

BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

(Inflammatory bowel diseases - IBD)

- denumire generică a două entități care au ca și caracteristică **inflamația peretelui intestinal**, net distincte de celelalte boli enterocolonice, cu **etiologie neprecizată și evoluție cronică**.
 - Rectocolita ulcero-hemoragică (RUH)
 - boala Crohn (BC).
- În general sunt afecțiuni distincte, dar *în 10% din cazuri nu pot fi diferențiate clinic, radiologic sau morfopatologic.*

Epidemiologie

- mai răspândite în țările dezvoltate, cu evident **gradient nord - sud și vest - est** (RUH: 4-10/100.000, BC:2-4/100.000 în Europa de Vest)
- în **România** mai rare și forme mai puțin grave, totuși numărul de cazuri noi este **în creștere constantă în ultimii 25 de ani**
- **Boala Crohn în creștere mai evidentă**, în special în vestul României

Epidemiologie

- ▶ vârsta predilectă sub 35 de ani în RUH și sub 45 în BC
- ▶ favorizate de stres, alimentație mai puțin naturală, săracă în crudități, evitarea alăptării la sân
- ▶ în SUA, mai frecvente la evrei, mai rare în populația de culoare

Etiopatogenie - neelucidată (mozaic etiopatogenic)

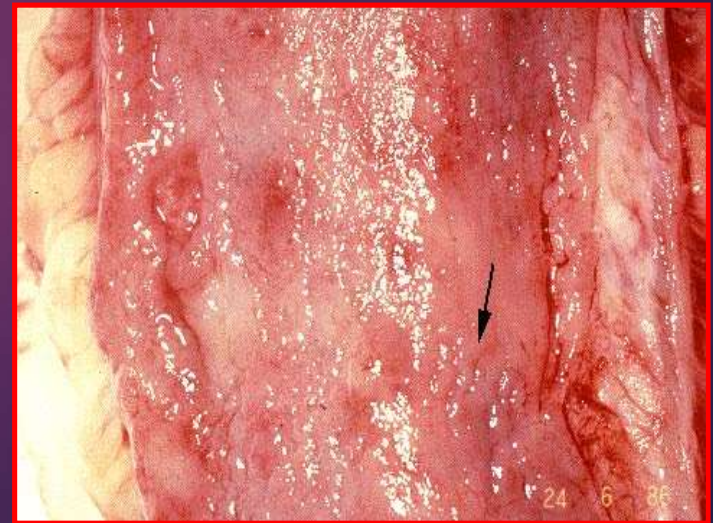
- ▶ Factori infecțioși
- ▶ Factori imunogenetici
- ▶ Factori autoimuni
- ▶ Răspuns imun aberant
- ▶ Factori psiho-neuro-imuni

Fiziopatologie

- ▶ Mecanisme efectoare: **factori imuni și neimuni**.
- ▶ Macrofagele, limfocitele, mastocitele **eliberează citokine proinflamatorii**, imunoreglatoare, **mediatori flogistici**:
 - **histamina** - vasodilatație și hiperpermeabilitate vasculară;
 - **PGE2, LT** - cresc secreția de mucus;
 - **TNFalfa (tumor necrosis factor)**- vasoconstricție cu necroza mucoasei;
 - **factori chemotactici** - activarea neutrofilelor și eozinofilelor)

RUH - Definiție

Este o boală inflamatorie care afectează mucoasa rectului și a colonului stâng (dar poate fi și pancolică), caracterizată prin atacuri recurente de diaree cu mucus și sânge, alternând cu perioade de acalmie.



RUH - Tablou clinic

Manifestări digestive:

- episoade de **diaree cu sânge, mucus și puroi** asociate cu dureri abdominale, crampe, **tenesme**, durere la palpare pe traiectul colonului și în hipogastru
- în puseu, de obicei **3-10 scaune/zi** (dar pot fi și 20), **în formele severe numai emisii de sânge, mucus și puroi**

RUH - Tablou clinic



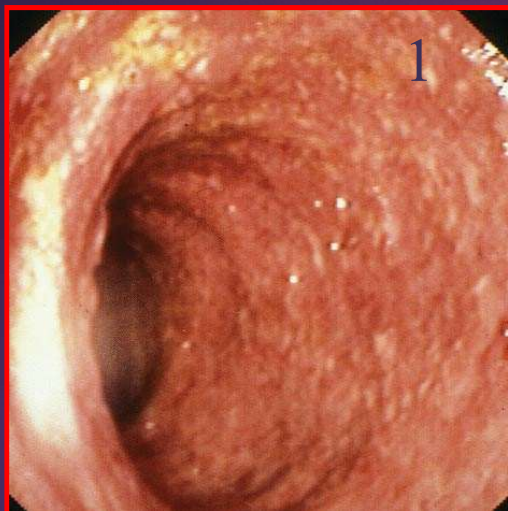
Manifestări extradigestive:

- Febră sau subfebrilitate, scădere ponderală,
- astenie, anemie
- artrită, uveită – rar
- eritem nodos, pyoderma gangrenosum
- colangită sclerozantă, amiloidoză secundară, spondilită anchilozantă

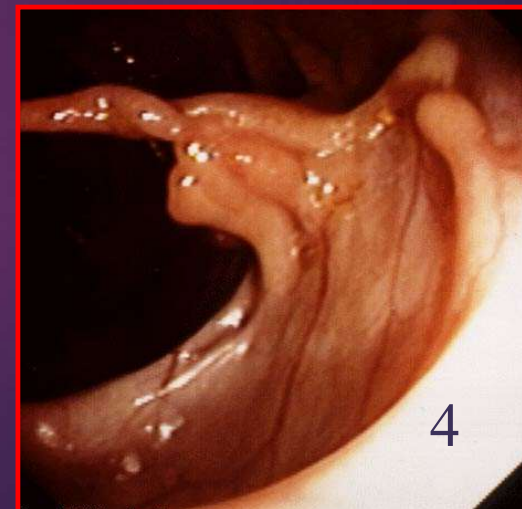
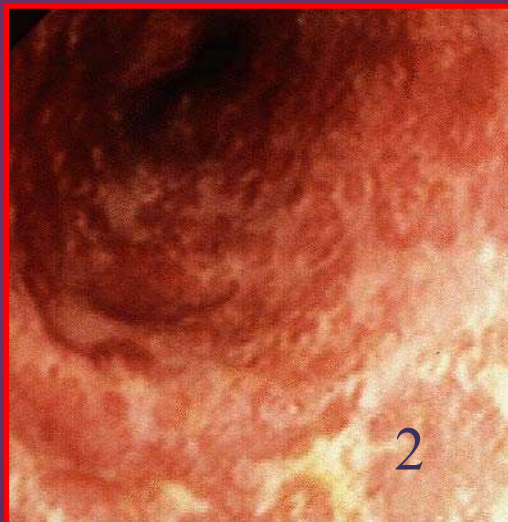
RUH - Date paraclinice

