

Diagnosticul precoce în boala inflamatorie intestinală

**Prof. Adrian Goldiș
UMF Timisoara**

Boala Inflamatorie Intestinală

Boală invalidantă, costisitoare, puțin cunoscută în societate, diagnosticată tardiv și tratată necorespunzător...

Datorită faptului că apar mai ales la tineri, la o vârstă când aceștia sunt cei mai activi atât pe plan personal cât și profesional, boala inflamatorie intestinală (BI) reprezintă o problemă importantă de sănătate publică care afectează atât educația, abilitatea de dezvoltare profesională, viața socială cât și calitatea vieții.

Definitie

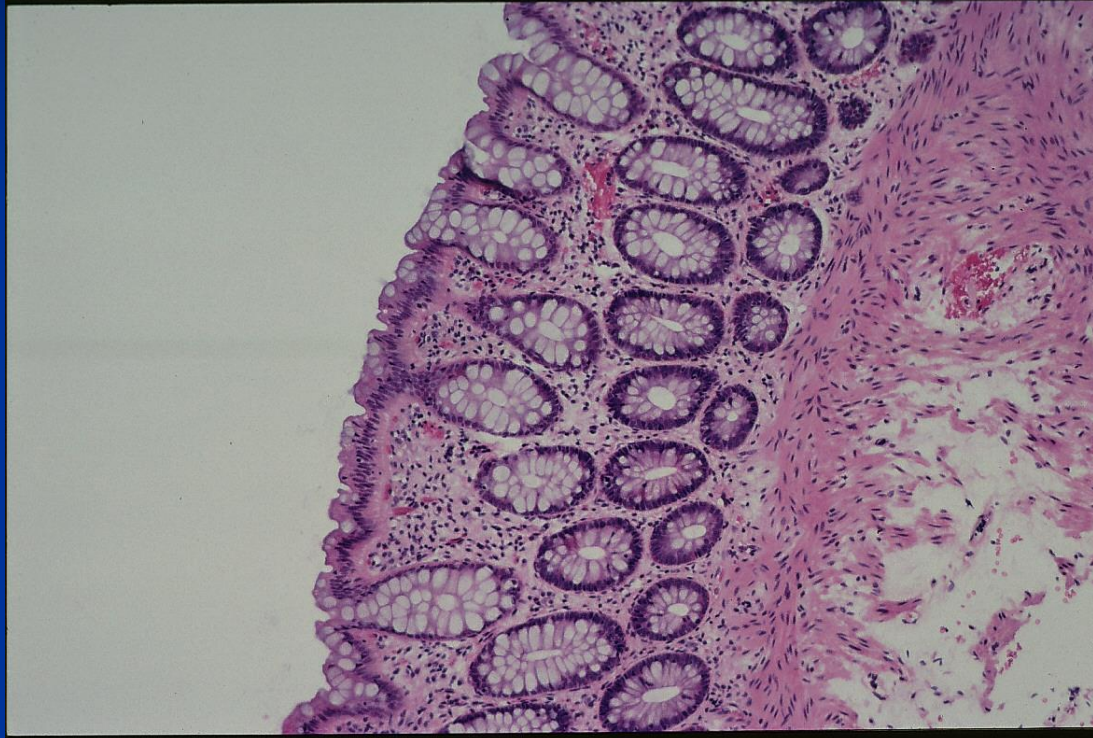
- Bolile inflamatorii intestinale idiopatice, **colita ulcerativa (CU, sau rectocolita ulcero-hemoragica, RCUH) si boala Crohn (BC) sunt**
 - afectiuni inflamatorii cronice ale tractului gastrointestinal
 - etiologie necunoscuta
 - dezechilibru intre factorii ce activeaza raspunsul imun al gazdei (microbi din lumenul intestinal, stimuli inflamatori endogeni, etc) si mecanismele de aparare ale gazdei care mentin integritatea mucoasei si reduc raspunsul inflamator.
 - dg pe baza unei combinatii operative de trasaturi clinice, endoscopice si histologice
- **~10-15% din cazuri: colita nedeterminata sau inclasificabila**

Paradigma etiopatogenetica in IBD

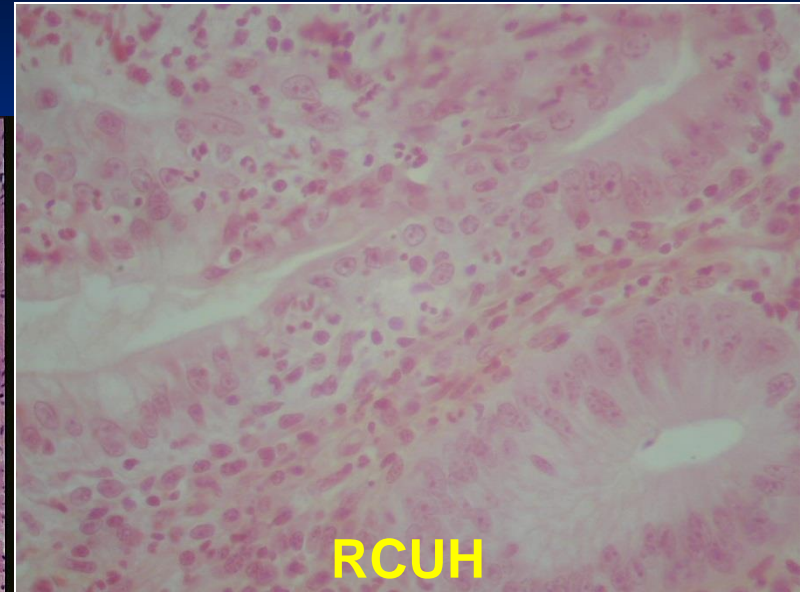
Inflamația intestinală - interacțiunea complexă a 3 factori:

- **Factori de mediu inițiatori:** flora microbiana comensala
Interacțiunea flora/gazda la nivelul barierei epiteliale intestinale
- **Susceptibilitatea genetica**
- **Anomalii ale răspunsului imunologic:** activarea inadecvata/exacerbata a sistemului imun intestinal

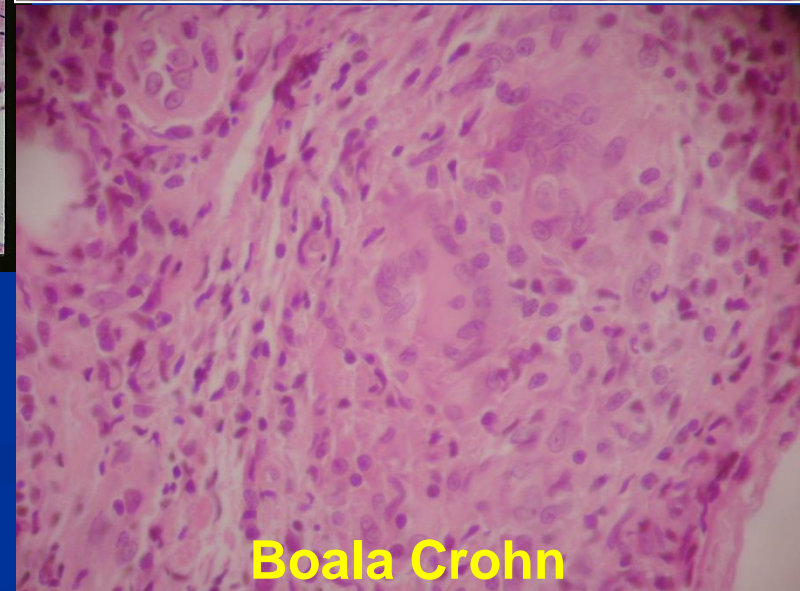
Modificările inflamatorii din IBD?



