

Diagnosticul precoce in Bolile inflamatorii intestinale idiopatice (nespecifice): Boala Crohn si RCUH

Sef lucr. Dr. Carmen Preda

Centrul de Gastroenterologie & Hepatologie

Institutul Clinic Fundeni

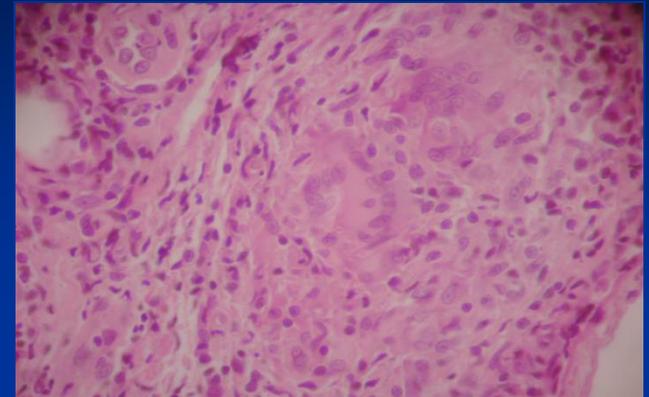
UMF Carol Davila Bucuresti

Definitie si clasificare

- afectiuni **inflamatorii cronice** ale tractului gastrointestinal
- **etiologie necunoscuta**,
- datorate unui **dezechilibru** intre factorii ce activeaza raspunsul imun al gazdei (flora comensala, antigene alimentare, stimuli inflamatori endogeni) si mecanismele de aparare/reglatorii ale gazdei care mentin integritatea mucoasei si reduc raspunsul inflamator; acest dezechilibru are ca rezultat activarea persistenta si exacebata inflamatiei intestinale
 - *Nu exista un test unic de diagnostic*
 - *Dg se face pe baza unei combinatii operative de trasaturi clinice, endoscopice si histologice*
- ~10-15% din cazuri: colita nedeterminata sau inclasificabila

Trasaturi definitorii: boala Crohn

- Inflamatie cronică transmurală a tractului gastrointestinal, ocazional granulomatoasă, ce se poate extinde la tesuturile peri-intestinale și ganglionii limfatici sateliti
- Poate interesa oricare segment al tractului digestiv, inflamatie având caracter segmentar, discontinuu și asimetric
- Potential remarcabil de complicații intestinale/extraintestinale
- Rezecția segmentului inflamăat nu este curativă; inflamatie recidivează într-un interval de timp variabil (*afecțiune "incurabilă" medical/chirurgical*)

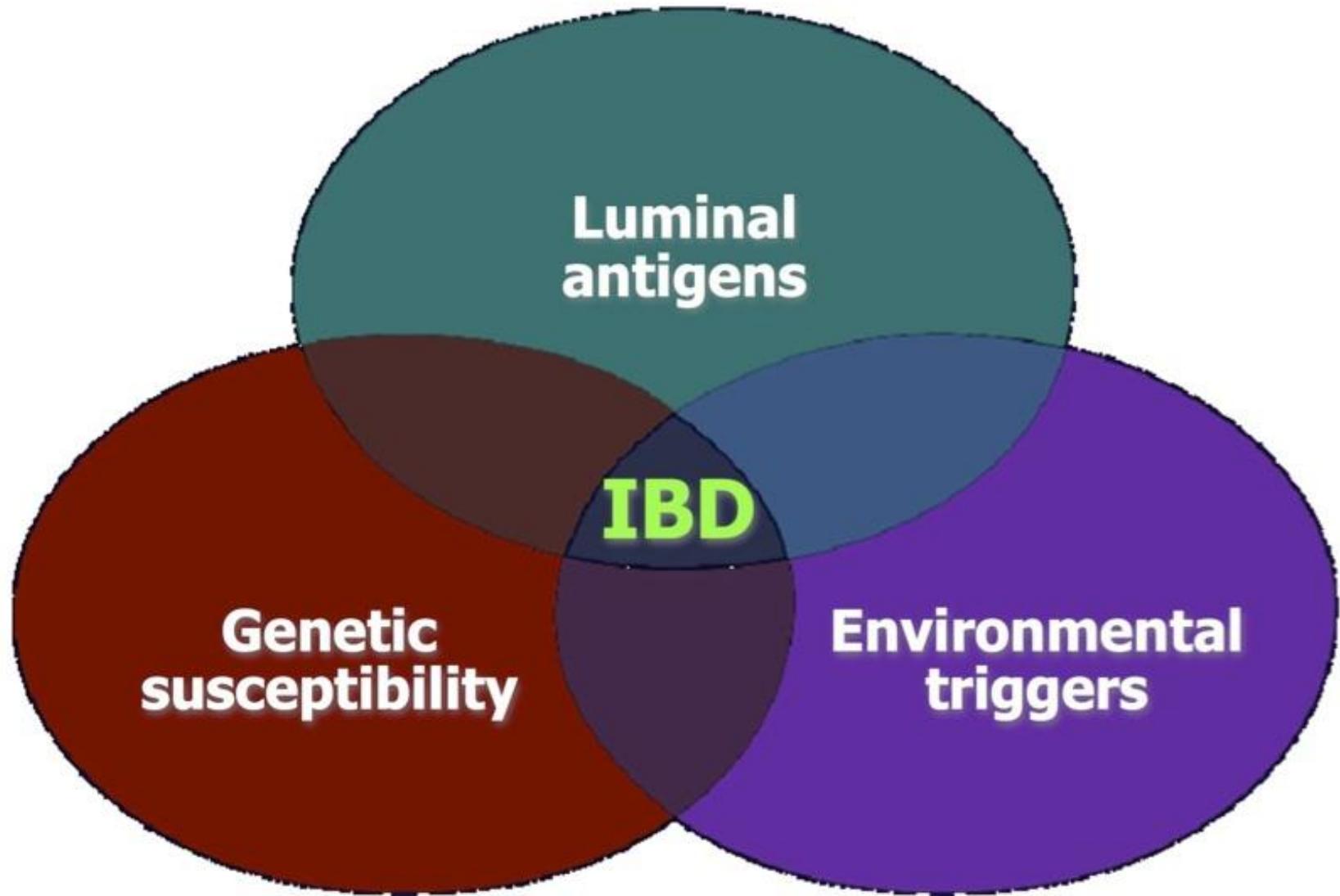


Trasaturi definitorii: RCUH

- Afectiune inflamatorie localizata exclusiv colonic
- Inflamatiia intestinala debuteaza, de regula, la rect, extinzandu-se progresiv catre valva ileo-cecala (extindere unidirectionala, centripeta)
- Inflamatiia intestinala este limitata strict la mucoasa
- Leziunile colonice sunt continui, fara arii de mucoasa indemna intre leziuni
- Potential remarcabil de complicatii intestinale/extraintestinale
- In formele severe sau rezistente la tratament, proctocolectomia indeparteaza organul “tinta”, reprezentand o procedura curativa



Development of IBD



Istoria naturala

Perceptie gresita...

