

Dr. Nagy Attila

Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, Általános Sebészet
Veszprém

IBD aktualitások a sebész szemszögéből

Ileal Pouch anal anastomosis and liver transplantation for ulcerative colitis complicated by sclerosing cholangitis.

Mathis K.L., Dozois L. J., Larson D.W., Cima R.R., Samiento J.M., Wolf B.G., Heinbach J.K., Pemberton J.H. Br J. Surg. 2008.95. 882-886.

A colitis ulcerosában szenvedő betegek 11%-ának van konkmittáló primaer sclerotizáló cholangitise (PSC), melynek etiológiája ismeretlen, jellemzője a gyulladás és a progresszivitás az intra és/vagy extrahepatikus epeutak területén. Az összes PSC-s beteg 75%-a egyúttal colitis ulcerosás is. A PSC jelen tudásunk szerint nem gyógyítható, súlyos életet veszélyeztető helyzetben az egyetlen lehetőség az ortotopikus máj transzplantáció (OLT).

Mivel viszonylag kevés eset kíván totális colectomiát és metachron máj átültetést, kevés adat áll rendelkezésre a két műtéten átesett betegek műtéteinek rövid és hosszú távú eredményeiről.

A Mayo Klinikán 1980 és 2006 között 32 betegen végeztek colitis ulcerosa miatt totális colectomiát és primer sclerotizáló cholangitis miatt ortotopikus máj transzplantációt.

A betegek átlagos életkora a májtranszplantáció idején 42 (22-63) év volt. A totális colectomia idején 45 (13-62) év. A férfi nő arány 18/14. A két műtét között eltelt átlagos időtartam 7,6 évnek bizonyult, de volt olyan eset is amikor csak 7 hónap telt el e két beavatkozás között. A két műtét közötti leghosszabb intervallum több mint 24 év volt.

A máj transzplantáció 13 esetben előzte meg a teljes vastagbél eltávolítást. 19 betegen a vastagbél kiirtás volt az első műtét.

A májátültetés indikációját 28 esetben végstádiumú máj elégtelenség, 3-ban cholangiocarcinoma, egy alkalommal hepatocelluláris rák kialakulása képezte.

A totális colectomiát 15 esetben alacsony fokú, 3-ban súlyos fokú dysplasia, 3 betegen a colitis ulcerosában kialakult adenocarcinoma miatt végezték el. 11 beteg minden konzervatív próbálkozásra reftakter volt, s ez képezte a műtéti indikációt.

A májműtétet követően minden beteg immun szupresszióban részesült.

Eredmények: A PSC-s illetve más extraintestinális manifesztációban szenvedő colitis ulcerosa miatt totálc colectomizált betegeken az irodalom az átlagnál magasabb pouchitis rátát ír le. Ebben a csoportban a betegek 26%-ának lett pouchitise, de súlyos fokú illetve krónikus csak az esetek felének. Egyetlen betegnek kellett definitív ileostomát készíteni.

A 30 napon belüli komplikációs ráta az IPAA után annak ellenére, hogy az OLT-on átesett betegek mindegyike immunszupresszióban lett totálc colectomizálva nem volt magasabb, mint a normál körülmények közt végzett műtétek során. Egyetlen súlyos sebfertőzést észleltek.

Annak ellenére, hogy az IPAA készítése idején a betegek jelentős része a máj állapota miatt asciteses volt és ezt az irodalom szerint 47%-os halálozás kíséri, illetve máj cirrhosisuk súlyos fokú volt, egyetlen postoperatív haláleset sem következett be.

Annak ellenére, hogy a máj átültetés során a biliodigestiv anastomosis megrövidítette a funkcionáló vékonybél hosszát, a kontinenciazavar és a nappali (6,2 átlagosan) és az éjszakai (2 átlagosan) székürítések száma nem volt magasabb az irodalomban megadott átlagnál.

A PSC miatt beültetett májakban az irodalom szerint a 9-18%-ban újul ki a cholangitis. Ebben a betegcsoportban 8/32 volt az arány, Négy betegnél retranszplantációt kellett végezni.