**Mucoasa intestinala
normala**

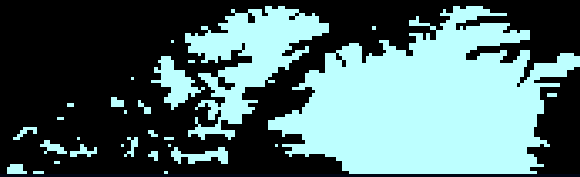


RCUH



Boala Crohn

Epidemiologie



■ Europa

5-10/100.000 loc/an

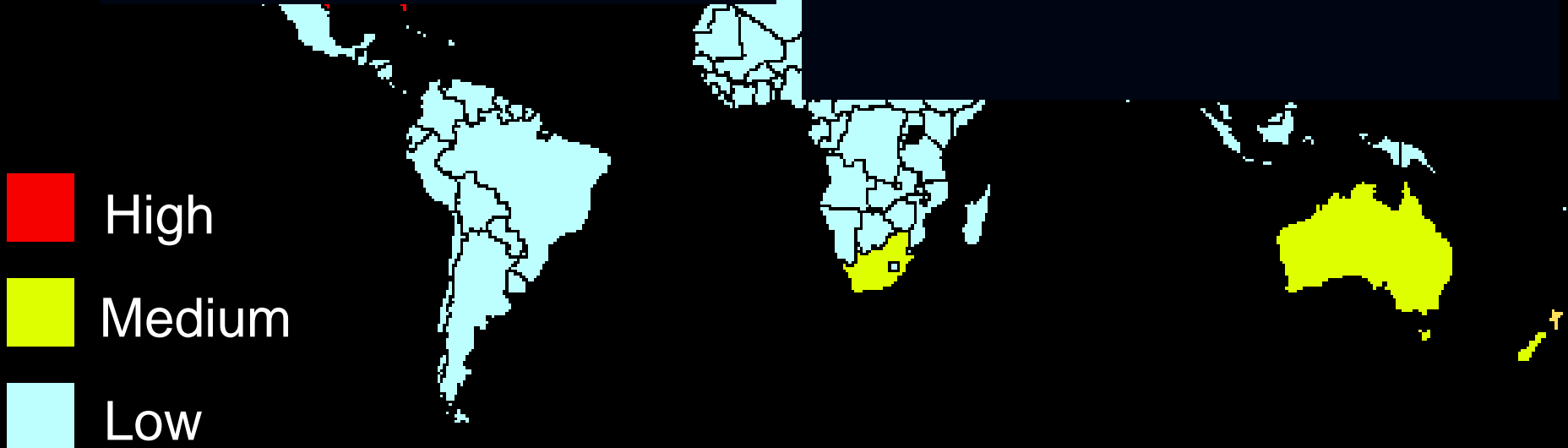
5,2/100000/copii/an



■ Romania

0,5-1/100.000 loc/an

Incidenta si prevalenta in crestere (modificari dieta, nivel igiena & sanatatie, vaccinari/imunizari etc)



High

Medium

Low

Epidemiologie

□ **Incidenta** anuală în Europa:

- BC: 5 cazuri/100 000 loc/an
- CU: 10 cazuri/100 000 loc/an

□ **Prevalenta:**

- BC: 10-100 cazuri/100 000 loc
- CU: 35-200 cazuri/100 000

Ampla variabilitate geografică

- gradientul între arii ajunge până la 10-12x

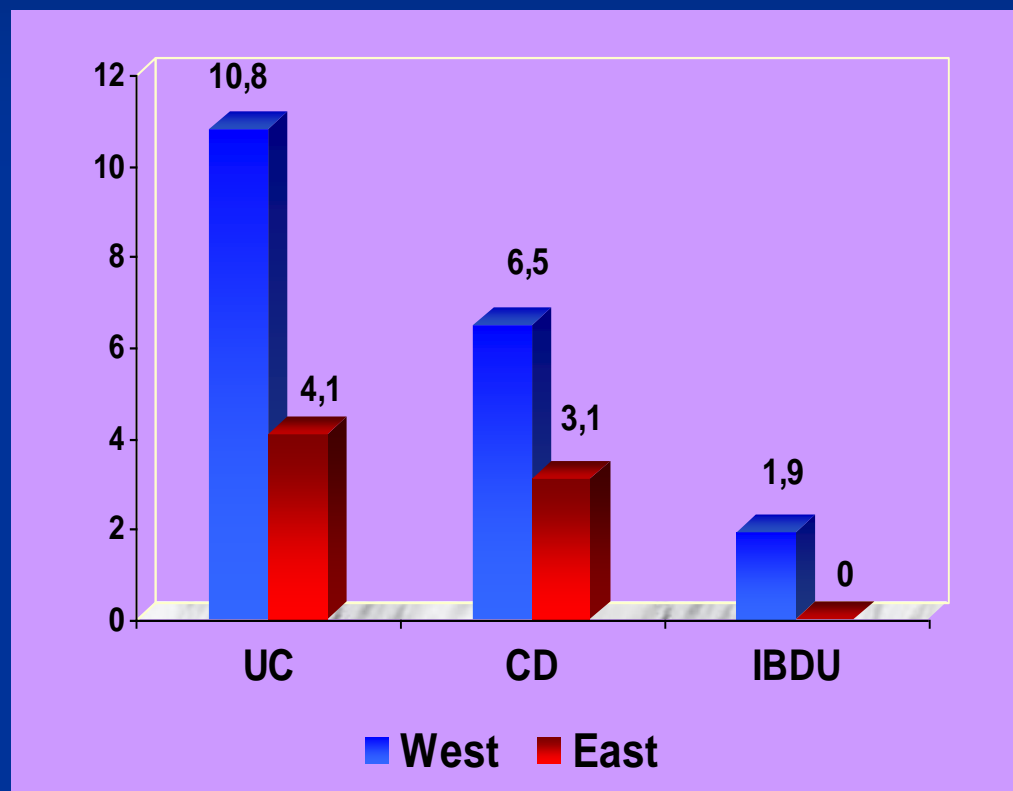
Tendințe temporale: creșterea incidenței b. Crohn

Ambele sexe egal afectate

Incidenta în raport cu vârsta este bimodală: un prim vârf al incidenței la adultul tânăr (15-30 ani), un al doilea vârf între 55 și 70 de ani

Epidemiologie

- **Incidence rate/100.000** inhabitants in 2010:
- **CD** : **6.5** in Western Europe vs. **3.1** Eastern Europe
- **UC** : **10.8** Western Europe vs. **4.1** Eastern Europe
- **IBDU** : **1.9** West vs. **0** East



Epidemiologia IBD

	Rectocolita ulcerohemoragica	Boala Crohn
Incidenta (SUA)/persoana/an	2.2-14.3:100000	3.1-14.6:100000
Varsta diagnosticului	15-30 si 60-80	15-30 si 60-80
Etnia	evrei>albi non-evrei>afro-americi>hispanici>asiatici	
Raport femei/barbati	1:1	1.1-1.8:1
Fumatori	Poate preveni boala	Poate agrava boala
Contraceptice orale	Nu cresc riscul	Odds ratio 1.4
Apendicectomie	Protectiva	Non-protectiva
Gemeni monozigoti	6% concordanta	58% concordanta
Gemeni dizigoti	0% concordanta	4% concordanta

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 CU este de >2x mai frecventa printre nefumatori !!!), **apendicectomia** (in CU; 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 (CU) si 35x (BC) mai mare printre rudele de gradul I

Anatomie pat

Boala Cro

Endoscopie

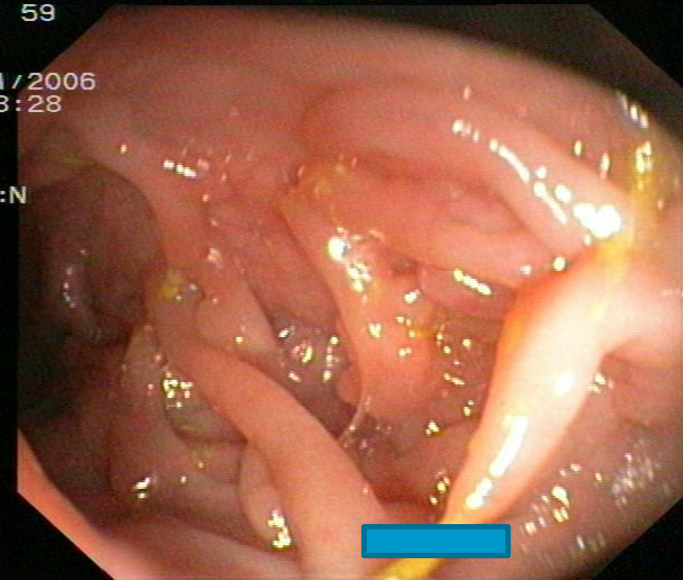
- ulceratia aftoida
- ulcere profunde
- “piatra de pavaj” (cobblestone)
- pseudopolipi
- distributie segmentara, asimetrica
discontinua (mucoasa normala intre
leziuni)

