

Histopatologické hodnocení intenzity a aktivity zánětu u zánětlivých střevních onemocnění: Důležitý doplněk endoskopie nebo marná snaha?

Ondřej Fabián¹, Ondřej Hradský², Jiří Bronský², Josef Zámečník¹

¹Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

SOUHRN

Prohlubování znalostí na poli zánětlivých střevních onemocnění s sebou nese změnu terapeutických cílů. Zatímco dříve bylo snahou gastroenterologů zmírnění pacientových symptomů, dnes je diskutována zejména otázka slizničního hojení a dosažení endoskopické, případně i mikroskopické remise. Do popředí se tak dostává nutnost objektivního posouzení mikroskopické intenzity a aktivity zánětu, k čemuž mohou sloužit histopatologické skórovací indexy. Jejich reálný přínos je však dosud nejasný.

Cílem tohoto přehledového článku je podat informaci o dostupných histopatologických skórovacích indexech pro ulcerózní kolitidu (UC) a Crohnovu chorobu (CD) a zamyslet se nad jejich přínosem a limitacemi. Systematickou literární rešerší v databázích OVID SP MEDLINE, OVID EMBASE a The Cochrane library bylo nalezeno 19 skórovacích indexů pro UC a 4 pro CD. Naprostá většina z nich však není validována a jejich přínos stran predikce klinického průběhu onemocnění je sporný. Endoskopie tak stále zůstává zlatým standardem hodnocení intenzity a aktivity zánětlivého střevního onemocnění.

Klíčová slova: Zánětlivé střevní onemocnění – Crohnova choroba – ulcerózní kolitida – histopatologie – skórovací index

Histopathological assessment of the intensity and activity of the inflammation in inflammatory bowel diseases: An important addition to the endoscopy, or a pointless effort?

SUMMARY

Expanding amount of knowledge about inflammatory bowel diseases has changed current therapeutic goals. In the past times, the main effort of the gastroenterologists was to alleviate patients' symptoms. But nowadays, one of the hot topics is a mucosal healing and achieving the endoscopic, eventually even microscopic remission. Therefore, the objective assessment of the microscopic intensity and activity of the inflammation starts to assume its importance and histopathological scoring systems can represent an useful tool. However, their actual contribution is ill-defined.

The aim of this review is to inform about available histopathological scoring systems for ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) and discuss their benefits and limitations. A systematic literature search in databases OVID SP MEDLINE, OVID EMBASE a The Cochrane library found 19 scoring indexes for UC and 4 for CD were found. The vast majority of them are not validated and their benefit for prediction of the clinical outcome is controversial. Endoscopy still represents a gold standard in the assessment of the extent of the bowel inflammation.

Keywords: Inflammatory bowel disease – Crohn's disease – ulcerative colitis – histopathology – scoring index

Cesk Patol 2019; 55(3): 158–164

Když v roce 1932 Burill Bernard Crohn publikoval článek s názvem „Regional ileitis: A pathologic and clinical entity“ (1), nepřímou tak definoval novou skupinu onemocnění, známou jako zánětlivá střevní onemocnění (IBD). Crohnova choroba (CD) a ulcerózní kolitida (UC) se tak na následujících téměř sto let staly jedním z hlavních témat gastroenterologů a gastrointestinálních patologů. V průběhu doby se však pohled na danou problematiku zásadně změnil, a to s ohledem na definice, klasifikace, diagnostiku i léčbu. IBD již dávno nejsou „pouhými záněty střev“, v dnešní době je chápeme jako chronická systémová zánětlivá onemocnění s predilekcí k trávicímu traktu, jejichž etiologie je neznámá a patogeneze přinejmenším

nejasná (2-4). Nové práce na poli IBD jsou publikovány téměř na denním pořádku a prohlubující se znalosti o této skupině chorob s sebou přinášejí i zásadní změny ve strategii léčby včetně vytyčení nových terapeutických cílů. Zatímco dříve bylo hlavní snahou gastroenterologů zmírnění pacientových symptomů, v dnešní době je diskutováno zejména tzv. slizniční hojení (5-11), neboli dosažení endoskopické remise, kterou definuje absence endoskopicky viditelných známek zánětu (2,5). Negativní endoskopický nálezn však zdaleka nemusí znamenat negativní nálezn mikroskopický (12-14). Dle dostupných studií až 37 % pacientů s CD v klinické a endoskopické remisi vykazuje mikroskopické zámky přetrvávajícího zánětu (15,16) a u pacientů s UC údaje kolísají od 16 % až po 100 % pacientů (17). Do popředí tak vstupuje otázka objektivizace mikroskopické intenzity a aktivity zánětu pomocí histopatologických skórovacích indexů.

Účelem tohoto přehledového článku je poskytnout informaci o dostupných histopatologických skórovacích indexech pro CD a UC a zamyslet se nad aktuálním stavem mikroskopického hodnocení aktivity zánětu IBD s jeho benefity i limitacemi.

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Ondřej Fabián

Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06, Praha 5

tel.: +420 224 435 645

e-mail: Ondrej.Fabian2@fnmotol.cz

METODIKA

Byl proveden bibliografický průzkum od data prvních uveřejněných publikací až do 10. 10. 2018 v následujících databázích: OVID SP MEDLINE, OVID EMBASE a The Cochrane library. Použitá klíčová slova zahrnovala „inflammatory bowel disease“; „inflammatory bowel diseases“; „ulcerative colitis“; „colitis“; „crohn“; „crohn’s“; „mucosal healing“; „histologic healing“; „histologic remission“; „histopathological remission“; „microscopic remission“; „scoring system“; „scoring index“; „histological scoring“; „histopathological scoring“; „pathological scoring“; „activity assessment“. V případě, že některý z dřívějších dostupných přehledových článků citoval publikaci, která touto metodikou nebyla nalezena, byla tato publikace přidána ručně.

