MR ENTEROKLIZA U EVALUACIJI I PRAĆENJU PACIJENATA SA KRONOVOM BOLEŠĆU

Dušan Vukićević¹, Marko Svetel¹, Nataša Stanković¹, Jelena Kovač²

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

² Mentor; Klinika za digestivnu hirurgiju I hirurška, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Sažetak

Zaključak: Naša studija je pokazala visoku dijagnostičku vrednost MR enteroklize u predikciji aktivne faze Kronove bolesti.

Uvod: Kronova bolest je hronična inflamatorna bolest creva koja ima najveću učestalost u mlađoj populaciji. CT enterokliza je osnovna radiološka metoda koja se koristi u dijagnostici i praćenju pacijenata sa Kronovom bolešću, međutim sa sobom nosi značajno izlaganje pacijenta jonizujućem zračenju.

Cilj: Zbog rastućeg značaja MR enteroklize u dijagnostici Kronove bolesti, kao i malog broja dosadašnjih istraživanja, cilj ovog rada bio je da se ispita dijagnostička tačnost ove metode u evaluaciji pacijenata sa akutnom fazom Kronove bolesti.

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 25 pacijenata sa Kronovom bolešću (18 muškaraca i 7 žena, prosečne starosti 31 ± 10), a na osnovu kolonoskopskih nalaza svi pacijenti su podeljeni u dve grupe: pacijenti sa aktivnom i pacijenti sa hroničnom Kronovom bolešću. Svi MR pregledi rađeni su na aparatu jačine 1.5T (GE, Healthcare). Kroz nazojeunalni kateter je brzinom od 75ml/sec ubrizgavano 1.5-2 l rastvora polietilen glikola (PEG).

Rezultati: Površina ispod ROC krive za predikciju aktivne bolesti iznosila je 0.966 (0.918 – 1.014), dok su maksimalna senzitivnost i specifičnost bile 91% i 89%.

Ključne reči: Kronova bolest, MR enterokliza.

Abstract

Conclusion: Our study showed that MR enteroclysis has high diagnostics accuracy in prediction of the acute-phase Crohn's disease.

Introduction: Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease, with the greatest incidence in younger population. CT enteroclysis is a basic radiology method for evaluation and follow up of patients with Crohn's disease, however it comes with significant exposure to ionizing radiation.

The Aim: Because of growing importance of MR enteroclysis in diagnostics of Crohn's disease, the goal of this reaserch was to ivnestigate diagnostic accuracy of this method in evaluation of patients with acute-phase Crohn's disease.

Material and methods: The reaserch included 25 patients with Crohn's disease (18 male, 7 female, average age 31 ± 10), and based on colonoscopy findings all patients were divided into two groups: patients with acute and patients with chronic disease. All MR exams were done with 1.5T machine (GE, Healthcare). 1,5-2l of polyethylene-glycol was delivered at 75ml/sec through the nasojejunal catheter.

Results: The area under the ROC curve for prediction of active disease was 0,966 (0,918-1,014), while the maximum sensitivity and specificity were 91% and 89%.

Key words: Crohn's disease, MR enteroclysis.

Uvod

Kronova bolest je hronična inflamatorna bolest creva koja se odlikuje povremenim akutizacijama [1]. Bolest se najčešće manifestuje bolovima u abdomenu, dijarejom i gubitkom težine. Međutim bolest se može manifestovati tek sa razvojem komplikacija, kao što su striktura, apscesi i fistule [2]. Iako bilo koji segment intestinuma može biti zahvaćen, promene se najčešće nalaze u terminalnom ileumu [3].