M 59

DARABAN V

20/01/2006
11:08:28

CVP:
D. F:
Et: 1 Gr: N



M

02/02/2006
11:54:02

Gr: A1

M 58

DARABAN VII

29/06/2005
11:32:42

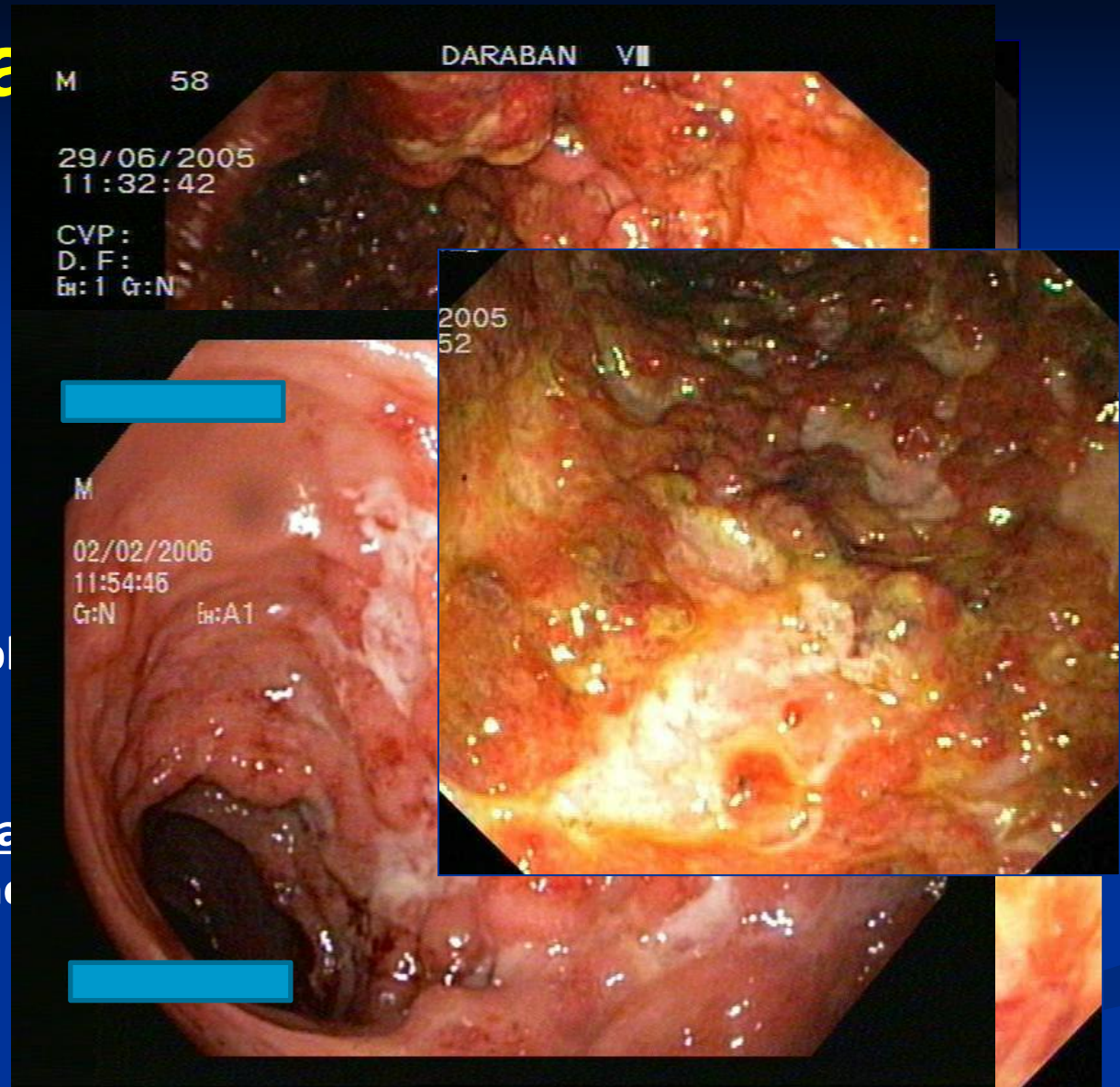
CVP:
D. F:
Et: 1 Gr: N



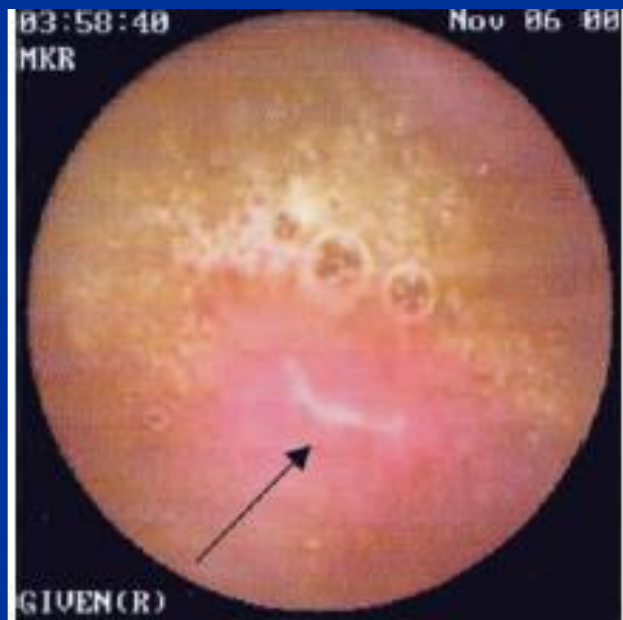
Ana

Endoscopie

- ulceratia aftoida
- ulcere profunde
- “piatra de pavaj” (cob)
- pseudopolipi
- distributie segmentara
discontinua (mucoasa ne
leziuni)



Boala Crohn la nivelul intestinului subtire (VCE)

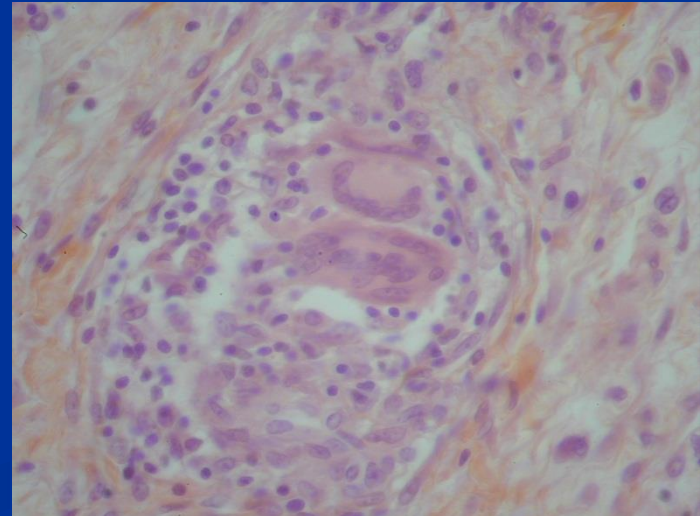
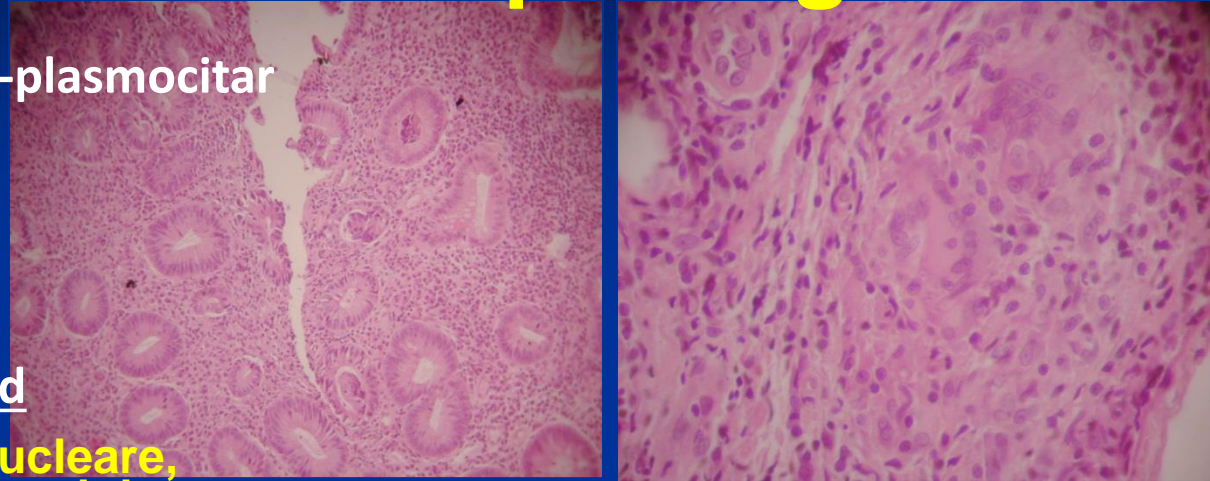