VÝSLEDKY

Celkově bylo nalezeno 2842 publikací. Z průzkumu byly vyloučeny studie v jiném než anglickém a českém jazyce, kazuistická sdělení, abstrakta a studie na zvířatech. Dále byly vyra-

zeny práce, v nichž autoři ke svému výzkumu využívali skórovací indexy původně etablované jinými autory, nebo indexy určená pro jiná onemocnění. Po uplatnění vyřazovacích kritérií bylo nalezeno 19 skórovacích indexů pro UC a 4 pro CD (tab. 1) (13,16,18-38).

Histopatologické skórovací indexy pro ulcerózní kolitidu

Již v 60. letech minulého století Truelove & Richards prezentovali jejich histopatologický skórovací systém pro UC (18), který je zároveň prvním doloženým histopatologickým skórovacím indexem pro IBD obecně. Jedním z nejpoužívanějších indexů se pak stalo Geboesovo skóre z roku 2000 (29). Hodnotí 7 morfologických znaků, mezi které patří 1) porucha architektiky sliznice, 2) přítomnost neutrofilů v lamina propria, 3) eosinofily v lamina propria, 4) přítomnost neutrofilů v povrchovém epitelu, 5) kryptitida, 6) destrukce krypt a 7) slizniční defekty (eroze a ulcerace). Každá z dílčích proměnných je dále subklasifikována na základě svojí tíže. Ačkoliv se takové skóre na první pohled může zdát příliš komplikované a v rutinní praxi obtížně použitelné (např. dělení rozsahu kryptitidy do 5 %, do 50 % a nad 50 % krypt ve vzorku), vykazuje překvapivě vysokou interpersonální

Tabulka 1. Histopatologické skórovací systémy pro IBD.

IBD	Autor, rok	Charakteristika
UC	Truelove & Richards, 1956 (18)	Třístupňová škála: 1) bez zánětu; 2) mírný až střední zánět; 3) intenzivní zánět.
	Matts et al., 1961 (19)	Pětistupňová škála: 1) bez zánětu; 2) - 4) různá míra zánětlivé celulizace; 5) eroze, ulcerace nebo nekrózy sliznice.
	Watts et al., 1966 (20)	Čtyřstupňová škála: 0) bez zánětu, až po 3) intenzivní zánět.
	Korelitz et al., 1976 (16)	Kromě standardních mikroskopických znaků přidávají i rozpočet zánětlivých buněk.
	Powell-Tuck et al., 1982 (21)	Třístupňová škála: 1) bez zánětu; 2) mírný zánět; 3) střední až intenzivní zánět.
	Keren et al., 1984 (22)	Aktivní vs. inaktivní zánět.
	Friedman et al., 1986 (23)	Čtyřstupňová škála: 0) bez zánětu; 1) zánět v LP; 2) destrukce krypt; 3) ulcerace.
	Gomes et al., 1986 (24)	Pětistupňová škála: 0) bez zánětu, až po 4) intenzivní zánět s ulceracemi.
	Saverymuttu et al., 1986 (25)	Hodnotí 4 mikroskopické znaky: 1) poškození enterocytů; 2) abnormality krypt; 3) zánět v LP; 4) akutní zánět v LP. Každá proměnná hodnocena stupni 1-3.
	Floren et al., 1987 (26)	Šestistupňová škála: 0) bez zánětu, až po 5) intenzivní zánět a ulcerace.
	Riley et al., 1991 (13)	Hodnotí 6 mikroskopických znaků, každý klasifikován na čtyřstupňové škále intenzity.
	Hanauer et al., 1993 (27)	Čtyřstupňová škála: 0) bez zánětu, až po 3) high-grade aktivní IBD (na základě kombinace mikroskopických a endoskopických znaků).
	Sandborn et al., 1993 (28)	Čtyřstupňová škála: 0) inaktivní chronická kolitida, až po 3) výrazně aktivní chronická kolitida.
	Geboes et al., 2000 (29)	7 mikroskopických znaků s různými podstupni. Celkový rozsah skóre je od 0 po 5.4.
	Rutter et al., 2004 (30)	Pětistupňová škála: 0) bez zánětu, až po 4) intenzivní aktivní zánět.
CD	Baars et al., 2012 (31)	Čtyřstupňová škála: 0) absence aktivity zánětu, až po 4) závažná aktivita zánětu (početné pseudoabscesy).
	Nancy Index (Marchal-Bressenot et al.), 2015 (36)	Pětistupňová škála: 0) mírný neaktivní zánět nebo bez zánětu; 1) střední nebo intenzivní neaktivní zánět; 2) mírný aktivní zánět; 3) střední nebo intenzivní aktivní zánět; 4) závažné aktivní onemocnění (ulcerace).
	Robarts' s Histopathological Index (Mosli et al.), 2015 (37)	Čtyřstupňová škála: 1) chronický zánět; 2) neutrofilů v LP; 3) neutrofilů v epitelu; 4) eroze/ulcerace.
	Simplified Geboes Score (Jauregui-Amezaga et al.), 2016 (38)	7 mikroskopických znaků s různými podstupni. Celkový rozsah skóre je od 0 po 4.4.
	D'Haens et al., 1998 (32) <i>Později nazýváán CGHAS a IGHAS</i>	Hodnotí 8 mikroskopických znaků na 16 stupňové škále.
	Nicholls et al., 1994 (33) <i>Etablován pro kontrolní biopsie u pacientů na léčbě</i>	Čtyřstupňová škála: 1) horší; 2) beze změny; 3) zlepšení; 4) vymizení zánětu
	Breese et al., 1995 (34)	5 mikroskopických znaků hodnocení na 4 stupňové škále.
	Baars et al., 2012 (35)	Pětistupňová škála: 0) neaktivní onemocnění, až po 4) intenzivní zánět (početné pseudoabscesy).

