

©Borgis

*Agnieszka Wegner, Maciej Dądański, Józef Ryżko, Jarosław Kierkuś

Terapia w chorobie Leśniowskiego-Crohna u dziecka. Opis przypadku

Methods of treatment in child with Crohn's disease. Case report

Klinika Gastrologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Józef Ryżko

Słowa kluczowe

choroba Leśniowskiego-Crohna, dzieci, leczenie

Key words

Crohn's disease, children, therapy

Adres/address:

*Agnieszka Wegner
Klinika Gastrologii, Hepatologii
i Zaburzeń Odżywiania
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa
tel. +48 (22) 815-73-84
wegner.agnieszka@gmail.com

Streszczenie

Choroba Leśniowskiego-Crohna należy wraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego do nieswoistych chorób zapalnych jelit. Dzieci są szczególną grupą pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelita, ze względu na większe ryzyko wystąpienia ciężkiej postaci choroby oraz jej wieloletni przebieg. Zmiany zapalne w tej chorobie mają charakter nieswoisty i obejmują całą ścianę jelita. Mogą wystąpić w każdym odcinku przewodu pokarmowego od jamy ustnej do odbytu. Najczęstszą lokalizacją jest końcowy odcinek jelita krętego i początkowy jelita grubego.

Obecnie do powszechnie stosowanych leków w terapii tej choroby należą glikokortykosteroidy, leki immunomodulujące (azatiopryna, 6-merkaptopuryna oraz metotreksat), mesalazyna. Coraz większe zastosowanie w terapii tej choroby znajdują leki biologiczne – infliksimab i adalimumab.

Leczenie operacyjne jest stosowane u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna w momencie braku odpowiedzi na zastosowane wcześniej leczenie zachowawcze. U około 75-90% pacjentów z CD zaistnieje konieczność leczenia operacyjnego w ciągu 20 lat trwania choroby.

W artykule przedstawiono opis historii leczenia dziewczynki z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz omówiono główne grupy leków stosowanych w terapii tej choroby.

Summary

Crohn's disease and ulcerative colitis belong to inflammatory bowel diseases. Children are a specific group of patients with inflammatory bowel disease, due to the increased risk of severe diseases, and its long-term course. Inflammatory changes in this disease are nonspecific and include the entire wall of the intestine. They can occur in any section of the gastrointestinal tract from the mouth to the anus. The most common location is the ileocecal valve.

The glicocorticosteroids, immunomodulator drugs (azathioprine, 6-mercaptopurin, metotrexat), mesalamine belong to standard used medicaments in Crohn's disease. In the recent years biologic agents (infliximab and adalimumab) have played significant role in this disease treatment.

The surgical procedures are used when other methods failed. In approximately 75-90% of patients with CD there is a need surgery within 20 years of disease duration.

In the article we presented a case report of therapy a child with Crohn's disease. Additionally we discussed main groups of drug used to treat this disease.

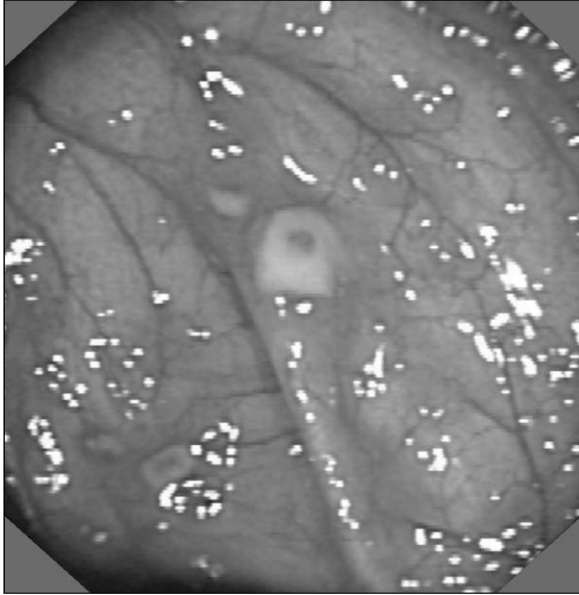
OPIS PRZYPADKU

Siedmioletnia dziewczynka ze zmianami okołoodbytniczymi – pod postacią szczeliny oraz kłykcin odbytu – została przyjęta do Oddziału Gastrologicznego celem diagnostyki oraz zaplanowania dalszego leczenia. Od dwóch lat dziewczynka sporadycznie zgłaszała występowanie bólów brzucha oraz luźnych stolców z domieszką świeżej krwi i śluzu. Obserwowano u niej spowolnienie tempa wzrastania oraz przybierania na masie ciała. W wykonanej rektoskopii stwierdzono zapalenie błony śluzowej