- ▶ **Biologic:** - sindrom inflamator (PCR↑, VSH↑, leucocitoză)
 - anemie de tip feripriv
 - hipoalbuminemie
- ▶ **Endoscopic:** - afectarea rectului obligatorie, caracterul continuu al leziunilor endoscopice.
 - în puseu mucoasa "plânge sânge", friabilă, cu ulcerații superficiale, eritem difuz, pierderea desenului vascular, prezența de mucus și puroi.
 - în remisiune mucoasă cu desen vascular șters sau absent, sângerândă la atingere, pseudopolipi inflamatorii
 - în forme cronice - pseudopolipi

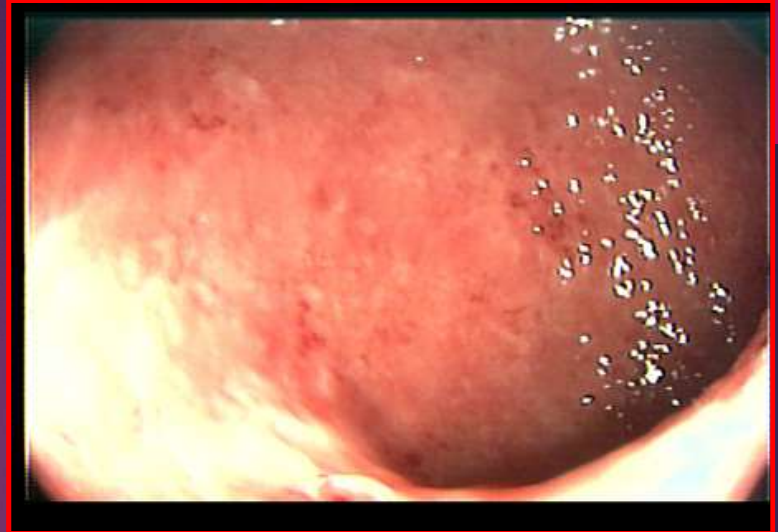
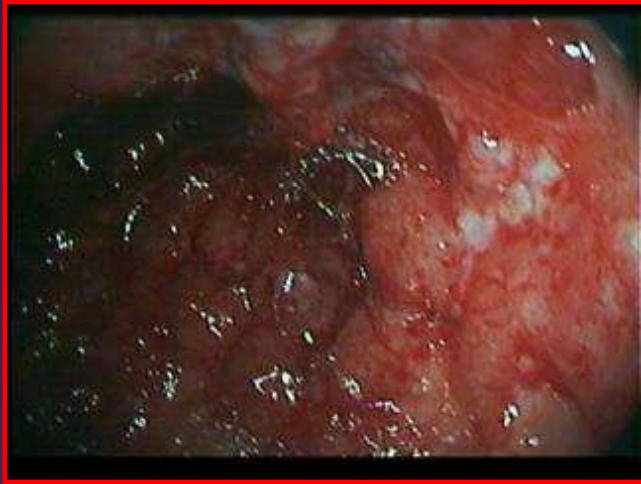
RUH – Endoscopie

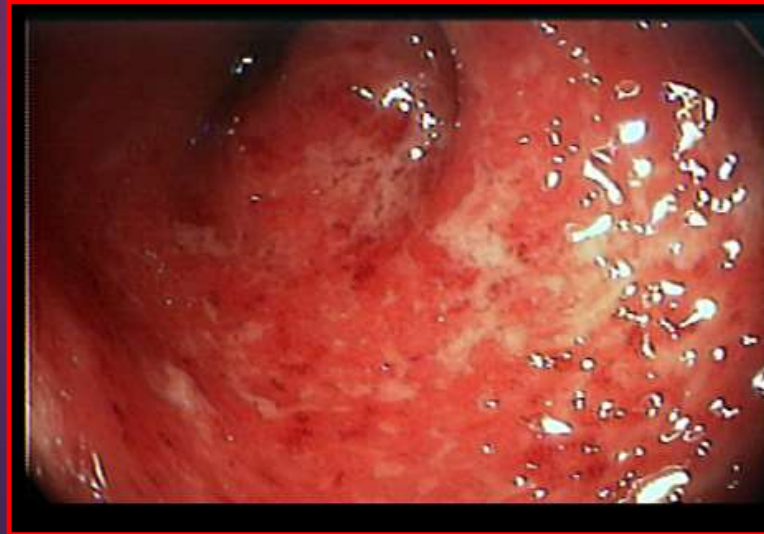


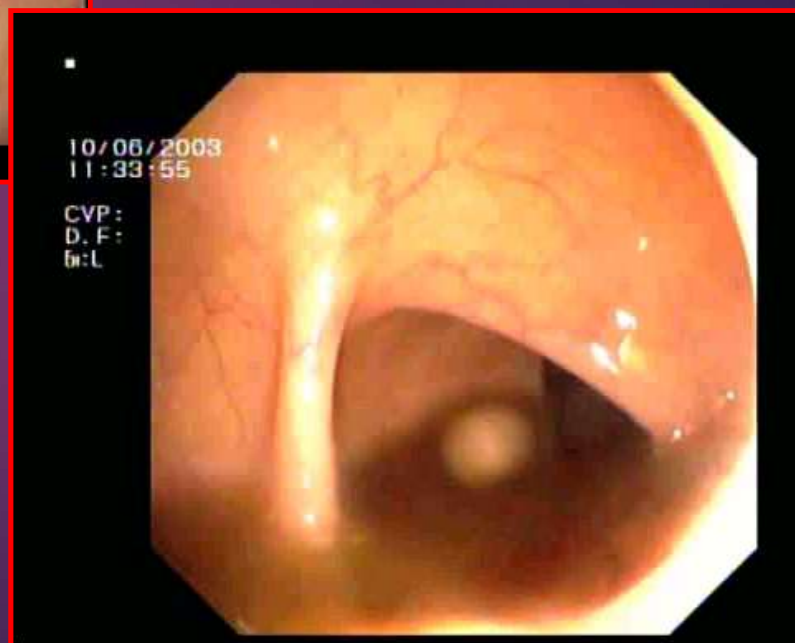
1, 2 - RUH activă



3, 4 – RUH inactivă



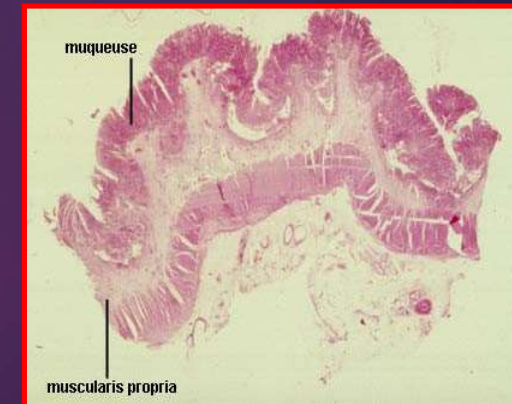
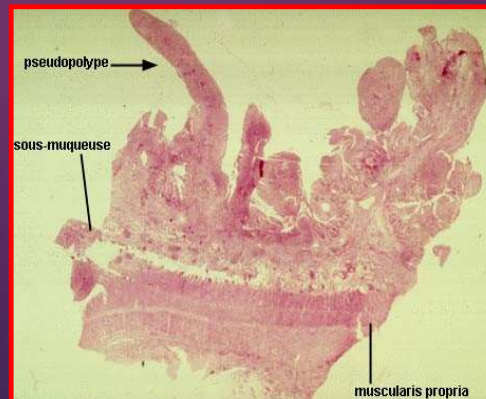
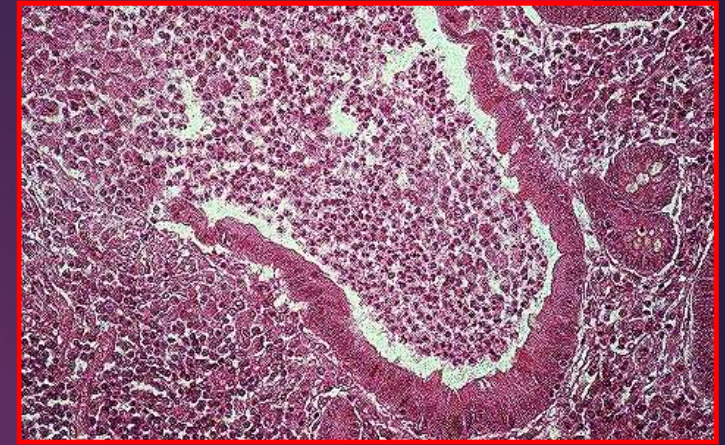