IBD = zánětlivá střevní onemocnění; UC = ulcerózní kolitida; CD = Crohnova choroba; LP = lamina propria; CGHAS = Colonic Global Histologic Activity Score; IGHAS = Ileal Global Histologic Activity Score.

shodu (kappa 0.70) (29). V roce 2017 bylo publikováno modifikované a zjednodušené Geboesovo skóre (38), do kterého byla nově zakomponována přítomnost bazální plazmocytozy.

Jak již bylo zmíněno v úvodu, značná část pacientů s UC v endoskopické remisi nečekaně vykazuje mikroskopické známky přetrvávajícího zánětu. Jelikož je UC charakterizována kontinuálním a rovnoměrně rozloženým zánětem, dala by se předpokládat vysoká míra shody mezi mikroskopickým a endoskopickým nálezem, a tudíž i histopatologickými a endoskopickými skórovacími indexy. Bohužel, studie na toto téma vykazují přinejmenším rozporuplné výsledky (21,24,39-41). Lemmens B et al. (40) se pokusili o korelaci Mayo Endoscopic Score (42) s dvěma pravděpodobně nejčastěji používanými histopatologickými indexy pro UC - Riley Score (13) a již výše komentované Geboesovo skóre (29). Zjištění, že pod Mayo 1, čili mírnou endoskopickou aktivitou, se skrývaly všechny histologické stupně aktivity zánětu, hovoří za vše. Na základě dostupných studií lze shrnout, že nejlepší korelace endoskopie a mikroskopie bývá u intenzivních floridních zánětů a u normálních nálezů, zatímco minimální shoda panuje u mírného neaktivního zánětu (40).

Poněkud optimističtější výsledky u pacientů s UC přináší výzkum na téma histopatologie jako prognostického faktoru. Již od začátku panoval názor, že kombinace endoskopie a mikroskopie bude mít lepší výpovědní hodnotu stran klinického průběhu onemocnění než endoskopie samotná (43), což bylo v průběhu dalších let doloženo řadou dalších studií (13,30,31,43-50). Například ve studii Riley et al. (13) mikroskopická intenzita zánětu predikovala u endoskopicky negativních pacientů klinický relaps v průběhu následujících 12 měsíců a konkrétně Geboesovo skóre se taktéž ukazuje být prediktorem klinického relapsu u pacientů s UC v klinické a endoskopické remisi (44,49).

V nedávné době byly etablovány dva nové histopatologické indexy pro UC - Nancy Index (36) a Robarts' Histopathology

Tabulka 2. Global Histology Activity Score (GHAS). Používá se separátně pro terminální ileum a tlusté střevo.

Histopatologická změna	Grading
Poškození epitelu	0 = žádné; 1 = fokální; 2 = extenzivní
Porucha architektiky	0 = žádná; 1 = mírná; 2 = závažná
Lymfoplazmocyární zánět v LP	0 = žádný; 1 = mírný; 2 = intenzivní
Neutrofilie v LP	0 = žádné; 1 = mírně; 2 = intenzivně
Neutrofilie v epitelu	1 = povrchový epitel; 2 = kryptida; 3 = kryptový pseudoabsces
Eroze nebo ulcerace	0 = ne; 1 = ano
Granulom	0 = ne; 1 = ano
Počet postižených segmentů střeva	1 = <1/3; 2 = 1/3 - 2/3; 3 = >2/3

Každá proměnná je hodnocena nezávisle

Výsledné skóre je součet všech individuálních proměnných (max. = 16)

LP = lamina propria

Index (37). První jmenovaný používá pětistupňovou škálu hodnocení na základě přítomnosti ulcerací a intenzity aktivního a chronického zánětu (obr. 1). Robarts' Histopathology Index pak využívá čtyřstupňový grading (1 - chronický zánět, 2 - přítomnost neutrofilů v lamina propria, 3 - neutrofilie v epitelu a 4 - přítomnost slizničních defektů). Jde o první skutečně validovanou skóre pro UC, která navíc vykazují shodu s endoskopickým nálezem. Ve studii od Irani NR et al. (51) byla prokázána dobrá korelace obou indexů s Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (52) i mezi oběma histopatologickými indexy navzájem. Stran jejich případného prediktivního významu zatím chybí dostatek dostupných informací.

