

DIAGNOSEN IBD MÅSTE GRUNDAS PÅ BRED BAS

I dagsläget finns inget test som ensamt kan ge besked om huruvida patienten har en inflammatorisk tarmsjukdom eller inte. Diagnosen måste därför ställas på en bred bas av anamnes och undersökningsfynd.



OLOF GRIP, med dr, överläkare, gastrosektionen, akutcentrum, Universitetssjukhuset MAS, Malmö olof.grip@med.lu.se
JONAS HALFVARSON, med dr, sektionsansvarig överläkare, sektionen för gastroenterologi, medicinska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

MARIE CARLSON, docent, specialistläkare, gastrosektionen, specialmedicin, OTM-divisjonen, Akademiska sjukhuset, Uppsala
BERIT STERNBY, docent, överläkare, vo gastroenterologi och nutrition, Universitetssjukhuset i Lund

Inflammatorisk tarmsjukdom kan inte fastställas med enbart ett blodprov eller en undersökning. Diagnosen bygger i stället på en sammanvägning av sjukhistoria, morfologiska undersökningsmetoder och vävnadsundersökningar, där andra förklaringar utesluts. Tidsaspekten är också viktig, dvs det kan vara vanskligt att ställa diagnosen vid första insjuknandet. Det finns nämligen flera orsaker till inflammatoriska tillstånd i tunn- och tjocktarmen, där bilden kan påminna om Crohns sjukdom och ulcerös kolit när det gäller kliniskt förlopp, symtom, laboratorieprov, endoskopiska och histologiska förändringar. Diagnosen blir säkrare om sjukdomen visar ett återkommande likartat mönster, s k skov.

I denna artikel kommer vi att diskutera undersökningar vid diagnostik och handläggning av ulcerös kolit och Crohns sjukdom.

Avbildande undersökningar

Endoskopiska undersökningar är det säkraste sättet att detektera sjukdomen, och fördelen med dessa undersökningar är att vävnadsprov kan tas från tarmen för histologisk bedömning. Rektoskopi alternativt sigmoideoskopi är ofta den initiala undersökningen, men i de allra flesta fall behöver denna kompletteras med en koloskopi, vilken helst bör innefatta intubation av terminala ileum.

Den endoskopiska bilden kan hjälpa till att särskilja mellan Crohns sjukdom och ulcerös kolit. Vid ulcerös kolit är den typiska bilden en cirkumferent, kontinuerlig inflammation som breder ut sig proximalt från rektum. Beroende på utbredningen benämns koliten som proktit, vänstersidig kolit, extensiv

»Intensiv forskning bedrivs därför för att finna enkla biomarkörer i blodet och/eller avföringen ...«

kolit eller totalkolit. Vid diagnos av ulcerös kolit är sjukdomen begränsad till rektum i ca 30 procent av fallen, ca 40 procent av patienterna har vänstersidig kolit, medan ca 30 procent har extensiv kolit/totalkolit [1].

Till skillnad från ulcerös kolit kan inflammationen vid Crohns sjukdom afficera hela mag-tarmkanalen och uppträder oftast fläckvis med mellanliggande icke-inflammerad slemhinna. Den typiska inflammationen består av små, »af-tösa« ulcerationer eller longitudinella, polygonala (snail-track) ulcerationer. Vid Crohns sjukdom är inflammationen begränsad till kolon hos ca 35 procent av patienterna, ca 25 procent har samtidig aktivitet i terminala ileum och kolon, medan hos ca 30 procent är inflammationen begränsad till enbart terminala ileum [1].

Övre endoskopiundersökningar rekommenderas inte som screening vid Crohns sjukdom, men vid symtom talande för engagemang av övre mag-tarmkanalen är gastroskopi och eventuellt enteroskopi befogat. Dubbelballongenteroskopi är en relativt ny teknik, som gör det möjligt att undersöka en större del av tunntarmen genom att enteroskopet kan fixeras vid tarmväggen. En ballong på enteroskopets spets blåses upp efter intubation och fäster först spetsen, varefter ett flexibelt rör i skopet kan föras ytterligare framåt och låsas med en annan ballong. Genom att växelsvis blåsa upp ballongerna och mata fram det flexibla röret kan tunntarmen träs upp på enteroskopet [2].

Det är svårt att endoskopiskt undersöka hela tunntarmen, varför andra metoder såsom leukocytskintigrafi och tunntarmsröntgen med dubbelkontrastteknik har använts. Vid den senare metoden tillförs tarmen kontrast antingen peroralt (enterografi) eller via en nasoduodenal sond (enteroklysma).

