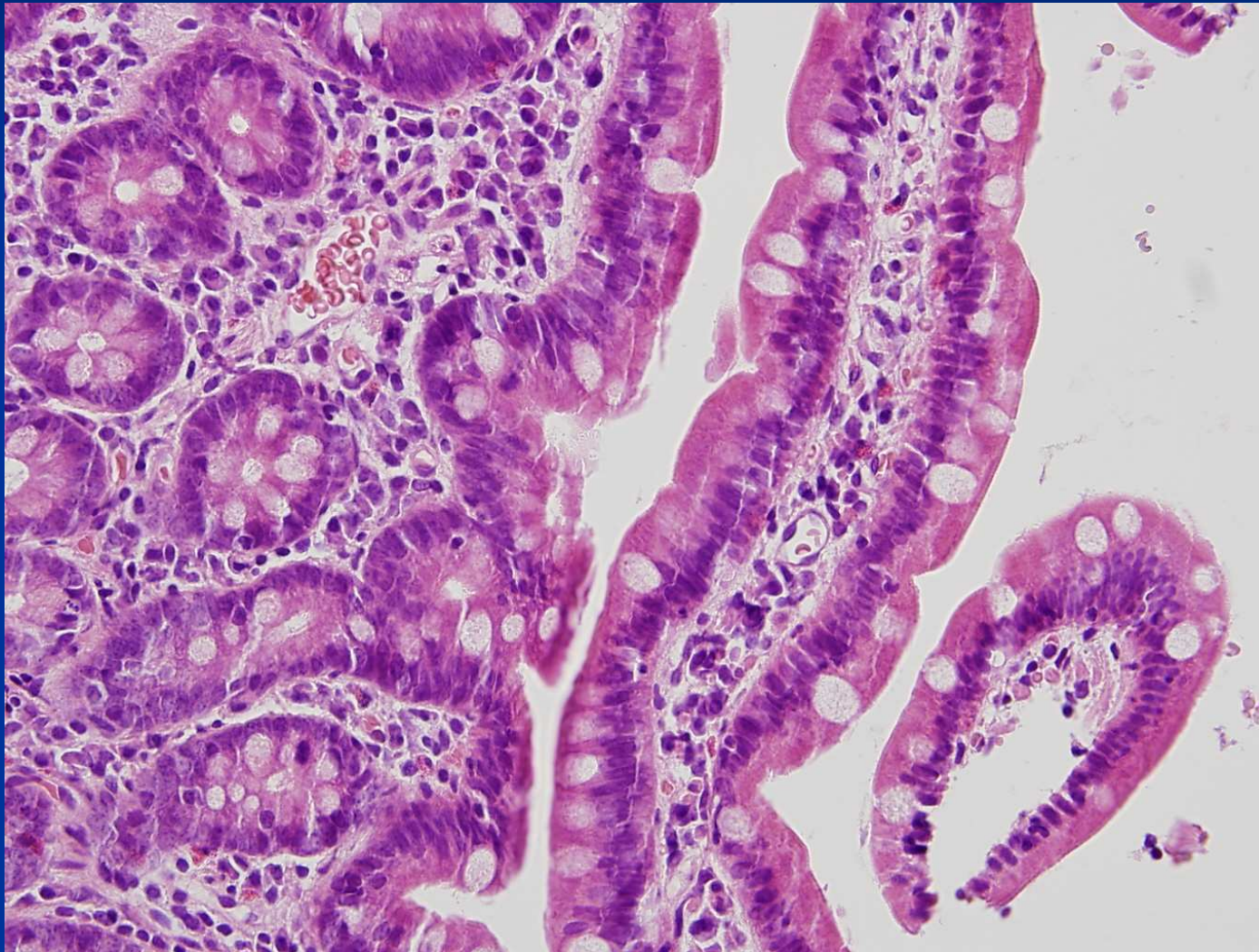
# Normální sliznice tenkého střeva

- Poměr výšky klků a krypt 3:1 – 5:1
- Normální počet intraepiteliálních lymfocytů (IEL): 40 IEL/ 100 enterocytů
- Přítomnost kartáčového lemu (PAS+, alkalická fosfatáza +)
- Diferencované enterocyty