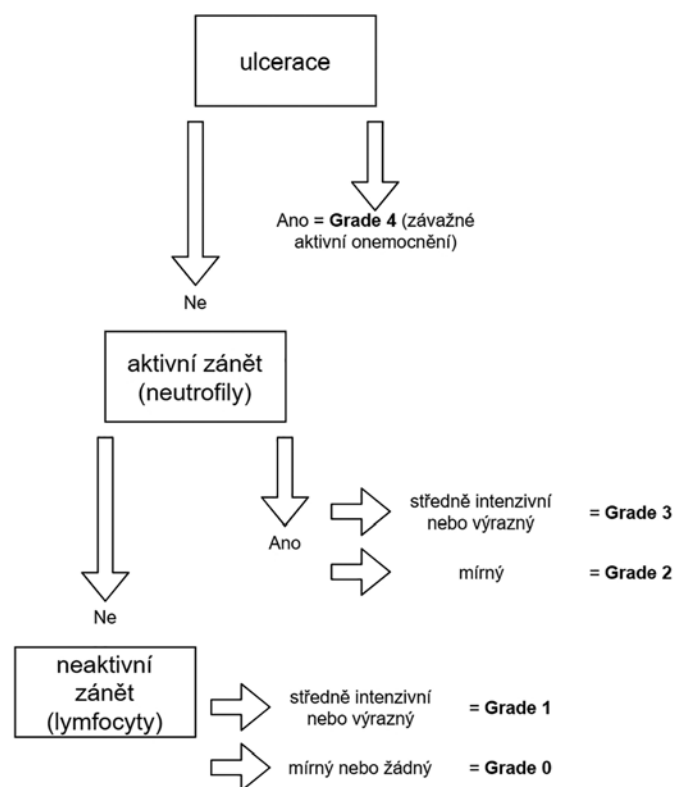
Histopatologické skórovací indexy pro Crohnovu chorobu

Vzhledem k diskontinuálnímu charakteru zánětu je mikroskopické hodnocení intenzity a aktivity zánětu u Crohnovy choroby náročnější a dostupné skórovací indexy jsou limitované počtem i významem. Jediný plošněji používaný index pochází od D'Haense et al. z roku 1998, který se v praxi ujal pod názvem Global Histologic Activity Score (GHAS) a je často užíván separátně pro terminální ileum a tlusté střevo (jako tzv. Colonic a Ileal GHAS) (32,53,54). Tento index hodnotí 1) poškození epitelu, 2) poruchu architektiky sliznice, 3) chronický zánět v lamina propria, 4) neutrofilie v lamina propria, 5) neutrofilie v epitelu, 6) přítomnost slizničních defektů a 7) přítomnost epiteloidních granulomů, k čemuž následně přičítá počet postižených segmentů střeva (tab. 2). Není však validovaný a je doložená jeho špatná korelace s endoskopickými indexy (24,54).

Prognostický význam histopatologie je v případě CD sporný. V jediné nalezené studii na toto téma Baars et al. (31) nebyla prokázána asociace histopatologického nálezu s klinickým relapsem onemocnění, rozvojem striktury či nutností chirurgického zákroku.

Histopatologické skórovací indexy pro pediatriká IBD

Histopatologický skórovací index primárně etablovaný pro dětská IBD nebyl doposud vytvořen (55) a mikroskopické hodnocení intenzity a aktivity zánětu tak u dětí s IBD zůstává čistě subjektivní. Nejasný je i přínos histopatologie stran predikce klinického průběhu onemocnění. Podle recentních studií (56,57) zakomponování mikroskopie do Pařížské klasifikace (58) (která dětská IBD fenotypicky klasifikuje na základě klinických charakteristik a endoskopického nálezu) výrazně zvýšilo hodnocený rozsah zánětlivého postižení u dětí s CD, UC i neklasifikovanou IBD (IBDU). Z daných studií však nevyplývá, nakolik toto odráží



Obr. 1. Nancy Index pro histopatologické hodnocení intenzity a aktivity zánětu u ulcerózní kolitidy.

klinickou prezentaci choroby a zda mikroskopie přinesla reálnou přidanou hodnotu stran predikce následného klinického průběhu.

Tuto otázku se naše supina pokusila zodpovědět v roce 2017 ve studii s názvem „*Low predictive value of histopathological scoring system for complications development in children with Crohn's disease.*“ (59). Provedli jsme retrospektivní analýzu 63 dětí s nově diagnostikovanou CD. Zpětně byly zhodnoceny vstupní etážové biopsie před zahájením terapie a histopatologická intenzita a aktivita zánětu byla objektivizována za použití výše zmíněného Global Histology Activity Score (32). Následně byla hledána asociace s endoskopickou aktivitou zánětu stanovenou pomocí široce užívaného endoskopického indexu Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) (60), a dále s Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI), který představuje jedno z nejpoužívanějších klinických skóre aktivity pediatrické CD (61). Zároveň jsme zjišťovali, zda lze na základě histopatologie predikovat rozvoj komplikací v průběhu následujícího roku. Bohužel, mikroskopická aktivita zánětu, stanovená za pomoci GHAS, se neukázala být prediktorem komplikovaného průběhu onemocnění (na rozdíl od SES-CD) a nekorelovala s aktivitou zánětu, stanovenou za pomoci SES a PCDAI.

DISKUZE

V současné době je známo několik desítek skórovacích indexů, z nichž jen minimum je validovaných, vykazují slabou korelaci s endoskopickým nálezem a jejich význam stran predikce klinického průběhu onemocnění je limitovaný (17,62,63). V mnoha případech šlo o jednoduchá skóre o několika proměnných, které byly sestaveny skupinami autorů pro potřeby jejich vlastních studií a nebyly určeny primárně pro běžnou rutinní bioptickou praxi. Již samotný fakt, že jsme v pravidelných intervalech konfrontováni se stále novými indexy, nepřímou naznačuje, že doposud stále selháváme ve snaze nalézt jeden ideální, který by výše zmíněné náležitosti splňoval. I z těchto důvodů zatím dosažení histologické remise není považováno za primární terapeutický cíl (5,64,65). Příčiny je možné nalézt v průběhu celého multidisciplinárního diagnostického procesu, od vlastních biologických charakteristik onemocnění přes techniku endoskopického vyšetření, bioptický odběr vzorků, zpracování materiálu až po samotné histopatologické hodnocení a jeho interpretaci:

Kolísání rozsahu zánětu

Vlastní biologická povaha CD se svým kolísavým charakterem zánětu na makroskopické i mikroskopické úrovni značně limituje množství dostupných histologických indexů i jejich využitelnost v praxi. Endoskopické vyšetření, které dokáže přehlédnout celý povrch střevní sliznice, má v takto ložiskově změněném terénu lepší vypovídající hodnotu než bioptické vzorky milimetrových rozměrů. V případě léčené IBD je však situace ještě složitější. Všeobecně známý fakt, že dlouhodobě léčená UC může taktéž vykazovat diskontinuální charakter zánětu (66,67), tak značně limituje přínos mikroskopie i v tomto případě.