odbytnicy, w badaniu histopatologicznym wycinków pobranych w biopsji – nacieki z komórek zapalnych oraz ziarniniak nabłonkowatokomórkowy. Włączono do leczenia doustny preparat mesalazyny.

Ze względu na występujące u dziecka objawy została przekazana do Kliniki Gastrologii IP-CZD. W badaniu fizykalnym z odchyłen stwierdzono niedobór masy ciała i wzrostu (3-10 centyl). W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano podwyższone wykładniki stanu zapalnego oraz niedokrwistość. W gastrokopii stwierdzono prawidłowy obraz górnego

odcinka przewodu pokarmowego, w kolonoskopii zmiany zapalne w jelicie krętym, poprzecznicy, esicy, odbytnicy. W wykonanym badaniu radiologicznym (pasaż przewodu pokarmowego) końcowy odcinek jelita krętego był wąski, o nierównym świetle. Rozpoznano chorobę Leśniowskiego-Crohna (ryc. 1).



Ryc. 1. Zmiany aftowate na śluzówce jelita.

Włączono do leczenia prednizon (schemat dawkowania: 2 mg na kilogram masy ciała, przez miesiąc, następnie redukcja dawki o 5 mg na tydzień) w celu indukcji remisji choroby oraz azatioprynę (w dawce 2 mg na kilogram masy ciała). W trakcie zmniejszenia dawki sterydu obserwowano u dziewczynki nawrót dolegliwości (luźne stolce, bóle brzucha). W badaniu fizykalnym stwierdzono cechy cushingoidalne, w badaniach laboratoryjnych podwyższone wykładniki stanu zapalnego. W skali PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) stwierdzono 50 punktów. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia biologicznego – terapii infliksimabem. Otrzymała dwie dawki leku w odstępie dwóch tygodni (w dawce 5 mg na kilogram masy ciała, w postaci wlewu dożylnego), po których obserwowano poprawę kliniczną. Kontynuowano podaż azatiopryny.

Po miesiącu od otrzymania drugiej dawki infliksimabu dziewczynka zaczęła oddawać liczne luźne stolce z domieszką krwi. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wykładniki stanu zapalnego, w skali PCDAI 32,5 punktu. Z tego powodu zwiększono dwukrotnie trzecią dawkę leku (10 mg na kilogram masy ciała we wlewie dożylnym). Jednak objawy nadal się utrzymywały. W kolonoskopii stwierdzono kłykciny wokół odbytu, aktywne zmiany zapalne w jelicie grubym, prawidłową kątnicę oraz *ileum terminale*. Zdecydowano o zmianie leczenia. Ze względu na dobrą początkowo odpowiedź na infliksimab zdecydowano o zmianie leku biologicznego na inny – wprowadzono adalimumab (pierwsza dawka 80 mg w postaci iniekcji podskórnej, kolejne 40 mg, podawane co dwa tygodnie). Dodatkowo

odstawiono od podaży azatiopryny, jednocześnie wprowadzając metotreksat (w dawce 15 mg na tydzień, w formie doustnej). Przez trzy miesiące w czasie podawania adalimumabu (40 mg w postaci iniekcji podskórnej) oraz metotreksatu dziecko pozostawało w remisji klinicznej.

W czwartym miesiącu stosowanego leczenia u dziewczynki wystąpiły objawy infekcji dróg oddechowych. U pacjentki rozpoznano zapalenie oskrzeli, włączono wtedy antybiotykoterapię oraz odroczone podaż adalimumabu. Po dwóch tygodniach rozpoznano kolejne zaostrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna pod postacią bólów brzucha oraz luźnych stolców. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wykładniki stanu zapalnego, w skali PCDAI 30 punktów. Ponownie włączono adalimumab. Obserwowano ustąpienie objawów choroby.

