

מחלת קרוהן (Crohn's Disease) בילדים ומתבגרים

ד"ר אבי און

מנהל היחידה לגסטרואנטרולוגיה ותזונה
בילדים

מרכז רפואי ע"ש ברוך פדה, "פוריה"

הגדרה

- מחלת קרוהן (Crohn's Disease = CD) וקוליטיס כיבית (Ulcerative Colitis = UC) הן מחלות דלקתיות כרוניות של מערכת העיכול (IBD) מאטיולוגיה לא ידועה, המתאפיינות במהלך כרוני התקפי, ולעיתים קרובות קשורות לסימפטומים אקסטרה-אינטסטינליים.

Inflammatory Bowel Disease ((IBD ההבדלים בין CD ל- UC

	CROHN'S DISEASE	ULCERATIVE COLITIS
מקום	כל חלקי המעי- מהפה ועד האנוס	מעיי גס בלבד
שטח הפיזור	סיגמנטלי (skip areas)	רציף (מהרקטום והלאה)
עומק המעורבות	כל השכבות (מוקוזה עד לסרוזה)	מוקוזה בלבד

• ההבדלה ביניהן אינה אפשרית ב- 15-20% מהמטופלים (Indeterminate colitis (IC

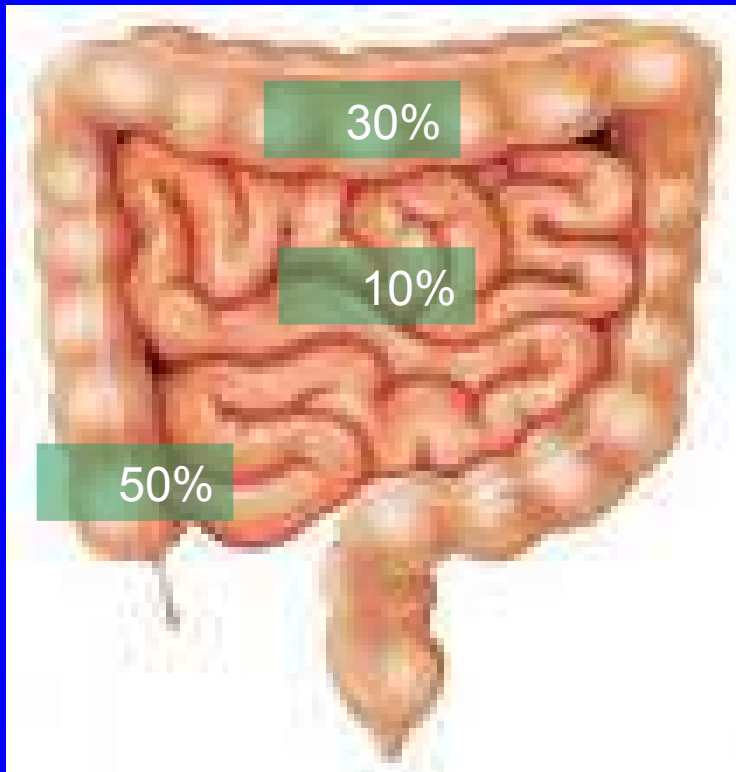
CD - גיל ההופעה

- יכולה להופיע בכל גיל , אך שכיח יותר בין הגילים : 15-30 , 50-60 שנים .

מדוע חשוב לרופא הילדים?

- הביטויים הראשוניים של IBD מתרחשים לפני גיל 18 שנים ב- 1/3 מהחולים!
- חשיבות האבחנה והטיפול - בתקופת הגדילה וההתבגרות!

מיקום המחלה ב-CD בילדים



מעיי דק וגס: 50%

גס בלבד: 30%

דק בלבד: 10%

דרכי עיכול עליונות: 10%

שכיחות והיארעות של CD

יותר בחצי כדור הארץ הצפוני מאשר הדרומי

יותר ביהודים אשכנזים (פי 2 - 4)

שכיחות משפחתית: סיכון פי 10 לקרובים דרגה ראשונה

עלתה פי 4 בסוף שנות התשעים (U.C - ללא שינוי)

בישראל:

– שכיחות 167 : (CD מקרים לכל 100,000 אנשים באוכלוסיה כללית)

– היארעות CD בילדים: 3.5 (מקרים חדשים לשנה ל-100,000 ילדים)

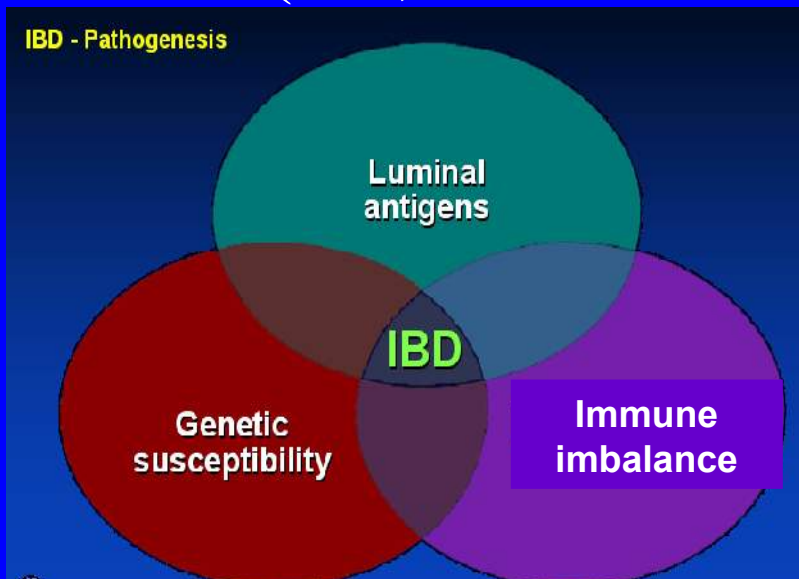
פתוגנוזה

לא ידועה?!?