Ulceratie longitudinala tipica BC si stenoza ileala in apropierea unei ulceratii neregulate, vazute cu ajutorul VCE

Anatomie patologica

Boala Crohn - histopatologic

- infiltrat inflamator limfo-plasmocitar
- colagenizare (fibroza)
- ulceratii
- fisuri
- granulomul de tip sarcoid
 - **alcatuit din mononucleare, macrofage epiteloide, celule gigante multinucleate**
 - 15-35% din endobiopsii; 50-60% din piesele de rezectie = marca, semnatura histo a bolii Crohn
- caracterul transmural al leziunilor



Anatomie patologica

CU

Endoscopic

- aspect granular si mat al mucoasei
- edem
- hiperemie
- friabilitate
- ulceratii superficiale, pleiomorfe
- exsudat muco-purulent si hemoragic
- pseudopolipi
- leziuni continue, distributie strict colonica, strict mucosala

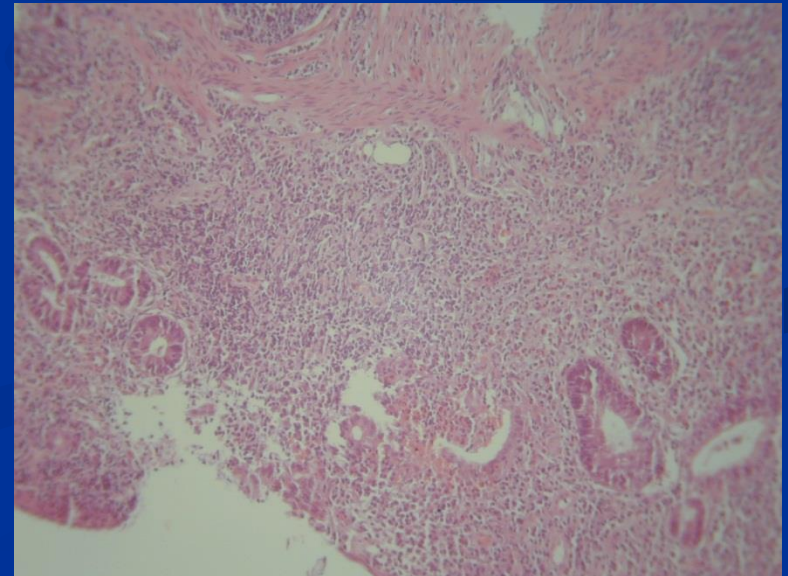
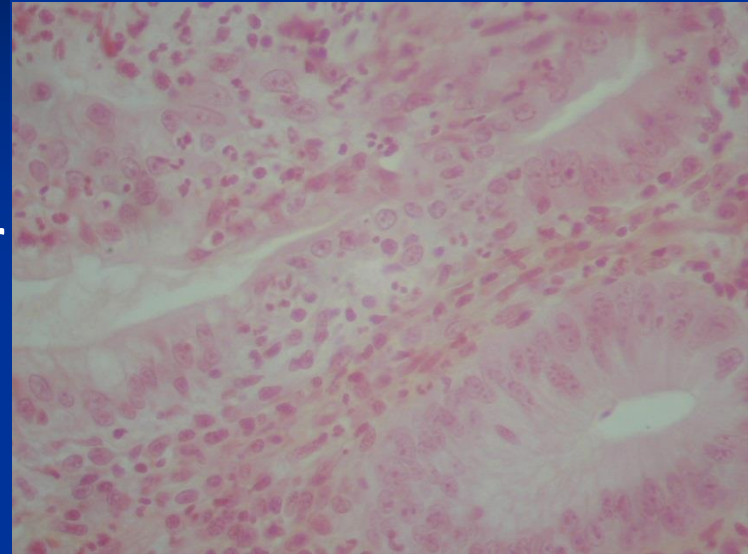


Anatomie patologica

CU

Histopatologic

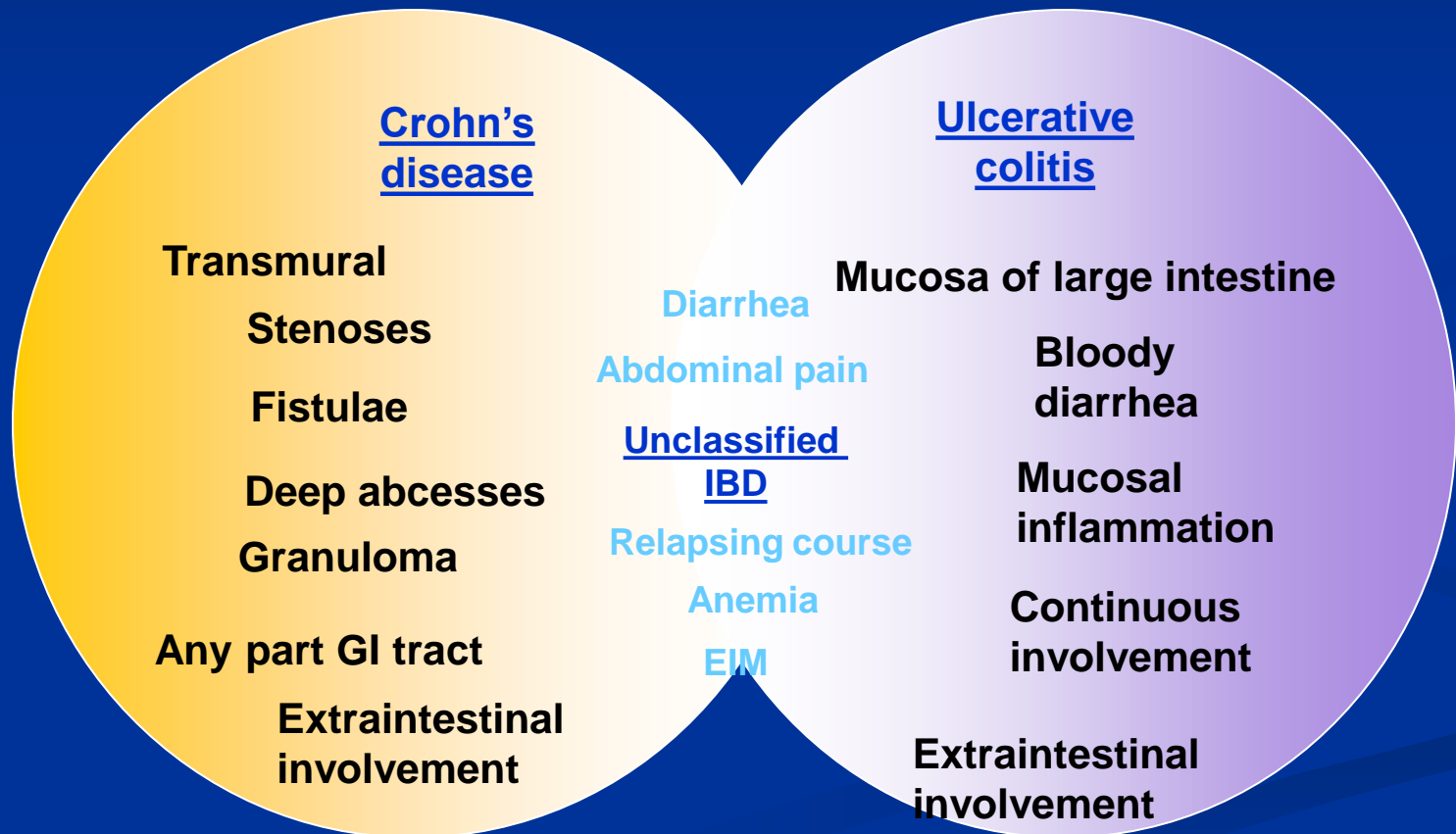
- infiltrat inflamator limfo-plasmocitar
- predominanta neutrofilelor
- criptita si abcesul criptic
- ulceratii superficiale
- depletia de mucus
- anomalii arhitecturale ale glandelor