Postižení tenkého střeva a horního gastrointestinálního traktu

CD i UC jsou systémová zánětlivá onemocnění se schopností postihnout jakoukoliv oblast trávicí trubice (2-4). Na celkové závažnosti onemocnění se tak může podílet i postižení horního gastrointestinálního traktu, jehož hodnocení zatím není součástí žádného dostupného indexu, endoskopického ani mikroskopického. U dospělých pacientů, na rozdíl od pediatrické IBD, není horní endoskopie ani součástí oficiálních doporučení pro diagnostiku IBD (3,68).

Endoskopické vyšetření dokáže postihnout pouze proximální (duodenum a někdy proximální část jejunum) a distální (terminální ileum) úsek tenkého střeva, avšak právě přítomnost zánětu v tenkém střevě může být pro další klinický průběh choroby určující. Proto byly v posledních letech etablovány indexy aktivity zánětu tenkého střeva pro kapslovou endoskopii. Mezi nejpoužívanější patří Lewis Score (69) a Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (70), které doporučují i European Crohn's and Colitis Organisation a European Society of Gastrointestinal Endoscopy.

Nemožnost posouzení transmurality zánětu

Crohnova choroba, a v některých případech i ulcerózní kolitida, mohou vykazovat zánětlivé postižení hlubších struktur střevní stěny. Histopatologické i endoskopické vyšetření však podává informaci pouze o lumenální aktivitě zánětu. Transmuralita zánětu je jedním z definujících prvků CD a spolupodílí se na celkovém klinickém stavu pacienta a rozvoji případných komplikací. Například záchyt myenterické plexity v resekcích okrajích predikuje časný relaps onemocnění po ileocekální resekcii (71). Z tohoto důvodu se v posledních letech objevuje snaha o vytvoření validního indexu transmuralní aktivity zánětu. Jedním z nich je tzv. Lémann Index (72), který však představuje klinické skóre, nikoliv histopatologické, a hodnotí kumulativní postižení střevní stěny na základě přítomnosti striktur, penetrujícího postižení (přítomnost píštělí a abdominálních abscesů), předchozích chirurgických výkonů a perianálního postižení. V některých případech je dokonce bioptický odběr natolik povrchní, že nezachytí ani bazální partie lamina propria mucosae a znemožní tak posouzení například bazální plazmocytózy, která je součástí některých skórovacích indexů, jako je kupříkladu již zmíněné modifikované Geboesovo skóre (38).

Počet odebraných vzorků

Na základě oficiálních doporučení European Society of Pathology a European Crohn's and Colitis Organisation (2-4) by měl bioptický odběr v době diagnózy zahrnovat minimálně dva vzorky z přinejmenším pěti etážů střeva, mezi kterými by nemělo chybět terminální ileum a rektum. Doposud však neexistuje oficiální stanovisko stran minimálního počtu vzorků v rámci kontrolních endoskopií (4). V běžné gastroenterologické praxi mnohdy stále přetrvává tendence nebiptovat endoskopicky negativní úseky střeva, a naopak provádět bohatý sampling v intenzivně zánětlivých změnách úsecích, čímž dochází k falešnému podhodnocení, respektive nadhodnocení mikroskopické intenzity a aktivity zánětu v závislosti na endoskopickém obrazu. Tato diskrepance se může negativně odrazit i na výpovědní hodnotě některých samotných skórovacích indexů jako například GHAS (32), který do hodnocení započítává i počet postižených segmentů střeva.

Histopatologické skóre u vstupních endoskopií

Jedním z hlavních důvodů odběru biopsie v rámci kontrolních endoskopií je zjistit stav mikroskopické intenzity a aktivity zánětu a tím získat informaci o účinnosti dosavadní terapie. Pro klinického lékaře a jeho následný rozhodovací proces je však s těžší i mikroskopická intenzita zánětu v době diagnózy. Nicméně, patolog představuje pouze jednu z diagnostických modalit, definitivní diagnóza IBD je klinická diagnóza, kterou stanovuje příslušný klinický lékař až po kompletaci výsledků všech provedených vyšetření (2-4,68). Patolog tak ve fázi histopatologického hodnocení vzorků ze vstupní etážové biopsie neví, jaká bude výsledná diagnóza. Zejména pokud nemá k dispozici validní klinické informace, může se jeho diagnóza omezit na „chronickou nespécifickou kolitidu“ (respektive enterokolitidu), přičemž pacient bude z klinického pohledu vykazovat přesvědčivé známky

CD s recidivujícími perianálními abscesy, sonografickým ztluštěním klíčků tenkého střeva, mezenterální lymfadenopatií a pozitivitou protilátek proti *Saccharomyces cerevisiae*. Naopak, nález floridní chronické terminální ileitidy a kolitidy s poruchou architektiky sliznice a záchytem drobných rozvolněných epiteloidních granulomů může patologa bez validní klinické korelace mylně svést na scestí diagnózy CD, ačkoliv ve skutečnosti půjde o malé dítě se septickými stavy nejasné etiologie a následně geneticky potvrzenou diagnózou chronické granulomatózní choroby. Vzhledem k faktu, že se histopatologické skórovací indexy liší pro CD a UC, je jejich použití v době vstupní etážové biopsie možné až zpětně, po stanovení definitivní klinické diagnózy. Celkový problém podtrhuje i absence jakéhokoliv skórovacího indexu pro IBDU, přičemž tato diagnóza tvoří 10-15 % dospělých IBD a cca 5-7 % dětských IBD a mnohdy se stane diagnózou definitivní (73-76).