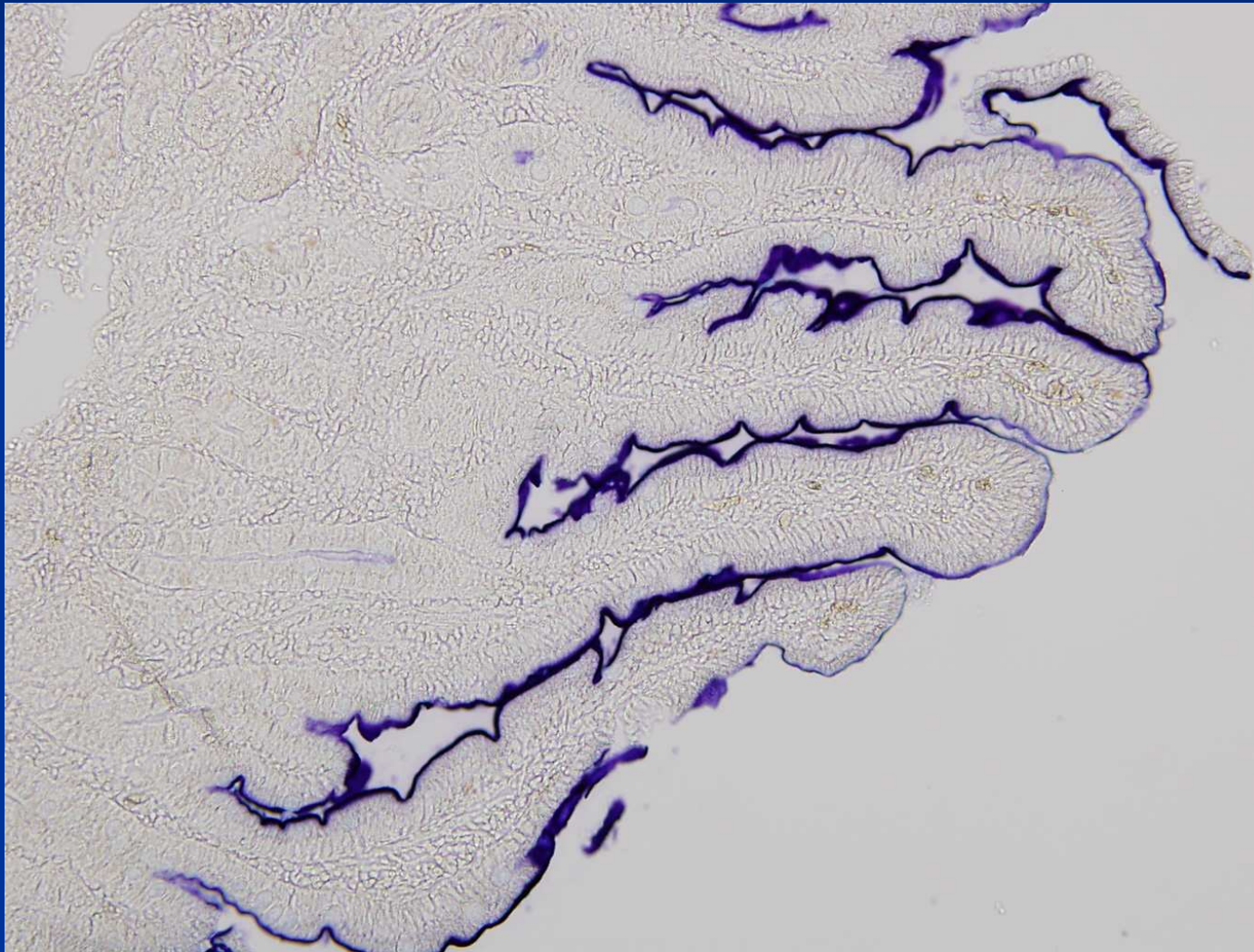
# Normální sliznice



# Detail normální sliznice



# Aktivita alkalické fosfatázy v kartáčovém lemu





# Céliakální sprue (glutenová enteropatie, nesnášenlivost lepku, glutenu resp. jeho frakce gliadinu)

- prevalence až 1:200
- bezlepková dieta
- MAS
- komplikace: maligní lymfomy a karcinomy tenkého střeva
- asociace s dermatitis herpetiformis Dühring
- protilátky EMA, ARA, TG (protilátky proti gliadinu nespecifické)
- častější výskyt HLA znaků II. třídy (vlivy genetické, imunitní, zevní faktory)