Po upływie trzech miesięcy ze względu na nawrót dolegliwości u dziewczynki wykonano badania kontrolne. W kolonoskopii stwierdzono zmiany zapalne o dużym nasileniu obejmujące jelito kręte i grube. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wykładniki stanu zapalnego, w skali PCDAI 45 punktów. Ze względu na utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie zakwalifikowano pacjentkę do leczenia chirurgicznego – wyłonienia ileostomii dwulufowej. Po operacji włączono azatioprynę w dawce 2 mg na kilogram masy ciała w celu utrzymania remisji choroby.

Po pół roku od leczenia operacyjnego dziewczynka zaczęła oddawać stolec przez odbyt naturalny, pojawiły się u niej bóle brzucha oraz utrata masy ciała. U dziecka podejrzewano powstanie nieprawidłowego połączenia pomiędzy jelitami. Nie zidentyfikowano przetoki w badaniach obrazowych. Przeprowadzono zabieg zamknięcia lufy dystalnej stomii. Jednak nadal obserwowano u dziecka brak przyrostu masy ciała, dodatkowo dziewczynka zgłaszała bóle brzucha.

Ze względu na przebieg choroby oraz zastosowane w przeszłości leczenie bez długotrwałej poprawy włączono ponownie sterydoterapię. W trakcie podaży prednizonu obserwowano ustępowanie objawów choroby podstawowej. Jednak w trakcie zmniejszania dawki leku wystąpił kolejny nawrót choroby. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wykładniki stanu zapalnego, w skali PCDAI 50 punktów. W przeprowadzonej kolonoskopii zaobserwowano nasilenie zmian zapalnych w obrębie odbytnicy oraz esicy, dodatkowo uwidoczniono owrzodzenia oraz ropną wydzielinę na śluzówce odbytnicy oraz bardzo duże zmiany wokół odbytu w postaci kłykcin (ryc. 2 i 3).

Zmieniono prednizon na budesonid, kontynuowano podawanie azatiopryny, włączono leczenie miejscowe – zastosowano wlewki z hydrokortyzonu. W wykonanych badaniach nie zidentyfikowano defektu receptora dla interleukinu-10 oraz obecności przeciwciał przeciwtkanowych pANCA oraz cANCA.

Po odstawieniu budesonidu u dziewczynki wystąpił rumień guzowaty, włączono cyprofloksacynę oraz maść ichtiolową. Dodatkowo w okolicy odbytu uwidoczniono rozległą szczelinę oraz nadal obecność kłykcin. W skali PCDAI stwierdzono 32,5 punktu.

W badaniu kontrolnym przeprowadzonym po odstawieniu sterydoterapii stwierdzono w górnym odcinku przewodu pokarmowego: zapalenie błony śluzowej żołądka oraz dwunastnicy, w dolnym zwężenie pozapalne odbytnicy na głębokości 10 cm, z światłem zwężenia 2-3 mm (ryc. 4). Uwidoczniona przez stomię błona śluzowa jelita cienkiego była prawidłowa.

Włączono leczenie miejscowe – wlewki z mesalazyny oraz kwasu masłowego. Przez pół roku dziewczynka nie zgłaszała dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.

W kontrolnej kolonoskopii stwierdzono pogorszenie zmian zapalnych w porównaniu z badaniem poprzednim, na głębokości 5 cm uwidoczniono zwężenie o długości 3 cm, powyżej zwężenia pojedyncze zmiany zapalne. Górny odcinek przewodu pokarmowego był prawidłowy. Ze względu na utrzymujące się zmiany w odbytnicy zdecydowano o ponownym leczeniu operacyjnym. Przeprowadzono resekcję dystalnej części jelita grubego, zamknięcie odbytu naturalnego oraz wyłonienie kolostomii w okolicy zagięcia wątrobowego.