Utvrdjivanje aktivnog stadijuma bolesti je od velikog kliničkog značaja kako bi se na vreme primenila adekvatna terapija i sprečio razvoj komplikacija bolesti. Indeks aktivnosti Kronove bolesti (CDAI) danas predstavlja zlatni standard za kliničku evaluaciju i procenu odgovora na terapiju, ali se zasniva na subjektivnim kriterijuma [3]. Pored kliničke procene, brojne dijagnostičke metode se primenjuju za otkrivanje akutne faze Kronove bolesti. Među njima poseban značaj imaju kompijuterizovana tomografija (*computed tomography – CT*) i magnetna rezonantna (*magnetic resonance – MR*) enterografija i enterokliza. Obe metode zasnivaju se na unošenju velike količine najčešće negativnog kontrastnog sredstva, čime se postiže optimalna distenzija lumen creva [4]. Dok se enterografija zasniva na peroralnoj primeni kontrastnog sredstva, enterokliza podrazumeva prethodnu fluoroskopsko plasiranje nazogastričnog katetera kroz koji se aplikuje kontrastno sredstvo. Brojne studije pokazale su da enterokliza omogućava bolju distenziju crevnih vijuga i samim tim ima veću senzitivnost u otkrivanju suptilnih promena mukoze [5]. Međutim, mana enteroklize je njena invazivnost, pa je nije moguće primeniti kod svih pacijenata. Do skoro se CT enterokliza smatrala osnovnim radiološkim pregledom kod pacijenata kod kojih se sumnja na Kronovu bolest, jer omogućava prikaz i vrlo diskretnih promena mukoze, kao i ektramuralnih promena [5]. Međutim, veliki nedostatak predstavlja izlaganje visokoj dozi jonizujućeg zračenja. Nasuprot tome pregled MR enteroklizom ne izlaže pacijenta zračenju. Osim toga, zahvaljujući velikom broju različitih sekvenci koje se primenjuju (T1-weighted, T2-weighted, sa i bez supresije masti) MR pregled omogućava bolji prikaz i razlikovanje mekotkivnih struktura [6]. Stoga, MR pregled ima visoku dijagnostičku tačnost za detekciju promena koje se javljaju u Kronovoj bolesti: zadebljanje zida creva, izgled postkontrastne opacifikacije zida, linearne i duboke ulceracije, limfadenopatija, diskretne promene u masnom tkivu mezenterijuma i brojne komplikacije bolesti. Inicijalna primena MR pregleda odnosila se samo na procenu perianalnih fistula, međutim sa razvijanjem novijih MR tehnika koje odlikuje odličan mekotkivni kontrast, MR enterokliza se sve više koristi za dijagnostiku i praćenje bolesnika sa Kro-

novom bolešću [7].

Zbog rastućeg značaja MR enteroklize u dijagnostici Kronove bolesti, kao i malog broja dosadašnjih istraživanja, cilj ovog rada bio je da se ispita dijagnostička tačnost ove metode u evaluaciji pacijenata sa akutnom fazom Kronove bolesti.

Materijal i metode

Istraživanje je obuhvatilo 25 pacijenata sa Kronovom bolešću (18 muškaraca i 7 žena, prosečne starosti 31 ± 10). Svim pacijentima je kolonoskopskim nalazom verifikovana Kronova bolest. Na osnovu kolonoskopskih nalaza svi pacijenti su podeljeni u dve grupe: pacijenti sa aktivnom i pacijenti sa hroničnom Kronovom bolešću. Vremenski interval između kolonoskopije i MR pregleda iznosio je u proseku 15 dana (između 1 i 20 dana). Kod svih pacijenata praćeni su sledeći MR parametri: prisustvo ili odsustvo površnih ulkusa sluznice; prisustvo ili odsustvo dubokih ulkusa sluznice; debljina zida creva (> 3 mm je smatrano zadebljanjem); nagomilavanje masnog tkiva u mezenterijumu („*fibrofatty proliferation*“); limfadenopatija (uvećanje limfnih čvorova > 5 mm) u mezenterijumu; postkontrastno pojačanje intenziteta signala zida creva; način postkontrastne atenuacije zida creva (homogeno ili slojevito); prisustvo stenozantnih lezija; komplikacije bolesti (apscesi, fistule).