... boli rare, istorie naturala blanda, care “vin (pusee inflamatorii) si pleaca” (remisiune), “benigne” in Romania (!), nu determina disabilitati/complicatii semnificative, nu afecteaza speranta de viata, nu necesita interventii terapeutice/expertiza de anvergura

Boli invalidante, costisitoare, putin cunoscute in societate, in lumea medicala, diagnosticate tardiv si tratate necorespunzator...

...o sursa importanta de incapacitate de munca si costuri notabile personale si societale

BII evolueaza, de regula, in pusee de activitate inflamatorie alternand cu perioade de remisiune clinica

**Reactivari
inflamatorii**

Remisiune

Tratament

Sanatate

Inflamatie
subclinica

Inflamatie
simptomata

Complicatii

Incapacitate

Deces



Epidemiologie

□ **Afectiuni ubicvitare**

□ **Incidenta** anuala:

□ BC: 5 cazuri/100 000 loc/an

□ RCUH: 10 cazuri/100 000 loc/an

□ **Prevalenta:**

□ BC: 10-100 cazuri/100 000 loc

□ RCUH: 35-150 cazuri/100 000 loc

Ampla variabilitate geografica arii cu frecventa mare (Europa N-V America de Nord) si arii cu frecventa redusa si comportament clinic "benign" (S-E Europei, Orientul Mijlociu, America Centrala si de Sud, Africa, Asia S-E), gradientul intre aceste arii ajunge pana la 10-12x

Tendinte temporale: cresterea incidentei b. Crohn

Ambele sexe egal afectate

Incidenta in raport cu varsta este bimodala: un prim varf al incidentei la adultul tanar (15-30 ani), un al doilea varf intre 55 si 70 de ani

Date de prevalenta pentru Romania 2004

Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study

Cristian Gheorghe^a, O. Pascu^b, L. Gheorghe^a, R. Iacob^a, E. Dumitru^c, M. Tantau^b, R. Vadan^a, A. Goldis^d, G. Balan^e, S. Iacob^a, D. Dobru^f and A. Saftoiu^g

Table 1 Incident cases and total number of patients identified during the study period, according to the eight regions

Region	Adult population	Crohn's disease		Ulcerative colitis	
		Total number	Incident cases	Total number	Incident cases
1. North-east	2 784 948	16 (0.58)	11 (0.39)	57 (2.07)	21 (0.76)
2. South-east	2 190 587	37 (1.68)	11 (0.5)	52 (2.37)	18 (0.82)
3. South	2 617 386	43 (1.64)	10 (0.38)	40 (1.52)	20 (0.76)
4. South-west	1 802 541	28 (1.55)	8 (0.44)	34 (1.88)	19 (1.05)
5. West	1 532 668	22 (1.43)	9 (0.58)	46 (3)	17 (1.1)
6. North-west	2 109 443	14 (0.66)	9 (0.42)	64 (3.03)	24 (1.13)
7. Centre	1 972 991	26 (1.31)	11 (0.55)	50 (2.53)	17 (0.86)
8. Bucharest	1 810 124	68 (3.75)	16 (0.88)	64 (3.53)	27 (1.49)
TOTAL	16 784 948	254 (1.51)	85 (0.50)	407 (2.42)	163 (0.97)

Results for Crohn's disease and ulcerative colitis are given as the number of patients per 100 000 inhabitants.

EPIROM – Date de prevalenta 2016 in aria Bucuresti-Ilfov UC & CD

	18-25 ys	24-45 ys	45-65 ys	>65 ys	Total
CD	44	150	63	12	269
UC	21	123	62	15	221
Population	86579	391273	259440	121914	859206
Prevalence CD/100000 adult inhabitants	50.8	38.3	24.3	9.8	31.3
Prevalence UC/100000 adult inhabitants	24.3	31.4	23.9	12.3	25.7

Crohn's Disease (CD) : ulcerative colitis (UC) = 1.25
IBD prevalence in Bucharest/Ilfov Counties: 57 in 100000 adults

Epidemiologie

- **Factori rasiali si etnici:** boala este mai frecventa la rasa alba si la evrei vs. non-evrei
- **Factori de mediu:** **dietetici** (durata redusa a alaptarii, dieta bogata in alimente prelucrate termic excesiv si dulciuri rafinate, consumul redus de fructe si legume), **fumatul** (BC este de 2-4x mai frecventa la fumatori, iar rata recidivei postoperatorii e dubla la fumatori, in timp ce RCUH este de >2x mai frecventa printre nefumatori !!!), **apendicectomia** (in RCUH; eliminarea rolului protector asupra sistemului imun intestinal)
- **Agregarea familiala a IBD** este un fenomen epidemiologic recunoscut:
 - 5-10% pacienti au istoric familial pozitiv (o ruda de gradul I)
 - risc 15x (RCUH) si 35x (BC) mai mare printre rudele de gradul I
 - agregare BC, mixta (25%)

Paradigma etiopatogenetica in IBD

Inflamatia intestinala - interactiunea complexa a 3 factori:

- I. **Factori de mediu initiatori:** flora microbiana comensala
Interactiunea flora/gazda la nivelul barierei epiteliale intestinale
- II. **Susceptibilitatea genetica** : raspuns imun anormal la bacteriile comensale la persoane genetic susceptibile
- III. **Anomalii ale raspunsului imun:** activarea inadecvata/exacerbata a sistemului imun intestinal

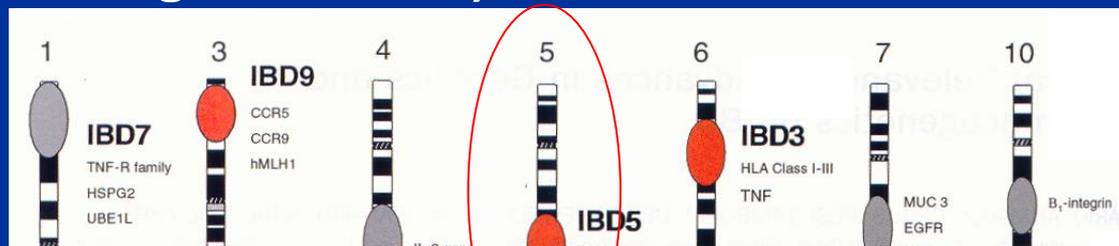
Factori genetici

- susceptibilitatea genetica pentru bolile inflamatorii intestinale se asociază cu anomalii ale
 - imunitatii innascute (bazala, pre-programata, care nu este rezultatul unor infectii/vaccinari si “nu are memorie”) si
 - autofagiei (sechestrarea patogenilor in structuri membranare intracelulare si degradarea lor cu ajutorul lizozomilor)

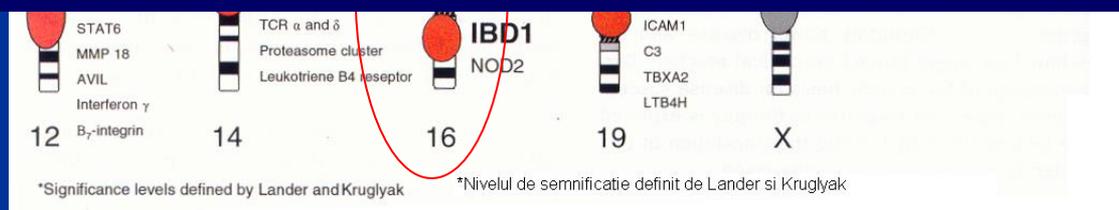
Etapa I: descoperirea genei NOD/CARD studiile de dezechilibru de linkage (2001/2002)