RUH - morfopatologie

Biopsia – confirmă diagnosticul endoscopic

- infiltrat inflamator cu polimorfonucleare limitat la nivelul mucoasei
- prezența abceselor criptice (caracteristice în faza acută)
- mucoasă hiperemică, edemațiată, exulcerată
- în formele cronice, pseudopolipi inflamatori

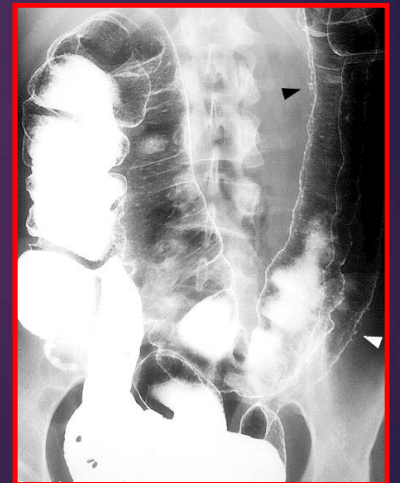


RUH - Date imagistice

Radiologic (irigografie sau dublu contrast) – metodă veche, poate fi utilă în formele cronice, pentru evaluarea extinderii leziunilor

- aspect granular al mucoasei, ștergerea haustrelor (edem)
- spiculi marginali, aspect de buton de cămașă (ulcerații)
- pseudopolipi
- **forme cronice** - haustre dispărute, calibru diminuat, distensibilitate redusă, **aspect de microcolie**

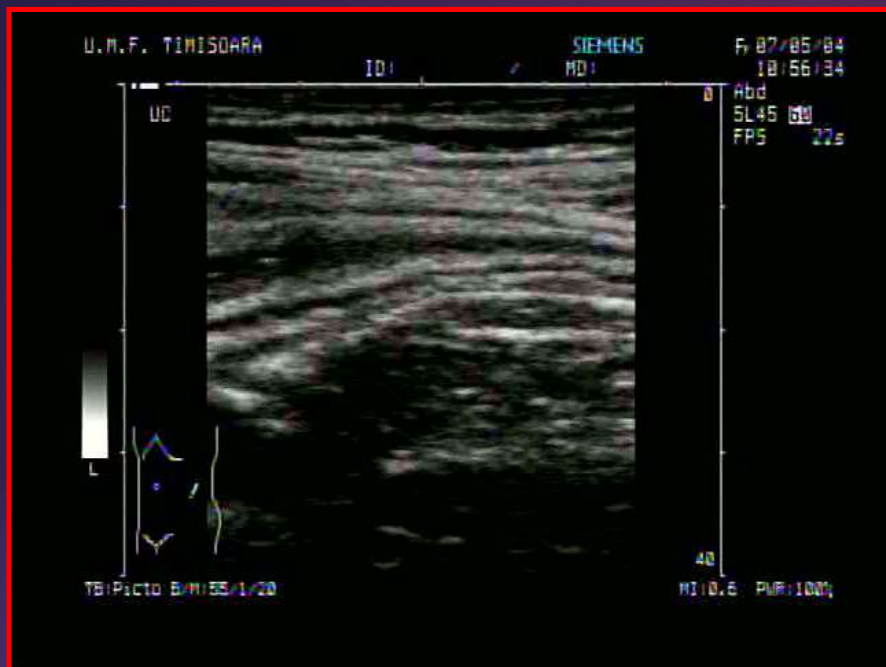
Pseudopolipi



RUH - Date imagistice



- Ecografia abdominală - utilă în formele acute, apreciază întinderea leziunilor (mucoasa colonică îngroșată, peste 5 mm, în general 7-10 mm, cu păstrarea stratificării parietale)



RUH - Forme clinice

- ▶ Evolutive: - cronică intermitentă
- cronică continuă (mai rar la noi)
- ▶ În funcție de severitate:
 - ușoară: maximum 4 scaune/zi cu puțin sânge și mucus, stare generală bună, fără febră, discretă anemie
 - moderată: 5-8 scaune/zi, subfebrilități, anemie
 - severă: peste 8 scaune/zi, febră $>38^{\circ}\text{C}$, anemie și hipoalbuminemie, rectoragie importantă, stare generală alterată

RUH – forme clinice

Clasificarea Truelove-Witts

| | FORMĂ UȘOARĂ | FORMĂ MODERATĂ | FORMĂ SEVERĂ |
|---------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Scaune cu sânge/zi | <4 | 4 - 6 | ≥6 |
| Puls | <90 bpm/min | ≤90bpm/min | >90bpm/min |
| Temperatură | <37,5°C | ≤37,8°C | >37,8°C |
| Hemoglobină | >11,5g% | ≥10,5g% | <10,5g% |
| VSH | <20mm/h | ≤30mm/h | >30mm/h |
| Proteină C reactivă | Normale | ≤30mg/l | >30mg/l |

RUH – FORME CLINICE

- ▶ Rectită
- ▶ Rectosigmoidită
- ▶ Colită stângă
- ▶ Pancolită

RUH - Diagnostic

- ▶ **Diagnostic pozitiv:** diaree cu mucus, sânge și puroi, aspect endoscopic tipic, confirmat prin biopsie
- ▶ **Diagnostic diferențial:**
 - boala Crohn
 - dizenteria bacteriană
 - neoplasm rectal
 - colita ischemică
 - colita colagenă
 - colita limfocitară