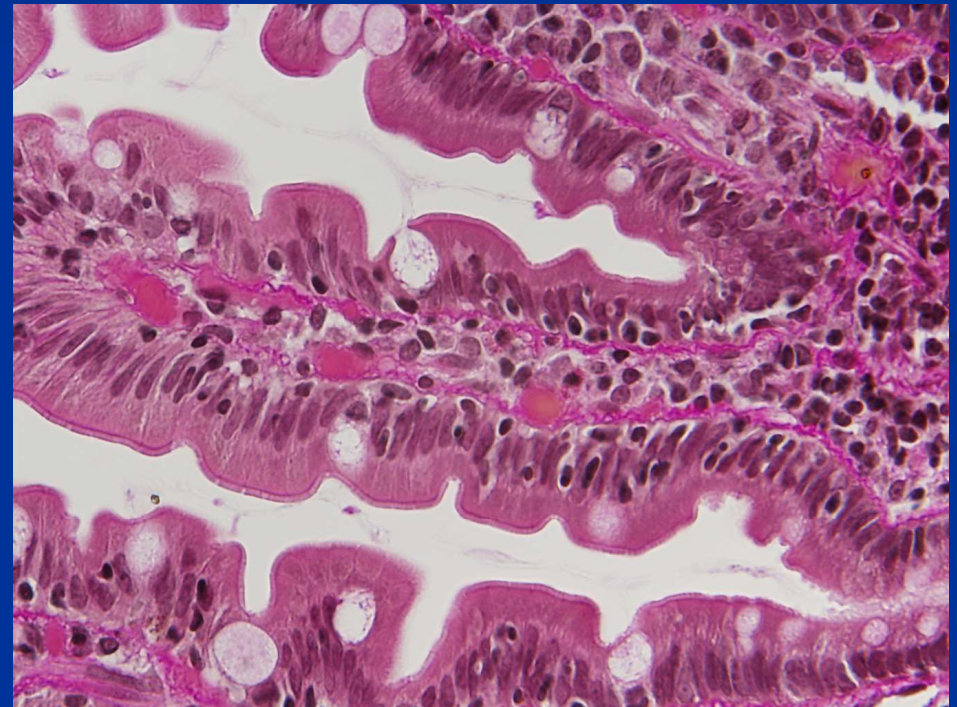
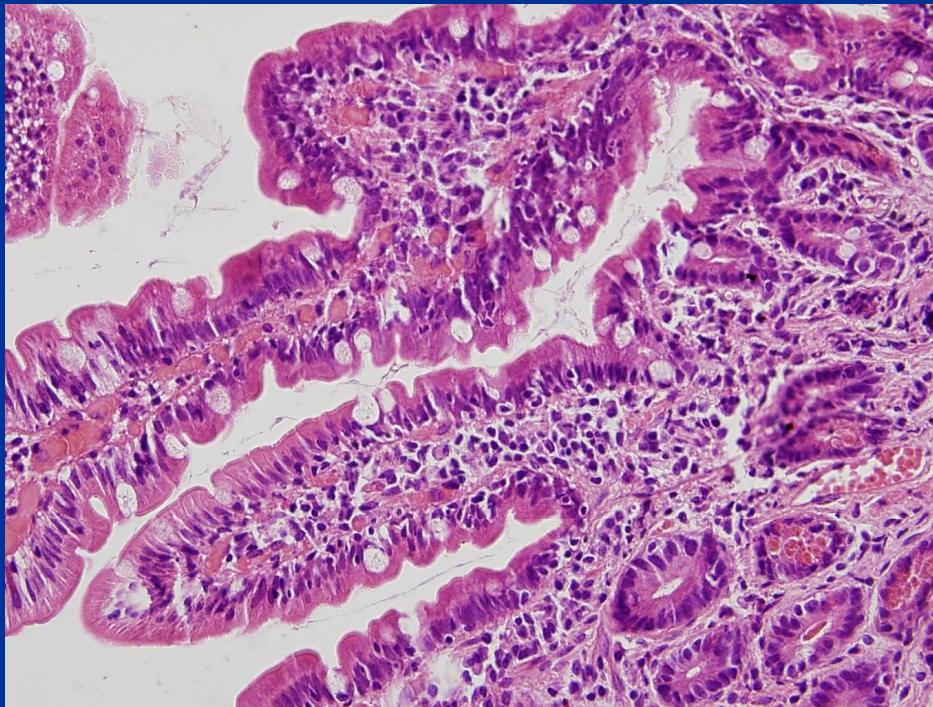
# Charakteristika IEL

- subpopulace T lymfocytů (thymus?, střevo?)
- CD3+/CD2+ (95%)
- CD8+ (70-90 %)
- CD8- IEL (na terapii refrakterní sprue – ulcerativní jejunitis – prekursor intestinálního T lymfomu)
- cytotoxické T lymfocyty ?
- norma: 40/IEL/100 enterocytů
- Zvýšený počet IEL: **CS** (+ giardiasis, potravinové alergie, tropické sprue, autoimunní enteropatie, GVHD)