2 gene asociate cu susceptibilitatea genetica in b. Crohn

- gena NOD2/CARD15 situata pe chr. 16 (rol in apoptoza si recunoasterea LPZ bacterian si apararea antimicrobiana)
- gena OCTN 1 si 2 situata pe chr. 5 (rol in transportul cationilor organici - Ag bacteriene)



□ mutatii in regiunea bogata in leucina duc la recunoasterea alterata a muramil-dipeptidului (MDP) al bacteriilor Gram (+) si (-) si declansarea raspunsului inflamator



Rezultatul studiilor GWAS in IBD

□ >100 loci genetici asociati cu susceptibilitatea: 28 comuni BC si RCUH, 44 specifici BC si 19 specifici RCUH

□ Implicati in boala Crohn :

□ NOD2 (rol cheie in recunoasterea MDP bacterian si inhibitia apoptozei)

□ IL23R/Th17

□ ATG16 (autofagie)

□ IRGM (autofagie: rol cheie in alterarea activitatii

Studiile genetice au indicat anomalile de prelucrare ale bacteriilor intracelulare ca mecanism patogenetic principal in boala Crohn

□ ECM1 (alterarea permeabilitatii mucosale)

□ HNF4 α

Factori de mediu

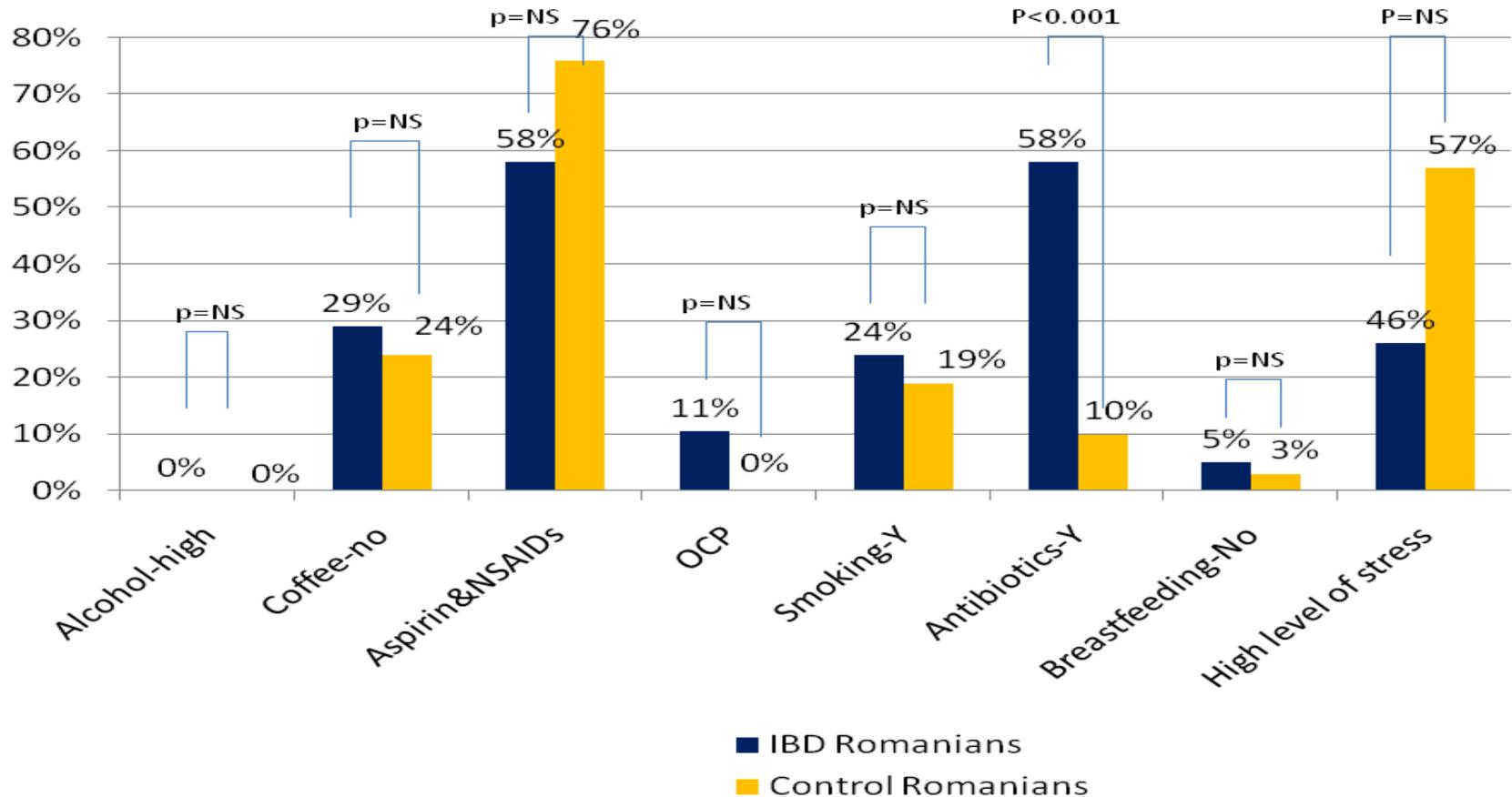
2 ipoteze etiopatogenice majore privind antigene initiatoare (trigger) din mediul intestinal (microbiene, alimentare)

a). **Ca raspuns adecvat** la un agent patogen specific, “inca neidentificat” (micobacterium paratuberculosis, virusul rujeolic, listeria monocitogenes)