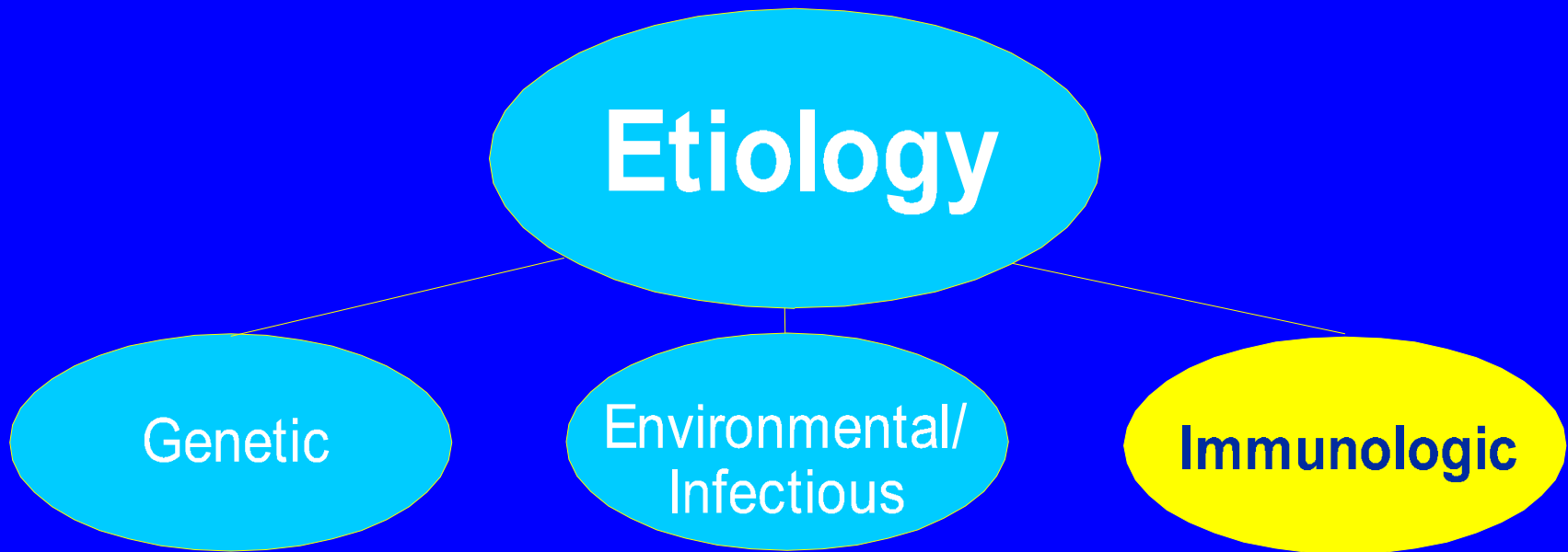
תגובה חיסונית מוגברת

שמתלקחת על רקע חשיפה לאנטיגנים בחלל המעי
(אנטיגנים עצמיים? חומרי מזון? פלורה חיידקית?)