Po miesiącu od przeprowadzonej operacji ze względu na objawy kliniczne choroby jelit (w skali PCDAI 35 punktów) oraz podwyższone wykładniki stanu zapalnego ponownie włączono azatioprynę. W kontrolnej kolonoskopii stwierdzono utrzymywanie się zmian

zapalnych na błonie śluzowej zastawki Bauhina i *ileum terminale*. Podjęto decyzję o kolejnej próbie leczenia biologicznego – włączeniu adalimumabu oraz kontynuacji leczenia azatiopryną. Jednak po pięciu miesiącach opisanej powyżej terapii wystąpiły objawy zaostrzenia choroby – luźne stolce, bóle brzucha, stawów (w skali PCDAI 35 punktów). Włączono ponownie budesonid, obserwując ustąpienie objawów choroby. W kontrolnej kolonoskopii stwierdzono zmiany zapalne obejmujące całe jelito grube, zwężenie zastawki Bauhina z prawidłowym *ileum terminale* (ryc. 5).

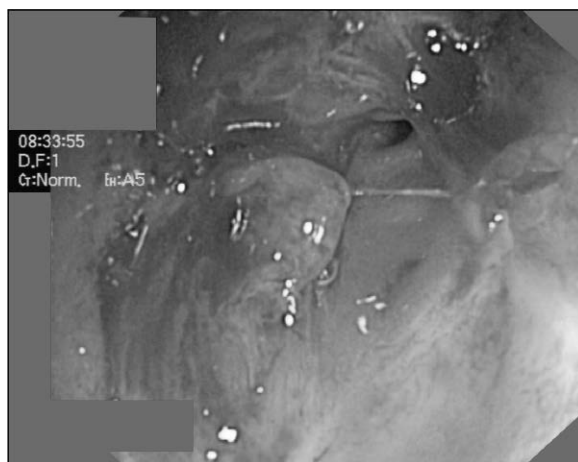
Utrzymano stosowane leczenie – budesonid, adalimumab, azatiopryna. Konieczna jest dalsza systematyczna kontrola stanu pacjentki.

CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA U DZIECI

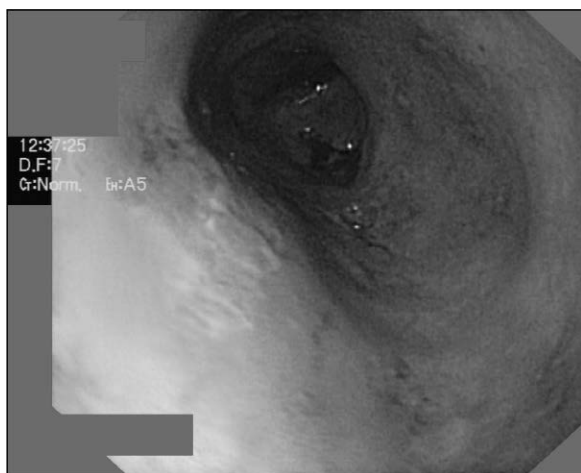
U 25-30% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's Disease* – CD) diagnoza jest stawiana przed 20 rokiem życia (1, 2). Częstość występowania tej choroby u dzieci mieści się w zakresie 0,1-13,9 na 100 000 osób w Ameryce Północnej (3), a w Europie wynosi 1-8 na 100 000 osób (4). W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości zachorowania na CD wśród dzieci (2, 5), zwłaszcza poniżej 2 roku życia (4). W tej grupie pacjentów istnieje większe ryzyko wystąpienia ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna.



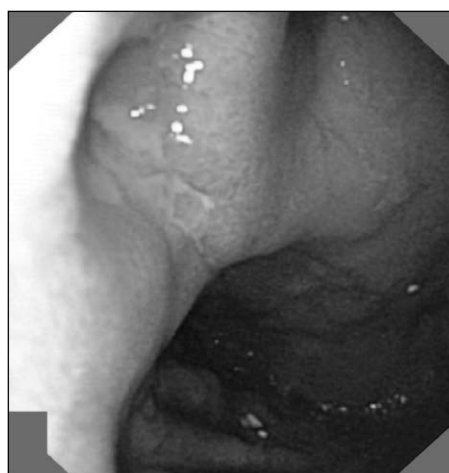
Ryc. 2. Zmiany wokół odbytu.