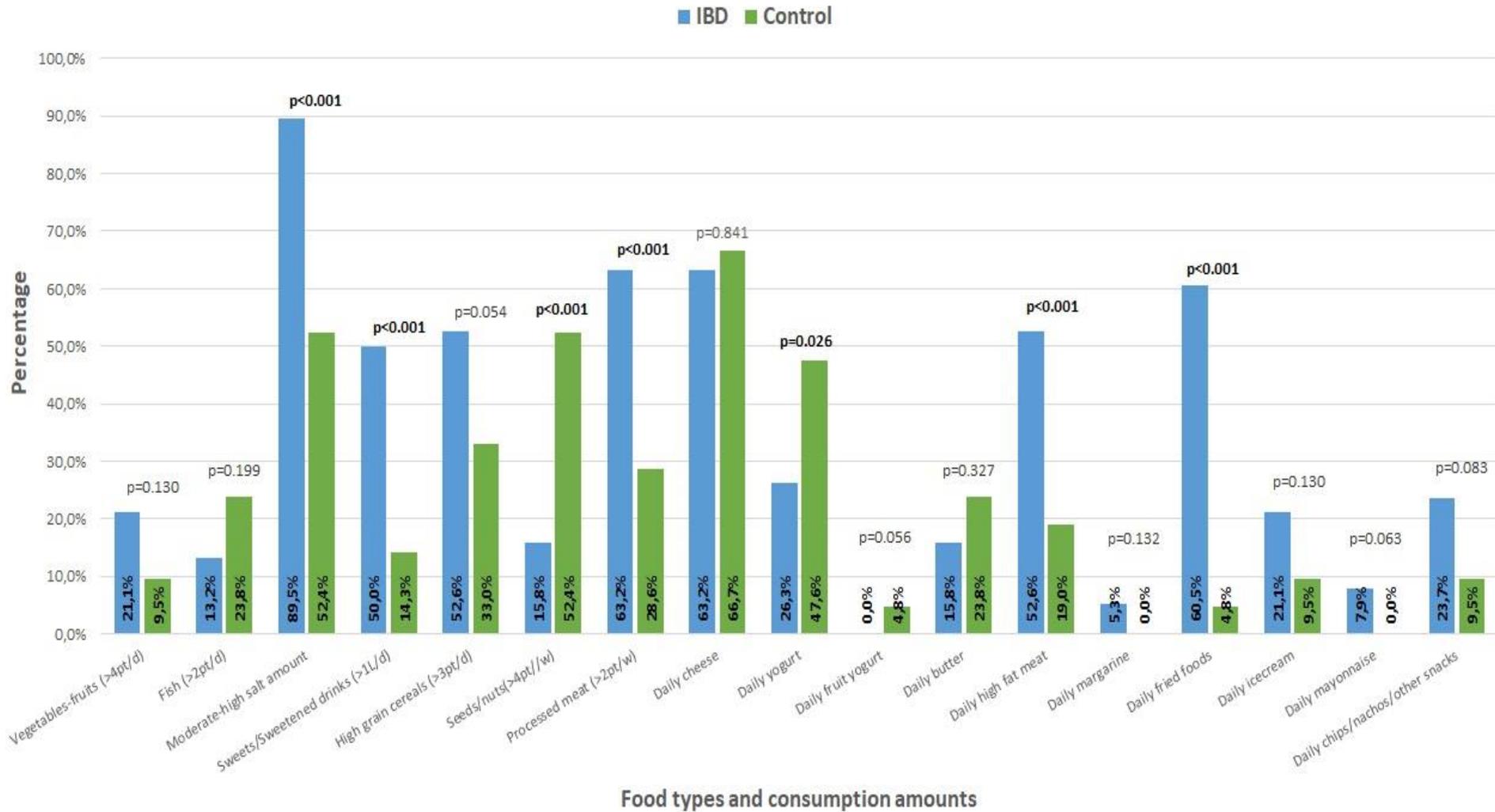
b). **Ca raspuns inadecvat**, excesiv la o expunere antigenica normala (comensala) crescuta

FACTORI DE MEDIU IN ETIOPATOGENIE BII

: studiu original 76 pacienti (46 BC/30 RCUH)



FACTORI DE MEDIU IN ETIOPATOGENIE BII : studiu original 76 pacienti (46 BC/30 RCUH)



Ruperea echilibrului dintre semnalele pro- si anti-inflamatorii la nivelul mucoasei intestinale

Anomalii ale imunoreglării (dezechilibru între moleculele pro si antiinflamatorii din mucoasa intestinala → pierderea tolerantei pentru bacteriile luminaie comensale si stimularea cronica a raspunsului imun

productia locala IgA

Th1/2 (CD4)
IL-1, IL-6, IL-8, IL-12
TNF α
IFN γ

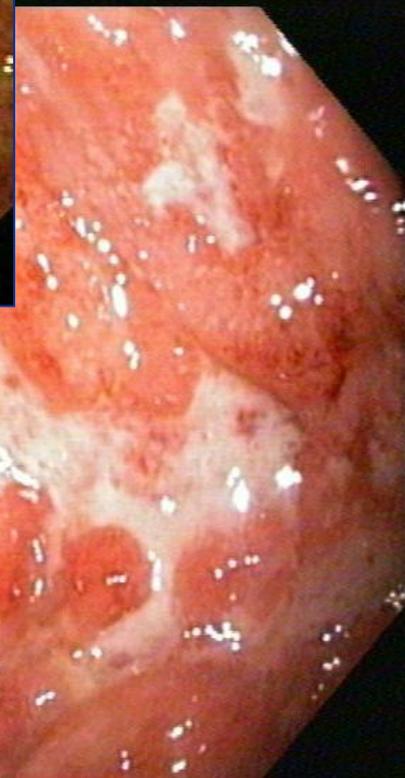
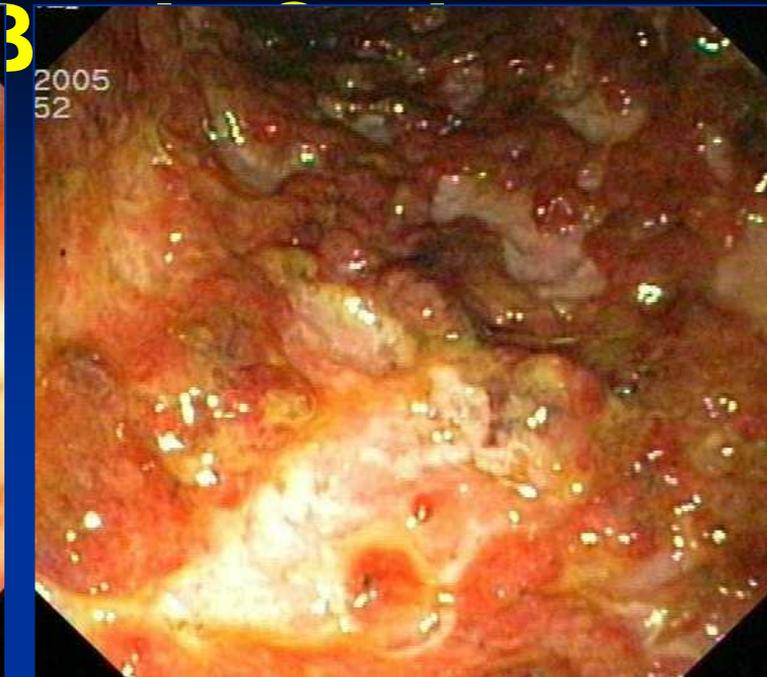
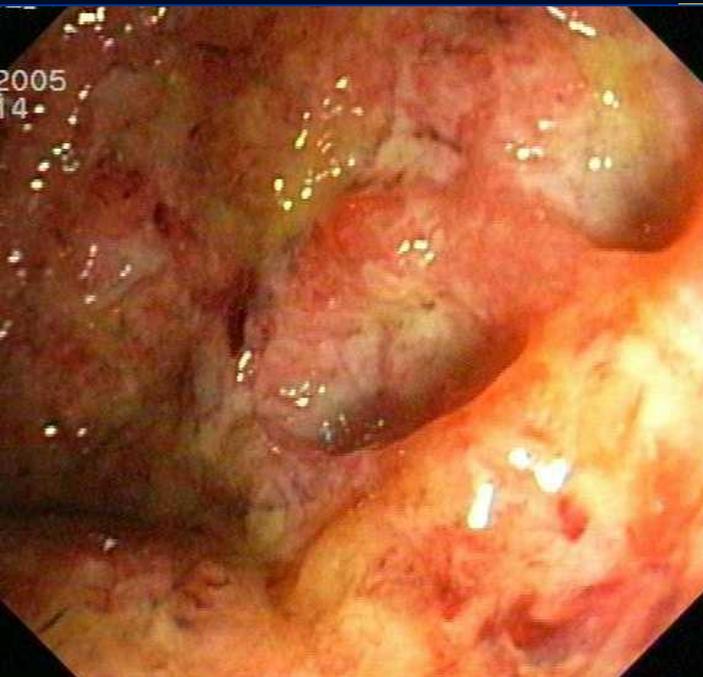
Anatomie patologica