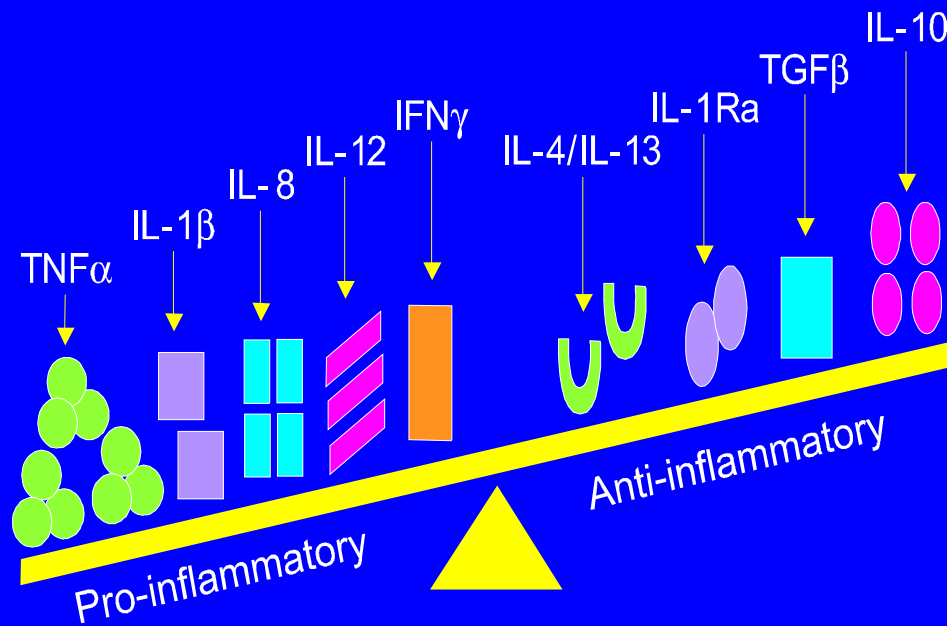
באדם בעל נטיה גנטית



Current Etiologic Theories of IBD



חיסונית



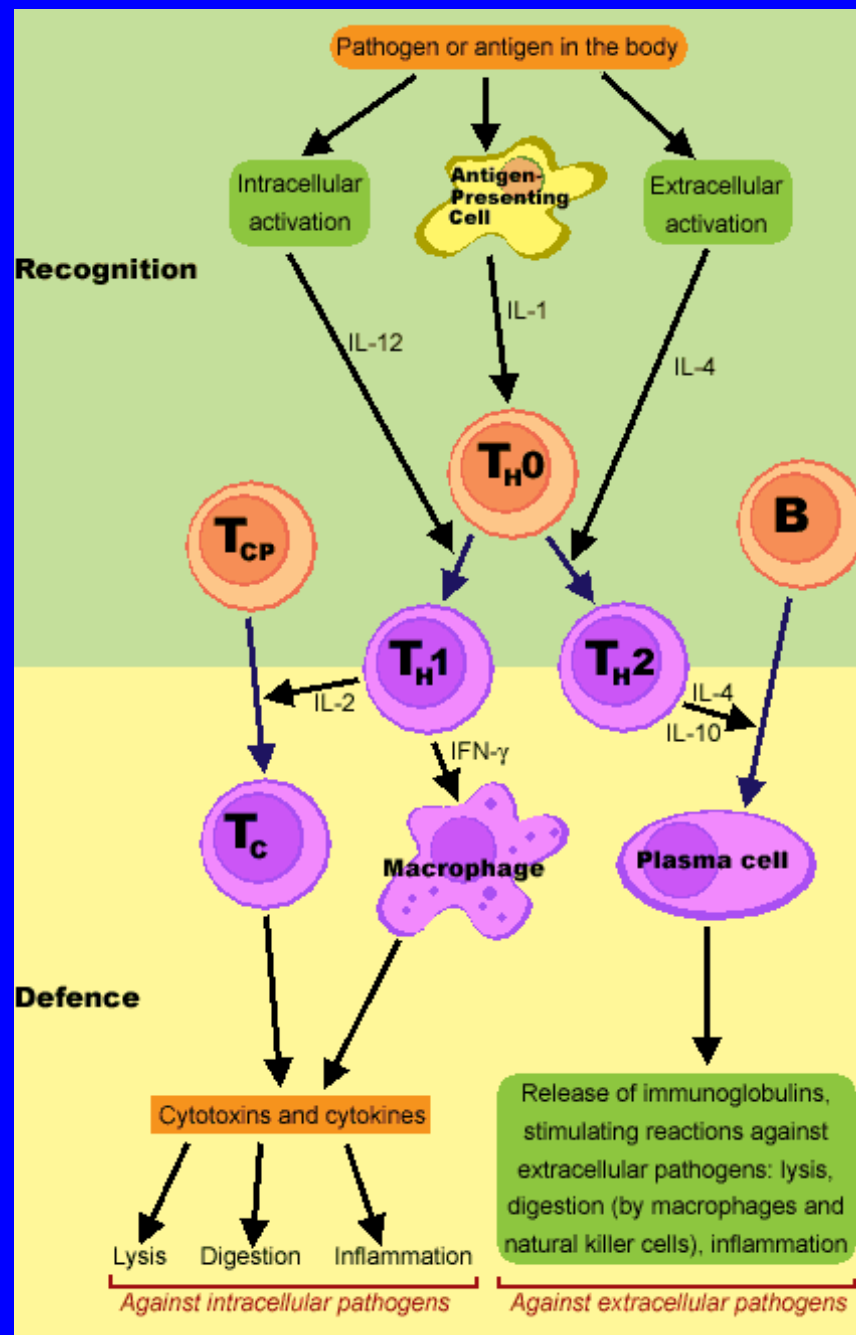
חוסר איזון בין הציטוקינים

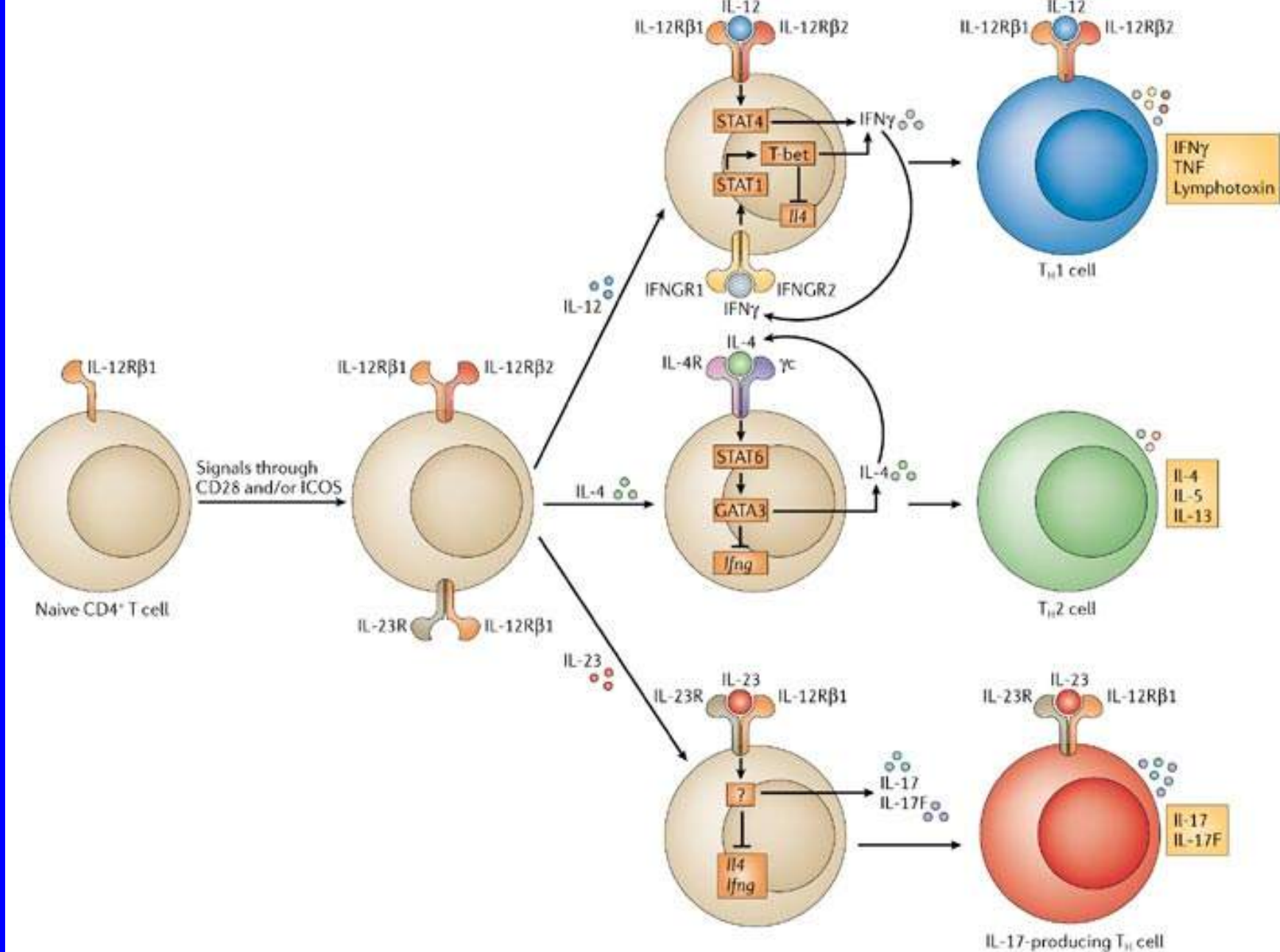
מעודדי דלקת לאלו

המדכאים אותה

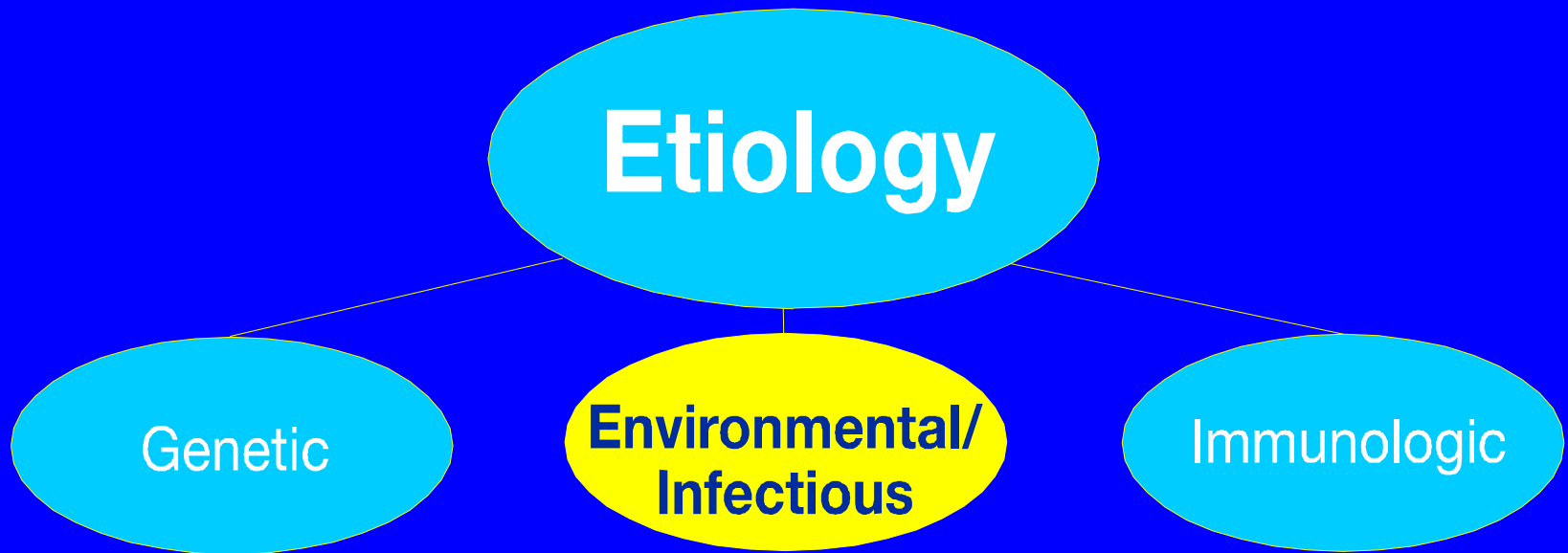
תגובה של תאי Th1

(UC ב- Th2)





Current Etiologic Theories of IBD



שאלה מס' 1

איזה גורם סביבתי מהנ"ל לא מיוחס כגורם אטיולוגי אפשרי ב-CD?

(1) Mycobacterium paratuberculosis ●

(2) עישון ●

(3) כריתת התוספתן ●

(4) חיידקי מעיים (פלורה נורמלית) ●

(5) מצב סוציואקונומי גבוה ●