Hodnocení slizničních defektů

Pro většinu histopatologických indexů je přítomnost erozí a/nebo ulcerací známkou maximální intenzity zánětu a jsou hodnoceny nejvyššími stupni ve svých škálách. Příkladem je výše zmíněný Nancy Index (36), pro který jakákoliv přítomnost ulcerace automaticky znamená nejvyšší grade bez ohledu na charakter zánětu v okolní sliznici. Z hlediska endoskopie a potažmo i celkového klinického stavu pacienta je však zcela zásadní, jestli mikroskopicky popsany defekt sliznice pochází z jedné drobné aftózní léze či se jedná o střevo s extenzivně ulcerovaným povrchem ve většině svého rozsahu. Jiné indexy jako např. Geboesovo skóre (29) naopak rozlišují mezi erozemi a ulceracemi. Standardní endoskopický odběr vzorku ze slizničních defektů by však měl zastihnout okraj defektu s přechodem do zachovalé sliznice. Co se tak v mikroskopu jeví jako mělká eroze, může být ve skutečnosti okrajový odběr z hlubšího defektu.

ZÁVĚR

Ačkoliv má histopatologie nezastupitelnou úlohu v diagnostice IBD, její přínos stran hodnocení intenzity a aktivity zánětu je stále omezený. Jak již bylo zmíněno, příčinou je samotná biologická povaha onemocnění, diskrepance s endoskopií i technické aspekty odběru vzorků. Zůstává však otázkou, zda tyto nedostatky odrážejí skutečné limitace mikroskopie a zda nejsou spíše vyvolány uměle. Z analýzy předchozích prací totiž vyplývá, že současná představa ideálního histopatologického skórovacího systému je validovaný index s dobrou interpersonální shodou, který koreluje s endoskopickým nálezem a zároveň slouží jako prediktor klinického průběhu onemocnění. Zjevná snaha o co nejlepší korelaci mikroskopie a endoskopie, což zároveň představuje i jeden z hlavních indikátorů validity, však popírá samotnou smysluplnost takového indexu, protože devaluje mikroskopii na metodu, která může být maximálně stejně dobrá jako endoskopie. Diskrepance mezi endoskopií a histopatologií je tak naopak žádoucí. Histopatologický index by neměl endoskopický nález potvrzovat, nýbrž zpřesňovat a představovat tak přidanou hodnotu k celkové objektivizaci tíže zánětlivého onemocnění. Jedině tak může být případný skórovací index využíván v rutinní biopické praxi a nesloužit pouze jako nástroj objektivizace dat pro potřeby studií. Další výzkum by se tak měl zaměřit spíše na přínos histopatologie jakožto prediktoru klinického průběhu onemocnění.

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.

PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

LITERATURA

1. **Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD.** Regional Ileitis: A Pathologic and Clinical Entity. *JAMA* 1932; 99(16): 1323-1329.
2. **Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al.** Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11(6): 649-670.
3. **Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al.** 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11(1): 3-25.
4. **Magro F, Langner C, Driessen A, et al.** European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7(10): 827-851.
5. **Travis SP, Higgins PD, Orchard T, et al.** Review article: defining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(2): 113-124.
6. **Daperno M, Castiglione F, de Ridder L, et al.** Results of the 2nd part Scientific Workshop of the ECCO. II: Measures and markers of prediction to achieve, detect, and monitor intestinal healing in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5(5): 484-498.
7. **Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, et al.** Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5(5): 477-483.
8. **Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al.** European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55(Suppl 1): i1-i15.
9. **Reinisch W, Van Assche G, Befrits R, et al.** Recommendations for the treatment of ulcerative colitis with infliximab: a gastroenterology expert group consensus. *J Crohns Colitis* 2012; 6(2): 248-258.
10. **Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, et al.** Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(6): 483-189.
11. **Frosli KF, Jahnsen J, Moum BA, et al.** Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133(2): 412-422.
12. **Korelitz BI.** Mucosal healing as an index of colitis activity: back to histological healing for future indices. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(9): 1628-1630.
13. **Riley SA, Mani V, Goodman MJ, et al.** Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991; 32(2): 174-178.
14. **Rosenberg L, Nanda KS, Zenlea T, et al.** Histologic markers of inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(8): 991-996.
15. **Molander P, Sipponen T, Kempainen H, et al.** Achievement of deep remission during scheduled maintenance therapy with TNF-alpha-blocking agents in IBD. *J Crohns Colitis* 2013; 7(9): 730-735.
16. **Korelitz BI, Sommers SC.** Response to drug therapy in Crohn's disease: evaluation by rectal biopsy and mucosal cell counts. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6(2): 123-127.
17. **Bryant RV, Winer S, Travis SP, Riddell RH.** Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is 'complete' remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis* 2014; 8(12): 1582-1597.
18. **Truelove SC, Richards WC.** Biopsy studies in ulcerative colitis. *Br Med J* 1956; 1(4979): 1315-1318.
19. **Matts SG.** The value of rectal biopsy in the diagnosis of ulcerative colitis. *Q J Med* 1961; 30: 393-407.
20. **Watts JM, Thompson H, Goligher JC.** Sigmoidoscopy and cytology in the detection of microscopic disease of the rectal mucosa in ulcerative colitis. *Gut* 1966; 7(3): 288-294.
21. **Powell-Tuck J, Day DW, Buckell NA, et al.** Correlations between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease

- activity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1982; 27(6): 533-537.
22. **Keren DF, Appelman HD, Dobbins III WO, et al.** Correlation of histopathologic evidence of disease activity with the presence of immunoglobulin-containing cells in the colons of patients with inflammatory bowel disease. *Hum Pathol* 1984; 15(8): 757-763.
 23. **Friedman LS, Richter JM, Kirkham SE, et al.** 5-Aminosalicylic acid enemas in refractory distal ulcerative colitis: a randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1986; 81(6): 412-418.
 24. **Gomes P, du Boulay C, Smith CL, et al.** Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut* 1986; 27(1): 92-95.
 25. **Saverymuttu SH, Camilleri M, Rees H, et al.** Indium 111-granulocyte scanning in the assessment of disease extent and disease activity in inflammatory bowel disease. A comparison with colonoscopy, histology, and fecal indium 111-granulocyte excretion. *Gastroenterology* 1986; 90(5 Pt 1): 1121-1128.
 26. **Floren CH, Benoni C, Willen R.** Histologic and colonoscopic assessment of disease extension in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22(4): 459-462.
 27. **Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, et al.** Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(8): 1188-1197.
 28. **Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW, et al.** Cyclosporine enemas for treatment-resistant, mildly to moderately active, left-sided ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(5): 640-645.
 29. **Geboes K, Riddell R, Ost A, et al.** A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 47(3): 404-409.
 30. **Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al.** Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126(2): 451-459.
 31. **Baars JE, Nuij VJ, Oldenburg B, et al.** Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(9): 1634-1640.
 32. **D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, et al.** Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998; 114(2): 262-267.
 33. **Nicholls S, Domizio P, Williams CB, et al.** Cyclosporin as initial treatment for Crohn's disease. *Arch Dis Child* 1994; 71(3): 243-247.
 34. **Breese EJ, Michie CA, Nicholls SW, et al.** The effect of treatment on lymphokine-secreting cells in the intestinal mucosa of children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(5): 547-552.
 35. **Baars JE, Nuij VJ, Oldenburg B, et al.** Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(9): 1634-1640.
 36. **Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulaignon-Rombi C, et al.** Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut* 2017; 66(1): 43-49.
 37. **Mosli MH, Feagan BG, Zou G, et al.** Development and validation of a histological index for UC. *Gut* 2017; 66(1): 50-58.
 38. **Jauregui-Amezaga A, Geerits A, Das Y, et al.** A Simplified Geboes Score for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2017; 11(3): 305-313.
 39. **Bessho R, Kanai T, Hosoe N, et al.** Correlation between endocytoscopy and conventional histopathology in microstructural features of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2011; 46(10): 1197-1202.
 40. **Lemmens B, Arijs I, Van Assche G, et al.** Correlation between the endoscopic and histologic score in assessing the activity of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(6): 1194-1201.
 41. **Fluxa D, Simian D, Flores L, et al.** Clinical, endoscopic and histological correlation and measures of association in ulcerative colitis. *J Dig Dis* 2017; 18(11): 634-641.
 42. **Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM.** Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317(26): 1625-1629.
 43. **Wright R, Truelove SR.** Serial rectal biopsy in ulcerative colitis during the course of a controlled therapeutic trial of various diets. *Am J Dig Dis* 1966; 11(11): 847-857.
 44. **Azad S, Sood N, Sood A.** Biological and histological parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis: a prospective study. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17(3): 194-198.
 45. **Zenlea T, Yee EU, Rosenberg L, et al.** Histology Grade Is Independently Associated With Relapse Risk in Patients With Ulcerative Colitis in Clinical Remission: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(5): 685-690.
 46. **Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, et al.** Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120(1): 13-20.
 47. **Hefti MM, Chessin DB, Harpaz NH, et al.** Severity of inflammation as a predictor of colectomy in patients with chronic ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(2): 193-197.
 48. **Burger DC, Thomas SJ, Walsh AJ, et al.** Depth of remission may not predict outcome of UC over 2 years. *J Crohns Colitis* 2011; 5(5): S4-5.
 49. **Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, et al.** Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(11): 1684-1692.
 50. **Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al.** Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007; 133(4): 1099-1105.
 51. **Irani NR, Wang LM, Collins GS.** Correlation between Endoscopic and Histological Activity in Ulcerative Colitis using Validated Indices. *J Crohns Colitis* 2018; *in press*.
 52. **Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al.** Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology* 2013; 145(5): 987-995.
 53. **D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezand R, et al.** Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116(5): 1029-1034.
 54. **Geboes K, Rutgeerts P, Opendakker G, et al.** Endoscopic and histologic evidence of persistent mucosal healing and correlation with clinical improvement following sustained infliximab treatment for Crohn's disease. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(11): 1741-1754.
 55. **Noble A, Turner D.** Clinical indices for pediatric inflammatory bowel disease research. In: **Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN,** eds. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease* (1st ed). New York, NY: Springer; 2008: 507-530.
 56. **Ashton JJ, Coelho T, Ennis S, Vadgama B, Batra A, Afzal NA, Beattie RM.** Endoscopic Versus Histological Disease Extent at Presentation of Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(2): 246-251.
 57. **Fernandes MA, Verstraete SG, Garnett EA, Heyman MB.** Addition of Histology to the Paris Classification of Pediatric Crohn Disease Alters Classification of Disease Location. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(2): 242-245.
 58. **Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al.** Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(6): 1314-1321.
 59. **Fabián O, Hradský O, Potužníková K, et al.** Low predictive value of histopathological scoring system for complications development in children with Crohn's disease. *Pathol Res Pract* 2017; 213(4): 353-358.
 60. **Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al.** Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(4): 505-512.
 61. **Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al.** Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12(4): 439-447.
 62. **Mosli MH, Parker CE, Nelson SA, et al.** Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: CD011256.
 63. **Novak G, Parker CE, Pai RK, et al.** Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD012351.
 64. **D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al.** A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132(2): 763-786.
 65. **D'Haens GR, Fedorak R, Lemann M, et al.** Endpoints for clinical trials evaluating disease modification and structural damage in adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(10): 1599-1604.
 66. **Peyrin-Biroulet L, Bressenot A, Kampman W.** Histologic remission: the ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(6): 929-934.
 67. **Villanacci V, Antonelli E, Geboes K, et al.** Histological healing in inflammatory bowel disease: a still unfulfilled promise. *World J Gastroenterol* 2013; 19(7): 968-978.
 68. **Levine A, Koletzko S, Turner D, et al.** ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58(6): 795-806.
 69. **Gralnek IM, Defranchis R, Seidman E,**