AZ OLT után kialakuló krónikus vesekárosodástól még a PSC recidívájánál is jobban lehetett tartani (az irodalom 18% előfordulást ad meg e műtét utáni első 60 hónapba), de ebben a folyadék egyensúly

szempontjából fokozottan veszélyeztetett csoportban nem haladta meg a veseelégtelenség előfordulása a rutin műtétek után észlelt arányt.

Egy 11 tanulmány elemzése alapján közölt meta analízis a PSC-vel kísért colitis ulcerosa esetén négyzeresnek találta a colorectalis carcinoma kialakulását a PSC nélkül zajló esetekhez képest. Várható volt, hogy az OLT utáni immunszuppresszió fokozni fogja a rák kialakulásának veszélyét az évekkel előbb máj transzplantáltakon. A 13 először májtranszplantált betegen 10 dysplasiát észleltek, a 19 először totál colectomizált betegen ez az arány 8/19 volt.

A pouch-ban azonban 2 esetben carcinoma alakult ki (a double stapler technikával operált betegek, ahol technikai okok miatt elkerülhetetlen egy kis területen a vastagbél nyálkahártya visszamaradása). Ezek a tények a betegek fokozott ellenőrzésének szükségességére hívják fel a figyelmet.

Referáló megjegyzése: A cc. kialakulás megelőzése céljából előnyben kell részesíteni a teljes nyálkahártya kiírtást transzanálisan és az ileoanalízis kézi anastomosis készítést!

Szerzők eredményeik alapján azt ajánlják, hogy a PSC előrehaladott állapotában, ha diszpláziát mutat ki a biopszia, először el kell végezni a totális colectomát, majd a beteget a sürgősségi várólistára kell helyezni, hogy minél előbb megtörténhessen a máj átültetés. Az IPAA végzését részesítik előnyben a Brooke típusú ileostomával szemben a várható komplikációk miatt. (stoma körüli vérzés a portális hypertensio miatt ill. ascites csorgás).

The future of the surgical management of inflammatory bowel disease.

Koltun W.A. Dis . colon rectum 2008.51. 813-817.

A colitis ulcerosa (UC) és Crohn betegség (CD) ismeretlen eredetű, de nagy valószínűséggel immunológiai folyamatokon alapuló betegség. Mivel gyógyítását egyelőre nem sikerült konzervatív módszerekkel megoldani, a betegek kezelésében nagy szerepe van a sebésznek. A totális colectomia colitis ulcerosa esetén a célszerv teljes eltávolításával alapvetően megoldja a vastagbél gyulladását, és komoly esélyt ad arra, hogy a beteg elfogadható élet minőséggel hosszú éveket éljen. (Referáló megjegyzése: nem tudja azonban érdemlegesen befolyásolni az extraintesztinális kísérő jelenségeket, melyek némelyike egymagában is a beteg halálához vezethet. Tisztázatlan továbbá a pouchitisek előfordulásában és súlyosságában észlelt sokszínűség és természetesen nincs biztosan hatékony kezelés módszerük sem. Ezért előfordulhat, hogy a helyzet csak újabb csonkító beavatkozással, a pouch eltávolításával oldható meg) A Chron betegség esetében a sebészet csak a szövődmények: striktura, fistulózis, tályogképződés elhárítására alkalmas, a műtét után gyakori a recidiva illetve a betegség feltartóztathatatlan progressziója. (Referáló megjegyzése: Valamint azt sem tudjuk megmondani mi az oka a korai recidiváknak, a betegség colonra korlátozódásának, miért dominál egyik esetben a fistula képzés, másokban a szűkületek kialakulása stb).