IBD - Environmental Risk Factors



Smoking



Appendectomy



0

High sanitation level
in childhood

0



High intake refined
carbohydrates

0



Perinatal infection

?



Breast feeding



?

Oral contraceptives



?



Infectious Agents That May Cause IBD

UC

Diplostreptococcus

Pathogenic E. coli

Mycobacterium kansasii

Shigella

*Helicobacter
hepaticus*

RNA virus

CD

*Mycobacterium
paratuberculosis*

Fusobacterium

Paramyxovirus

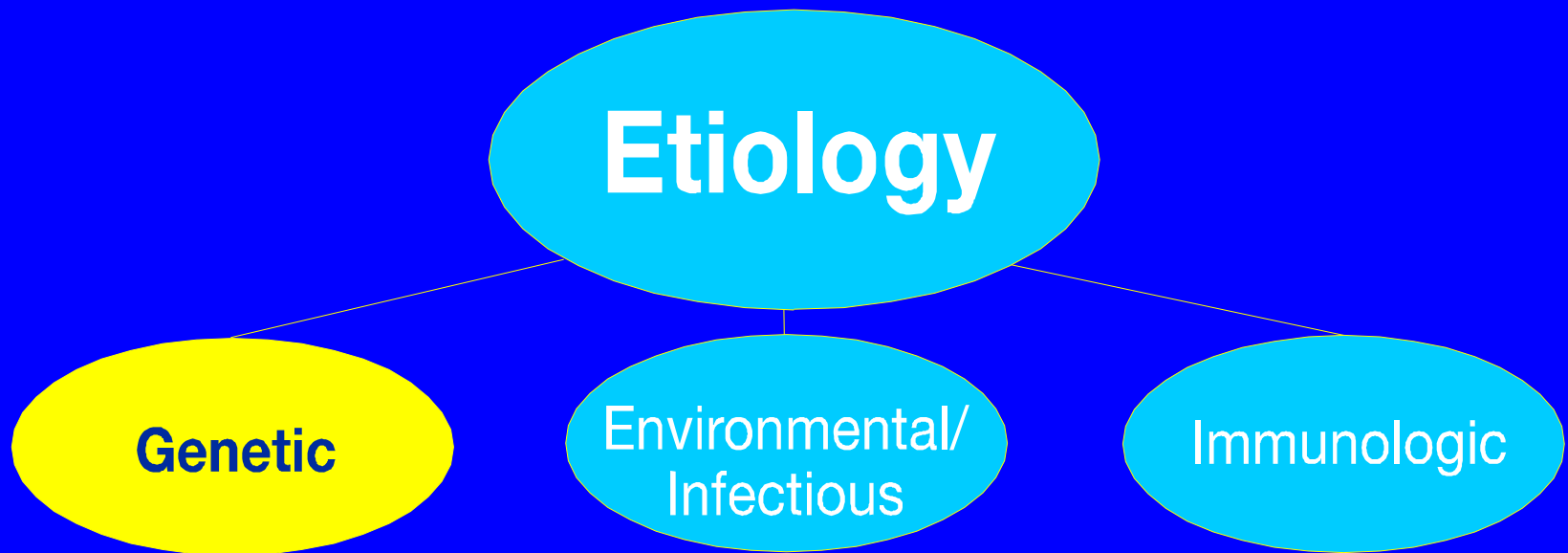
*Listeria monocytogenes
Chlamydia*

RNA reovirus

Pseudomonas

מעיי סטרילי לא מפתח מחלה / דלקת !!