Under senare år har dock nya icke-invasiva metoder med ökad sensitivitet utvecklats. Magnetisk resonanstomografi (MRT) ger en bättre bild av tunntarmen och eventuella fistel-system. På grund av skillnad i vatteninnehåll i olika vävnader kan MRT differentiera aktiv inflammation från fibros och därmed skilja mellan inflammatoriska och fibrostenotiska lesioner [3]. Eftersom MRT saknar joniserande strålning, är metoden säker att använda vid graviditet och hos personer i reproduktiv ålder (Figur 1 och 2).

Ett alternativ till MRT för kartläggning av tunntarmen vid inflammatorisk tarmsjukdom är datortomografi (DT). En fördel med DT-enteroklysma är den kortare undersökningstiden och att tillgängligheten ofta är högre, även om geografis-

SAMMANFATTAT

Diagnostik av inflammatorisk tarmsjukdom baseras på en sammanvägning av flera skilda parametrar.

Koloskopi rekommenderas i den initiala utredningen.

MR- alternativt DT-entero-klysma är förstahandsunder-

sökning vid kartläggning av tunntarmen och eventuella fistlar.

Kombinationen av kalprotektin i feces och C-reaktivt protein i plasma är kliniskt användbar för indirekt bedömning av tarminflammation.



Figur 1. MR-enteroklysma på 46-årig man med mångårig Crohns sjukdom. Inkom med kliniska tecken på aktiv sjukdom med buksmärta. Inflammatoriska parametrar var förhöjda. Centralt i buken ses en S-formad, kraftigt lumenstenoserad ileumslynga. A) Väggförtjockning i distal ileumslynga. B) Väggförtjockning i mellersta ileum. Små pilar pekar på ökad kärltäthet. Lång vit pil visar på fiste i mesenteriet.

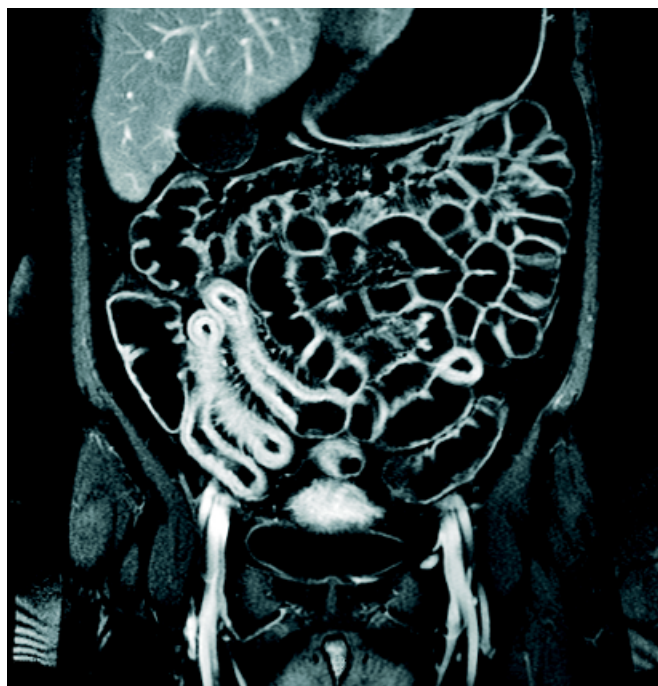
Foto: Thomas Fork/Universitetssjukhuset MAS, Malmö

ka skillnader föreligger. En fördel med såväl MR-enteroklysma som DT-enteroklysma är att man förutom tarmväggen också ser komplikationer till sjukdomen. Utöver stenoser och fistlar ses även fibrolipomatös proliferation av mesenteriet som följd av den kroniska inflammationen, lymfadenopati och sekundär peristaltikstörning beroende på aktiv inflammation alternativt kronisk fibros samt MR- och DT-diagnoser av övriga bukorgan, t ex leversteatos, kronisk pankreatit, skleroserande kolangit, gallsten och njursten.

Beroende på lokala förutsättningar rekommenderas därför MR- eller DT-enteroklysma numera som förstahandsundersökningar för kartläggning av tunntarmen [4, 5].

Internationellt sett används ultraljud som ett viktigt diagnostiskt instrument vid inflammatorisk tarmsjukdom. Välutbildade undersökare kan med hög precision visualisera inflammation i såväl tunntarm som kolon. Inflammationen diagnostiseras genom att mäta tjockleken på tarmväggen samt blodflödet via dopplertechnik [6]. Rektalt endoskopiskt ultraljud är också ett alternativ till MRT vid kartläggning av enkla och komplexa perianala fistelsystem. Metoden har dock en begränsning i att den är ytterst beroende av undersökarens skicklighet.