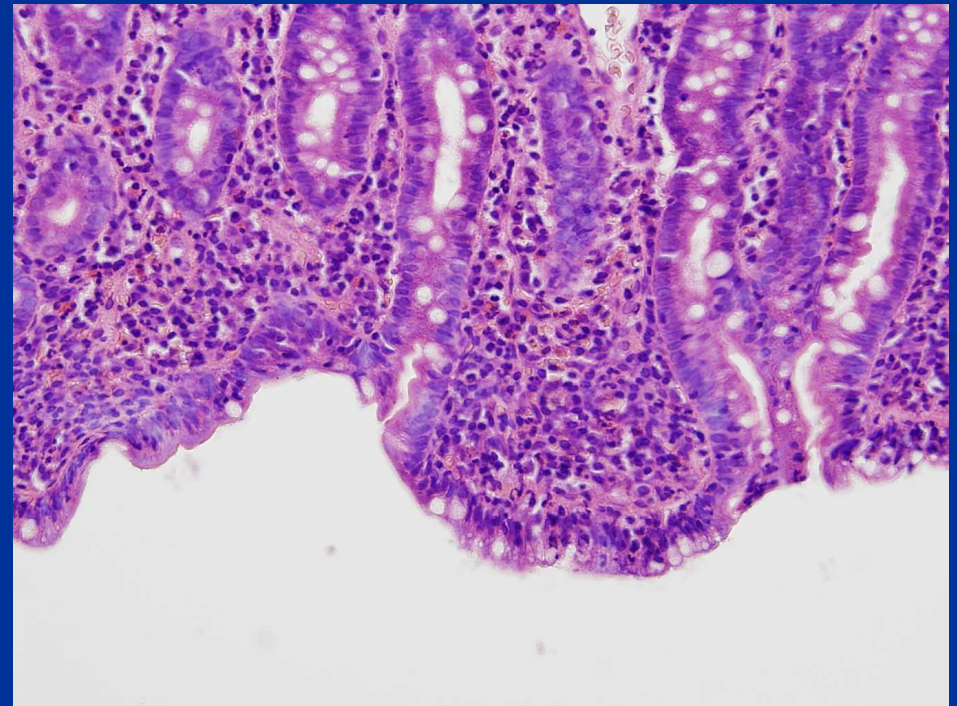
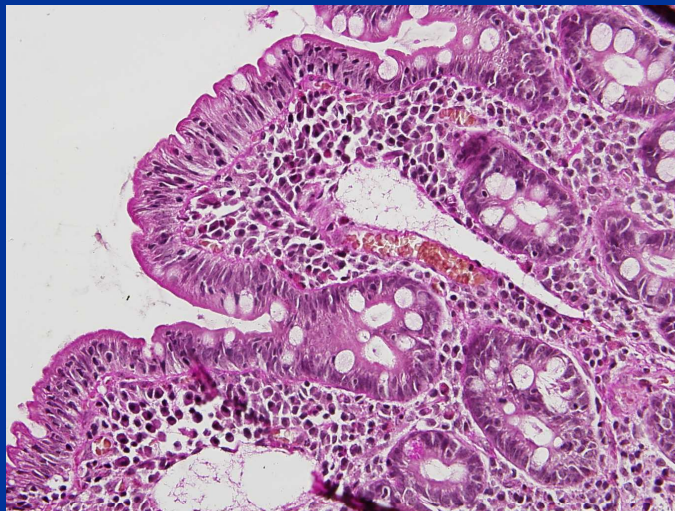
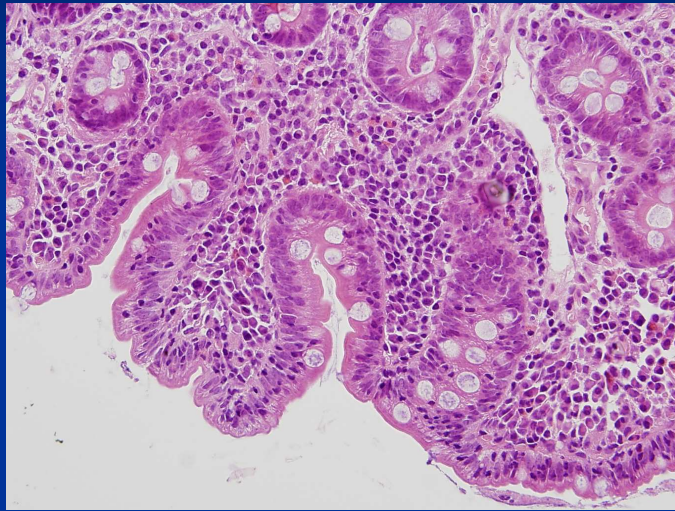
# Klasifikace CS – Marsh – typy 0-3c

	0 norma	1 infiltrativní	2 hyperplastický	3a destruktivní typ	3b	3c
<b>IEL</b> - na 100 enterocytů	< 40	➤ 40	➤40	➤40	➤40	> 40
<b>krypty</b>	norma	norma	hypertrofie	hypertrofie	hypertrofie	hypertrofie
<b>klky</b>	norma	norma	norma	mírná atrofie	střední atrofie	úplná atrofie