Boala Crohn

Endoscopie

- ulceratia aftoida
- ulcere profunde
- “piatra de pavaj” (cobblestone)
- pseudopolipi
- distributie segmentara, asimetrica, discontinua (mucoasa normala intre leziuni)





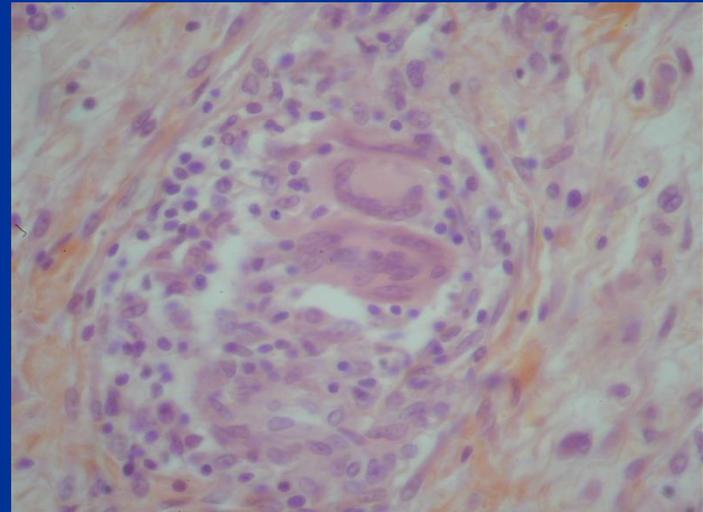
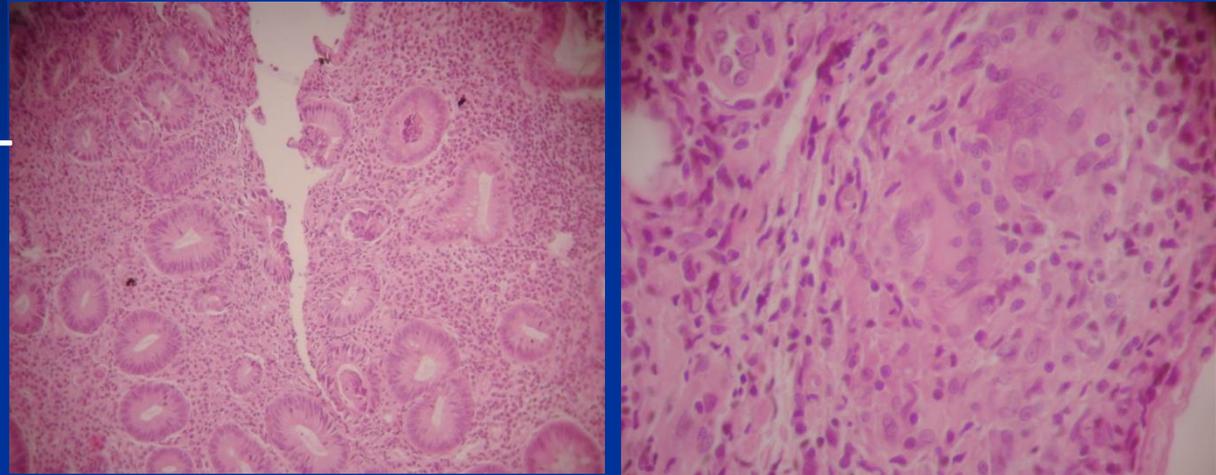
- “piatra de pavaj” (cobblestone)
- pseudopolipi
- distribuție segmentară, asimetrică, discontinua (mucoasa normală în leziuni)

Anatomie patologica

Boala Crohn

Histopatologic

- infiltrat inflamator limfo-plasmocitar
- colagenizare (fibroza)
- ulceratii
- fisuri
- granulomul de tip sarcoid: 15-35% din endobiopsii; 50-60% din piesele de rezectie = marca, semnatura histo a bolii Crohn
- caracter transmural al leziunilor



Anatomie patologica

RCUH

Endoscopic

- aspect granular si mat al mucoasei
- edem
- hiperemie
- friabilitate
- ulceratii superficiale, pleomorfe
- exudat muco-purulent si hemoragic
- pseudopolipi
- leziuni continui, distributie strict colonica, strict mucosala

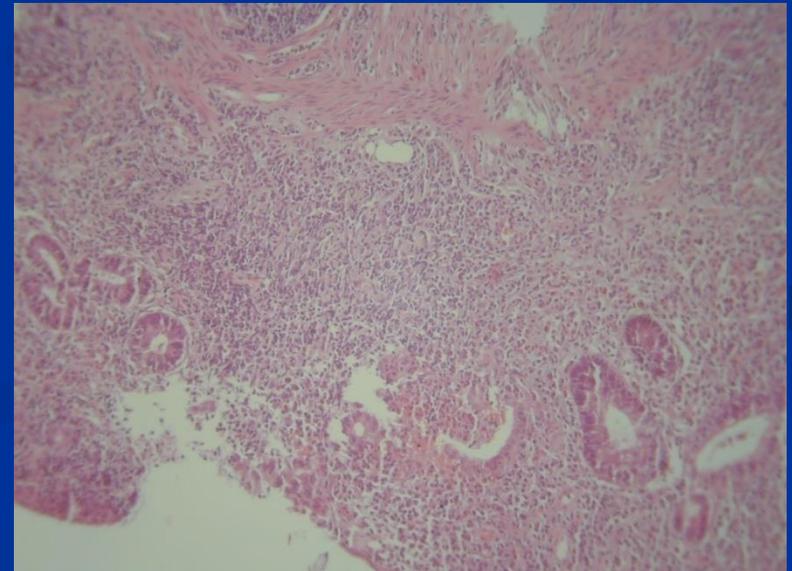
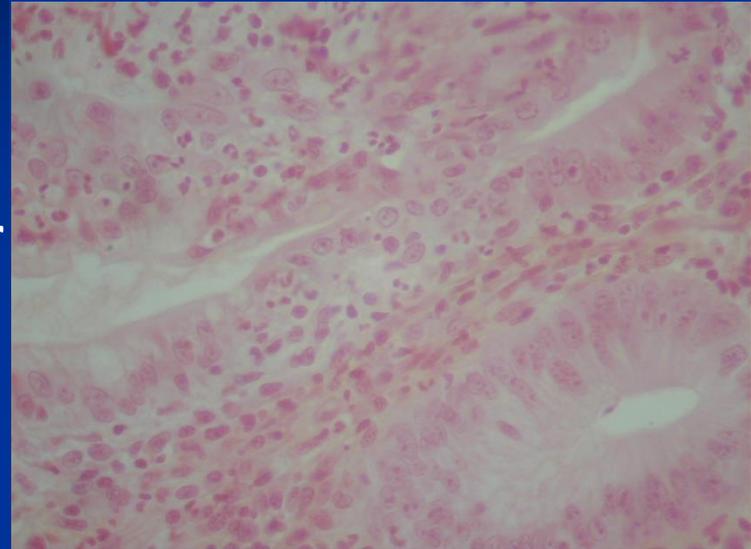


