

Soluții terapeutice moderne și modulate în bolile inflamatorii cronice

MODERN AND MODULATED THERAPEUTICAL SOLUTIONS IN CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES

Prof. Dr. Mircea Diculescu¹, Alexandru Lupu¹, Mihai Andrei², Anamaria Cătuneanu¹

¹Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie Fundeni, București

²Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie Elias, București

Munca de echipă interdisciplinară în medicină este esențială. Anumite boli însă necesită o colaborare mult mai strânsă între medic și farmacist în condițiile creșterii extraordinare a numărului soluțiilor terapeutice în boli până nu demult rare, dar care, din păcate, ne afectează din ce în ce mai mult viața.

DE CE O GRIJĂ PARTICULARĂ PENTRU BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE ÎN ROMÂNIA?

Occidentalizarea modului de viață românesc are consecințe imprevizibile atât pe plan social, cât și, din nefericire, pe planul patologiei. Cel mai pregnant fapt dovedit în patologia digestivă este creșterea frecvenței cancerului colorectal, care la bărbat, în ultimii zece ani, a reușit să crească și astfel să depășească adenocarcinomul gastric. Boala de reflux gastroesofagian este un alt element dovedit în occident, prevestit încă din secolul trecut de Guido Tytgat și care are o frecvență din ce în ce mai importantă și în populația României luând astfel locul ulcerului duodenal pe care îl descoperim endoscopic din ce în ce mai rar.

În anumite domenii ale patologiei, creșterea puterii de diagnostic a aparatului de care dispunem și creșterea indicilor de bănuială la medici practicieni, îndeosebi la

medicii de familie, fac aceste modificări să fie mai greu de dovedit.

Unul din aceste domenii sunt Bolile Inflamatorii Cronice Intestinale, denumite și Boli Inflamatorii Cronice Nespecifice. Boala Crohn și rectocolita ulcero-hemoragică sunt boli inflamatorii intestinale cronice de etiologie necunoscută. Ambele afecțiuni prezintă caracteristicile histopatologice clasice ale inflamației cronice: infiltrarea mucoasei intestinale cu macrofage și limfocite, inclusiv un număr important de plasmocite (1).

Date recente sprijină conceptul că bolile inflamatorii intestinale nu reprezintă o entitate unică, ci un spectru larg de afecțiuni. Diagnosticul corect este de mare importanță, întrucât are implicații asupra prognosticului și a tratamentului. Boala Crohn (BC) și rectocolita ulcero-hemoragică reprezintă sindroame distincte, cu prognostic și tratament diferit (1). Alte forme mai puțin frecvente, dar cu o incidență în creștere, sunt colitele atipice, microscopice: colita colagenă și colita limfocitară (Tabelul 1).

Într-un studiu desfășurat în România ce a inclus pacienți internați într-un Centru de Gastroenterologie cu diagnostic clinic prezumptiv de sindrom de intestin iritabil s-a identificat un procent de 14,51% cu colită

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Mircea Diculescu, Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie Fundeni, Șos. Fundeni nr. 258, București
E-mail: mmdiculescu@yahoo.com

Tabelul 1. Principalele forme de boli inflamatorii intestinale nespecifice

Boala Crohn
Rectocolita ulcero-hemoragică
Rectocolita ulcero-hemoragică – forma acută
Colita nedeterminată
Colita colagenică
Colita limfocitară

microscopică, cu o proporție colită colagenă/colită limfocitară de 2/1, și femei/bărbați 2/1 (14).

Țara noastră se situează într-o zonă de prevalență redusă a acestor boli. În timp ce în Europa occidentală și în America de Nord prevalența RCUH este între 35-100 cazuri/10⁵ locuitori, un studiu multicentric efectuat recent în România raportează 2,42 cazuri/10⁵ locuitori. În boala Crohn diferența este de la 10-100 cazuri/10⁵ locuitori în vest la 1,51 cazuri/10⁵ locuitori. Ratele de incidență raportate recent în România au fost 0,97/100.000 și 0,50/100.000 pentru RCUH și boala Crohn, respectiv, adică mai puțin de jumătate față de incidența raportată în literatură (3). Indicatorii epidemiologici raportați într-o țară vecină (Republica Moldova) sunt similari; se constată, de asemenea, că incidența este staționară în ultimii 10 ani, cu o preponderență a formelor clinice blânde, cu extensie la rect și sigmoid (4).