# Infiltrativní typ CS – Marsh 1



# Céliakální sprue – Marsh 3



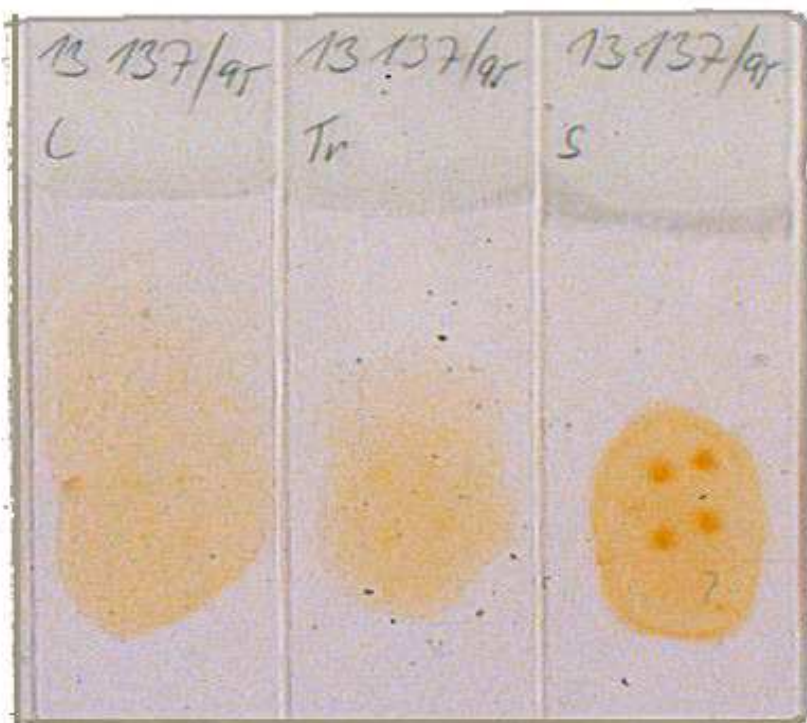
# Diferenciální diagnóza:

- giardiasis
- tropické sprue
- autoimunní enteropatie
- kolagenní sprue
- infekční gastroenteritida
- refrakterní sprue – ulcerativní jejunitis -intestinální T lymfom
- potravinové alergie
- hypogamaglobulinemické sprue
- „common variable immunodeficiency disease“

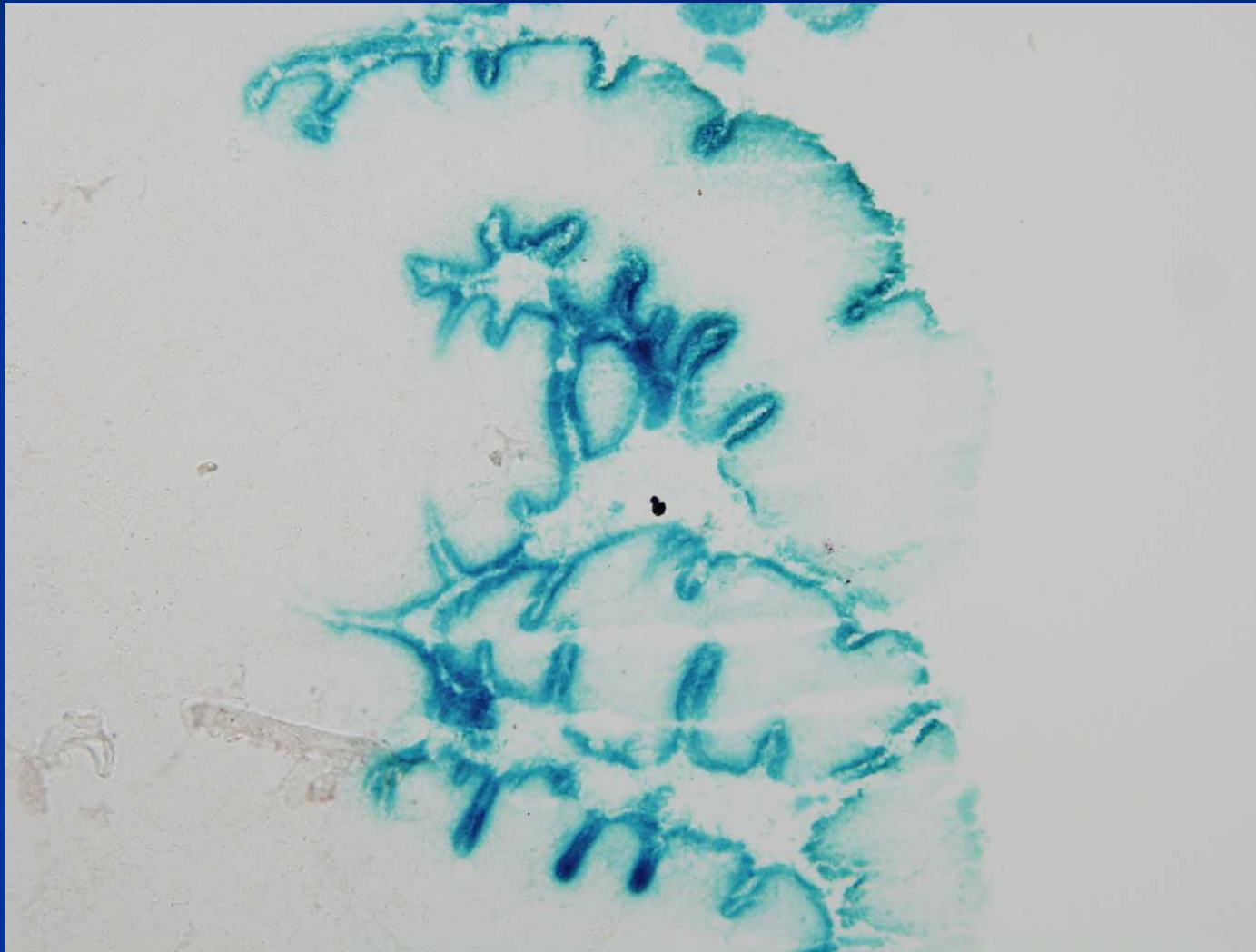
- **Tropické sprue** (střední Amerika, východní Asie, střední Afrika) – předpokládá se infekční agens reagující na ATB
- **Whippleova choroba** (*Tropheryma Whippeli* – G+ aktinomyceta + lysosomální defekt): PAS+ makrofágy v proprii
- **Kolagenní sprue**
- **Zollinger-Ellisonův syndrom** (gastrinom – hyperacidita, peptické vředy, ložiskové abnormality klků, gastrická foveolární hyperplazie)