Svi MR pregledi rađeni su na aparatu jačine 1.5T (GE, Healthcare). Svim pacijentima je najpre pod fluoroskopskom kontrolom plasiran nazojejunalni kateter. Kroz nazojejunalni kateter je brzinom od 75ml/sec ubrizgavano 1.5-2l rastvora polietilen glikola (PEG). Za smirivanje peristaltike creva svi pacijenti su nakon ulaska u aparat primali intramuskularnu injekciju buskopana. MR protokol je obuhvatao sledeće sekvence: Single-shot turbo spin echo (TSE); True fast imaging with a steady precession (FISP), T2-weighted turbo spin echo i T1-weighted FS pre i posle primene intravenskog kontrastnog sredstva helata gadolinijuma (gadopentat-dimeglumin, Magnevist, Schering).

Rezultati

Kod 18 pacijenata kolonoskopski nalaz ukazivao je na aktivnu fazu, dok je 7 pacijenata bilo u hroničnom stadijumu Kronove bolesti. Kod 11 pacijenata bio je zahvaćen samo jedan segment creva: kod 8 terminalni ileuma (**Slika 1**), kod jednog pacijenta proksimalni ileum i kod jednog pacijenta jejunum (**Slika 2**). Tri pacijenta su imala dva zahvaćena segmenta: terminalni ileum i ileum kod dva pacijenta i terminalni ileum i jejunum kod jednog pacijenta. Kod jednog pacijenta bila su zahvaćena tri

Slika 1. Kronova bolest kod 35-godišnjeg muškarca.

True FISP sekvenca koronalni presek pokazuje zadebljanje zida terminalnog ileuma (9 mm) uz suženje lumena creva.

Slika 2. Kronova bolest kod 41-godišnjeg muškarca.

HASTE sekvenca koronalni presek pokazuje zadebljanje zida jejunuma (10 mm) uz suženje lumena creva.

segmenta: terminalni ileum, ileum i cekum.

Površni ulkusi uočeni su kod 11 pacijenata u aktivnoj fazi i kod 5 pacijenata sa hroničnom fazom bolesti. Učestalost dubokih ulkusa bila je: kod 88% pacijenata sa aktivnom i kod 8% pacijenata sa hroničnom fazom bolesti. Zadebljanje zida uočeno je kod svih pacijenata sa aktivnom bolešću, a samo kod 2 pacijenta sa hroničnom Kronovom bolešću (**Slika 3**). Nagomilavanje masnog tkiva u mezenterijumu uočeno je kod ukupno pet pacijenata. 78% pacijenata u aktivnoj fazi imalo je limfadenop

opatiju u mezenterijumu, dok je ovaj nalaz uočen samo kod 14% pacijenata druge grupe. Svi uočeni limfni čvorovi imali su srednji intenzitet signala u T2-weighted sekvencama, sa izraženom postkontrastnom opacifikacijom. Postkontrastno pojačanje intenziteta signala zida creva bilo je prisutno samo kod pacijenata sa aktivnom bolešću, od kojih je 17 imalo homogenu postkontrastnu opacifikaciju zida (**Slika 4**). Samo jedan pacijent je imao slojevit izgled zida creva (**Slika 5**). Stenozantne lezije

Slika 3. Kronova bolest kod 33-godišnje žene sa Kronovom bolešću. HASTE sekvenca koronalni presek pokazuje zadebljanje zida ileuma (11 mm) uz suženje lumena creva.

Slika 4. Kronova bolest kod 28-godišnjeg muškarca sa sa Kronovom bolešću. T1-weighted FS sekvenca posle primene kontrastnog sredstva koronalni presek pokazuje zadebljanje zida i homogeno post kontrastno pojačanje intenziteta signala zida creva.

uočene su kod dva pacijenta sa hroničnom fazom (**Slika 6**), dok je jedan pacijent imao fistulu (**Slika 7**). Apscesna kolekcija nije viđena ni kod jednog pacijenta uključenog u istraživanje.

Poređenjem MR parametara kod pacijenata sa aktivnom i neaktivnom bolešću pokazana je statistički značajna razlika u učestalosti dubokih ulkusa mukoze, zadebljanja zida, broja limfnih čvorova i postkontrastnog pojačanja intenziteta signala zida. Ovi parametri su se značajno češće javljali kod pacijenata sa aktivnom Kronovom bolešću. Nasuprot tome poređenjem učestalosti površnih ulkusa mukoze i nagomilavanja masnog tkiva u mezenterijumu nije uočena statistički značajna razlika između dve grupe pacijenata. Učestalost apscesa i fistula bila je statistički značajno veća kod pacijenata sa hroničnom fazom bolesti.