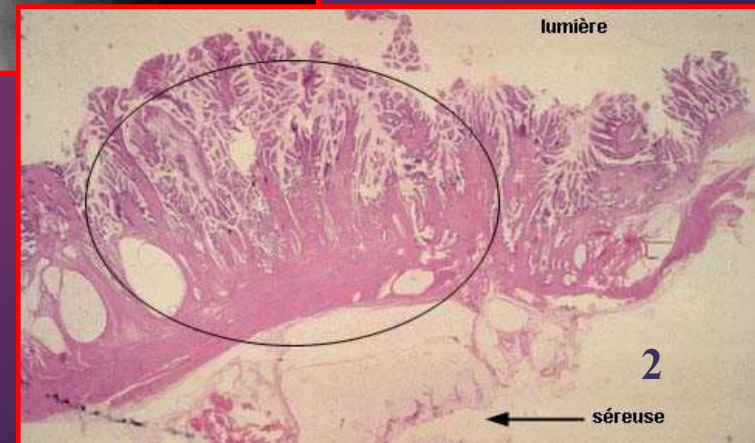
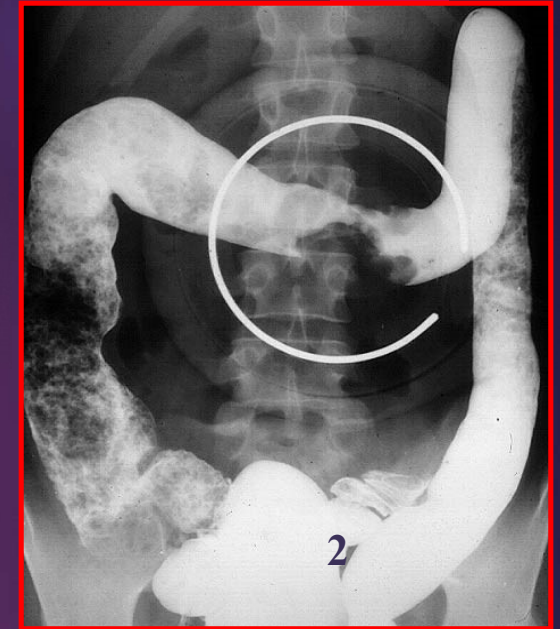
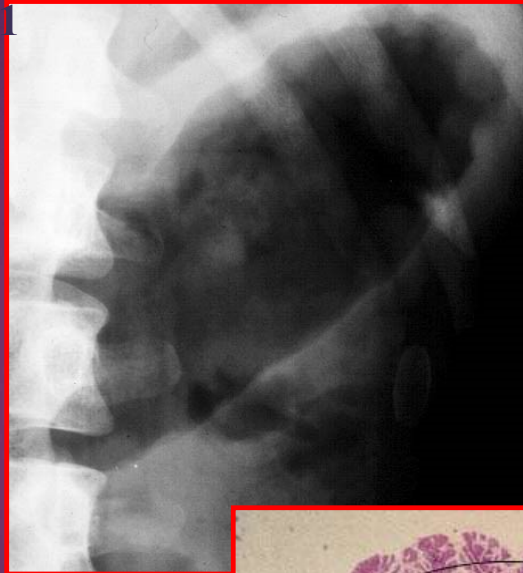


Pseudopolipi în RUH

RUH - Complicații

Locale:

- megacolonul toxic (rar la noi) – (1)
- stenoze intestinale
- sângerare masivă cu anemie severă
- cancer de colon – (2) (risc de 30x mai frecvent după 10 ani de evoluție)



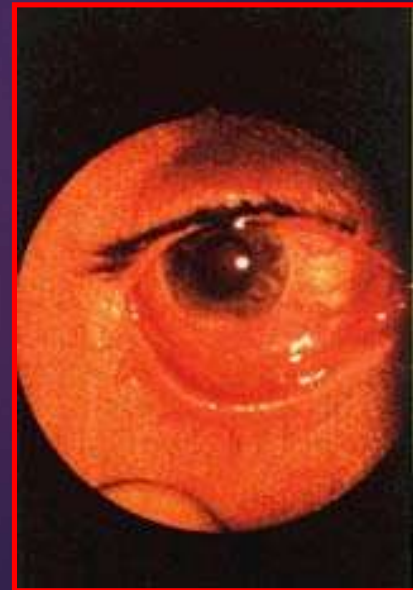
RUH - Complicații



Pyoderma gangrenosum

Generale:

- artrita, spondilita anchilozantă
- eritem nodos
- uveită, irită, episclerită
- pyoderma gangrenosum
- stomatita aftoasă



Irită

RUH - Tratament

Igieno - dietetic: de cruțare digestivă cu evitarea lactatelor, a fructelor și legumelor crude, a dulciurilor concentrate

Medicamentos:

1. Forme severe

- **reechilibrare hidroelectrolitică**, alimentație parenterală
- **corticoterapie** (Hidrocortizon i.v. 100-200mg/zi, apoi Prednison p.o. 1 mg/kg/zi)
- în forme toxico-septice și antibioterapie (Metronidazol)
- *Formele severe, care nu răspund la corticoterapie sau la ciclosporină pot beneficia de terapie biologică cu anti-TNF: Infliximab (Remicade) în perfuzie i.v., Adalimumab (Humira) s.c*
- *Întreținere – mesalazina, azathioprină*

RUH - Tratament

2. Forme medii:

- Mesalazină p.o. 3 g-4 g/zi sau
- Salazopirină p.o. 5-6 g/zi
- Sau eventual corticoterapie orală (40 mg/zi)

3. Forme distale (rectosigmoidiene):

- microclisme sau supozitoare cu Mesalazină sau Budesonid (corticoid topic)

RUH - Tratament

4. Forme ușoare:

- Mesalazină p.o. 2-3 g/zi sau
- Salazopirină p.o. 4 g/zi

5. Formă cronică continuă: tratament indefinit cu 1,5g-2/zi Mesalazină p.o.

Tratamentul medicamentos se face sub supraveghere clinică și endoscopică (eventual dozarea calprotectinei fecale pentru activitate)

Tratament chirurgical, numai în megacolonul toxic, în sângerarea necontrolată terapeutic sau neoplazie

RUH - tratament

- ▶ **Tratamentul de atac** al RUH în puseu se face pentru 2-3 luni, după care dozele se scad progresiv, ajungând la o **doza de întreținere** de 1,5-2 g/zi de Mesalazină.
- ▶ **Corticoterapia orală începută** se scade progresiv la apariția remisiunii, cu 5 mg/săptămână și se poate continua ca întreținere cu Azatioprină (100mg/zi).
- ▶ **Formele non-responsive** la terapia anterioară pot beneficia de tratament cronic cu anti-TNF (Infliximab) i.v. sau Adalimumab (subcutan).

RUH - tratament

În caz de insucces al corticoterapiei sau în formele corticodependente se poate recurge la un tratament cu anti TNF în perfuzie (Infliximab) sau subcutan (Humira):

► Infliximab:

- doză de inducție - 5 mg/kg corp la 0, 2 și 6 săptămâni,
- tratament de întreținere - 5 mg/kg corp la 8 săptămâni.

► Humira

- două doze de inducție de 160 mg, la 0 și 2 săptămâni,
- tratament de întreținere 40 mg sau 80 mg sc la 2 săptămâni.