- Poruchy transportu glukózy, fruktózy, galaktózy a aminokyselin (bez možnosti morfologické diagnostiky)
- Deficity enzymů kartáčového lemu (disacharidáz a enteropeptidáz )

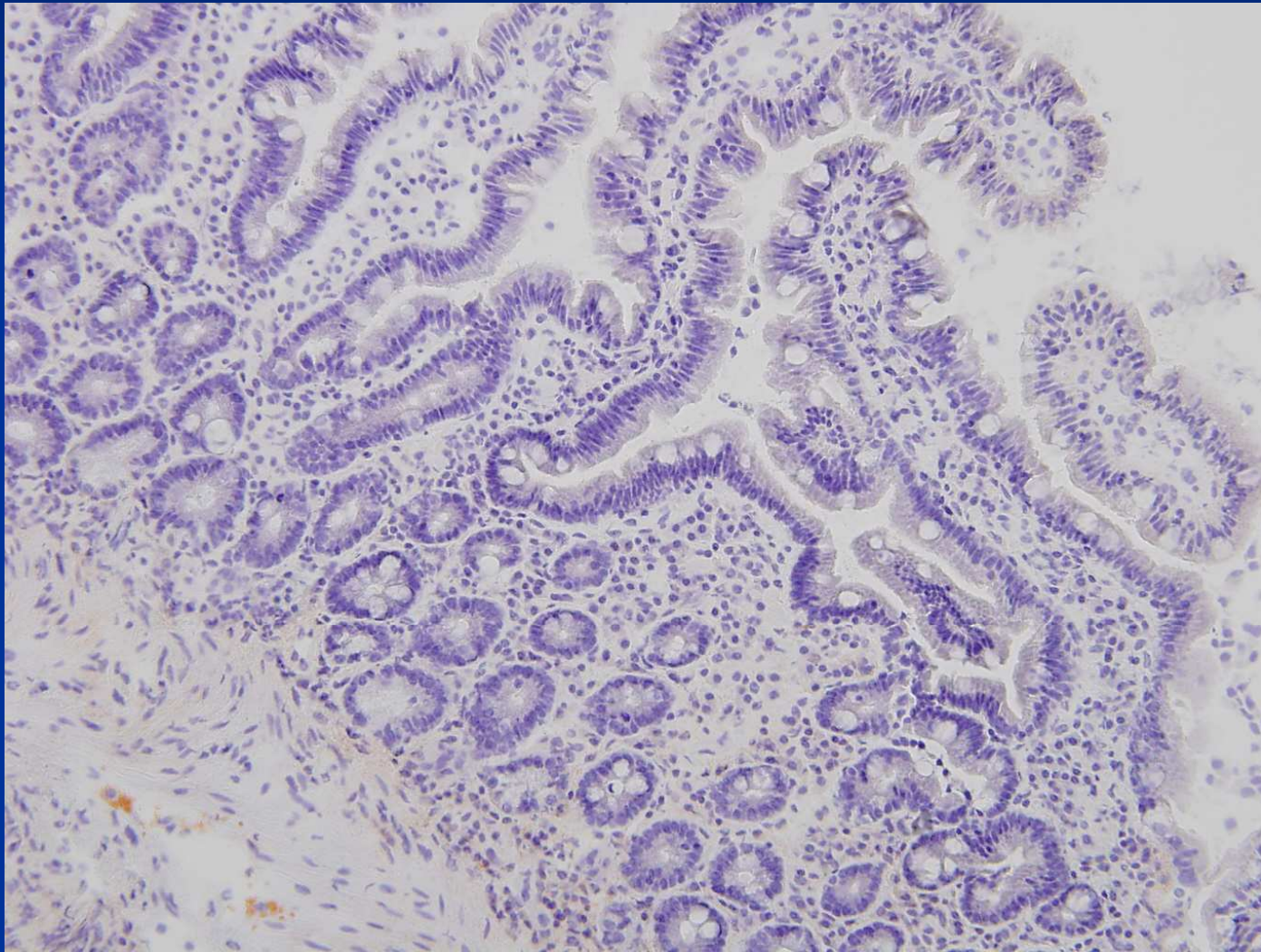




# Laktáza-fukosid - norma



- **Abetalipoproteinémie:** AR, absence apoproteinů B, porucha vestavby tuků do chylomikronů – vakuolizace enterocytů; v plazmě absence všech lipoproteinů apoprotein B tj. VLDL, LDL, chylomikronů; akantocytóza erytrocytů)
- **Mikrovilózní inkluzní choroba:** AR, apikální intracytoplazmatické inkluze, PAS+ (dg. i elektronoptická, IEL v normě)



Hirschsprungova nemoc  
(HN) – megacolon  
congenitum –  
kongenitální  
aganglionóza

- incidence 1/5.000 živě narozených dětí
- M:F = 4:1
- vyšší výskyt u sourozenců