Current Etiologic Theories of IBD



שאלה מס' 2

מה לא נכון לגבי הגנטיקה של

CD ?

- (1) יש מתאם (concordance) גבוה בין תאומים הומוזיגוטים בהשוואה להטרוזיגוטים
- (2) שכיחות המחלה בקרב בני משפחה דרגה ראשונה – גדולה פי 10 מאשר באוכלוסיה הכללית
- (3) שכיחות מוגברת בתסמונות תורשתיות כמו תסמונת טרנר
- (4) לרב האנשים עם מוטציה בגן NOD2\CARD15 יש קרוהן
- (5) להטרוזיגוט של המוטציה בגן הנ"ל יש סיכון פי 2-4 לחלות ולהומוזיגוט סיכון פי 20-40 .

CD - גנטיקה

יש קשר בין CD לבין מוטציות בגן NOD2/CARD15 (בזרוע הארוכה של כרומוזום מס' 16)

השינוי בקצה החלבון המקודד ע"י גן זה – מביא לתגובה דלקתית בלתי מאוזנת (שיפעול המערכת האימונית)

האם יש קשר בין סוג המוטציה בגן לבין הצורה הקלינית (פנוטיפ) של המחלה?

רב החולים הנושאים את המוטציה – לא יפתחו לעולם

CD

NOD 2/CARD15: A Crohn's Disease Risk Gene

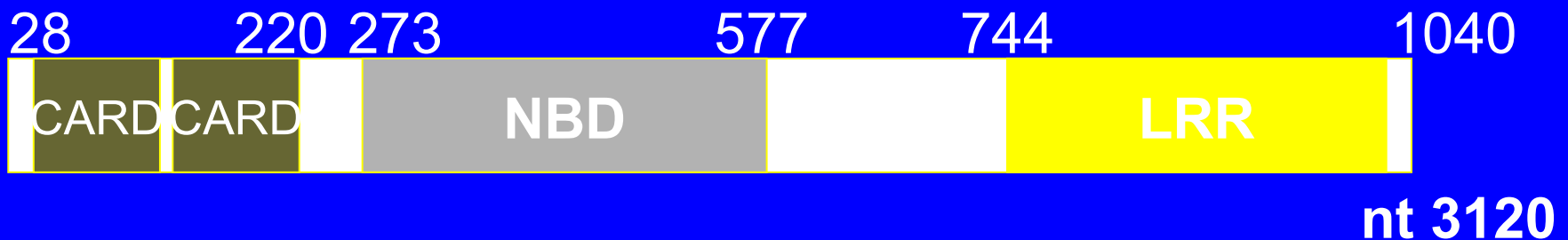
1040 Amino Acids: C-terminal Leucine Rich Repeat (LRR) Region

Expression: monocyte, macrophage, dendritic (paneth cells, epithelial cells?)

homology with apoptosis regulators

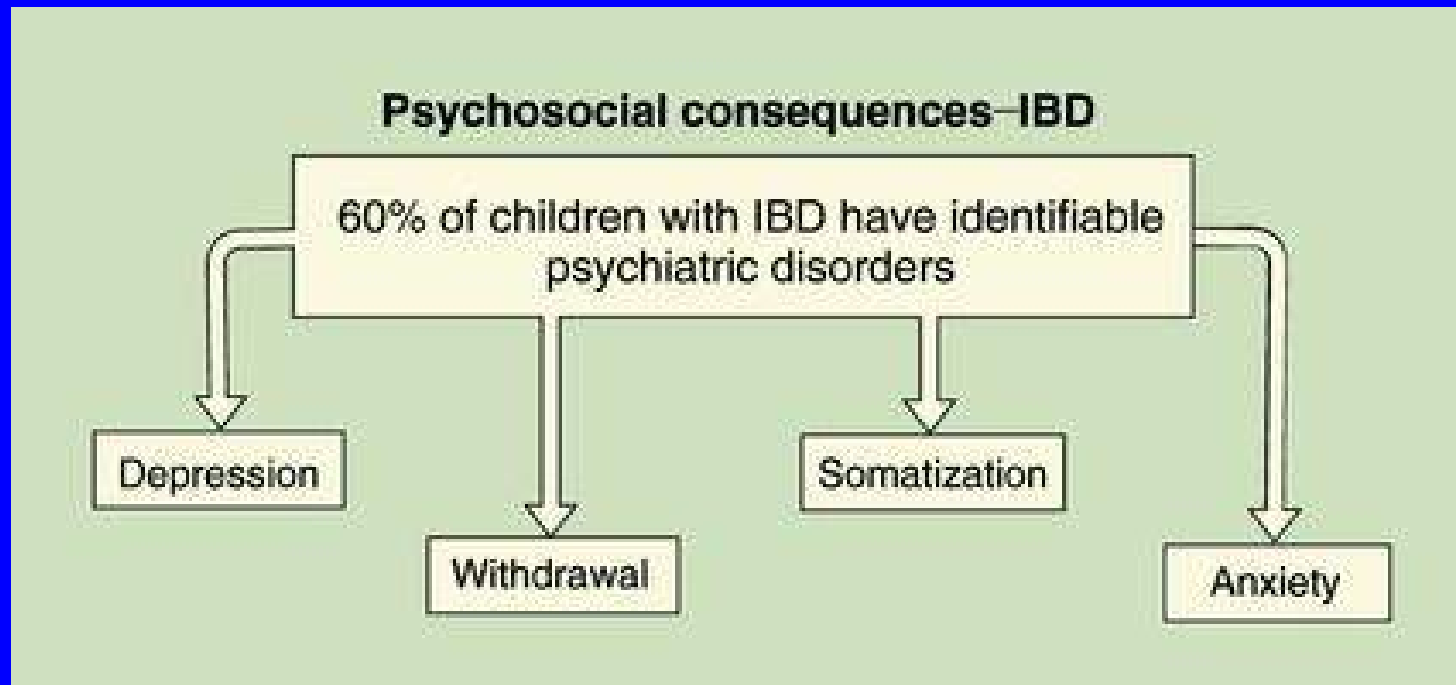
Intracellular receptor for bacterial lipopolysacharides