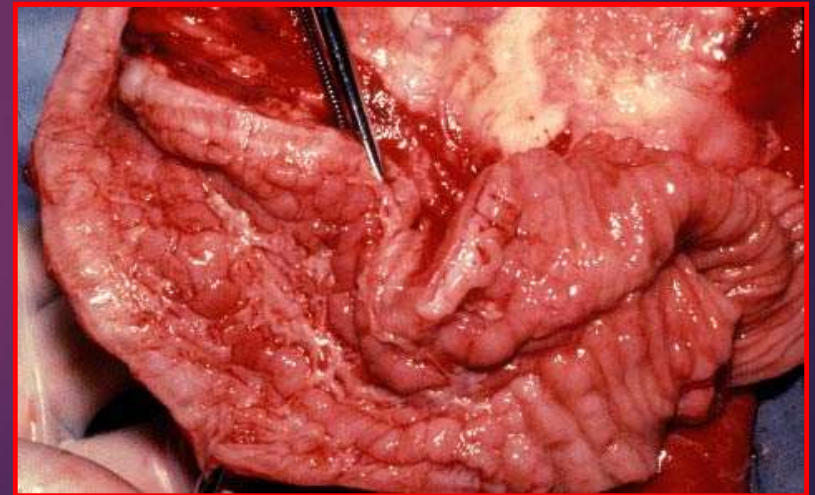
RUH - tratament

Pe lângă aceste două medicații biologice disponibile la ora actuală în România, acoperite de CNAS, mai există trei noi produse aprobate de EMEA și FDA:

- ▶ **Golimumab** - anticorp monoclonal, inhibitor al factorului de necroză tumorală alfa (TNFalfa).
- ▶ **Vedolizumab** - anticorp anti integrine, se administrează iv, pentru inducție 300 mg la 0, 2 și 6 săptămâni, ulterior ca menținere la interval de 8 săptămâni.
- ▶ **Tofaticinib** - un inhibitor de Janus kinază, cu administrare orală, fiind utilizat pentru tratamentul de inducție și menținere a remisiunii în RUH.

Boala Crohn (BC) - Definiție

- ▶ Este o afecțiune inflamatorie nespecifică a tubului digestiv, care poate afecta orice segment al acestuia, interesând peretele în toată grosimea sa, și a cărei marcă morfopatologică este constituită de granulomul epiteliogigantocelular.
- ▶ Localizare:
 - ileonul terminal - 30%
 - ileo-colonică, > 50%
 - colonică
 - orice segment al tubului digestiv (inclusiv esofag, stomac, duoden, apendic)



BC - Tablou clinic

Semne clinice tipice:

1. **Digestive**: diaree cronică, fără sânge, dureri abdominale, malabsorbție, leziuni perianale (fisuri, fistule)
 2. **Extradigestive**: febră sau subfebrilități, astenie, pierdere ponderală, artrită, eritem nodos, uveită
- **Context clinic** sugestiv: diaree cronică (2-4 scaune/zi), subfebrilități, astenie, leziuni perianale, scădere ponderală.
 - **Examen clinic**: abdomen difuz dureros la palpare, eventual masă în fosa iliacă dreaptă, fistule cutanate

BC - Tablou clinic



Eritem nodos



**Fistulă perianală
în boala Crohn**

BC - Date paraclinice

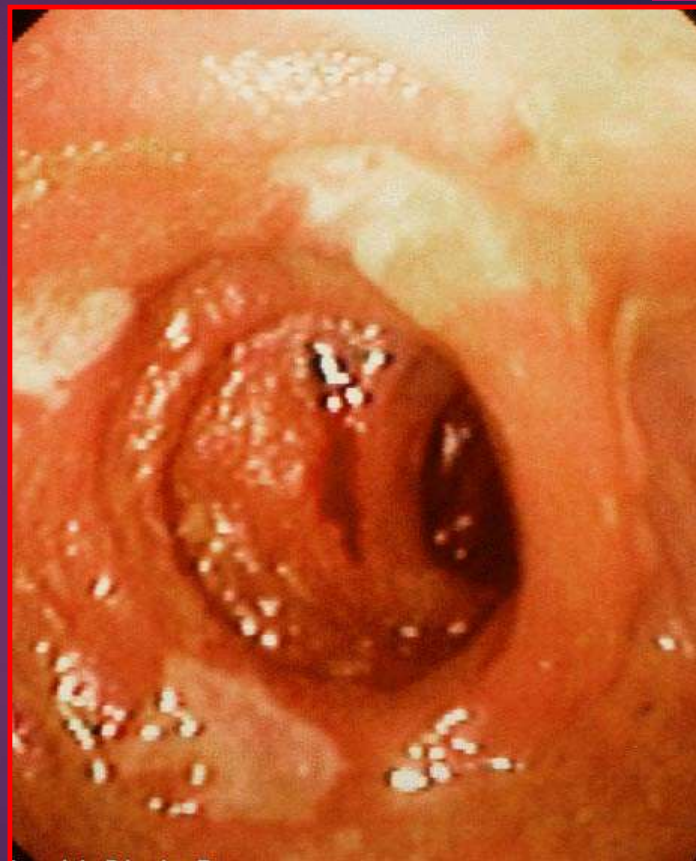
- ▶ **Biologic:** - sindrom inflamator (PCR↑, VSH↑, leucocitoză)
 - anemie de tip feripriv
 - hipoalbuminemie
- ▶ **Endoscopie:** esențială pentru diagnostic
 - leziuni aftoide, ulcerații adânci, liniare
 - aspect de piatră de pavaj
 - prezența unor zone de stenoză inflamatorie
 - prezența fistulelor
 - leziunile pot fi localizate în ileonul terminal, colon, dar și în esofag sau duoden, unice sau multiple