Studiul multicentric efectuat în România a găsit un raport femei/bărbați ușor favorabil bărbaților în special în boala Crohn. Ambele boli înregistrează un vârf de incidență în decada a patra de viață, al doilea vârf, cel din decadele 6-7, fiind mult mai puțin semnificativ decât cel găsit în literatură (3).

Într-un studiu efectuat într-un Centru terțiar de Gastroenterologie din România, s-a constatat o proporție crescută a pacienților proveniți din mediul urban, ce atinge aproape trei sferturi din total, dar aceasta depinde foarte mult și de adresabilitate, deși literatura consemnează că bolile inflamatorii intestinale tind să afecteze grupurile sociale cu status socioeconomic înalt, educate, persoanele sedentare.

La subiecții cu RCUH, predomină formele ușoare și moderate de boală, ce reprezintă împreună aproape 90% din total, iar ca forme evolutive predomină formele cronice remittente, întâlnite la circa 90% din bolnavi, ceea ce este concordant cu datele din literatura provenită din ariile de incidență crescută a acestei afecțiuni.

Severitatea clinică concordă cu cea endoscopică, în RCUH: în cadrul lotului studiat majoritatea pacienților

cu pusee blânde de activitate prezintă extensia limitată a afecțiunii la rect și sigmoid; puseele moderat-severe de activitate se asociază colitelor extinse și pancolitelor, similar datelor prezente în literatura de specialitate (11).

Complicațiile intestinale ale bolilor inflamatorii intestinale nespecifice sunt: megacolonul toxic (întâlnit la 5% dintre cazuri), perforația intestinală (apare în RCUH complicată cu megacolon toxic), hemoragia digestivă inferioară severă (mai frecventă în RCUH decât în boala Crohn). Caracteristice pentru boala Crohn sunt: abcesele și fistulele (definesc fenotipul fistulizant, cel mai agresiv al bolii, apar în cavitatea abdominală, iar fistulele pot fi entero-enterale, enterocutanate, entero-vezicale, recto-vaginale), stenozele (se întâlnesc rar în RCUH și necesită diagnostic diferențial cu cancerul de colon, prin biopsii multiple) și manifestările perianale (fistule și abcese) (12).

Cancerul colorectal poate apare în bolile inflamatorii intestinale nespecifice la bolnavii cu forme extinse (pancolite, colite extinse) cu evoluție îndelungată (peste 8 ani). Din acest motiv, aceștia necesită supraveghere colonoscopică anuală, cu biopsii multiple etajate (din 10 în 10 cm) (10).

Displazia mucosală este o leziune ce precede apariția cancerului; detectarea displaziei blânde impune intensificarea supravegherii (la 3 luni), pe când displazia severă constituie indicație de colectomie. Un studiu românesc efectuat în 2007 raportează displazie la 9% din pacienții cu boală Crohn, iar adenocarcinom la 2%; durata de evoluție a bolii sau severitatea puseelor de activitate nu s-au asociat semnificativ cu prezența displaziei (18).

Manifestările extraintestinale în rectocolita ulcero-hemoragică apar mai rar decât în boala Crohn (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2. Frecvența manifestărilor extraintestinale în rectocolita ulcero-hemoragică comparativ cu boala Crohn (12)

SIMPTOME	RCUH	BC
Musculo-scheletice (artrita, artralgiile periferice, artropatiile axiale – spondilita ankilopoetică, sacroileita –, boala osoasă metabolică)	7%	13%
Cutanate (pyoderma gangrenosum, eritemul nodos, ulcerațiile aftoide orale)	1%	6%
Oculare (episclerită, sclerită, uveită, keratopatie, alterarea vederii nocturne)	< 1%	5%
Colangita sclerozantă primitivă	6%	4%
Renale și genito-urinare (fistule în vezica urinară și alte structuri genitourinare, litiaza urinară)	1%	2-3%
Vasculare (tromboembolism venos sau tromboză arterială)	< 1%	< 1%