Diagnosticul BII

- **criterii clinice**
- **criterii serologice**
- **criterii imagistice**
- **criterii endoscopice si endobioptice**

BII: Manifestari Clinice



Manifestari clinice

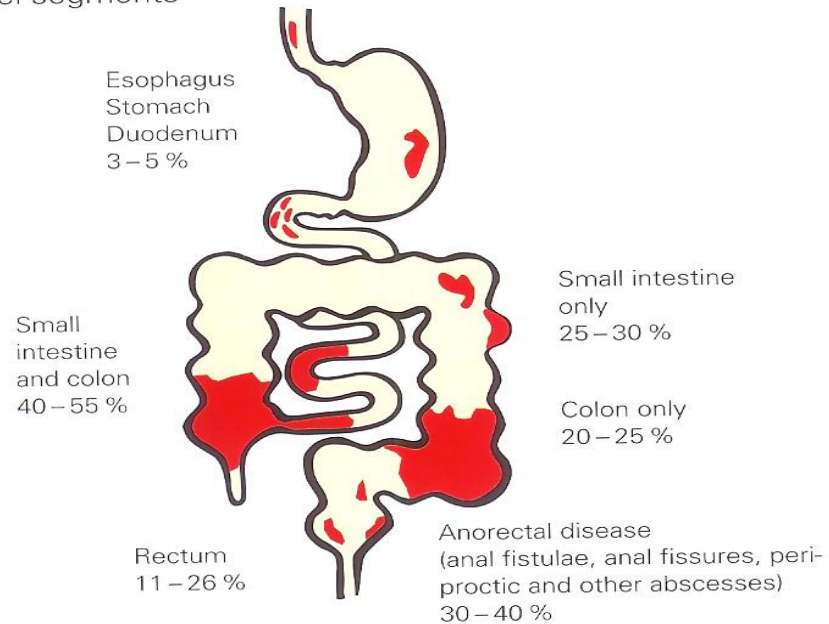
Boala Crohn

- **Diareea**
 - caracter diurn si nocturn
 - voluminoasa 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

Crohn's disease

Localization

Frequency of segmental, discontinuous location of inflammation of different bowel segments



Endoscopy



Fig. 2: Normal

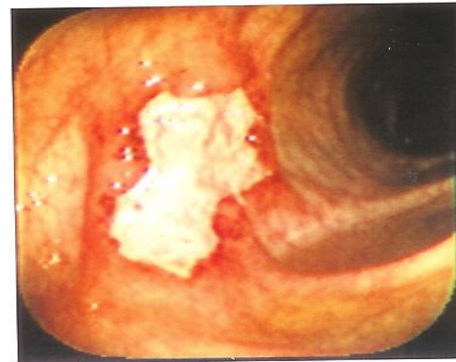


Fig. 3: Crohn's disease
Map-shaped ulcer with raised red border

Manifestari clinice

Boala Crohn

În raport cu topografia;

- **Simptomele caracteristice BC intestin subtire:**
 - diaree + durere abdominala + scadere ponderala/casexie ± stare subfebrila ± masa abdominala palpabila
- **Simptomele caracteristice BC colonice:**
 - diaree + HDI + durere abdominala ± stare subfebrila ± scadere ponderala ± manifestari perianale (fisuri, abcese, fistule) & extraintestinale (artrita, uveita, eritem nodos etc.)
- **Simptomele caracteristice BC localizata la tractul digestiv superior:**
 - disfagie, odinofagie, scadere ponderala
 - sindrom dispeptic (durere/disconfort epigastric, greata, varsaturi)

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

Forma clinico-evolutiva

- forma inflamatorie (non-stenozanta, non-penetranta)
- forma stenozanta
- forma penetranta (fistulizanta): fistule, abcese

Stabilirea severității inflamației

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

<i>Variabilă</i>	<i>Scor</i>
Nr. scaunelor moi pe zi, timp de 7 zile	X 2
Durerea abdominală (0 - absentă, 1 - ușoară, 2 - moderată, 3 - severă)	X 6
Starea generală (0 - bună, 4 - sever alterată)	X 6
Numărul complicațiilor (artrite,uveite, afectare cutanată – eritem nodos sau mucoasă, stomatită aftoasă, fisuri, fistule, abcese anale, febră peste 37 ⁰ C peste o săptămână)	X 30
Utilizarea opiaceelor antidiareice (0 - nu, 1 - da)	X 4
Prezența maselor abdominale (0 - absentă, 2 - posibilă, 5 - definită)	X 10
Hematocritul (diferența față de valorile standard)	X 6
Procentul deviației greutății corporale față de standard	X 1

CDAI

Boala Crohn

Punctaj

Remisiune

0-150

Usoara/blanda

150-220

Moderata

220-450

Severa

>450

Clasificarea Viena & Montreal a bolii Crohn

	Viena	Montreal
Varsta la diagnostic (Age)	A1 (sub 40 ani) A2 (>40 ani)	A1 (<16 ani) A2 (17-40 ani) A3 > 40 ani
Localizare (Location)	L1 ileala L2 colonica L3 ileocolica L4 tract digestiv superior	L1 ileala L2 colonica L3 ileocolica L4 tract digestiv superior izolata
Comportament evolutiv (Behaviour)	B1 non-stenozanta, non-penetranta B2 stenozanta B3 penetranta	B1 nestenozanta, nepenetranta B2 stenozanta B3 penetranta B4 perianala

Manifestări clinice

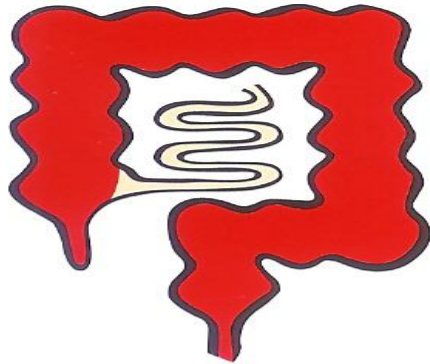
Colita Ulcerativă

- Manifestările clinice caracteristice sunt:
 - **diaree sanguinolenta**
 - **tenesme rectale, senzație de defecatie imperioasa, proctalgii**
 - **HDI**
 - **durerea abdominala**

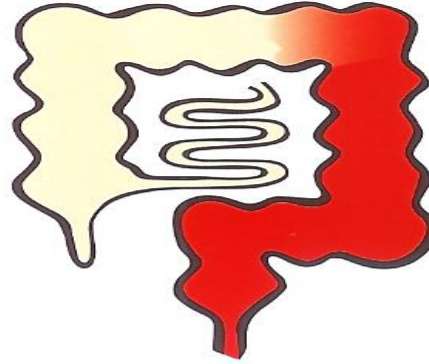
Ulcerative colitis

Localization

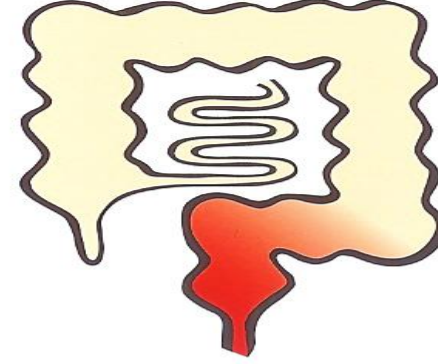
Frequency and extension of inflammation in the colon