Kapselenteroskopi är en metod där individen sväljer en kapsel innehållande en kamera som skickar bilder kontinuerligt till en bärbar mottagare för senare analys [7]. Metoden är den känsligaste för att detektera lesioner i tunntarmen. Men den höga känsligheten tillsammans med begränsad kunskap kring förekomsten av tunntarmslesioner hos friska individer gör att resultaten ibland är svårvärderade. Specificiteten har därför i jämförande studier visat sig vara låg vid inflammato-



Figur 2. MR-enteroklysma på 24-årig kvinna med Crohns sjukdom där man ser väggförtjockning av ileum. T1-sekvens efter kontrastinjektion visar uppladdning i slemhinnan tydande på inflammatorisk aktivitet.

Foto: Thomas Fork/Universitetssjukhuset MAS, Malmö

risk tarmsjukdom [8]. Nyligen har även en kolonkapsel introducerats på marknaden; kapseln är nu under utprövning. Begränsande faktorer för kapselendoskopi är att metoden saknar möjlighet till biopsitagning, risken att kapseln kan fastna i ett stenoserat tarmavsnitt och den relativt höga kostnaden.

I jämförelse med koloskopi saknar DT-kolon (virtuell koloskopi) möjligheten till fingeranskning av tarmslemhinnan samt biopsitagning för histologisk validering, vilket begränsar värdet av DT-kolon som undersökningsmetod vid inflammatorisk tarmsjukdom.

Kombinationen av PET/DT är prövad i mindre serier vid inflammatorisk tarmsjukdom och har visat lovande resultat, men dess kliniska plats är ännu osäker [9].

Undersökningarna kompletterar varandra, och ofta genomgår patienterna flera av dessa avbildande undersökningar för att kartlägga så stor del av mag-tarmkanalen som möjligt.

Laboratorie- och vävnadsundersökningar

Det finns inget blodprov som är specifikt för inflammatorisk tarmsjukdom. Vid mer uttalad inflammation kan man i blodet se en stegring av akutfasproteinerna och en sänkning av albuminvärdet. Ofta är det lättare att hitta ett inflammatoriskt svar vid Crohns sjukdom, medan provfynden vid ulcerös kolit i flera fall är normala. Känsligt C-reaktivt protein (hs-CRP) är den akutfasreaktant i klinisk praxis som är mest sensitiv. Denna reaktant har även visat sig korrelera med graden av tarminflammation endoskopiskt [10].

Det finns ett flertal olika genetiska polymorfismer associerade med inflammatorisk tarmsjukdom, men penetransen av varje enskild polymorfism är låg, varför DNA-analyser ännu inte är till hjälp i den kliniska diagnostiken.

Serologiska test av antikroppar mot exempelvis jäststrukturer (ASCA) och cellstrukturer i vita blodkroppar (ANCA)

»Avföringsprov ska alltid ingå i utredningen av patienter med inflammatorisk tarmsjukdom.«

har i forskningssammanhang visat sig användbara för att bli försöka differentiera mellan ulcerös kolit och Crohns sjukdom men har visat begränsat värde i den kliniska utredningen [11].

Avföringsprov ska alltid ingå i utredningen av patienter med inflammatorisk tarmsjukdom. Det viktigaste är att utesluta en infektiös, i synnerhet bakteriell, gastroenterit, varför en allmän fecesodling och odling för *Clostridium difficile* bör tas. Vid blodig avföring kan även odling för enterohemorragisk *Escherichia coli* (EHEC) vara befogad. I åtanke bör även finnas diagnostik för parasiter och amöbor i avföringen.

Ett prov som på senare år har fått stort genomslag i kliniken är analys av kalprotektin i avföringen. Detta är ett cytoplasmprotein som frisätts av aktiverade neutrofila granulocyter och/eller monocyter-makrofager vid celldöd. Proteinet har troligen regulatorisk betydelse för inflammationen och har både antimikrobiella och antiproliferativa egenskaper [12, 13]. Kalprotektin kan mätas i avföringen tack vare sin resistens mot metabol degradering av tarmbakterierna och är stabilt i upp till en vecka vid rumstemperatur. Normalvärdet för kalprotektin i feces är <50 mg/kg kroppsvikt, men vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom ses ofta en mycket kraftig ökning av mängden kalprotektin i avföringen (ibland upp till flera tusen mg/kg).