Ryc. 4. Zwężenie odbytnicy.



Ryc. 3. Zmieniona zapalnie śluzówka jelita grubego.



Ryc. 5. Zmieniona zapalnie zastawka Bauhina.

Objawami charakterystycznymi dla CD jest ból brzucha, spadek masy ciała i przewlekła biegunka. Te objawy występują u dzieci tylko w 25% przypadków (6), częściej pojawiają się mało charakterystyczne objawy dla choroby Leśniowskiego-Crohna, między innymi: osłabienie, nudności, nawracające gorączki, bóle stawowe. Dodatkowo w tej grupie pacjentów istnieje również większe ryzyko wystąpienia objawów pozajelitowych, takich jak: niedobór wzrostu i masy ciała, niedokrwistość, opóźnione dojrzewanie, które przyczyniają się do zaburzenia funkcjonowania całego organizmu.

STOSOWANE LEKI W TERAPII CD

Indukcja remisji choroby oraz jej utrzymanie jest głównym celem leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna. Dodatkowo coraz większe znaczenie przywiązuje się do uzyskania całkowitego wygojenia się śluzówki jelita, które ma być jednoznaczne z uzyskaniem głębokiej remisji i zahamowaniem postępu choroby. Umożliwia to zmianę przebiegu choroby oraz ograniczenie ryzyka wystąpienia powikłań, w tym zmniejszenie liczby hospitalizacji, konieczności przeprowadzenia zabiegu operacyjnego czy leczenia glikokortykosteroidami (7, 8). U dzieci ważne jest również przywrócenie prawidłowego wzrostu oraz rozwoju fizycznego (2, 5).

Lekami od dawna stosowanymi w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna są aminosalicylany: sulfasalazyna i mesalazyna. Ostatnie doniesienia podważają skuteczność ich stosowania w terapii CD, zwłaszcza w postaci choroby zajmującej jelito cienkie (9, 10). Jednak w ostatnich latach podnosi się znaczenie ewentualnego prewencyjnego wpływu tych preparatów na rozwój raka jelita grubego u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelita (11).

Lekami powszechnie stosowanymi w celu indukcji remisji w CD są glikokortykosteroidy, jednak ich użycie u dzieci jest związane z dużym ryzykiem działań niepożądanych takich jak otyłość, zaburzenia wzrastania oraz opóźnione dojrzewanie (12, 13). Dodatkowo bardzo często w wyniku leczenia steroidami rozwija się sterydozależność lub sterydooporność (12, 13).

Leczenie żywieniowe umożliwia również osiągnięcie indukcji remisji i ma podobną skuteczność działania jak glikokortykosteroidy u dzieci. Opublikowano badania, które wykazały zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych oraz wygojenie zmian śluzówkowych po zastosowaniu diety polimerycznej w porównaniu do podawania glikokortykosteroidów (14, 15). Problemem pozostaje zła tolerancja tej diety u przyjmujących ją pacjentów.

Żywnienie pozajelitowe nie jest standardowo stosowaną procedurą w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit, w tym choroby Leśniowskiego-Crohna. Jego użycie jest konieczne, gdy podaż substancji odżywczych do jelita jest niemożliwa. Jedno z niewielu perspektywnych badań porównujące skuteczność różnych metod podaży składników odżywczych (pozajelitowo oraz dojelitowo) nie wykazało wyższości stosowania leczenia pozajelitowego nad żywieniem dojelitowym (16).

Lekami stosowanymi od wielu lat w terapii podtrzymującej remisję choroby Leśniowskiego-Crohna są leki

immunomodulujące (azatiopryna, jej metabolit 6-merkaptopuryna oraz metotreksat) (17-19). Roczna terapia azatiopryną pozwala na utrzymanie remisji u 40% pacjentów (10). Warto podkreślić, że leki immunomodulujące umożliwiają osiągnięcie całkowitego wygojenia śluzówki u pacjentów z wieloletnią remisją (20, 21). Jednak ich stosowanie jest związane z dużym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych takich jak leukopenia, zapalenie trzustki czy hepatotoksyczność (22).