Entire colon 18 %



Up to the left flexure 28 %



Rectosigmoid 54 %

Endoscopy

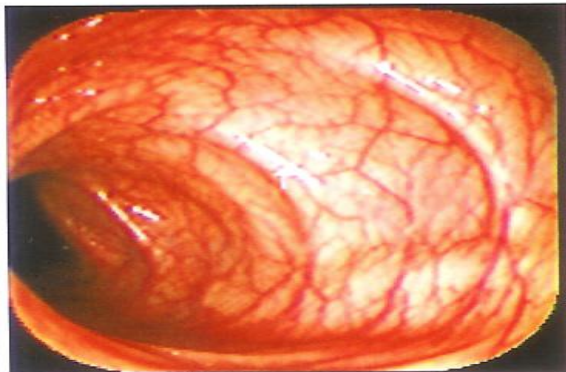


Fig. 4: Normal
Smooth, shiny mucosa, regular blood vessels



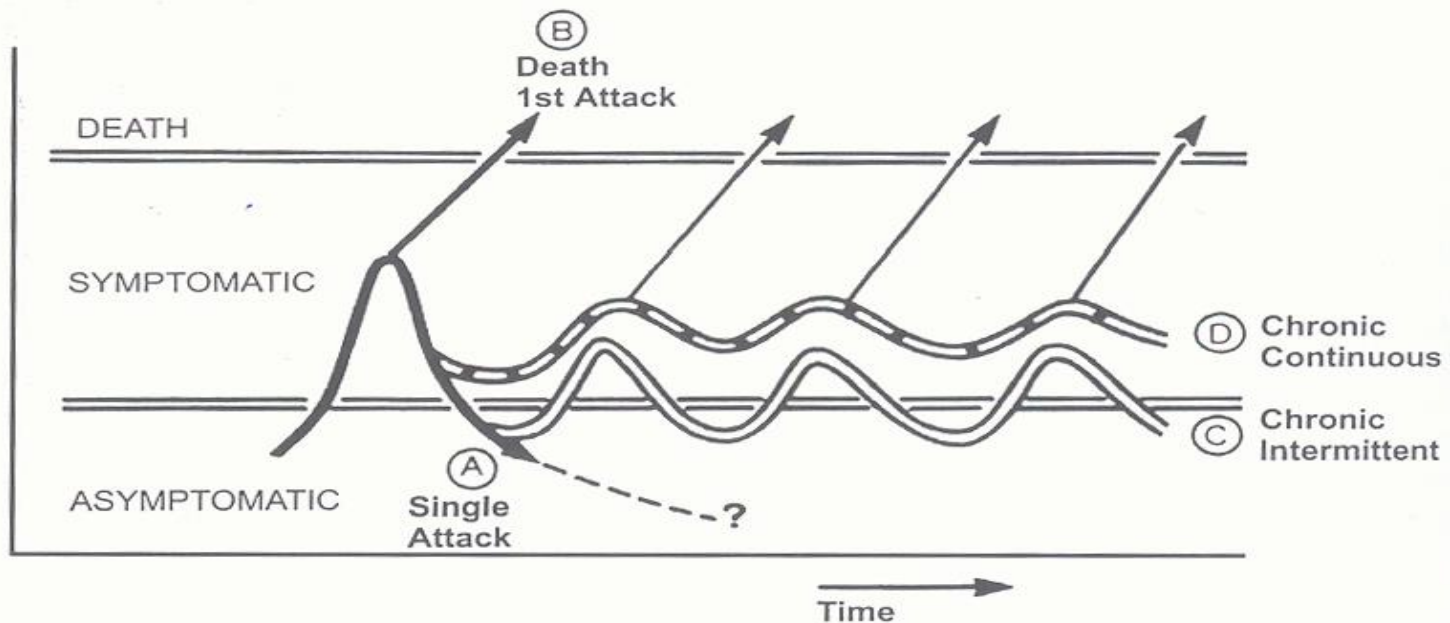
Fig. 5: Ulcerative colitis
Loss of vascular pattern, granulation, velvety reddening

Extensia CU (E): clasificarea Montreal

- E1: **Proctita**
- E2: **Colita stanga (distala)** = extensia bolii nu depaseste unghiul splenic
- E3: **Colita stanga extinsa** (depaseste unghiul splenic colonic extinzandu-se pe transvers) si **pancolita**

Forma clinico-evolutiva

- Acuta, fulminanta
- Cronica recurenta
- Cronica continua



Stabilirea severității inflamației CU

	Usoara	Moderata	Severa
Scaune/zi	<4/zi	4-6/zi	>6/zi
Sangerare in scaun	Putina	Moderata	Severa
Febra	Nu	<37.5 ° C media	>37.5 ° C media
Tahicardie	Nuc	<90 b/min	>90 b/min
Anemie	Usoara	>75%	≤75%
VSH	<30 mm/h		>30 mm/h
Aspect endoscopic	Eritem, scaderea patternului vascular, granulatii fine	Eritem marcat, absenta vascularizatiei, sangerare la contact, fara ulceratii	Sangerare spontana, ulceratii

Severitatea puseului inflamator

Scorul Mayo (UCDAI)

Nr. Scaune/24h	0=nr. obisnuit de scaune 1=1-2 scaune peste nr. obisnuit 2=3-4 scaune peste nr. obisnuit 3=\geq5 scaune peste nr. obisnuit
Prezenta sangelui in scaun	0=fara sange 1=urme de sange la unele scaune 2=sange evident la majoritatea scaunelor 3=scaune care contin numai sange
Aspect endoscopic	0=mucoasa normal 1=eritem, edem/granularitate, friabilitate, diminuarea desenului vascular 2=idem+disparitia desenului vascular+eroziuni 3=idem+ulceratii+sangerare spontana
Aprecierea medicului curant	0=boala in remisiune 1=boala usoara, simptome discrete (subscoruri 0/1) 2=boala moderata (subscoruri $\frac{1}{2}$)

Formulara corecta a diagnosticului

Colita Ulcerativă

- **RCUH** - extensie - severitatea puseului inflamator - forma clinico-evolutiva - complicatii intestinale & extraintestinale
- **Exemplu:** CU - 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

Diagnostic diferențial BII

- Diagnostic diferential cu:
 - 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 CU vs. Boala Crohn

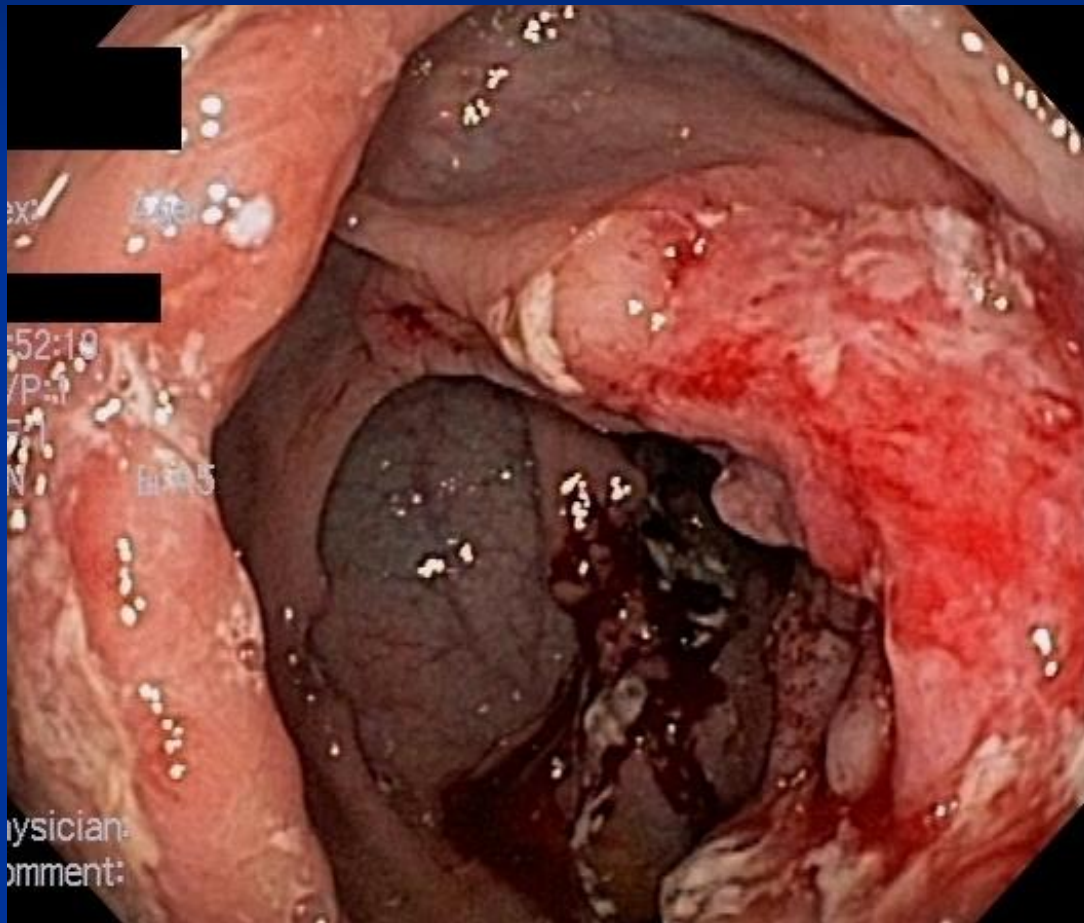
Diagnostic diferential CU vs. BC

	Rectocolita ulcero-hemoragica	Boala Crohn
Sangerare in scaun	Da	Ocazional
Mucus	Da	Ocazional
Simptomatologie sistemica	Ocazional	Frecvent
Durere	Ocazional	Frecvent
Mase abdominale	Rareori	Da
Boala perianala	Nu	Frecvent
Fistule	Nu	Da
Obstructia intestinului subtire	Nu	Frecvent
Obstructie colonica	Rareori	Frecvent
Raspuns la antibiotice	Nu	Da
Recurenta dupa chirurgie	Nu	Da
ANCA-pozitivi	Frecvent	Rareori
ASCA-pozitivi	Rareori	Frecvent