Într-un studiu efectuat într-un Centru terțiar de Gastroenterologie din România, în rândul pacienților incluși în studiu cu diagnosticul de boală Crohn, predomină formele ușoare și formele de remisiune a bolii, ce reprezintă în total 50% dintre cazuri, urmate de formele moderate (37% dintre pacienți), iar formele severe sunt reprezentate de numai 13% din total (13).

Majoritatea cazurilor (peste două treimi) sunt reprezentate de pacienți la care boala a debutat la vârstă tânără (sub 40 de ani), numai 32,5% dintre bolnavii cu boală Crohn au prezentat debutul bolii peste 40 de ani (13). Formele colonice reprezintă 53% dintre cazuri, fiind urmate de extensia ileocolonică (26%) și de formele ileale (18%). Această împărțire diferă semnificativ față de proporția întâlnită în referințele bibliografice: 25% extensie colonică, 40% ileocolonică, 30% ileală (6).

Tratamentul bolilor inflamatorii intestinale idiopatice se individualizează în funcție de tipul de boală (RCUH sau boală Crohn), localizarea, severitatea, tipul clinico-evolutiv și prezența complicațiilor. Distingem tratamentul episodului acut și cel de întreținere.

În formele moderat-severe este necesar să excludem complicațiile septice (abcese, fistule); acestea necesită tratament antibiotic și/sau drenaj percutan/chirurgical. Terapia se face cu corticosteroizi per os sau injectabil în doze de 40-60 mg pe zi. Durata tratamentului de atac este de 1-4 săptămâni (până la obținerea remisiunii clinice). În cazul lipsei de răspuns, se recurge la următoarea treaptă de tratament (terapia step-up), care constă în administrarea de anticorpi anti-TNF alfa în perfuzie (trei administrări la 0,2 și 6 săptămâni) infliximab sau subcutanat (Adalimumab). O altă alternativă în caz de cortico-rezistență este repausul digestiv și nutriția enterală cu o dietă elementală (10).

Formele cu severitate înaltă de boală Crohn sunt rar întâlnite în cazuistica unui Centru terțiar de gastroenterologie din România (13% comparativ cu 20% datele din literatură) (3). Se asociază corticoterapia în dozele amintite cu nutriția totală parenterală (a cărei durată este în medie de 7 zile).

Formele severe necesită spitalizare. Este important să se sublinieze importanța reechilibrării hidro-electrolitice în aceste cazuri, reechilibrarea hematologică la pacienții cu hemoragie digestivă inferioară și la cei cu anemie (12).

În boala Crohn perianală se administrează antibioterapie cu Metronidazol și/sau Ciprofloxacina. Alte medicamente eficiente sunt Ciclosporina A

intravenos și Infliximab în doza de 5 mg/kgc (ținându-se cont de reacțiile adverse posibile și de contraindicații) (12).

Tratamentul de întreținere se efectuează cu preparate de 5-ASA și cu agenți imunomodulatori (Azatioprina/6 Mercaptopurina). Nu se recomandă ca tratament de întreținere corticosteroizi. Rezultatele trialului ACCENT 1, ce a studiat efectele utilizării Infliximabului ca terapie de menținere a remisiunii, sugerează că acest medicament reduce necesitatea spitalizării și a intervențiilor chirurgicale la pacienții cu boală Crohn, validând Infliximab pentru tratamentul de întreținere în cazurile non-responsive la tratamentul clasic (19,20).

Tratamentul chirurgical în boala Crohn se adresează stenozelor, complicațiilor supurative, megacolonului toxic, perforației intestinale și bolii refractare la tratamentul medicamentos.