Leczenie chirurgiczne jest stosowane u dzieci z CD w momencie braku odpowiedzi na zastosowane wcześniej leczenie zachowawcze. W przypadku ograniczonej lokalizacji choroby do końcowego odcinka jelita krętego i zastawki początkowego odcinka jelita grubego usunięciu ulega zmieniony fragment jelita. W przypadku zmian obejmujących całe jelito grube rozwiązaniem jest ileostomia odbarczająca jelito grube.

LEKI BIOLOGICZNE

Zastosowanie leków biologicznych w leczeniu CD umożliwia zmianę przebiegu choroby i powrotu do prawidłowego funkcjonowania jelit dzięki wygojeniu zmian śluzówkowych w przewodzie pokarmowym. Dzięki tym preparatom jest możliwe osiągnięcie głębokiej remisji choroby (12). Całkowite wygojenie śluzówki przewodu pokarmowego powoduje zmniejszenie wystąpienia powikłań choroby, obniża ryzyko hospitalizacji i częstości wykonywania zabiegów operacyjnych (8, 12).

Do leków biologicznych stosowanych w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna należą przeciwciała monoklonalne anty-TNF- α : infliksimab i adalimumab. Ich skuteczność została potwierdzona w kilkunastu badaniach przeprowadzonych w populacji pediatrycznej.

Najdłużej stosowanym lekiem biologicznym w terapii CD jest infliksimab (IFX), chimeryczne mysio-ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1. Udowodniono, że IFX wykazuje wysokie powinowactwo i specyficzność w stosunku do czynnika martwicy nowotworów (TNF- α). Tworzy stabilne kompleksy z rozpuszczalną oraz związaną z receptorem cytokiną, dzięki czemu hamuje występujący w chorobie Leśniowskiego-Crohna proces zapalny. Dodatkowo przyczynia się do apoptozy komórek produkujących TNF- α , tj. zaktywowanych limfocytów i monocytów (23, 24). Model podawania infliksimabu w terapii indukującej remisję (5 mg/kg dożylnie w tygodniu 0-2-6), a następnie w terapii podtrzymującej co 8 tygodni jest powszechnie stosowany zarówno w populacji chorych dorosłych, jak i dzieci.

Skuteczność infliksimabu u dzieci z CD została potwierdzona w wielu badaniach. Jednym z pierwszych badań wykazujących bardzo dobrą skuteczność podaż pojedynczej dawki infliksimabu u dzieci było badanie przeprowadzone przez Baldassano i wsp. (25). Podobny rezultat leczenia odnotowano w badaniu opublikowanym przez Cezarda i wsp. (26).

Najważniejszym badaniem potwierdzającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania infliksimabu nie tylko w indukcji remisji, ale również w jej podtrzymaniu przeprowadzonym na dużej grupie pacjentów

pediatrycznych ze średnio ciężką i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna jest badanie REACH (Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Infliximab in Pediatric Patients with Moderate to Severe Crohn Disease) (27). W badaniu wykazano, że schemat podaży infliksimabu co 8 tygodni w podtrzymaniu remisji ma większą skuteczność niż podawanie leku co 12 tygodni. Wyniki tego badania potwierdzają, że infliksimab jest lekiem skutecznym w stosowaniu zarówno w terapii indukującej, jak i w podtrzymującej remisję w grupie pacjentów pediatrycznych z ciężką i średnio ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna nieodpowiadającą na leczenie konwencjonalne. Podobne wyniki potwierdzające efekt stosowania infliksimabu uzyskano w badaniu przeprowadzonym w populacji polskich dzieci (28, 29).

Dodatkowo wykazano, że terapia infliksimabem u dzieci umożliwia uzyskanie głębokiej remisji z całkowitym wygojeniem śluzówki jelita (25, 28, 30).

Obecnie infliksimab jest stosowany w indukcji, jak i w podtrzymaniu remisji u dorosłych i dzieci ze średnio ciężką i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna w momencie utraty odpowiedzi na leczenie konwencjonalne. Jest również lekiem z wyboru w momencie wystąpienia przetok (31, 32).