Anatomie patologica

RCUH

Histopatologic

- infiltrat inflamator limfo-plasmocitar
- predominanta neutrofilelor
- criptita si abcesul criptic
- ulceratii superficiale
- depletia de mucus
- anomalii arhitecturale ale glandelor



Manifestari clinice

Boala Crohn

- BC reprezinta o entitate heterogena din punct de vedere clinic datorita topografiei si comportamentului variat
- In raport cu topografia:
 - BC ileo-colica (40%)
 - BC localizata exclusiv la intestinul subtire (30%)
 - BC localizata exclusiv la colon (25%)
 - BC perianala
 - BC localizata la tractul digestiv superior (1-5%)
- In raport cu comportamentul clinico-patologic:
 - forma inflamatorie (non-stenozanta, non-penetranta)
 - forma stenozanta
 - forma penetranta (fistulizanta): fistule, abcese

Manifestari clinice

Boala Crohn

- **Simptomele caracteristice BC intestin subtire:**
 - diaree + durere abdominala + scadere ponderala ± stare subfebrila
- **Simptomele caracteristice BC colonice:**
 - diaree + HDI + durere abdominala ± stare subfebrila ± scadere ponderala ± manifestari perianale & extraintestinale

Atentie!

Diaree + durere abd + scadere in G + febra/stare subfebrila

!!! + manifestari perianale si extraintestinale autoimune

- sindrom dispeptic (durere/disconfort epigastric, greata, varsaturi)

Manifestari clinice

Boala Crohn

- **Diareea**
 - caracter diurn si nocturn
 - voluminoasa (IS) sau de volum redus, cu scaune numeroase, frecvente, tenesme, defecatie imperioasa (colon)
- **Durerea abdominala**
 - exprima pasajul printr-un segment intestinal stenozat (crampe postprandial/preced defecatia, distensie abdominala, masa palpabila)
 - exprima inflamatia seroasei peritoneale (vaga, difuza, de tip visceral)
- **Manifestari constitutionale si extraintestinale**
 - scadere ponderala (>20%Gi la ~20% pacienti), febra, astenie/fatigabilitate
 - manifestari extraintestinale: eritem nodos, uveita, artrita

Formulara corecta a diagnosticului

Boala Crohn

- **Boala Crohn** - topografie - forma clinico-evolutiva - severitatea puseului inflamator - complicatii intestinale & extraintestinale
- **Exemplu:** Boala Crohn - ileo-colica - forma non-stenozanta non-penetranta (inflamatorie) - puseu sever de activitate - complicata cu eritem nodos
 - care sunt localizarile topografice si cum se stabileste topografia (endoscopic si radiologic)
 - ce sunt stenozele, fistulele
 - cum se stabileste severitatea activitatii
 - care sunt complicatiile intestinale si extraintestinale

Stabilirea severitatii inflamatiei

Boala Crohn

- Scoruri de activitate
- **Crohn's Disease Activity Index (CDAI)** - 8 variabile x factori (diaree, durere, stare generala, complicatii, Ht, antialgice, mase abd, G)
 - cuprins intre 0-600
 - < 150 remisiune
 - 150-200 activitate blanda
 - 200-450 activitate moderata
 - 450-600 activitate severa

Manifestari clinice : RCUH

- Manifestarile clinice ale RCUH se coreleaza cu extensia si severitatea leziunii
- Manifestarile clinice sunt relativ “monotone” (localizare strict colonica)
- Manifestarile clinice sunt:
 - diaree sânguie
 - tenesme rectale, senzatie de defecatie imperioasa, proctalgii

Atentie!

Diaree+sange+exudat muco-purulent+tenesme+defecatie imperioasa

Formulara corecta a diagnosticului

RCUH

- **RCUH** - extensie - severitatea puseului inflamator - forma clinico-evolutiva - complicatii intestinale & extraintestinale
- **Exemplu:** RCUH - extinsa la colonul stang - puseu moderat de activitate - forma cronica recurenta - complicata cu eritem nodos
 - stabilirea extensiei (endoscopic si radiologic)
 - stabilirea severitatii activitatii
 - stabilirea formei clinico-evolutive
 - complicatii intestinale si extraintestinale

Extensia bolii

- Proctita si procto-sigmoidita
- Colita stanga
- Colita stanga extinsa
- Pan-colita

Severitatea puseului inflamator Truelove & Witts

**usoara-
moderata**

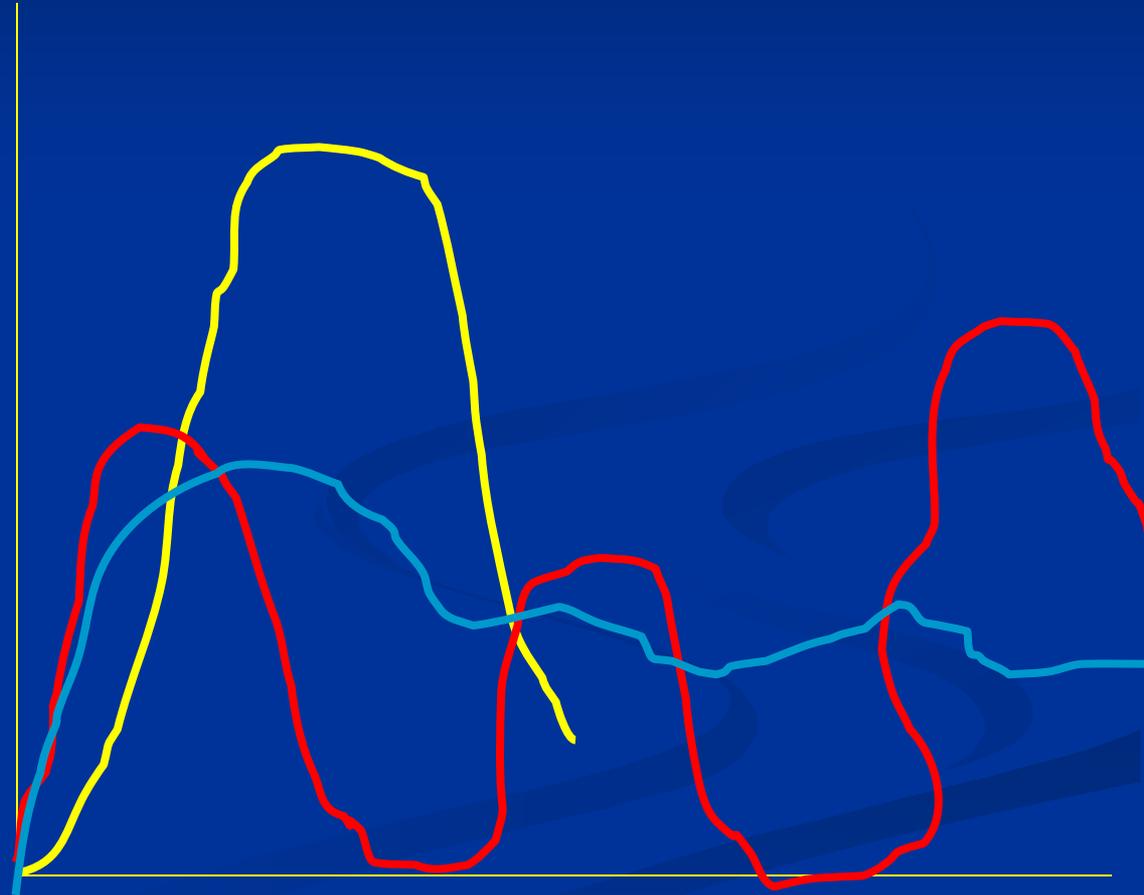
severa

fulminanta

	< 4	> 6	> 10
No. scaune			
Sange in scaun	intermitent	frecvent	continuu
Temperatura (°C)	Normal	> 37.5°C	> 37.5°C
AV	Normal	> 90/min	> 90/min
Hemoglobina	Normal	< 75% din valoarea limita a normalului	Necesar transfuzional
VSH	< 30 mm	> 30 mm	> 30 mm