A kutatás a genetika és az immunológia területén keresi a megoldást, és az utóbbi években sikerült néhány biztató eredményt produkálni, klinikailag is alkalmazható gyógyszereket kidolgozni. A közlemény nem a sokszor még konfúzus részeredményeket szeretné taglalni, hanem arra koncentrálni, hogy ezek ma illetve a jövőben hogyan befolyásolhatják a sebészi taktikát a betegség gyógyításában. Abszolút a lényegre koncentrálni az IBD kutatás paradigmája az alábbiakban foglalható össze: A kutatás először a gyulladásos kaskád egyes komponenseire koncentrált, foglalkozott a T sejtek regulációs zavaraiival valamint a bélfalat infiltráló leukocyták és a cytokin expresszió állt a kutatás fókuszában.

Ennek klinikailag is megfogható eredménye lett a tumor nekrosis faktor (TNF) antagonisták gyógyszerként történő alkalmazása, mely a Crohn betegek 60%-ában legalábbis rövidtávú jelentős remissziót tud kiváltani. A közeljövőben az anti-leukocytá adhéziót okozó molekulák és antitestek melyek az aktivált T sejtek neutralizálására irányulnak kerülhetnek a klinikai gyakorlatba.

Az utóbbi 5-10 évben azonban az érdeklődés a genetika irányába fordult. Ennek oka, hogy felismerték a betegség családon belüli halmozódását – kb 20% az IBD-s beteg vérrokonain a betegség előfordulási valószínűsége – és az egy petéjű ikrek 50%-os megbetegedési incidenciáját. A helyzet azonban nem

egyszerű, mert a nem egypetéjű ikreken is van 20% betegség előfordulás esély, illetve nem magyarázható ha tisztán genetikaiak az okok, hogy az egy petéjűek 50%-a miért nem betegszik meg.

Mutációt figyeltek meg például a 16-os kromoszómán a NOD2/CARD15 génben CD-ben szenvedő betegeken, de csak az esetek 20%-ában. Mégis feltételezik, hogy a CD-ben és az UC bizonyos esteiben is szerepe van ennek a genetikei eltérésnek. A további kutatás alatt álló gén eltérések felsorolását, mivel klinikai jelentőségük egyelőre bizonytalan, mellőzzük.

Megfigyelések szerint az enterális flóra bizonyos fehérjék termelésével megváltoztathatja az immunválasz menetét és fals vagy torz reakciót indíthat el. A "hygiénia hipotesis" szerint ha nem találkozunk a bélflora idejekorán széles baktérium spektrummal, később ezen kórokozók megjelenésére megváltozott immunválaszt ad és ez tartaná fent a krónikus, illetve időnként fellángoló bélflora gyulladását.

Az UC bizonyos idő után dysplasiát sőt rákot okozhat. Itt találkozunk az IBD és a rák genetika számos megoldatlan kérdése egymással. Figyelemre méltó, hogy az új biológiai kezelés (TNF), növeli a lymphomák előfordulását illetve, az így kezelt betegeken a rák kialakulás időbeni előretolódását figyelték meg.

A kutatás paradigmája a kérdést koncentráltan egyszerűsítve az, hogy az IBD kialakulásában bizonyos predisponáló genetikai tényezők és környezeti hatások kombinációja játszhatja az alapvető szerepet. Ezek a történések gyulladásos folyamatot indítanak el a bélfalban, mely "önfentartó" abban az értelemben, hogy a kiváltó noxa elmúlása után is tovább folyik a kóros gyulladásos válasz. A bélfalban zajló gyulladás hegesedéshez, szűkületek kialakulásához, fisztulaképződéshez vezet és a krónikus folyamat a nyálkahártya súlyosbodó dysplasiáját eredményezi, ami végkifejletként rák kialakulásába torkolhat.

Az intenzív genetikai kutatás eredményeképpen az a feltételezés alakult ki, hogy a colitis ulcerosa és Crohn betegség legalább három-három alcsoportra osztható és a hetedik az indetereminált colitis, a két betegség jellegzetességeiben kevert, egymásba idővel átmeneteket produkáló betegcsoport. A különböző fenotípusok a különböző genetikai tényezők és környezeti hatások által definiáltak. A gének major, minor és modifikáló hatású csoportba oszthatók. A major típusú gének szinte egymagukban meghatározzák a betegség keletkezését, a minor típusúak csak részt vesznek a fenotípus kialakulásában pl az extraintesztinális manifesztációk megjelenésében, mint a PSC. A modifikáló gének első sorban a betegség súlyosságában, continua lefolyásában játszanak szerepet, vagy meghatározzák pl. a steroid kezelésre adott választ.

