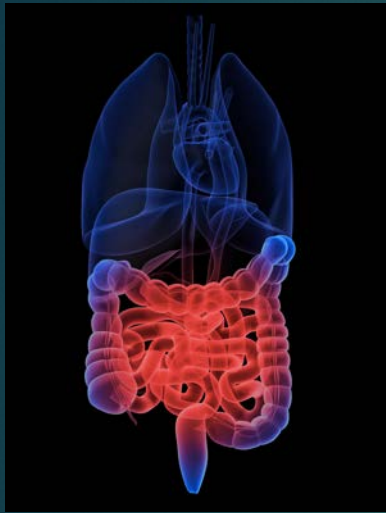




Managementul actual al pacienților cu boli inflamatorii intestinale

DAN GHEONEA



CE STIU PACIENTII?

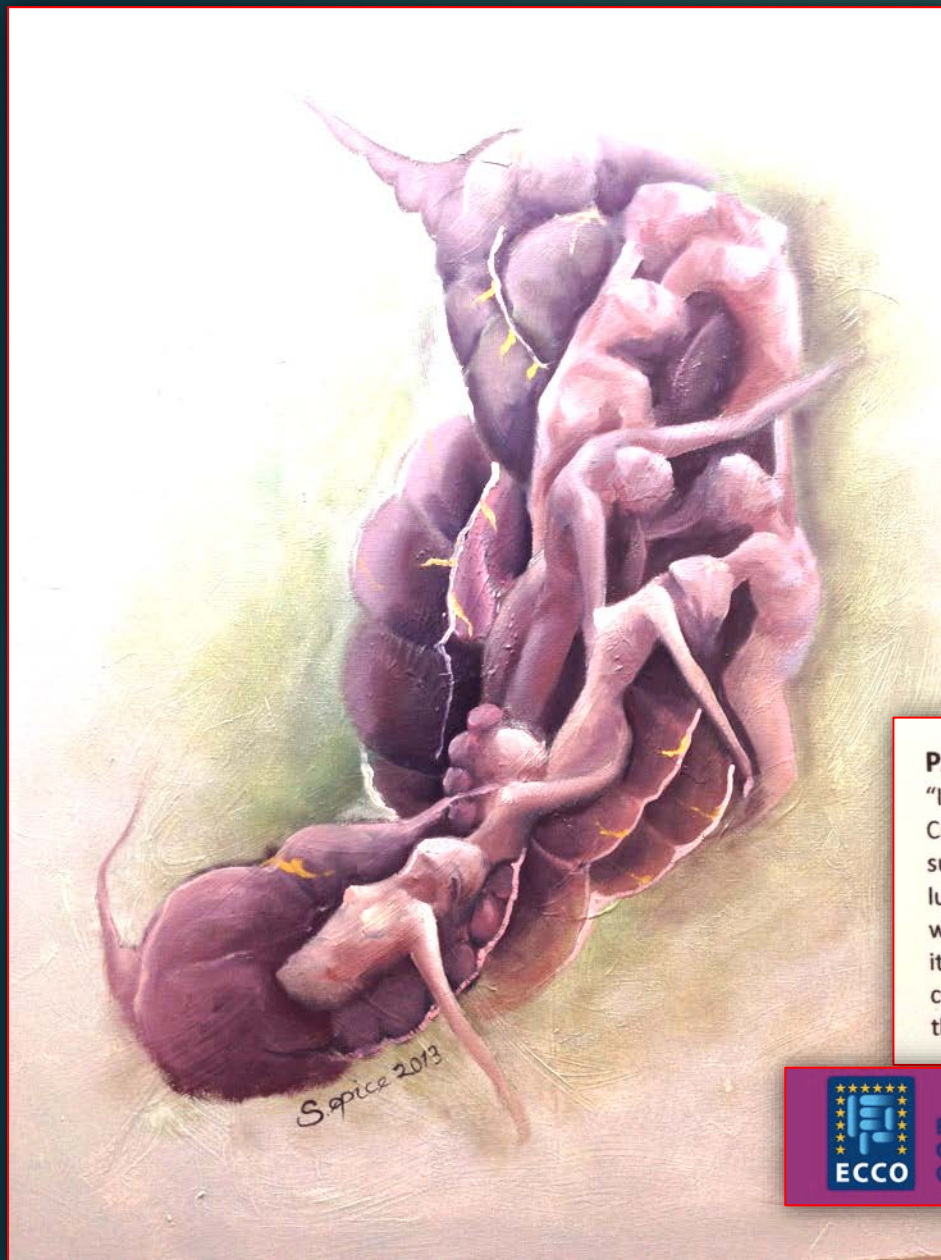


Isabella Grosu

- ▶ *Am incercat sa reprezint acest moment ...(al diagnosticului) printr-o clepsidra sparta, devenita acum un laborator.*
- ▶ *Toate visele se risipesc, roiesc haotic fara nici un sens. Dintr-o viata normala, cu planuri, vise colorate, ca ale oricarui tanar, te trezesti intru-un laborator. Viata se reduce dintr-odata la investigatii, analize, asteptari, tratamente...*



CE STIU PACIENTII?