ROC (engl. *receiver operating characteristic*) kriva grafički prikazuje odnos osetljivosti i specifičnosti pri različitim nivoima odlučivanja. ROC kriva se dobija prikazivanjem stvarno pozitivnih rezultata na y-osi, što označava senzitivnost. Na x-osi dijagrama prikazuje se udeo lažno pozitivnih rezultata pri određenom specifičnom nivou odlučivanja. Ovi lažno pozitivni rezultati matematički odgovaraju ($1 - \text{specifičnost}$). Primenom ROC analize pokazano je da MR enterokliza ima visoku dijagnostičku tačnost za predikciju aktivne faze Kronove bolesti (**grafikon 1**). Površina ispod ROC krive za predikciju aktivne bolesti iznosila je 0.966 (0.918–1.014), dok su maksimalna senzitivnost i specifičnost bile su 91% i 89%.

Grafikon 1. Površina ispod ROC krive za predikciju aktivne bolesti iznosila je 0.966 (0.918 – 1.014), što ukazuje da MR enterokliza ima visoku dijagnostičku tačnost za predikciju aktivne faze Kronove bolesti.

Slika 5. Kronova bolest kod 23-godišnjeg muškarca sa Kronovom bolešću. T1-weighted FS sekvenca posle primene kontrastnog sredstva aksijalni presek pokazuje zadebljanje zida terminalnog ileuma i stratifikovan izgled zida creva postkontrastno. Mukoza i seroza creva imaju visok intenzitet signala, dok je submukoza srednjeg intenziteta signala.

Slika 6. Kronova bolest kod 41-godišnje žene sa Kronovom bolešću. HASTE sekvenca koronalni presek pokazuje zadebljanje zida terminalnog ileuma i izrazito suženje lumena creva.

Diskusija

Kronova bolest je hronična inflamatorna bolest creva koja zahvata sve slojeve zida creva, a može dovesti i do stvaranja striktura, fistula i apscesa [1]. Iako bilo koji segment intestinuma može biti zahvaćen, promene se najčešće nalaze u terminalnom ileumu, kod oko 70% pacijenata i u desnom kolonu, mada Kronova bolest može da zahvati bilo koji deo gastrointestinalnog sistema.

Slika 7. Kronova bolest kod 25-godišnjeg muškarca sa Kronovom bolešću. T2 FS aksijalni perianalnu fistulu koja se uočava kao trakasta hiperintenzna zona, sa spoljnim otvorom uz uz interglutealnu brazdu, retroanalno levo.

Naši rezultati pokazali su da se zadebljanje zida creva, kao i postkontrastno pojačanje intenziteta signala javlja kod svih pacijenata sa akutnom fazom Kronove bolesti. Nasuprot tome, zadebljanje zida uočeno je samo kod 29% pacijenata u hroničnom stadijumu, dok nijedan od ovih pacijenata nije imao povećan intenzitet signala zida nakon davanja kontrasta. Saglasno sa našim rezultatima, Koh i sar. [6] pokazali su da se postkontrastno pojačanje intenziteta signala zida creva može smatrati sigurnim znakom akutizacije bolesti. S obzirom na to da aktivna inflamacija dovodi do hiperemije zida creva, zahvaćeni segment creva će imati viši intenzitet signala nakon davanja kontrastnog sredstva u odnosu na ostale očuvane vijuge [6]. Osim toga, daljom analizom ovog znaka može se dodatno okarakterisati stadijum bolesti. Naime, pokazano je da pojačanje intenziteta signala zida creva može biti homogeno, ali da se često viđa i slojevit izgled inflamiranog zida [5]. Slojevit izgled zida creva označava povećanje intenziteta signala mukoze i seroze, dok je submukoza nižeg intenziteta signala. Objašnjenje za ovaj znak leži u činjenici da je akutna inflamacija često povezana sa edemom submukoze, koja se zbog toga ne opacifikuje nakon davanja kontrasta [5]. Ovaj znak najčešće ukazuje na početak Kronove bolesti, jer u daljem toku dolazi do razvoja fibroze u submukozi i svaka nova akutizacija može dovesti samo do homogenog pojačanja intenziteta signala zida creva. Stoga je važno uočiti ovakav izgled zida creva jer se u ovoj fazi adekvatnom terapijom bolest može značajno usporiti [6]. U našem istraživanju samo kod jednog pacijenta uočen je slojevit izgled zida creva, što se može objasniti činjenicom da je većina pacijenata uključenih u istraživanje imala dugotrajnu Kronovu bolest sa većim brojem akutizacija i posledičnim razvojem fibroze u submukozi zida creva. Pored izgleda zida creva, važan znak u dijagnostici akutne faze