Hogyan befolyásolják az új kutatási eredmények a sebészetet és a sebészet a konzervatív kezelést?

Az IBD kezelésének komplexitása miatt eleve szoros a kapcsolat a gastroenterológus belgyógyász és a sebész között. Egymás tevékenysége már a mai helyzetben is hat a másik félre. Negatív példa az infliximab kezelés és rezekciós műtét ellenére hamar recidiváló Crohn betegség, mely valamilyen szinten mindkét partner felelősége és további együttműködésre sarkaló eleme. Pozitív példa a pouch analis anastomosis által biztosított analis kontinencia az UC betegeken. Ez a lehetőség döntően befolyásolja a gastroenterológus belgyógyászt a műtéti indikáció időbeni felállítására irányában. Referáló megjegyzése: A betegek haszna, hogy egyre kevesebb eset kerül műtetre a sokkal nagyobb letalitással fenyegető elkésett, inaktív állapotban.

A jövőben a két szakma együttműködésének kulcsa a betegek pontosabb típus meghatározása, a különböző kezelésekre adott várható válaszában ismerete lesz. Ennek alapján pontosabban kontemplálható a műtéti beavatkozás időpontja, egyénre szabott kezelési algoritmusok alakíthatók ki, és jobban prognosztizálható a betegség várható lefolyása. Ez meghatározza az ellenőrzések gyakoriságát, de pl CD-ben a sebészi rezekciók kiterjedését is a várhatóan többször recidiváló fenotípusú betegen. A stenotizáló típusban bátrabban vállalhatóvá teszi a szűkület "tágító" sebészi eljárás nagyobb rezekció nélküli alkalmazását. Az NOD 2/CARD 15 gén mutációs betegek teszik ki a CD esetek 30%-át. Jellemző rájuk az ileocecalis tájon való megjelenés, és a stenotizáló karakter, recidiva reálitíve ritkábban alakul ki. Számukra felesleges a súlyos mellékhatású intenzív profilaktikus gyógyszerelés.

Az indeterminate colitisben viszont a totális colectomia és pouch anallis anastomosis(IPAA) után gyakori a betegek CD-re jellemző átfordulása a perianális fisztulózis kialakulásával, kismencedei tályogokkal. Ezekben az esetekben megfontolandó az IPAA elvégzése. Inkább a gyógyszeres kezelés mellett kell maradni, s ha lehet akár el is hagyni a radikális műtétet. Referáló megjegyzése: Ha viszont mindenképp ki kell venni a colont, inkább az ileostoma jön szóba, emellett intenzív profilaktikus gyógyszeres kezeléssel kell megkísérelni a fistuák és tályogok kialakulásának megelőzése céljából. A “jobb” genotípusú CD colitisekben ezzel szemben bátrabban indikálható a totális colectomia, sőt jelelőtté válhat laparoscopos műtét elvégzésére is. A noninvazív műtéti eljárásokra alkalmas IBD-s betegek kiválasztásához jelenleg még csak gyűlnek az adatok.

A NOD 2/CARD 15 gen mutációval rendelkező CD colitisek IPAA műtétét gyakrabban kíséri pouchitis, amit szintén figyelembe kell venni a műtéti típus meghatározásánál.

A szakma igazán arra vár, hogy olyan gyulladás lefolyást előrejelző markereket sikerül a maiakkal szemben találni, melyek elkülöníthetővé tennék a “kiégő” trendet mutató, és a krónikus aktív gyulladást produkáló betegeket. A cél az lenne, hogy minimalizáljuk a csonkítást a műtétek során, csökkentsük az invazivitást, a stresszt és minél magasabb életminőséget biztosítsunk az IBD-s betegeknek.