- Leighton JA, Legnani P, Lewis BS.** Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(2): 146-154.
70. **Gal E, Geller A, Fraser G, Levi Z, Niv Y.** Assessment and validation of the new capsule endoscopy Crohn's disease activity index (CECDAI). *Dig Dis Sci* 2008; 53(7): 1933-1937.
71. **Ferrante M, de Hertogh G, Hlavaty T, et al.** The value of myenteric plexitis to predict early postoperative Crohn's disease recurrence. *Gastroenterology* 2006; 130(6): 1595-1606.
72. **Pariente B, Mary JY, Danese S, et al.** Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2015; 148(1): 52-63.
73. **Fabián O, Hradský O, Dršková T, Mikuš F, Zámečník J, Bronský J.** Immunohistochemical Assessment of CD30+ Lymphocytes in the Intestinal Mucosa Facilitates Diagnosis of Pediatric Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* 2018; 63(7): 1811-1818.
74. **Cuffari C.** Diagnostic considerations in pediatric inflammatory bowel disease management. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 11: 775-783.
75. **Winter DA, Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, et al.** Pediatric IBD-unclassified Is Less Common than Previously Reported; Results of an 8-Year Audit of the EUOKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(9): 2145-2153.
76. **Martin-de-Carpi J, Rodriguez A, Ramos E, et al.** The complete picture of changing pediatric inflammatory bowel disease incidence in Spain in 25 years (1985-2009): the EXPERIENCE registry. *J Crohn Colitis* 2014; 8(8): 763-769.



MONITOR

aneb nemělo by vám uniknout, že ...

■ DERMATOPATOLOGIE

... PRAME je nový užitečný znak melanocytárních lézí

Najít jednoduchý a jednoznačný test, který odliší benigní melanocytární tumor od maligního je cílem i smem mnoha patologů. PRAME (**PR**eferentially expressed **Antigen** in **ME**lanoma) je s nádory asociovaný antigen, patřící do skupiny cancer testis antigens. Je o něm z dřívějších prací známo, že je exprimovaný v melanomech; tato molekula navíc představuje slibný cíl pro protinádorovou imunoterapii. Skupina newyorských vědců se pokusila studovat expresi tohoto antigenu v různých melanocytárních nádorech a v případech solárního lentiga s melanocytární hyperplazií, s cílem tento sen mnoha generací histopatologů konečně uvést v život.

V letošním listopadovém čísle AJSP prezentovali tito autoři soubor 100 případů metastatických kožních melanomů, 155 primárních kožních melanomů, 140 případů benigních kožních névů a 20 případů solárního lentiga a studovali zde expresi PRAME imunohistochemicky. Expresie PRAME byla zastižena v 92 % metastatických a 83,2 % primárních maligních kožních melanomů; vztaženo k histologickému typu nádoru vykazoval

valo pozitivitu 94,4 % akrálních melanomů, 92,5 % SSM, 90% nodulárních melanomů a 88,6 % lentigo-maligna melanomů. Jedinou významnou výjimkou byla skupina desmoplastických melanomů, kde byla exprese zachycena pouze ve 35 % případů. Naproti tomu 86,4 % névů bylo zcela negativních; v pozitivních případech byla silná exprese PRAME zastižena pouze v jediném případě Spitzové névu od dítěte. V případech solárního lentiga byly oj. PRAME pozitivní melanocyty zachyceny pouze v 15 % případů.

Z předložených výsledků vyplývá, že většina maligních melanomů (s výjimkou melanomů desmoplastických) je silně pozitivní v průkazu PRAME, zatím co většina névů a případů solárních změn je zcela negativní/slabě fokálně pozitivní. Vzhledem k tomu, že PRAME obvykle neznázorňuje kožní melanocyty, může detekce tohoto antigenu představovat užitečný nástroj k posouzení radikality resekcce těchto nádorů. Výsledky jsou tedy slibné, zde se jedná konečně o zázračné barvení odlišující benigní a maligní melanocytární léze ukáže až čas.

Zdroj:

Lezcano C. et al. PRAME expression in melanocytic tumors. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 1456-1465.

- T. Jirásek -