În experiența unui Centru terțiar de gastroenterologie din România, răspunsul clinic la tratamentul clasic a fost bun și foarte bun la majoritatea bolnavilor (65% remisiune clinică). Aproximativ 10% nu au răspuns la tratament sau starea li s-a agravat, ceea ce a făcut necesară recurgerea la o treaptă superioară de tratament, constituită din Infliximab sau tratament chirurgical. Infliximab s-a administrat la un număr de 24 de pacienți în perioada 2000-2002, 16 pentru boală Crohn severă formă inflamatorie, 7 pentru boală Crohn fistulizantă și unul cu formă inflamatorie și fistulizantă. Răspunsul clinic pozitiv s-a observat la 75% dintre cei cu formă inflamatorie și la 71% dintre cei cu formă fistulizantă. Oprirea tratamentului cortizonic a fost posibilă la 71,4% dintre cazuri. Reacții adverse legate de administrarea Infliximab s-au observat la 16,6% dintre bolnavi, în 2 cazuri (8,3%) au fost severe, din care un deces prin sepsis și coagulare intravasculară diseminată. Aceste date sunt concordante cu literatura. (21)

Aceeași echipă raportează și eficiența tratamentului de întreținere cu Infliximab 5 mg/kgc, administrat la interval de 8 săptămâni: toți cei 9 pacienți înrolați sunt în remisiune clinică, iar din aceștia, 6 s-au menținut și în remisiune endoscopică; tratamentul a fost bine tolerat, fără reacții adverse notabile (22).

Rectocolita ulcero-hemoragică cu localizare la rect și sigmoid (proctita și proctosigmoidita) beneficiază de tratament topic local, fie cu corticosteroizi în microclisme (Budenofalk) (una pe zi seara timp de 2-3 săptămâni), fie cu supozitoare sau microclisme cu 5-ASA (Mesalazină). Dacă răspunsul clinic este favorabil, se continuă cu microclisme sau supozitoare

unul la două zile pentru încă 2-3 săptămâni. Altă variantă este Salazopirina p os 3-4 g/zi sau Mesalazina p os 2,4- 4,8 g/zi. În caz de lipsă de răspuns se recurge la Prednison 30-40 mg/zi. La pacienții cortico-refractari se aplică tratament imunosupresor (6 Mercaptopurină sau Ciclosporină oral).

RCUH extinsă în pusee de activitate ușoară-moderată se tratează cu Salazopirină sau preparate de 5-ASA în doză de atac pentru 3-4 săptămâni. În caz de lipsă de răspuns în această perioadă, se administrează cortizon 20-40 mg/zi, doză care se reduce progresiv după obținerea remisiunii, împreună cu inițierea Salazopirinei/5-ASA în doze de întreținere.

Pacienții cu RCUH severă trebuie spitalizați. Aceștia necesită reechilibrare hidro-electrolitică, hematologică și corticoterapie parenteral. Trebuie tratate prompt eventuale complicații infecțioase, cu antibioterapie cu spectru larg. În caz de răspuns favorabil, se trece la tratament cortizonic per os, cu doze reduse progresiv la atingerea remisiunii concomitent cu introducerea Salazopirinei în doze de întreținere. La pacienții non-responsivi se asociază repausul enteral cu nutriția totală parenterală și corticoterapia parenteral 7-10 zile; în caz de lipsă de răspuns se administrează Ciclosporina A intravenos 4 mg/kgc 7 zile. La pacienții refractari se recomandă colectomia.

Infliximab s-a dovedit eficient și în RCUH, atât în inducția, cât și în menținerea remisiunii, precum și ca un tratament de salvare pentru a evita colectomia, în cazurile severe sau moderat-severe refractare la mijloacele convenționale de tratament (20).

În ultima vreme a fost avizată folosirea Adalimumab-ului și în rectocolita ulcero-hemoragică.

În cazurile corticorefractare sau corticodependente se indică medicația imunosupresoare (6 Mercaptopurină, Azatioprină sau Ciclosporina A). Pentru cei non-responsivi la imunosupresoare se recomandă colectomia curativă. Durata tratamentului imunosupresor de întreținere trebuie să fie de unul

până la maximum 3 ani, din cauza riscului de cancer (limfoame, cancer colorectal).