- inaktivující mutace RET protoonkogenu v 50 % familiárních forem a v 15 % sporadických forem HN (RET a jeho ligandy (glial-derived neurotrophic factor family) – růst neuritů, regulace migrace z neurální lišty do plexů)
- 3-5 % endothelin receptor-B gene (regulace morfogeneze v průběhu embryonálního vývoje)
- vyšší frekvence výskytu u Downova syndromu

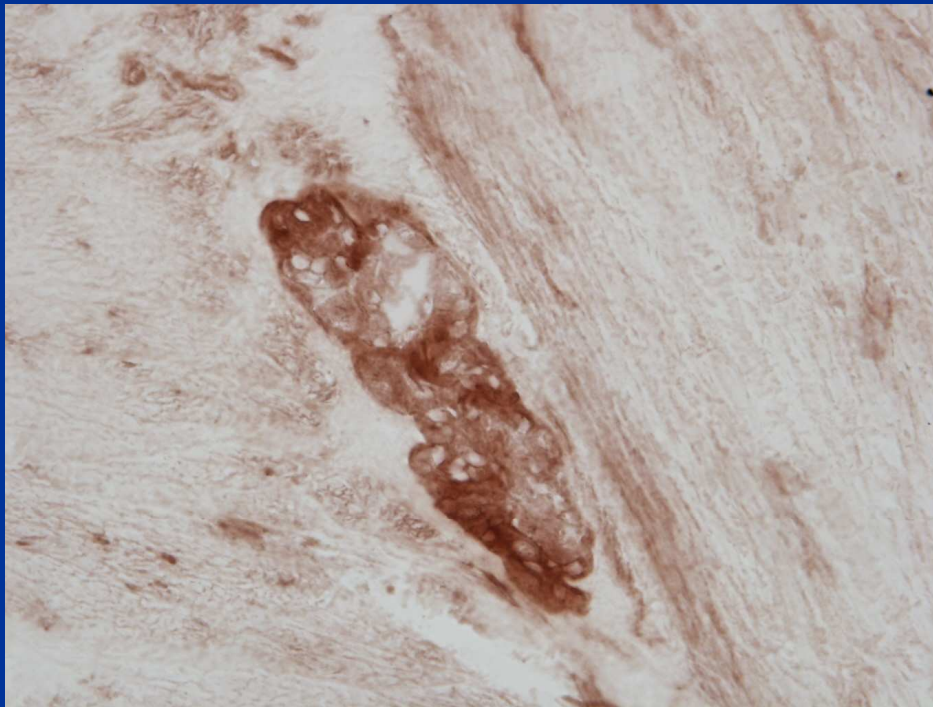
- absence gangliových buněk Meissnerova submukózního a Auerbachova myenterického plexu postiženého úseku stěny střevní (porucha migrace buněk neurální lišty nebo jejich předčasný zánik); proximálně progresivní dilatace střeva, jeho hypertrofie – distenze – megacolon
- porucha vyprazdňování mekonia u novorozenců, zácpa, zvracení, někdy průjmy, život ohrožující enterokolitida
- vždy postižení rekta, dále variabilně
- krátký segment HN (rektum, sigmoideum); ultrakrátký segment pod 2 cm
- dlouhý segment HN (nad 40 cm, vzácně i tenké střevo, 1/5 případů)