Forma clinico-evolutiva

- **Acuta, fulminanta**
- **Cronica recurenta**
- **Cronica continua**



Diagnostic

- Diagnosticul RCUH si BC este fundamentat pe asocierea **criteriilor endoscopice si histopatologice intr-un context clinic evocator**
- Diagnostic diferential
 - apendicita acuta
 - colite infectioase inclusiv TBC intestinala
 - limfom intestinal
 - colite microscopice (colagenica, limfocitara)
 - colita ischemica
 - polipi si cancer colorectal
 - colita pseudomembranoasa
 - diverticulita
 - hemoroizi, fisuri anale
- Diagnostic diferential RCUH vs. Boala Crohn

Complicatii intestinale

- HDI severa
- Megacolon toxic
- Perforatia intestinala - peritonita
- Stenozele
- Fistule si abcese
- Manifestari perianale
- Cancerul colorectal

Complicatii extraintestinale

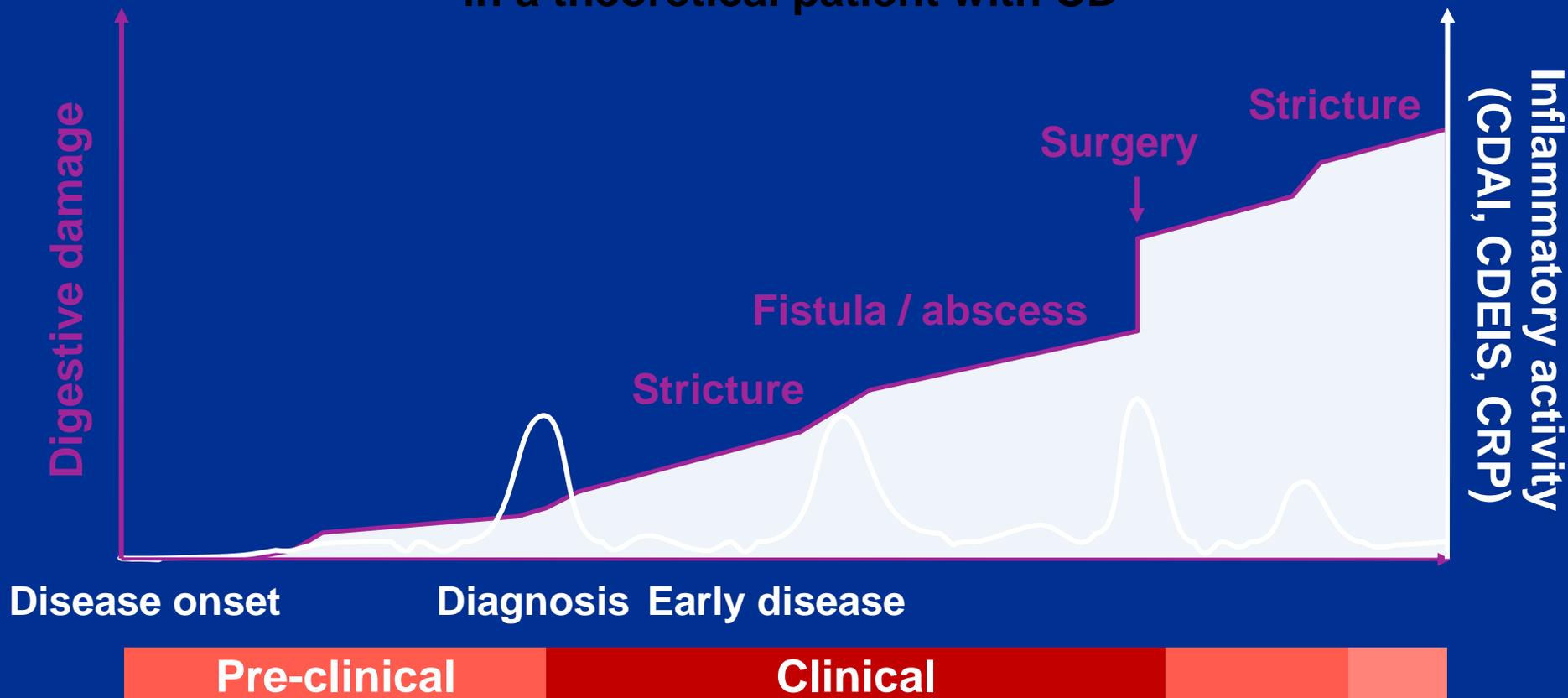
- Cele mai frecvente sunt **asociate cu puseul de activitate** al bolii inflamatorii intestinale si sunt controlate prin tratamentul eficient al acestuia (artrita, uveita, eritem nodos, pioderma gangrenosum)
- O serie de manifestari extraintestinale particulare evolueaza **independent de inflamatia intestinala** (spondilita ankilozanta, colangita sclerozanta primitiva, amiloidoza renala)

Complicatii extraintestinale

- Artrita (colitica sau sacroileita/spondilita ankilozanta)
- Complicatii cutanate (eritem nodos, pioderma gangrenosum)
- Complicatii oculare (irite, episclerite)
- Complicatii hepato-biliare (colangita sclerozanta primitiva, colangiocarcinom)
- Complicatii reno-urinare (amiloidoza, infectii urinare, hidronefroza)
- Complicatii tromboembolice

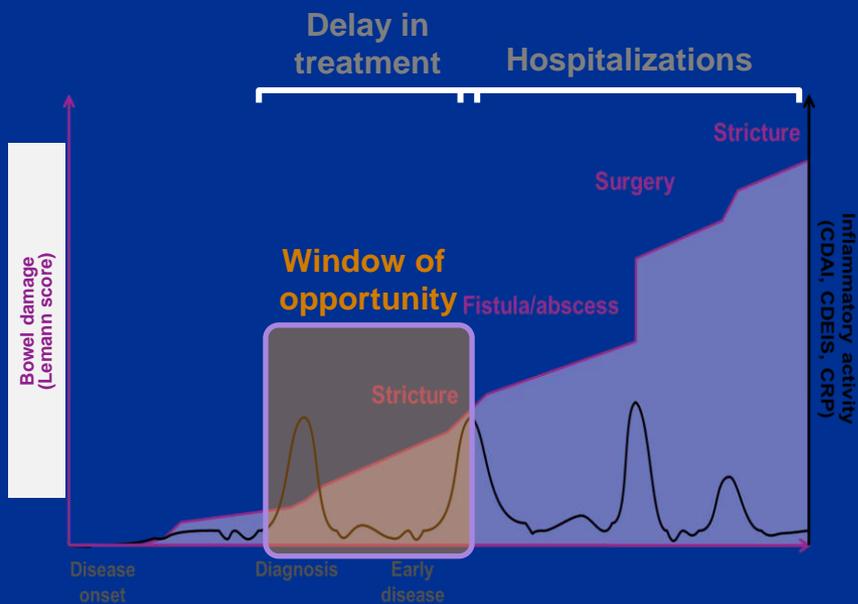
Boala Crohn: o boală cronică progresivă

Progression of digestive damage and inflammatory activity
in a theoretical patient with CD