Tratamentul de întreținere în RCUH se recomandă pe toată durata vieții. Doza de Salazopirină/preparate de 5-ASA este de 1,5-2 g/zi.

Tratamentul chirurgical în rectocolita ulcero-hemoragică are indicații de urgență și electivă. Colectomia de urgență este recomandată în megacolonul toxic, colita fulminantă, hemoragia digestivă severă. Intervenția chirurgicală electivă (proctocolectomia totală cu ileoanoanastomoză și pouch ileal) este indicată în formele non-responsive sau corticodependente, precum și pentru profilaxia malignizării, ce poate apare în pancolite cu evoluție de peste 10 ani (10).

Într-un studiu efectuat într-un Centru terțiar de gastroenterologie din România, răspunsul la tratament în RCUH a fost bun la 89,23% dintre pacienți. S-a constatat corticorefractaritate sau corticodependență la 10,8% dintre cazuri.

O metaanaliză publicată recent în România, ce a inclus 3 trialuri clinice, a demonstrat că atât tratamentul cu acid folic, cât și terapia de menținere cu Sulfasalazină reprezintă modalități eficiente de chemoprevenție a carcinomului colorectal la bolnavii cu rectocolită ulcero-hemoragică (25).

Toate aceste elemente au determinat măsuri la nivel local, cât și demersuri la nivel național. Astfel Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie Fundeni a demarat în urmă cu 2 ani un studiu cu o participare a mai multor parteneri din Cluj și București care își propune să analizeze corespondența genotip fenotip la populația de Boli Inflamatorii de la noi. La nivel național a fost creat Clubul Român de Colite și Crohn (RCCC) ca parte integrantă în ECCO – structură europeană de profil. De asemenea, au fost înaintate către Ministerul Sănătății Publice noi demersuri pentru crearea unui Program Național de Boli Inflamatorii, precum și înscrierea tratamentului modern în listele de gratuități.

BIBLIOGRAFIE

1. Chinyu Su, Lichtenstein G.R. Ulcerative colitis în Sleisenger Gastrointestinal and Liver Disease 8 th Edition Saunders, 2006
2. Scholmerich J. Inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 1998; 30: 141- 149.
3. Gheorghe C., Pascu O., Gheorghe L., Iacob R., Dumitru E., Tantau M., Vadan R., Goldis A., Balan G., Iacob S., Dobru D., Saftoiu A. Epidemiology of inflammatory bowel disease în adults who refer to gastroenterology care în Romania: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Nov; 16(11):1153-9
4. Turcan S., Tanase R., Barca S., Tibuleac T. Evoluția indicilor epidemiologici și clinici în colita ulceroasă în Republica Moldova
5. Sartor R.B., Muehlbauer M. Microbial host interactions în IBD: implications for pathogenesis and therapy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007 Dec; 9(6):497-507
6. Sands B.E. Crohn's disease în Sleisenger Gastrointestinal and Liver Disease 8 th Edition Saunders, 2006