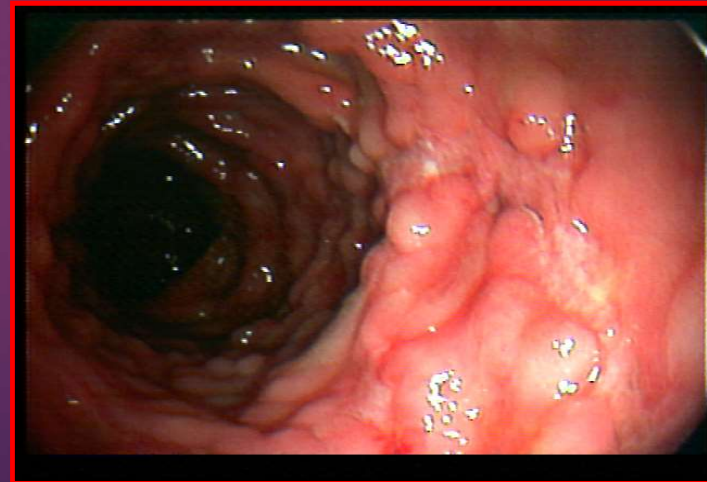
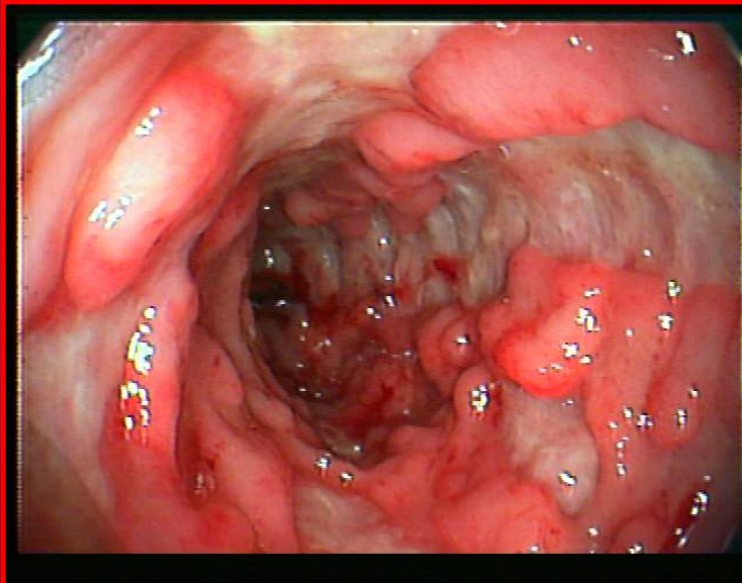
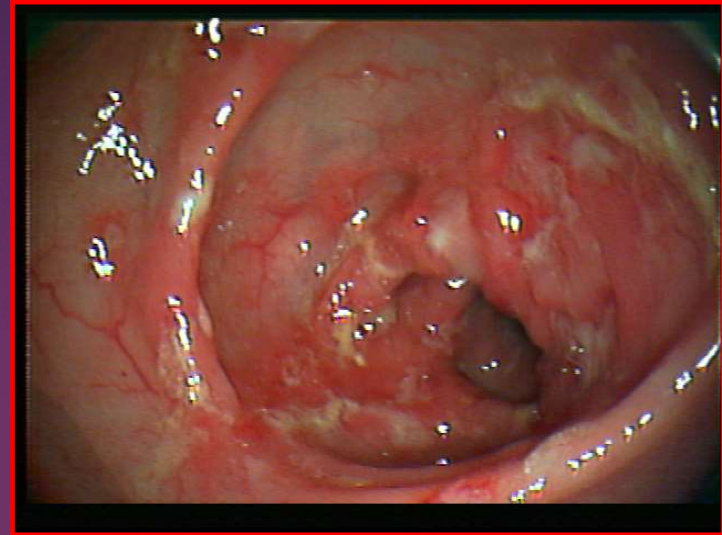
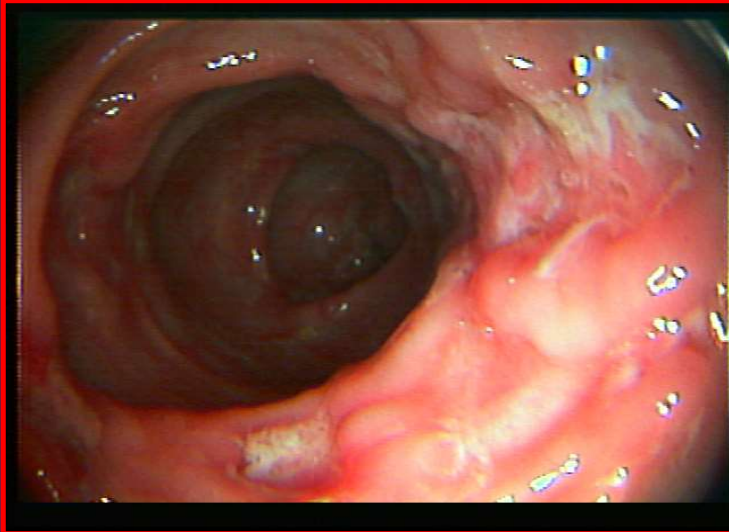


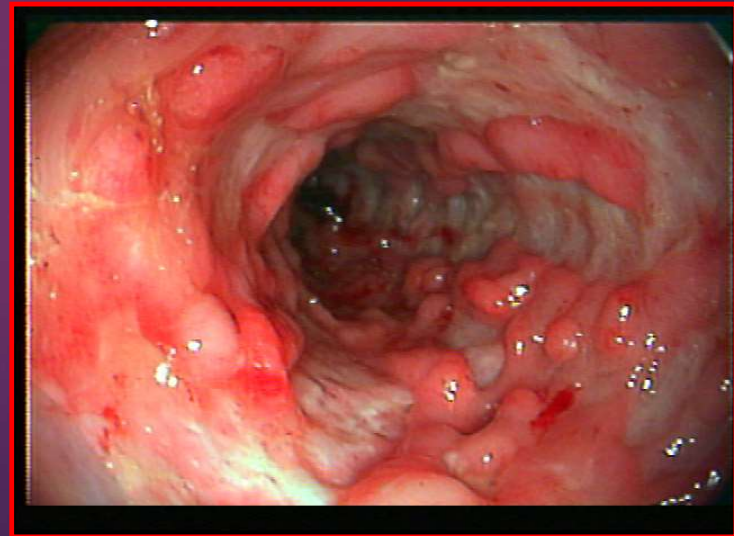
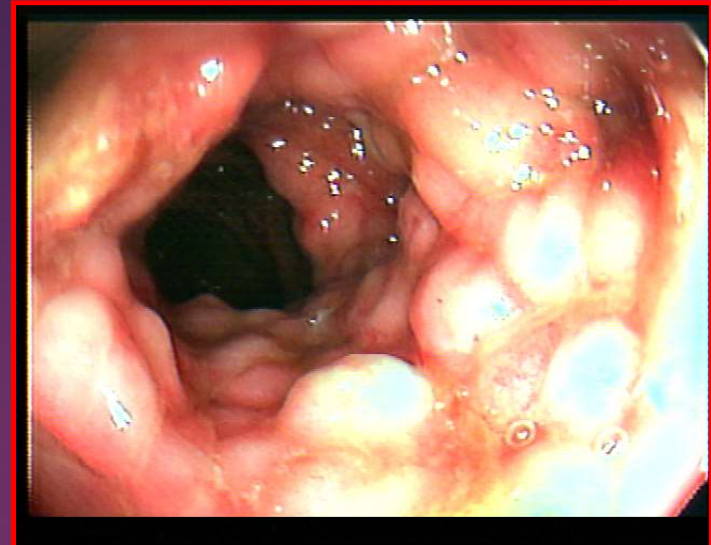
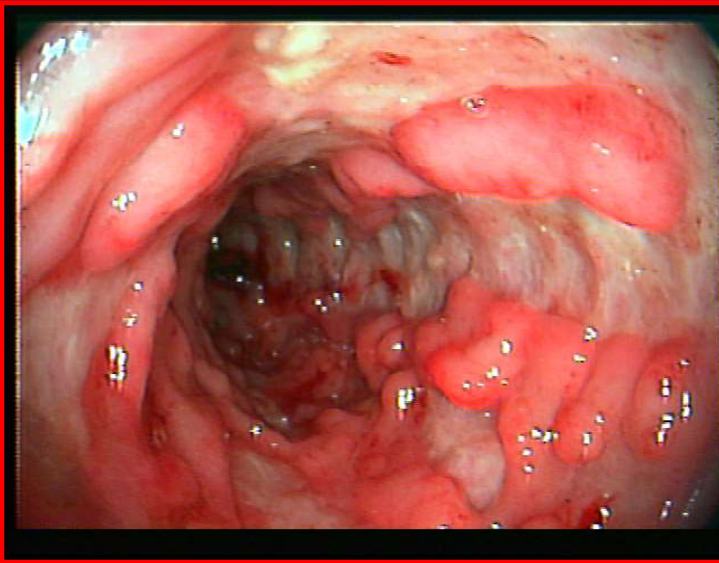
BC - Endoscopie