bolesti je i uočavanje dubokih ulkusa mukoze. Gourtsoyannis i sar. [5] su pokazali da se prisustvo dubokih ulkusa može smatrati najsenzitivnijim indikatorom akutne faze Kronove bolesti, pošto kod ovih pacijenata postoji transmuralna inflamacija i razvoj većeg broja dubokih ulkusa mukoze. U našem istraživanju ovaj znak bio je prisutan kod 88% pacijenata sa akutnom fazom bolesti. Nešto niža učestalost dubokih ulkusa u našoj studiji može se objasniti razlikama u samoj tehnici MR enteroklizze i količini datog kontrastnog sredstva kroz nazojejunalni kateter. Za prikaz lezija mukoze neophodna je adekvatna distenzija lumena creva što se može postići davanjem velike količine rastvora polietilen glikola, što nije bilo moguće kod svih pacijenata.

Brojne studije pokazale su da MR enteroklizza ima prednost u odnosu na ostale dijagnostičke metode, pre svega klasičnu barijumsku enteroklizzu u prikazivanju ekstramuralnih manifestacija bolesti, u koje se ubrajaju proliferacija mezenterijalnog masnog tkiva, limfadenopatija i hiperemija vasa recta. Nakupljanje masnog tkiva perienterično dovodi do pomeranja crevnih vijuga i može davati utisak prisustva neke tumorske lezije. Međutim karakterističan intenzitet signala (visok signal i u T1 i u T2 sekvencama), bez jasnih margina, kao i homogenost ukazuje promene u sklopu Kronove bolesti [8]. Saglasno sa rezultatima ranijih istraživanja, naši nalazi ukazuju da se proliferacija masnog tkiva u mezenterijumu ne može smatrati pouzdanim znakom akutizacije bolesti [9]. U akutnoj fazi promene u perienteričnom masnom tkivu posledica su edema i inflamacije, dok u hroničnoj fazi dolazi do razvoja fibroze i proliferacije masnog tkiva kao posledica zalečenja.

Uvećanje limfnih čvorova u mezenterijumu je važan znak akutnih zbivanja u susednim vijugama tankog creva. Brojna dosadašnja istraživanja ukazala su na značaj perienterične limfadenopatije u dijagnostici akutizacije Kronove bolesti [5]. Pored veličine, od posebnog značaja je i postkontrastno pojačanje intenziteta signala mezenterijalnih limfnih čvorova. Tako su pokazali da postkontrastni intenzitet signala limfnih čvorova bolje korelira sa klinički potvrđenom aktivnom bolešću, nego njihova veličina [5]. U skladu sa prethodnim istraživanjima, naši rezultati pokazali su da je 78% pacijenata u akutnoj fazi imalo limfadenopatiju, sa izraženim porastom intenziteta signala nakon primene kontrastnog sredstva, dok je kod pacijenata sa hroničnom fazom kod kojih je postojala limfadenopatija postkontrastno pojačanje intenziteta signala izostalo. Imajući u vidu pomenute rezultate, ovaj znak se može smatrati karakterističnim nalazom za akutnu fazu Kronove bolesti.