Diferente endoscopice si radiologice intre CU si BC

	Rectocolita ulcero-hemoragica	Boala Crohn
Neafectarea rectului	Rareori	Frecvent
Leziuni continue	Da	Ocazional
“Piatra de pavaj”	Nu	Da
Granulom la biopsie	Nu	Ocazional
Radiologic		
Anormalitati ale intestinului subtire	Nu	Da
Anormalitati ale ileonului terminal	Nu	Da
Afectare segmentara	Nu	Da
Strictura	Ocazional	Frecvent

TBC Intestinal



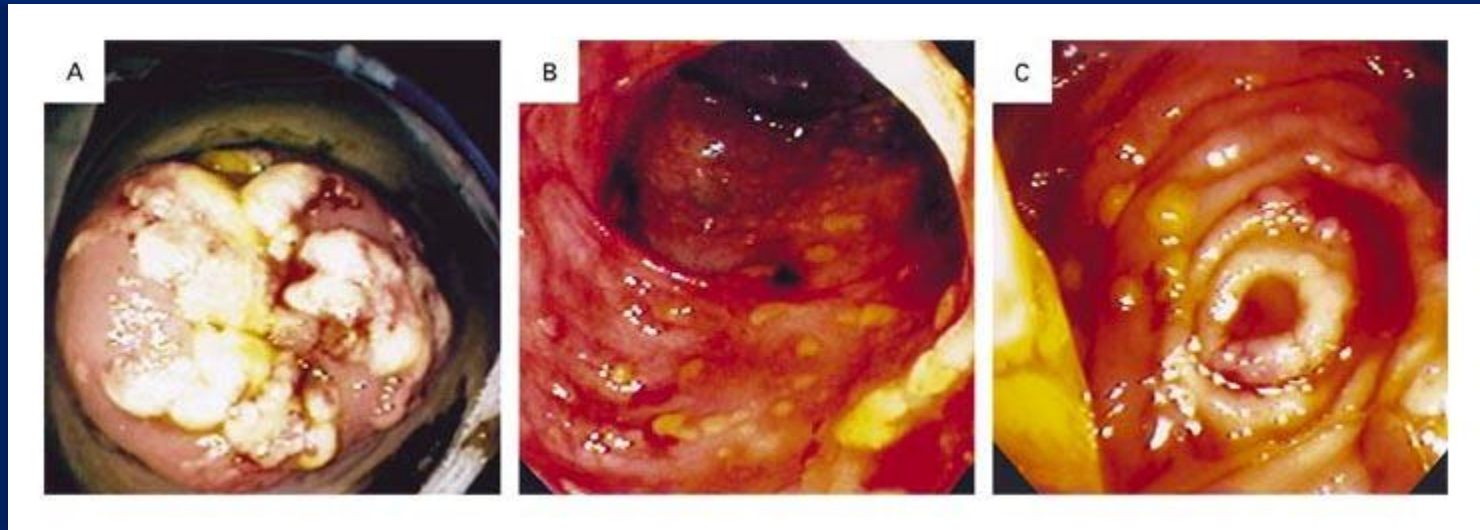
Colita ischemica



Colita AINS



Colita infectioasa-Clostridium Difficile



Colita infectioasa-Shigella Dysenteriae

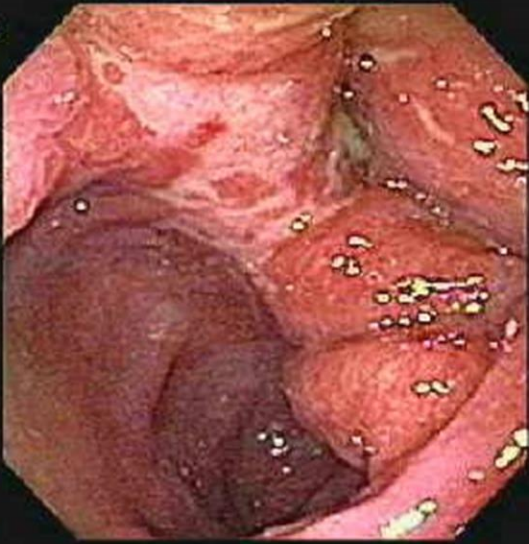
VC 1722003

|

F 58
01/20/1945

12/12/2003
12:27:08

CVP:
D. F:
Br:8 Q:H



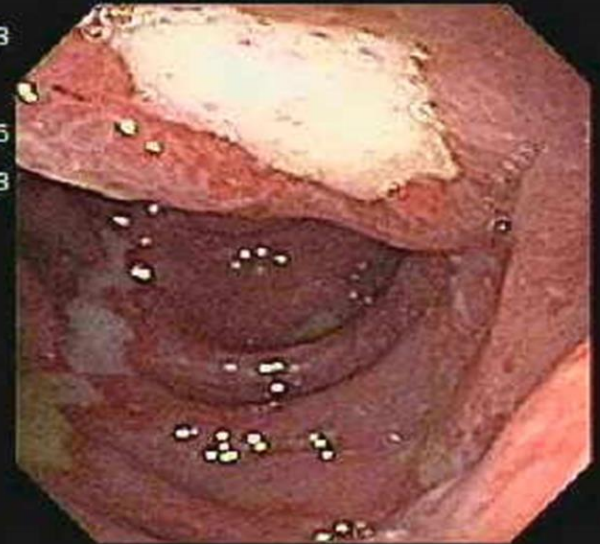
VC 1722003

|

F 58
01/20/1945

12/12/2003
12:27:37

CVP:
D. F:
Br:8 Q:H



VC 1722003

|

F 58
01/20/1945

12/12/2003
12:30:13

CVP:
D. F:
Br:8 Q:H



Markeri serologici

- **Proteina C reactiva (PCR)**
 - Marker obiectiv al inflamatiei
 - Se coreleaza cu gradul de activitate al bolii Crohn
 - Nivelele crescute ale PCR se coreleaza cu raspuns mai bun la tratamentul cu agenti biologici
- VSH
- Fibrinogen
- Numarul de leucocite
- Numarul de trombocite
- Nivelul albuminei serice
- **Calprotectina fecala (proteina derivata din neutrofile)**

Valoarea calprotectinei fecale ($\mu\text{g/g}$)

Interpretare rezultat

< 50

Nu indică prezența unei inflamații a tractului gastrointestinal.

50-150

Inflamație ușoară a tractului gastrointestinal.

>150

Inflamație semnificativă a tractului gastrointestinal asociată cu boli inflamatorii intestinale.