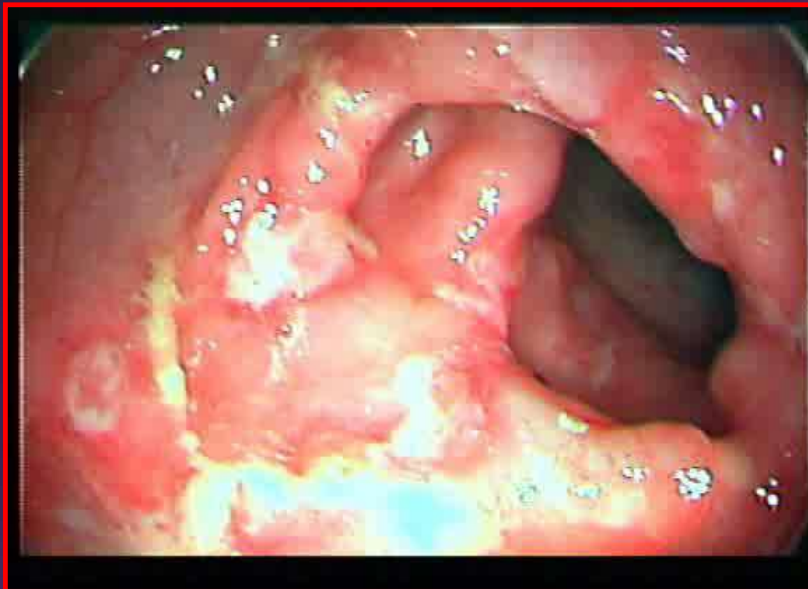


BC – ulcerații aftoide



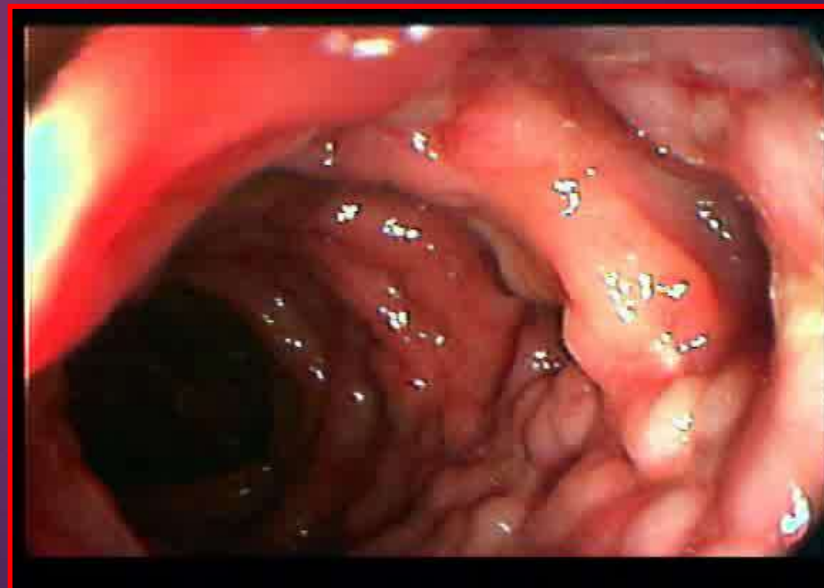






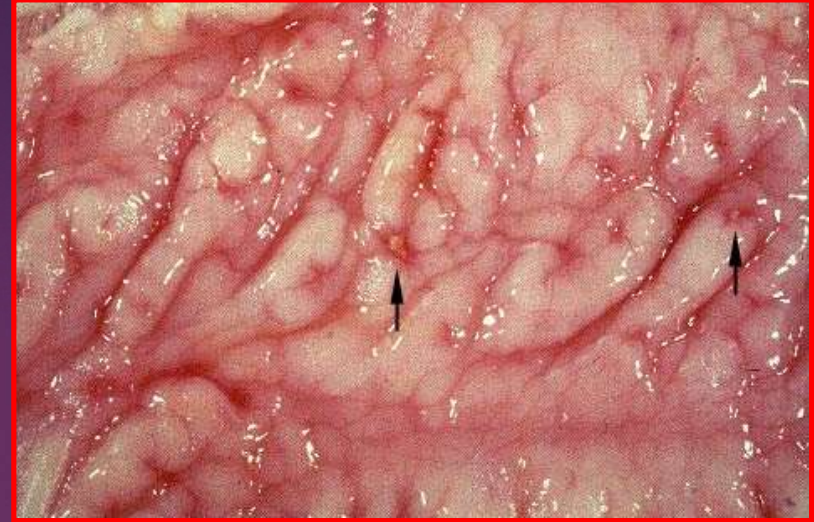
← Boală Crohn colonică

Boală Crohn ileală →

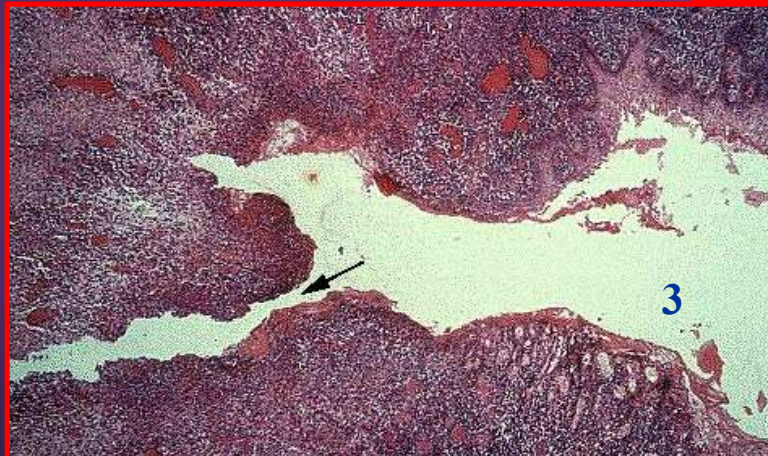
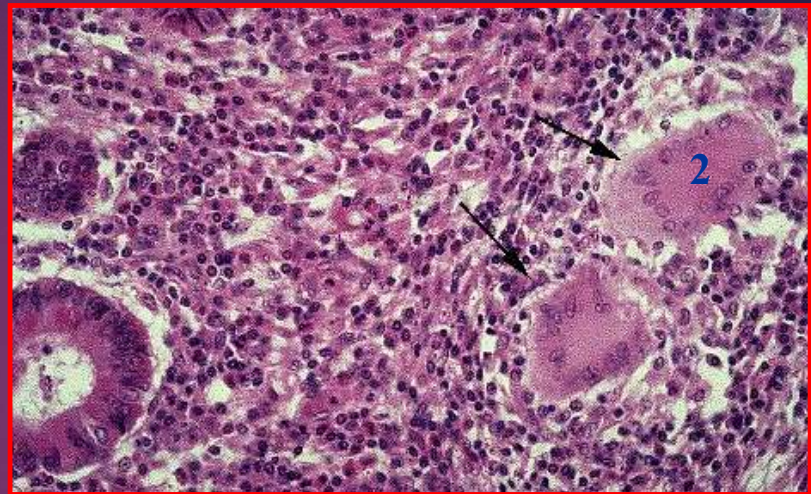