Kalprotektin i feces har visat sig korrelera med den endoskopiskt skattade sjukdomsaktiviteten vid inflammatorisk tarmsjukdom [14, 15]. Provet är dock inte specifikt, och även vid andra inflammatoriska sjukdomar i tarmen, som bakteriell gastroenterit, divertikelsjukdom, koloncancer eller aktiv

celiaki, ses varierande grad av kalprotektinökning. Provet kan även användas som ett screeningtest inför avbildande undersökningar. Ett normalt värde kan, i kombination med den kliniska bilden, styrka differentialdiagnosen irriterade tarmens syndrom (IBS). På så sätt kan provet minska behovet av avbildande undersökningar [16].

Exempel på andra fekala markörer är laktoferrin, som också är ett mått på neutrofila granulocyters aktivering, och ECP (eosinophil cationic protein) och EPX (eosinophil protein X), som speglar en specifik eosinofil aktivering [15, 17].

Biopsier som tas i samband med endoskopiska undersökningar från mag-tarmkanalen kan styrka diagnosen men är inte konklusiva för inflammatorisk tarmsjukdom [18]. Histopatologin är personberoende, och det finns problem med inter- och intraobservatörsvariation. En aktiv dialog mellan patolog och gastroenterolog/kirurg är av vikt för att skärpa diagnostiken. Ett multigentest som nyligen har introducerats till kliniken analyserar uttrycket av sju utvalda markörgener i tarmbiopsier [19]. Dess värde är ännu oklart, men en förhoppning är att testet kan tillföra en säkrare histologisk diagnos framöver.

Biomarkörer för att säkra diagnos och utvärdera behandling

Vi har under de senaste åren fått en rad nya och förbättrade verktyg för att lättare kunna ställa diagnosen inflammatorisk tarmsjukdom och beskriva dess utbredning. Trots utvecklingen inom området finns det ännu inget enkelt avgörande test, utan diagnosen baseras fortfarande på ett flertal olika modaliteter som kan vara relativt besvärliga och kostsamma.

Intensiv forskning bedrivs därför för att finna enkla biomarkörer i blodet och/eller avföringen som kan användas för att kunna fastställa diagnos och utvärdera behandlingseffekt.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):481-9.
- Kita H, Yamamoto H. New indications of double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2007;66(3 Suppl):S57-9.
- Sinha R, Murphy P, Hawker P, Sanders S, Rajesh A, Verma R. Role of MRI in Crohn's disease. *Clin Radiol*. 2009;64(4):341-52.
- Horsthuis K, Bipat S, Bennis RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology*. 2008;247(1):64-79.
- Schreyer AG, Seitz J, Feuerbach S, Rogler G, Herfarth H. Modern imaging using computer tomography and magnetic resonance imaging for inflammatory bowel disease (IBD) AU1. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(1):45-54.
- Fraquelli M, Colli A, Casazza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology*. 2005;236(1):95-101.
- Maunoury V, Savoye G, Bourreille A, Bouhnik Y, Jarry M, Sacher-Huvelin S, et al. Value of wireless capsule endoscopy in patients with indeterminate colitis (inflammatory bowel disease type unclassified). *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(2):152-5.
- Solem CA, Loftus EV Jr, Fletcher JG, Baron TH, Gostout CJ, Petersen BT, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(2):255-66.
- Halpenny DF, Burke JP, Lawlor GO, O'Connell M. Role of PET and combination PET/CT in the evaluation of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(6):951-8.
- Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(8):707-12.
- Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):730-4.
- Steinbakk M, Naess-Andresen CF, Lingaas E, Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte LI protein, calprotectin. *Lancet*. 1990;336(8718):763-5.
- Yui S, Mikami M, Tsurumaki K, Yamazaki M. Growth-inhibitory and apoptosis-inducing activities of calprotectin derived from inflammatory exudate cells on normal fibroblasts: regulation by metal ions. *J Leukoc Biol*. 1997;61(1):50-7.
- Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(1):40-6.
- Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobs GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):162-9.
- Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(6):524-34.
- Peterson CG, Eklund E, Taha Y, Raab Y, Carlson M. A new method for the quantification of neutrophil and eosinophil cationic proteins in feces: establishment of normal levels and clinical application in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(7):1755-62.
- Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, Dixon MF, Gilmour HM, Shepherd NA, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol*. 1997;50(2):93-105.
- von Stein P, Löfberg R, Kuznetsov NV, Gielen AW, Persson JO, Sundberg R, et al. Multigene analysis can discriminate between ulcerative colitis, Crohn's disease, and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1869-81; quiz 2153-4.