Activates NF κ B a major mediator for inflammation



היבטים פסיכוסוציאליים

- שינויים פסיכולוגים – כתוצאה ממחלה כרונית
- לקחת בחשבון גם את הורים ואת האחים



ביטויים קליניים ב-CD

- כאבי בטן (סביב הטבור או RLQ אחרי ארוחות)
- שלשולים (לא דמים בדר"כ)
- הפרעה בגדילה
- איחור בהתבגרות המינית
- ירידה במשקל
- ביטויים מחוץ לדרכי העיכול

שאלה מס' 3

איזה מהביטויים האקסטר-
אינטסטינלים הכי שכיח בילד עם
CD?

(1 Uveitis ●

(2 Erythema nodosum ●

(3 Pyoderma gangraenosum ●

(4 Arthritis ●

(5 Aphthotic stomatitis ●

ביטויים אקסטרסה-אינטסטינליים

Growth disturbance	Body
,Erythema nodosum ,Pyoderma gangraenosum Aphthotic stomatitis, gingivitis, chelitis	skin
Polyarthritis, monoarthritis, sacroileitis	Joints
Iridocyclitis, uveitis	Eyes
(Hepatitis, PSC (Primary Sclerosing Cholangitis	Liver

- שכיחים יותר במבוגרים מאשר בילדים, חוץ מאשר הפרעה בגדילה
- יכולים להקדים את המחלה עצמה

Pyoderma gangrenosum



Erythema Nodosum



©Copyright Science Press Internet Services

סיבוכים אקסטררה-אינטסטינליים

שלד	אוסאופורוזיס
פנקריאס	פנקריאטיטיס
דרכי שתן	חסימה, פיסטולה, נפריטיס אבני כיליה (אוקסלט, קלציום פוספט)
דרכי מרה	אבנים
קרישה	קרישת יתר (טרומבוזיס)
תזונה	חסרים תזונתיים (ברזל, חומצה פולית, ויטמינים ADEK, B12, אבץ, חלבונים

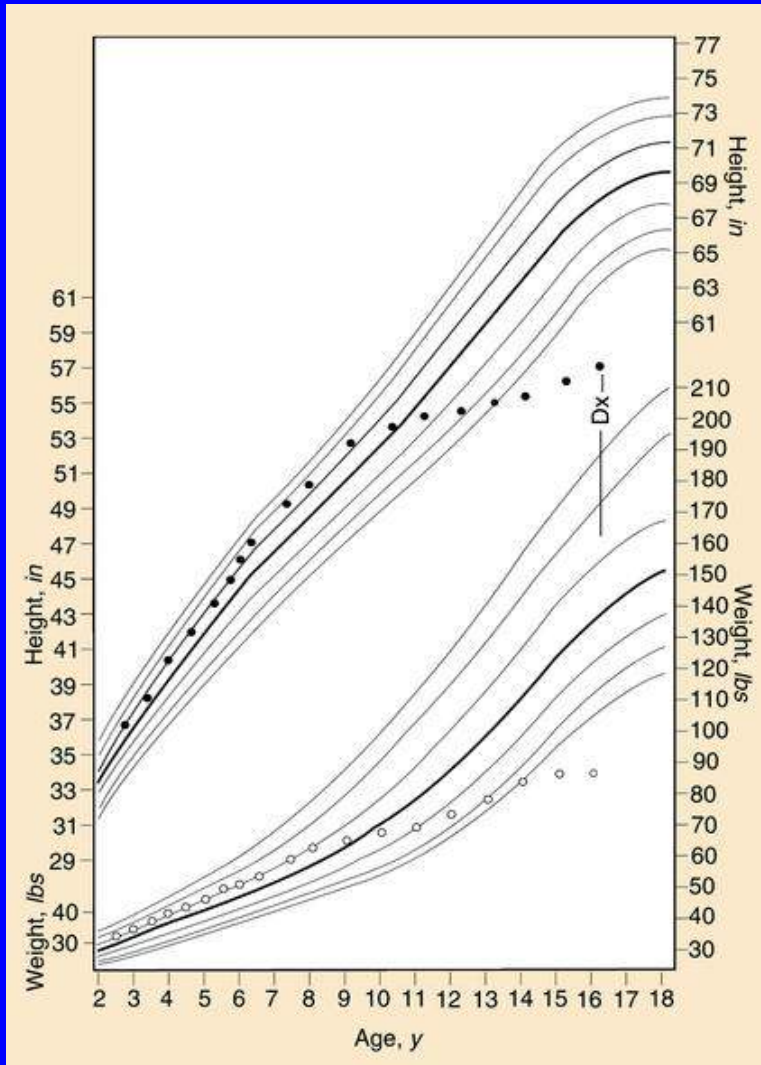
אבחנה - אנמנזה

כאבי בטן (5-10% מהילדים הבריאים) + " דגלים אדומים" : מיקום, קשר לארוחות, יציאות, ירידה במשקל.