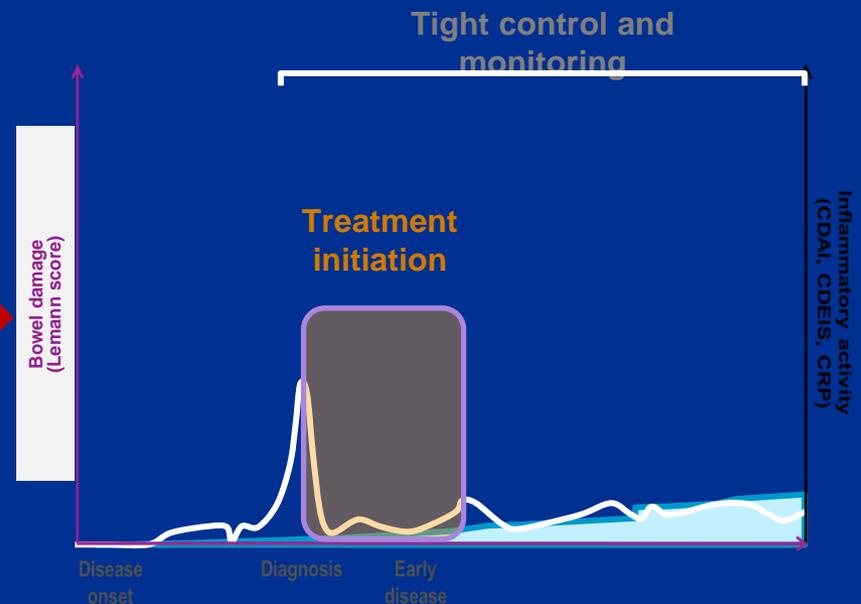


Intervenția precoce poate încetini progresia bolii în boala Crohn

Progression of Bowel Damage and Inflammatory Activity



Early Effective Treatment During Window of Opportunity Could Slow Progression, GI Damage



CDAI, Crohn's Disease Activity Index; CDEIS, Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity; CRP, C-reactive protein; GI, gastrointestinal.

Figure adapted from Colombel JF *et al. Gastroenterology*. 2017;152:351-61.

DIAGNOSTICUL PRECOCE
ESTE CRUCIAL IN
OBTINEREA SUCCESULUI
TERAPEUTIC IN BOLILE
INFLAMATORII
INTESTINALE

Trimiterea la gastroenterolog dacă este îndeplinit **UNUL** dintre criteriile majore sau **MINIM DOUA** dintre criteriile minore:

■ CRITERII MAJORE

- Sângerare rectală.
- Diaree cronică (mai mult de 4 săptămâni de evoluție) cu caracteristici organice.*
- Boala perianală.

■ CRITERII MINORE

- Dureri abdominale cronice (mai mult de 4 săptămâni de evoluție; persistentă sau recurentă).
- Anemia feriprivă sau deficitul de fier.
- Deficit de vitamina B12.
- Manifestări extraintestinale & Febră sau febră de grad scăzut, fără focalizare.
- Pierdere în greutate inexplicabilă.
- Istoric familial de boală inflamatorie intestinală.

Definiție Diaree cronică (mai mult de 4 săptămâni de evoluție) cu caracteristici organice.

- diaree apoasă sau care trezește pacientul noaptea sau cu simptome însoțitoare (scădere în greutate, febră sau semne de malabsorbție) sau care este însoțită de manifestări extraintestinale.

Atentie la manifestarile perianale!

- ansamblu de anomalii care apar izolat sau în combinație în zona anusului și rectului la pacienții cu boala Crohn.
- pot fi forma de debut a bolii și preced cu ani de zile apariția simptomelor intestinale.
- Spectrul de leziuni include: fisuri, fistule, abcese, pliuri cutanate și macerații perianale (și chiar ulcerații).

Testele de laborator de rutina

- Importante mai ales in cazul copiilor pentru diagnostic diferential BII/sindrom de intestin iritabil!
- Albumina
- VSH
- CRP
- Hemograma completa

ATENȚIE LA LIMITELE TESTELOR DE LABORATOR!

- ! 5% din copiii cu B.
Crohn moderat- severa
- 21% din copiii cu
b.Crohn usoara
- 55% din copiii cu RCUH
usoara

au teste de laborator
normale

ANALIZELE DE LABORATOR TREBUIE
INTERPRETATE IN CORELATIE CU
TABLOUL CLINIC!

Markeri fecali

- o metoda directă și neinvazivă de estimare a inflamației intestinului.
- potențial utili atât în diagnosticul cât și în monitorizarea BII
- SPECIFICITATE REDUSA!: orice inflamație cauzată de infecții sau iritație produsă de substanțe chimice → răspunsuri neutrofile.
- Calprotectina și lactoferina

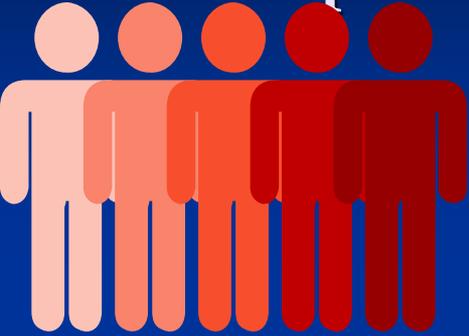
Calprotectina fecală

- sensibilitate de 93–100% și 67–91% specificitate pentru discriminarea între IBD și non-IBD

Un alt test util pentru suspiciunea de BII la copii

■ Testul Hemocult

Caracteristicile demografice, clinice și de laborator pot ajuta la identificarea pacienților cu risc crescut de complicații (Consens ECCO)



Factors

Prognosis

Younger age and perianal disease at diagnosis

Disabling disease course

Smoking

Therapy escalation, complicated disease, need for surgery & postoperative recurrence

- Ileal disease location, upper GI involvement & extraintestinal manifestations
- Mutations in some genes (eg, *NOD2*)
- Serologic reactivity to microbial antigens

Complicated behaviour

Endoscopic severity

Penetrating complications

CONCLUZII

- Pentru screeningul bolilor inflamatorii intestinale trebuie sa coroboram tabloul clinic al pacientului cu testele de laborator (analizele de sange si markerii fecali)
- Pentru confirmarea diagnosticului ne bazam pe investigatiile endoscopice si biopsii± imagistica
- Diagnosticul precoce este esential pentru instituirea in timp util a tratamentului si prevenirea complicatiilor