> 250

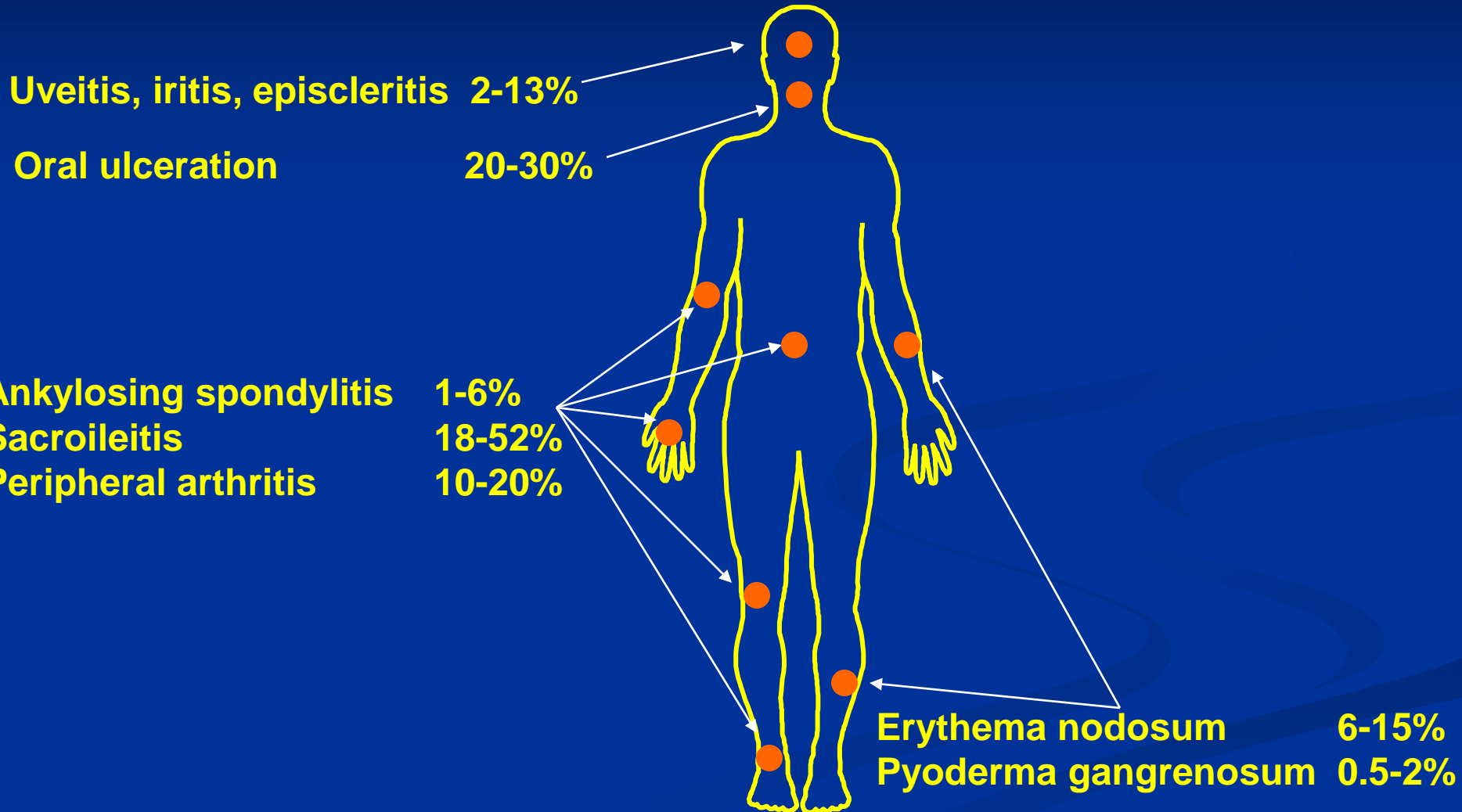
În cazul pacienților cu BII indică o perioadă de activitate a bolii asociată cu inflamația mucoasei.

În cazul pacienților cu BII în remisiune clinică indică un risc crescut de recădere în decurs de 1 an.

Complicatii intestinale BII

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

Complicații extraintestinale BII



Complicatii extraintestinale BII

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

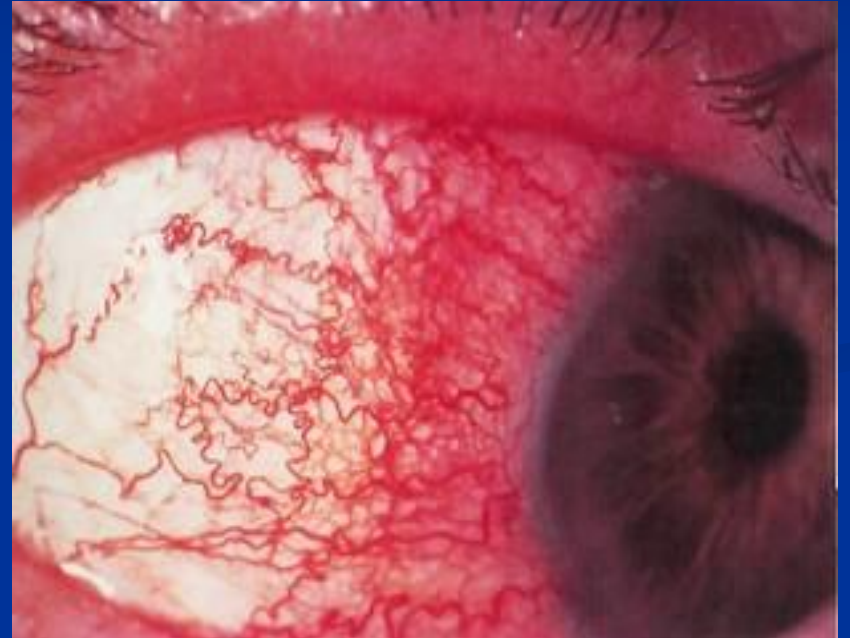
Pyoderma gangrenosum



Uveita



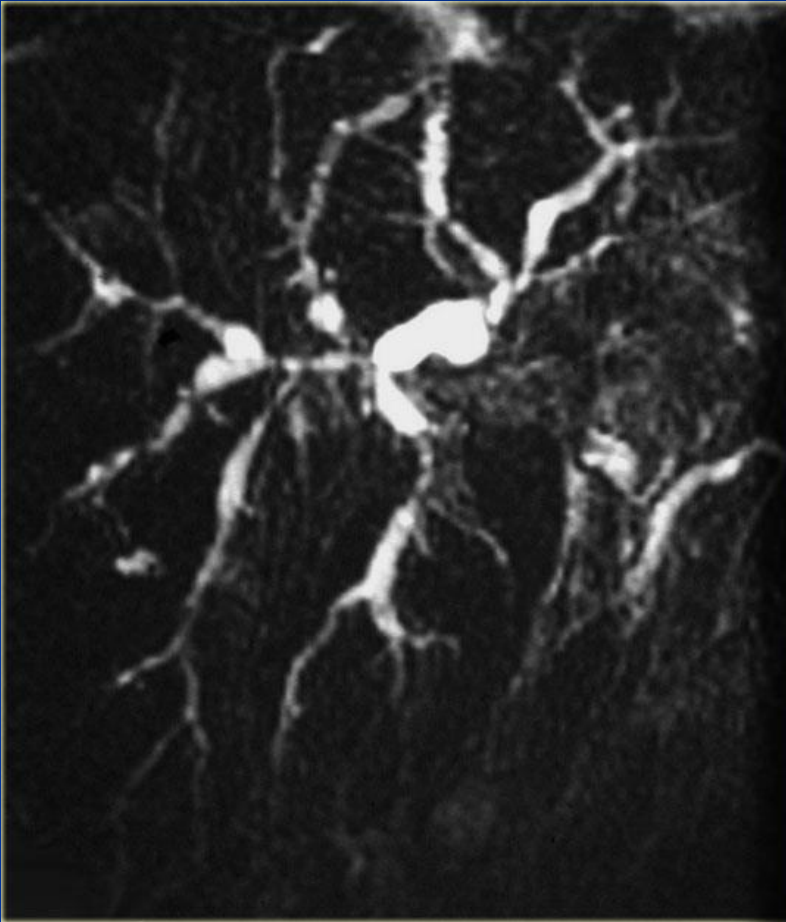
Uveita



Spondilita anchilopoetica



Colangita sclerozanta primitiva



CONCLUZII

Pacienți cu suspiciune de Boală Inflamatorie Intestinală

Determinarea calprotectinei fecale

+

Endoscopie

Inceperea
tratamentului
pentru IBD

-

Necesitatea altor investigatii

CONCLUZII

- Risc de CCR de 6-18% in 20-30 de ani
- Recurs la chirurgie la 20-80% in 25 de ani de evolutie
- Tendințele evolutive ale Bolilor inflamatorii intestinale (BII) sunt foarte heterogene între vestul și estul Europei, dealtfel și între continente.
- În România Rectocolita Ulcerohemoragică (RUH) este tipul predominant de boală inflamatorie, raportul RUH/BC fiind de 3/1.
- În ciuda afecțiunilor lor cronice, majoritatea pacienților cu boală inflamatorie intestinală (BII) pot avea aproape o viață normală din punct de vedere familial, social, cultural și profesional.
- Media cheltuielilor directe anuale (spitalizare, diagnostic, terapie) in 10 state europene si in Israel este de aprox. 2000 euro/pacient plus cheltuieli indirecte (absenteism, scaderea productivitatii, pensionare medicala)