Poznato je da se učestalost komplikacija povećava sa dužinom trajanja Kronove bolesti. Tako su brojne studije [7] pokazale da se neka od komplikacija (apsce-

si, fistule ili stenozantne lezije) može uočiti kod većine pacijenata sa dugogodišnjom Kronovom bolešću. Slično tome, naši rezultati pokazali su prisustvo komplikacija (stenozantnih lezija i fistule) samo kod pacijenata sa hroničnom Kronovom bolesti. Međutim treba imati u vidu da u slučaju akutizacije bolesti kod ovih pacijenata, nalazi hronične i akutne faze, mogu istovremeno biti prisutni, ali na različitim vijugama creva.

Gourtsoyiannis i sar. [10] su pokazali da MR enterokliza ima veoma visoku senzitivnost i specifičnost (92,3% i 94,4%) za predikciju akutne faze Kronove bolesti. Ovi rezultati se posebno odnose na prikazivanje dubokih ulceracija, postkontrastnog pojačanja intenziteta signala zida creva i limfadenopatiju. Takođe, MR enterokliza sa visokom dijagnostičkom tačnošću ukazuje na brojne komplikacije bolesti kao što su stenotične lezije i entero-enterične fistule (senzitivnost 100% i specifičnost 97,8%) [10]. Saglasno sa rezultatima pomenute studije, naši rezultati su pokazali da se ova metoda može sa visokom senzitivnošću i specifičnošću (91% i 89%) koristiti za utvrđivanje akutizacije Kronove bolesti.

Imajući u vidu brojne prednosti MR enteroklize, kao što su nejonizujuća procedura, dobar prikaz zida creva i ektramuralnih promena, visoka mekotkivna rezolucija, ova metoda bi trebalo da bude prva u dijagnostičkom algoritmu za dugotrajno praćenje pacijenata sa Kronovom bolešću. Naši rezultati, kao i rezultati prethodnih istraživanja pokazali su da se primenom MR enteroklize može pouzdano utvrditi prisustvo znakova koji ukazuju na akutizaciju bolesti, čime se omogućava primena odgovarajuće terapije i sprečava ili odlaže razvoj komplikacija bolesti.

Literatura

1. Miguel Ramalho, Vasco Heredia, et al. Magnetic Resonance Imaging of Small Bowel Crohn's Disease. *Acta Med Port* 2012 Jul-Aug;25(4): 231-240
2. Wehkamp J, Salzman NH, et al. Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102: 18129-18134
3. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590-1605
4. Prassopoulos P, Papanikolaou N, Grammatikakis J, Roussomoustakaki M, Maris T, Gourtsoyiannis N. MR Enteroclysis Imaging of Crohn Disease. *Radiographics*. 2001 Oct;21 Spec No:S161-72.
5. Gourtsoyiannis N, Papanikolaou N, Grammatikakis J, Papamastorakis G, Prassopoulos P, Roussomoustakaki M. Assessment of Crohn's disease activity in the small bowel with MR and conventional enteroclysis: preliminary results. *European Radiology*. June 2004. 14;6: 1017-1024.
6. Koh DM, Miao Y, et al. MR Imaging Evaluation of the Activity of Crohn's Disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Dec;177;6: 1325-32.
7. Javier Sempere GA, Martinez Sanjuan V, et al. MRI Evaluation of Inflammatory Activity in Crohn's Disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Jun;184;6: 1829-35.
8. Gourtsoyiannis CN, Papanikolaou N. Magnetic Resonance Enteroclysis. *Semin Ultrasound CT MR*. 2005 Aug; 26;4: 237-46.
9. Maccioni F, Viscido A, et al. Evaluation of Crohn disease activity with magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging*. 2000 May-Jun;25;3: 219-28.
10. Gourtsoyiannis NC, Grammatikakis J, et al. Imaging of small intestinal Crohn's disease: comparison between MR enteroclysis and conventional enteroclysis. *Eur Radiol*. 2006 Sep; 16;9: 1915-25. Epub 2006 May 4.
11. Gee MS, Harisinghani MG. MRI in patients with inflammatory bowel disease. *J Magn Reson Imaging*. 2011 Mar; 33;3: 527-34.