BC - Morfopatologie

- ▶ afectarea peretelui digestiv în profunzime
- ▶ ulcerații profunde, fistule, între ulcerații mucoasă indemnă sau cu leziuni cicatriceale
- ▶ aspect inflamator transmural
- ▶ prezența foliculilor de celule epiteloides și gigante Langhans, care constituie **granulomul** caracteristic, numai în 40-60% din cazuri, predominant în cele cu localizare distală



BC - Morfopatologie



- 1 – Granulom mucos în Boala Crohn
- 2 - Celule epiteloide gigante Langhans
- 3 – Boala Crohn - ulcerație

BC - Date imagistice

Radiologia: (mult mai puțin fidelă decât endoscopia)

- sunt utile enterocлизма sau tranzitul baritat cu urmărire la 1,2,3 și 4 ore
- aspect **de pietre de pavaj**
- îngustarea lumenului,
- zone de stenoză,
- pseudodiverticuli
- prezența fistulelor
- ulcerații liniare



BC - Date imagistice



BC antrala



←Aspect de pietre de pavaj

BC - Date imagistice

1. **Enterocapsula** – evidențierea leziunilor de boală Crohn jejuno-ileală

2. **EnteroCT sau Entero RMN**-perete îngroșat, captare inflamatorie, Stenoze și dilatări etajate

3. **Ecografia**

- îngroșarea peretelui intestinal
- zone de stenoză sau dilatare
- (perforația sau fistule)





BC – clasificare ALB – Montreal

A (age of diagnosis) – A1 < 40 ani
- A2 > 40 ani

L (location) – L1 – ileonul terminal
- L2 – colon
- L3 – ileo-colon concomitent
- L4 – tractul digestiv superior

B (behavior) – B1 – forma nestenoznată, nepenetrantă
- B2 – forma stenoizantă
- B3 – forma penetrantă fistulizantă

BC - Stadializare

CDAI (Crohn's Disease Activity Index) - Indice Best:

- Nr. scaune lichide/foarte moi/săpt. x2
- Suma durerilor abd. din 7 zile (0=fără, 3=severe) x5
- Suma stării gen. din 7 zile (0=bună, 4=rea) x7
- Nr. simptome asociate (artic., anale, febră) x20
- Folosirea de antidiareice x30
- Masă abdominală (0=abs., 5=prez.) x10
- Scăderea Ht (<47%B, <42%F) x 6
- Scădere ponderală (% sub standard) x1

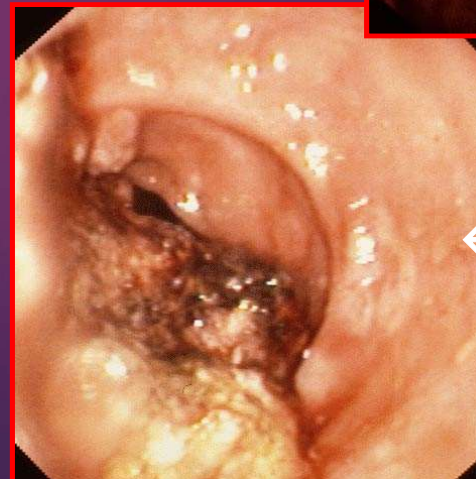
CDAI>400 - puseu sever; <150 - remisiune

BC- Diagnostic diferențial

- ❖ RUH
 - ❖ colita ischemică
 - ❖ colita de iradiere
 - ❖ neoplasmul de colon
 - ❖ apendicita acută
- (pentru formele drepte)



Colită de iradiere



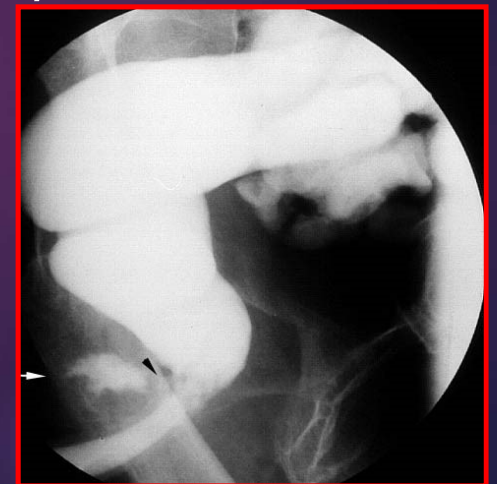
← **Neoplasm de colon**

BC- Complicații



BC – fistulă ileo-sigmoidiană

- Complicațiile constituie o regulă a bolii, adesea determină diagnosticul (stenoze cu ocluzie, fistule interne sau externe, perforația, abcese, starea septică)



BC – fistulă perianală

BC - Tratament

CORTICOTERAPIA - de elecție ca tratament de atac, nu se mai folosește ca tratament de întreținere

► **Prednison** p.o. 40-60 mg/zi, (eventual HHC i.v.) cu scăderea progresivă a dozelor (cu 5 mg/săpt)

► **Budesonid** 9 mg/zi, ca tratament de atac în BC cu localizare ileală, timp de 8 săptămâni, cu scădere de 3 mg/lună. *Efecte adverse mai reduse decât ale Prednisonului (nu are efecte sistemice).*

BC - Tratament

DERIVAȚII 5-ASA - Mesalazină p.o. 3-4 g/zi

- în puseul acut ușor în localizarea colonică
- ca tratament de întreținere (1,5-2 g/zi) în localizarea colonică, pe termen lung

BC - Tratament

TRATAMENT IMUNOSUPRESOR

- ca **tratament de întreținere** (după corticoterapie), minimum 2 ani.
- După 4 ani de la obținerea remisiunii se poate lua în considerare întreruperea administrării.
- **Azathioprină (Imuran) 2-3 mg/kg/zi**

BC – Tratatament în formele nonresponsive

TRATAMENTUL antiTNF ALFA

1. **Infliximab (Remicade)** Rezervat formelor cu debut sever si formelor fistulizante

- 5mg/kg în perfuzie, la 0, 2 și 6 săptămâni

2. **Adalimumab** administrare subcutană (**alte terapii anti TNF – golimumab, certolizumab**)

TRATAMENTE NOI:

- ▶ **Vedolizumab** - anticorpi anti-integrine, administrat iv,
- ▶ **Ustekinumab** - anticorpi monoclonali anti-interleukine 12 și 23.

TRATAMENTUL ADJUVANT

- Controlul diareei cu Imodium sau Codeină
- Antibiotice (Metronidazol, Ciprofloxacin) în localizarea colonică sau fistule perianale

TRATAMENT CHIRURGICAL în complicații (perforație, stenoză) și forme non-responsive la terapie

Strategii terapeutice

- ▶ “step-up” - se începe cu corticoterapie și imunosupresie, în caz de eșec se trece la terapie biologică (Infliximab sau Adalimumab).
- ▶ “step-down” - se începe cu terapie biologică și se poate continua cu imunosupresie (Imuran).

Tratamentul endoscopic al complicațiilor

- ▶ Dilatarea cu balonaș a stenozelor din BC
- ▶ Injectarea locală endoscopic de corticoizi în stenozele inflamatorii
- ▶ Drenajul ecoghidat al colecțiilor abdominale colectate