סיפור משפחתי של IBD

אבחנה – בדיקה פיזיקלית



- בדיקת בטן
- בדיקה אנאלית/רקטלית
- בדיקת חלל הפה
- עקומות גדילה
- התבגרות מינית (Tanner)

CD

Perianal disease

- Skin Tag



- Fissure



אבחנה – בדיקות מעבדה



- ספירת דם (אנמיה? ברזל? ויטמין B12)
- מדדי דלקת (ש.ד., CRP)
- תפקודי כבד ואלבומין
- צואה: לתרבית, פרזיטים, דם סמוי
- סרולוגיה ASCA, P-ANCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae)

IBD - Diagnostic Tools

	UC	CD
pANCA	60-70%	15-20%
ASCA	<5%	40-60%

**Has not solved the problem of
“indeterminate colitis”**

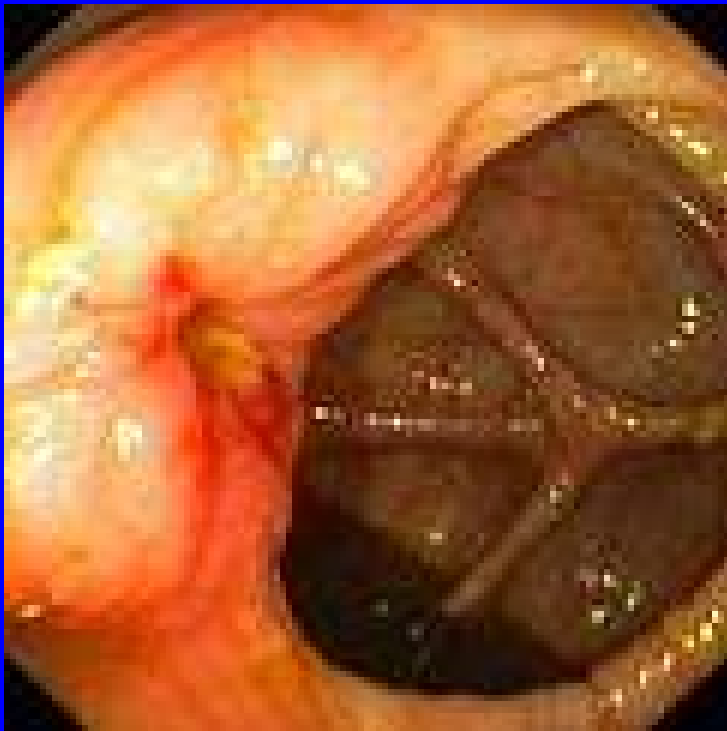


אבחנה – אמצעי הדמיה

- טומוגרפיה ממוחשבת (CT-enterography)
- אנדוסקופיה: עליונה ותחתונה (+ אליו-סקופיה)
- קפסולה (wireless capsule endoscopy)



CD - Colonoscopy





Capsule Endoscopy



טיפול - מטרות

1. להשיג הפוגה (רמיסיה) של המחלה

2. לשמור על ההפוגה תוך:

— המשך התפתחות גופנית

— מניעת תופעות לוואי וסיבוכים

אופי המחלה: הפוגות והתלקחויות לסירוגין

טיפול - שיטות

תרופות ●

תזונה ●

תמיכה פסיכולוגית ●

התערבות ניתוחית ●

טיפול – סוגי תרופות

Aminosalicylates/5-ASA

Corticosteroids

Immunomodulators

6-Mercaptopurine

Azathioprine

Cyclosporine

Methotrexate

Antibiotics- Metronidazole, Ciprofloxacin

Biological agents- Infliximab (anti-TNF)

Others- Thalidomide, FK506

שאלה מס' 4

איזה מהתרופות הבאות לא מקובל
כטיפול לשמירה על ההפוגה של
CD?

(1ASA-5 ●

Prednisone (2 ●

MP(3-6 ●

MTX (4 ●

(5Anti-TNF ●

טיפול תרופתי-תופעות לוואי

Side effect	Drug
Diarrhea, acute interstitial nephritis, pancreatitis (side effects significantly less frequent than with SASP)	Mesalazine
Cushing, acne, striae, osteoporosis, cataract, hypertension, growth disturbances	Glucocorticoids
Same as glucocorticoids but significantly less frequent	Budesonide
Peripheral polyneuropathy	Metronidazole
Pancreatitis, bone marrow depression	Azothioprine/6-MP
Hirsutism, hypertension, gingival hyperplasia, kidney & liver damage	Cyclosporin A Tacrolimus
Leukopenia, liver fibrosis	MTX
Anaphylaxis, pseudo SLE, increased incidence of tuberculosis – Hepatosplenic T-cell Lymphoma	TNF-α antibody

טיפול ביולוגי (Anti – TNF- α)

נוגדנים חד שבטיים (מונו-קלונלים) כנגד TNF- α

● Infleximab = Remicade – נוגדן כימרי (75% מקור הומני, 25% מקור עכבר). מתן 5 I.V מ"ג/ק"ג בשבועות 0,2,6 (ולאחר מכן כל 8 שב')

● Adalimumab = Humira – נוגדן הומני בלבד. מתן S.C

● (Certolizumab = Cimzia (CDP-870

טיפול תרופתי-חידושים נוספים

- Thalidomide
- IL-10
- Anti-IL12 / Anti-IL 23
- Leukocytapheresis

טיפול - שיטות

תרופות ●

תזונה ●

תמיכה פסיכולוגית ●

התערבות ניתוחית ●

טיפול תזונתי-סוגי דיאטות

- יעיל בטיפול במחלה פעילה וגם בשמירה על הפוגה.
- לא לשים מיגבלות דיאטטיות מיותרות ("מטפלים אלטרנטיביים")

סוגי דיאטות:

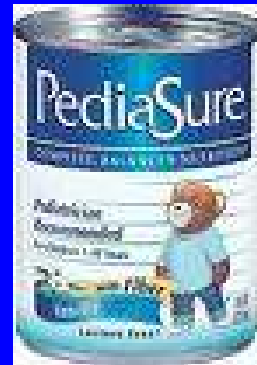


- (1 elemental = חומצות אמינו חופשיות (L-elemental, Alitraq)
- (2 Semi-elemental = אוליגו – פפטידים (Peptamen, Peptamen Junior)
- (3 Polymeric = שרשרות חלבונים שלמות (Pediasure, Ensure, Nutren, Modulen = $TGF\beta(2$
- (4 Regular) " – דלת סיבים?