Jednak w blisko 50% przypadków u pacjentów leczonych infliksimabem występuje konieczność zwiększenia dawki, a w około 30% przypadków obserwuje się utratę odpowiedzi na stosowane leczenie w ciągu trzech lat terapii (33). Związane jest to najprawdopodobniej z chimeryczną strukturą preparatu oraz wytworzeniem przeciwciał przeciwko infliksimabowi.

U pacjentów z CD w momencie utraty odpowiedzi lub braku tolerancji na infliksimab rozwiązaniem jest adalimumab – całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciwko TNF- α (34). Jest to lek zarejestrowany również do stosowania w chorobach układowych, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycy. Terapia adalimumabem u dzieci z CD została opisana w licznych pracach retrospektywnych, w których wykazano dobry efekt działania tego preparatu u dzieci z CD zarówno w indukcji remisji, jak i w jej podtrzymaniu (34-37). Lek jest podawany podskórnie w odstępach dwutygodniowych.

Opublikowane w 2012 roku badanie IMAGINE1 jest jedynym prospektywnym badaniem opisującym skuteczność adalimumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci (38). W badaniu wzięło udział 192 pacjentów z ciężką i średnio ciężką postacią CD, z czego 23% otrzymało infliksimab przed przystą-

niem do badania. U większości z nich przed przystąpieniem do badania wystąpiły utrata odpowiedzi na infliksimab lub reakcje nadwrażliwości na infliksimab. Badanie potwierdziło skuteczność stosowania adalimumabu u dzieci z CD. Wykazano większą skuteczność podaży adalimumabu u pacjentów nieleczonych poprzednio biologicznie.

W omawianym przypadku u dziewczynki zastosowano wszystkie powszechnie stosowane metody terapii choroby Leśniowskiego-Crohna. Nie otrzymała leczenia żywieniowego i pozajelitowego.

Sterydoterapia włączana w celu indukcji remisji powodowała ustąpienie u niej objawów choroby. Niestety próba jej odstawienia, zgodna ze schematem postępowania, skutkowała zawsze nawrotem objawów choroby. U pacjentki rozpoznano sterydozależną postać choroby Leśniowskiego-Crohna. Próby utrzymania remisji azatiopryną nie dały pożądaných rezultatów. Dlatego zakwalifikowano dziecko do leczenia biologicznego – dziewczynka otrzymała infliksimab. Jednak po podanych dwóch dawkach nastąpiła utrata odpowiedzi na stosowaną terapię. Włączona terapia adalimumabem wraz z metotrekساتem umożliwiła uzyskanie remisji klinicznej. Jednak stała immunosupresja układu immunologicznego zwiększyła ryzyko zachorowania na różnego rodzaju infekcje. U dziecka rozpoznano zapalenie oskrzeli, włączono antybiotyki oraz odroczone podaż kolejnej dawki adalimumabu. W tym czasie pojawiły się objawy zaostrzenia choroby podstawowej. Próby kontynuacji leczenia nie powiodły się. Kolejnym etapem było leczenie operacyjne – wyłonienie ileostomii dwulufowej w celu „odbarczenia jelita”, jednak nie przyniosło ono długotrwałej poprawy. Konieczne było ponowne włączenie sterydów oraz usunięcie operacyjnie zmienionego jelita wraz z wyłonieniem kolostomii na zagięciu wątrobowym jelita grubego. Ze względu na wywiad początkowo dobrej odpowiedzi na leki biologiczne, a zwłaszcza adalimumab, zdecydowano o ponownym jego włączeniu do leczenia. Jednak po kilku miesiącach leczenia zaobserwowano nawrót objawów choroby podstawowej, co spowodowało ponowne włączenie sterydów.

W przypadku omawianego pacjenta mamy do czynienia z postępującą progresją choroby podstawowej, brakiem długotrwałej odpowiedzi na stosowane leczenie oraz sterydozależnością. Jednak ze względu na brak alternatywnej terapii konieczne jest dalsze kontynuowanie zastosowanego leczenia oraz systematyczna kontrola endoskopowa.