7. **Arseneau K.O., Tamagawa H., Pizarro T.T., Cominelli F.** Innate and adaptive immune responses related to IBD pathogenesis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007 Dec; 9(6):508-12.
8. **Vermeire S.** Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing în clinical management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Oct; 24 Suppl 3:2-10
9. **Henckaerts L., Figueroa C., Vermeire S., Sans M.** The role of genetics în inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets.* 2008 May; 9(5):361-8.
10. **Gheorghe L.S., Gheorghe C.** Bolile inflamatoare intestinale. În Grigorescu M. *Tratat de Gastroenterologie volumul 2.* Editura Medicală Națională București, 2001.
11. **Iacob R., Baceanu C., Parvulescu I., Vadan R., Cotruta B., Iacob S., Gheorghe L., Gheorghe C., Diculescu M.** Modalitățile de prezentare fenotipică a pacienților cu boli inflamatorii intestinale cronice. Generarea registrului IBD-prospect. *J Gastrointest Liver Dis* Vol16 Suppl 1 2007 56.
12. **Mircea Diculescu.** Boala Crohn în practica clinică. Editura Cartea Universitară 2003.
13. **Preda C.M., Vermeire S., Rutgeerts P., Joosens S., Diculescu M., Marica C., Ciocarlan M., Mirea V., Oproiu A.** Prevalence and significance of perinuclear anti-neutrophil antibodies (pANCA) în Romanian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Rom J Gastroenterol.* 2005 Dec; 14(4):357-60.
14. **Stoicescu A., Becheanu G., Dumbrava M., Ditescu C., Arbanas T., Greceanu I.M., Diculescu M.** Corelații clinice și histopatologice între colita microscopică și sindromul de intestin iritabil. *J Gastrointest Liver Dis* Vol 16 Suppl 1 2007 56.
15. **Bruining D.H., Loftus E.V.** Current and future diagnostic approaches: from serologies to imaging. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007 Dec; 9(6):489-96.
16. **Quinton J.F., Sendi B., Reumaux D., Duthilleul P., Cortot A., Grand-bastien B. et al.** Anti- Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic antibodies în inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1998; 42: 788- 791.
17. **Preda C.M., Diculescu M., Mirea V., Marica C., Vermeire S., Rutgeerts P., Oproiu A.** Significance of anti-sacharomices cerevisiae antibodies (ASCA) în patients with inflammatory bowel diseases în Romania. *Rom J Gastroenterol.* 2005 Mar; 14(1):23-6.
18. **Vadan R., Gheorghe C., Becheanu G., Gheorghe L., Dumbrava M., Badea M., Diculescu M.** Frecvența și factorii de risc ai displaziei în boala Crohn. *J Gastrointest Liver Dis* Vol16 Suppl 1 2007 57.
19. **Rutgeerts P., Feagan B.G., Lichtenstein G.R., Mayer L.F., Schreiber S., Colombel J.F., Rachmilewitz D., Wolf D.C., Olson A., Bao W., Hanauer S.B.** Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab în Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126:402-413.
20. **Nakamura K., Honda K., Mizutani T., Akiho H., Harada N.** Novel strategies for the treatment of inflammatory bowel disease: Selective inhibition of cytokines and adhesion molecules. *World J Gastroenterol.* 2006 Aug 7; 12(29):4628-35
21. **Gheorghe L., Gheorghe C., Badea M., Vadan R., Pârvolescu I., Toader C., Tugui L., Papuc O., Ionescu R., Preda C., Călin I., Diculescu M.** Infliximab for Crohn's disease în clinical practice: the experience of a single center în romania. *Rom J Gastroenterol.* 2003 Mar; 12(1):7-13.
22. **Vadan R., Gheorghe L., Gheorghe C., Badea M., Călin I., Diculescu M.** Tratamentele de întreținere cu Infliximab în boala Crohn: 18 luni de remisiune clinică. *J Gastrointest Liver Dis* Vol16 Suppl 1 2007 57.
23. **Hommes D., Baert F., Van Assche G., Caenepeel F., Vergauwe P., Tynman H., De Vos M., Van Deventer S., Stitt L., Rutgeerts P., Feagan B., D'Haens G.** Management of recent onset Crohn's disease: a controlled, randomized trial comparing step-up and top-down therapy. *Gastroenterology* 2005; 129:371
24. **Sans M., Artieda M., Diego T., Cara C., Rodrigo L., Barreiro M., Arroyo M.T., Aceituno M, et al.** IBDChip: A new strategy to predict clinical course and development of complications în patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130:A346.
25. **Diculescu M., Ciocîrlan M., Ciocîrlan M., Pițigoi D., Becheanu G., Croitoru A., Spanache S.** Folic acid and sulfasalazine for colorectal carcinoma chemoprevention în patients with ulcerative colitis: the old and new evidence. *Rom J Gastroenterol.* 2003 Dec; 12(4):283-6.