טיפול תזונתי – מנגנון פעולה

- a. מפחיתה את הפעילות המטבולית של המעי
- b. מונעת חשיפה לאנטיגנים מסוימים
- c. גורמת לשינוי בפלורת המעי
- d. מחזירה ומתקנת חסרים תזונתיים
- e. מפחיתה את רמת הציטוקינים הפרו-דלקתיים ברירית

טיפול תזונתי – צורת מתן



a. דרך הפה

b. דרך זונדה

c. גסטרוסטום

d. TPN



"ניתן לשלב בין צורות שונות"



טיפול תזונתי – תוספי מזון

a. חומצות שומן מסוג אומגה-3

b. פרוביוטיקה



טיפול - שיטות

תרופות ●

תזונה ●

תמיכה פסיכולוגית ●

התערבות ניתוחית ●

טיפול פסיכולוגי

תפיסת המחלה שונה בגלים שונים

טיפול משפחתי (הורים ואחים)

קבוצות תמיכה



טיפול - שיטות

תרופות ●

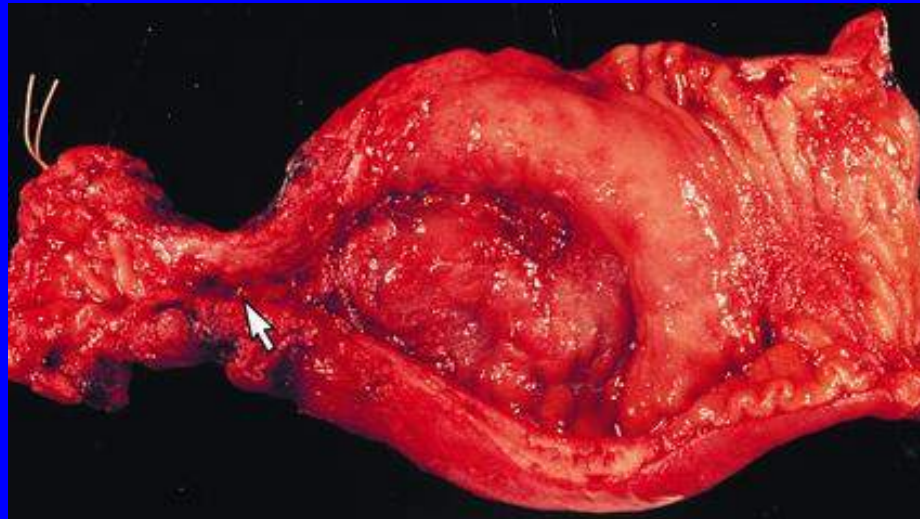
תזונה ●

תמיכה פסיכולוגית ●

התערבות ניתוחית ●

טיפול ניתוחי

- 30% מהילדים חולי CD – זקוקים לניתוח
- בכל ניתוח – סיכון של חזרת המחלה וניתוחים חוזרים (תסמונת המעי הקצר)



טיפול ניתוחי - אינדיקציות

1. עמידות לטיפול שמרני (תרופתי ו/או תזונתי)
2. תגובה לטיפול במחיר תופעות לוואי קשות
3. הפרעה ניכרת בגדילה
4. טיפול בסיבוכים

טיפול ניתוחי - סיבוכים

הצרות – חסימת מעיים

נצורים (– פיסטולות)

מורסות (– אבצסים)

פריאנלית, תוך בטנית

דימומים לא נשלטים

התנקבות מעי (-פרפורציה)

(פיסטולות ואבצסים פריאנאליים בדר"כ מגיבים לטיפול תרופתי)

CD בילדים לעומת מבוגרים

- יותר בזכרים
- יותר מעורבות של ושת וקיבה , או של מעי גם בלבד
- פחות ביטויים אקסטרה-אינטסטינאליים
- פחות סיבוכים של הצרות או התנקבות
- יותר איחור באבחנה

גדילה והתבגרות מינית ופסיכולוגית !!!

סיכום - 1



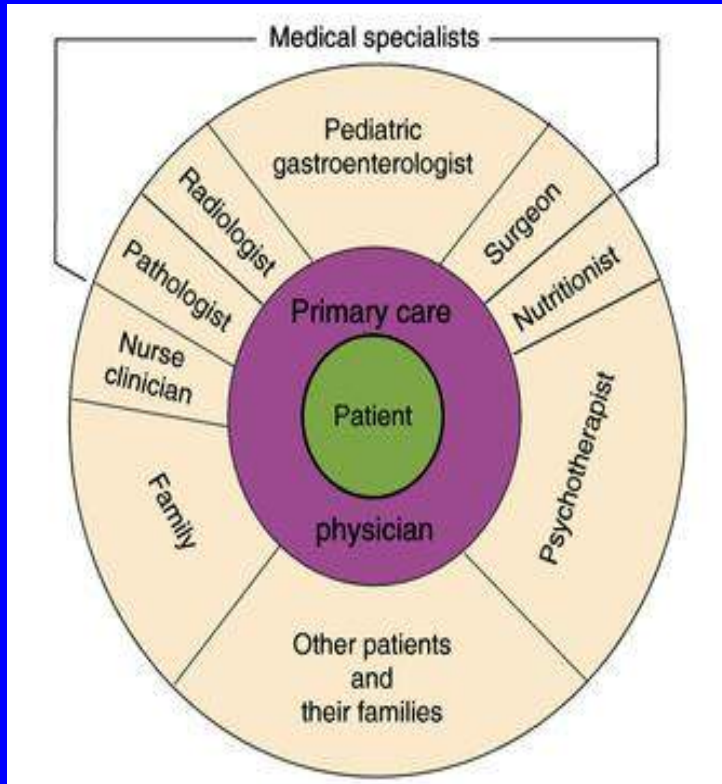
- בילדים חולי קרוהן – יש איחור ממוצע של שנה וחצי באבחנה!

- הכרת המחלה וצורות התבטאותה – תקצר את זמן האבחנה (משמעותי בתקופת הגדילה וההתבגרות)

- האבחנה צריכה להיעשות בשיטות כמה שפחות מכאיבות תוך ויתור על בדיקות לא הכרחיות.

- הכרת צורות הטיפול השונות והסיכוכים האפשריים – מאפשרים מעקב ושיתוף פעולה טובים יותר בין הגסטרואנטרולוג לרופא בקהילה.

סיכום - 2



- מדובר במחלה כרונית המאופיינת בהפגות (רמיסיות) והתלקחויות (רילפסים) חוזרות.

- יש לבחור את הטיפול שמאפשר לילד לחיות חיים רגילים ככל האפשר, ולהמשך לגדול ולהתבגר גם גופנית וגם נפשית

- הטיפול בילד החולה מצריך מעורבות רב תחומית

- מבחינה אטיולוגית וטיפולית – יש עוד הרבה מה להקור ולפתח.

תודה על ההקשבה