PIŚMIENNICTWO

1. Mendeloff AL: The epidemiology bowel disease. *Clin Gastroenterol* 1980; 9: 258-270.
2. Kelsen J, Baldassano RN: Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflammatory Bowel Disease* 2008 Oct; 14 (suppl. 2): S9-11.
3. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P et al.: Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 423-439.
4. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W et al.: The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's

- disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4: 63-101.
5. Sauer CG, Kugathasan S: Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38: 611-628.
 6. Beattie RM, Croft NM, Fell JM et al.: Inflammatory bowel disease. *Archives of Disease in Childhood* 2006; 91(5): 426-432.
 7. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Asche G: Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? *Gut* 2007; 56: 453-455.
 8. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M et al.: Mucosal healing predicts long-term outcome for maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1295-1301.
 9. Ford AC, Kane SV, Khan KJ et al.: Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011 Apr; 106(4): 617-629. Epub 2011 Mar 15.
 10. Travis SP, Stange EF, Lémann M et al.: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (suppl. 1): i16-i35.
 11. Tang J, Sharif O, Pai C et al.: Mesalamine protects against colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2010; 1696-1703.
 12. Hyams JS, Markowitz JF: Can we alter the natural history of Crohn disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 262-272.
 13. Markowitz J, Hyams J, Mack D et al.: Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1124-1129.
 14. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R et al.: Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 795-806.
 15. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M et al.: Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 Jun; 4(6): 744-753. Epub 2006 May 6.
 16. Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X et al.: ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr* 2009 Aug; 28(4): 415-427.
 17. Pearson DC, May GR, Fick G et al.: Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000067.
 18. Present DH, Korelitz BI, Wisch N et al.: Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double blind study. *N Engl J Med* 1980; 302: 981-987.
 19. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN et al.: Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators (comment). *N Engl J Med* 1995; 332: 292-297.
 20. D'Haens G, Geboes K, Ponette E et al.: Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 1475-1481.
 21. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD et al.: Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989; 110: 353-356.
 22. Pearson DC, May GR, Fick GH et al.: Azathioprine and 6-mercaptopurine Crohn's disease: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-142.
 23. Danese S, Sans M, Scaldaferrri F et al.: TNF-alpha blockade down-regulates the CD40/CD40L pathway in the mucosal microcirculation: a novel anti-inflammatory mechanism of infliximab in Crohn's disease. *J Immunol* 2006 Feb 15; 176(4): 2617-2624.
 24. Ferkolj I, Ihan A, Markovic S et al.: Infliximab reduces the number of activated mucosal lymphocytes in patients with Crohn's disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2006 Sep; 15(3): 231-235.
 25. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC et al.: Infliximab (Remicade) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 833-838.
 26. Cezard JP, Nouailli N, Talbotec C et al.: A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (remicade) in severe pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 632-636.
 27. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S et al.: Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132: 863-873.
 28. Kierkus J, Dadalski M, Szymanska E et al.: The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *J Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012 May; 24(5): 495-500.
 29. Kierkus J, Dądalski M, Szymanska S et al.: Maintenance therapy with infliximab for paediatric Crohn's disease: impact on clinical remission and mucosal healing in Polish paediatric patients with severe Crohn's disease. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2012; 7(1): 26-30.
 30. Borrelli O, Bascietto C, Viola F: Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 342-347.
 31. Löwenberg M, Peppelenbosch M, Hommes D: Biological therapy in the management of recent onset Crohn's disease: why, when and how? *Drugs* 2006; 66(11): 1431-1439.
 32. Pressman AR, Hutfless S, Velayos F et al.: Patterns of infliximab use among Crohn's disease patients in a community setting. *Inflamm Bowel Dis* 2008 Sep; 14(9): 1265-1272.
 33. Hyams J, Lerer T, Griffiths A et al.: Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 816-822.
 34. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J et al.: Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3042-3049.
 35. Russell RK, Wilson ML, Loganathan S et al.: A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 946-953.
 36. Wyneski MJ, Green A, Kay M et al.: Safety and efficacy of adalimumab in pediatric patients with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 19-25.
 37. Rosenbach Y, Hartman C, Shapiro R et al.: Adalimumab treatment in children with refractory Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 747-753.
 38. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J et al.: Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012 Aug; 143(2): 365-374.

otrzymano/received: 20.12.2013
zaakceptowano/accepted: 06.02.2014