# Diagnostika Hirschsprungovy nemoci

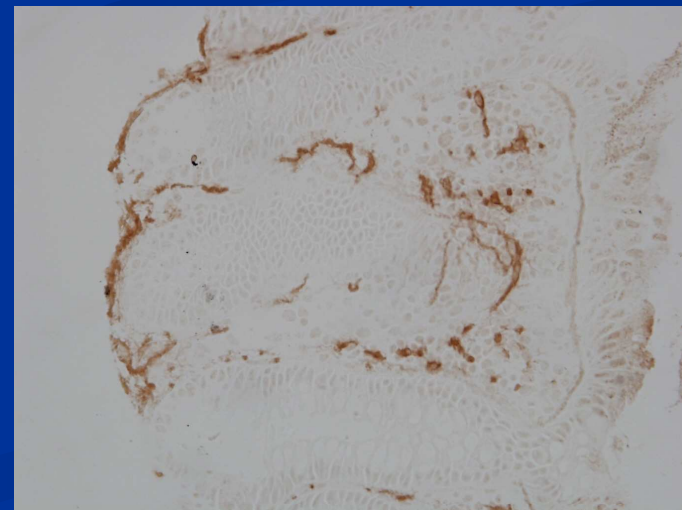
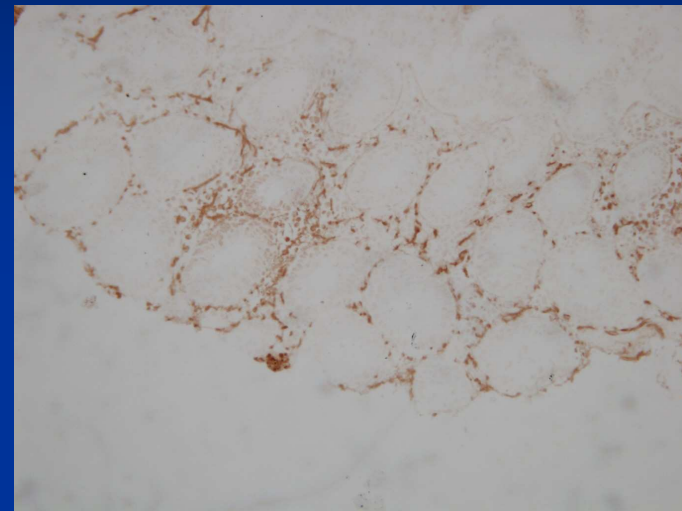
- klinická
- histopatologická (absence gangliových buněk submukózního plexu; výrazně zvýšené množství ACHE+ nervových vláken v lamina propria mucosae a muscularis mucosae)
- gangliové buňky – imunohistochemicky pozitivita NSE, PGP9.5
- hypoganglionóza: přechod mezi normálním a aganglionárním segmentem střeva



# Enzymová histochemie – průkaz aktivity acetylcholinesterázy



ACHE+gangliové buňky myenterického plexu



ACHE+ nervová vlákna ve sliznici

# Intestinální neuronální dysplazie či hyperganglionóza

- hyperplazie myenterického plexu (giant ganglions; norma 3-5 gangliových buněk, zde 7-10 neuronů)
- zvýšená ACHE aktivita v nervech lamina propria muscosae a submukóze
- klinické projevy podobné HN
- velmi často normalizace do 1 roku věku; tuto dg. pro floridní patologické případy
- podobná léze u MEN II a neurofibromatózy (von Recklinghausenova choroba)

# Získané megacolon

- Obstrukce střeva (nádorová, striktura zánětlivé geneze)
- Toxické megacolon (komplikace ulcerózní kolitidy či m. Crohn)
- Funkční psychosomatické poruchy
- Chagasova choroba (trypanosomiáza) – destrukce myenterického plexu přímou invazí parazitem

Děkuji za pozornost.