PATIENT'S PERSPECTIVE

"In 1999, doctors suspected tuberculosis of the intestines, bowel cancer, or Crohn's Disease. The others either kill you or you survive, but Crohn's means suffering for life. You don't have a social life; you start to lose your family. I was lucky to have a supportive wife and doctor. If you have Crohn's Disease, what's waiting for you is loneliness, and the disease takes hold of you with all the pain it causes. However, I'm not alone; there are an estimated 60,000 like me in my country. I try to help others and shall continue until society accepts and embraces this like they did me."



European
Crohn's and Colitis
Organisation

Inflammatory Bowel Diseases

9th Congress of ECCO, February 20-22, 2014, Copenhagen/ Denmark

ENTITATI CLINICE



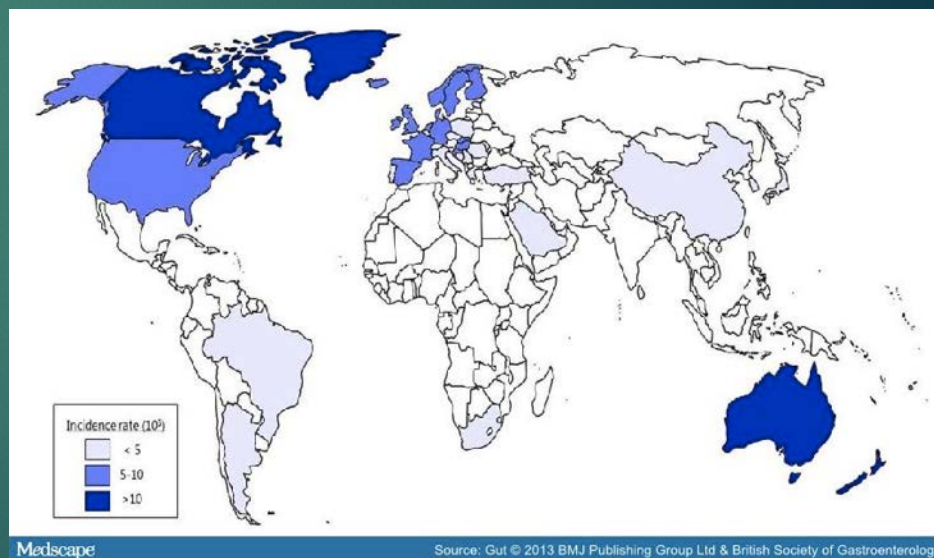
- ▶ *colita ulcerativă (CU)*
- ▶ *boala Crohn (BC)*
- ▶ *colita nedeterminată (5-15% din cazuri în care diferențierea între CU și BC nu se poate face pe baza criteriilor convenționale de diagnostic)*

EPIDEMIOLOGIE



- ▶ **Incidența BOLII CROHN** 5-10/100.000 locuitori pe an
- ▶ **Prevalența** de 50-100/100.000 în țările Europei de Vest și Americii de Nord

- ▶ **Incidența COLITEI ULCERATIVE** în aceleași țări este de 6-8/100 000 de locuitori
- ▶ **Prevalența** 70-150/100.000 locuitori





- ▶ În **Europa de Est** și în **România**, **incidența** și **prevalența** ambelor boli inflamatorii este mai mică, dar cu tendință de creștere în ultima perioadă

- ▶ Explicație?



- originea etnică
- de stilurile de viață
- alimentație distincte



ETIOPATOGENIE

- ▶ Factorul declanșator al bolilor inflamatorii intestinale este încă **necunoscut**.

- ▶ Au fost incriminați:
 - ❖ Factori genetici

 - ❖ Infectiosi

 - ❖ Imunologici

 - ❖ Mediu.





► Boală Crohn

- ❖ Poate să afecteze orice segment al tubului digestiv pe o porțiune variabilă, dar se localizează cu predilecție la nivelul ileonului terminal și colonului.

❖ Macroscopic



- ✓ Afectarea discontinuă, segmentele interesate sunt separate de zone de aspect normal.
- ✓ Zonele intestinale afectate sunt îngroșate și pot atinge o grosime de până la 1 cm, prin congestie, hemoragie intraparietală și edem.
- ✓ Lumenul intestinal este îngustat pe distanțe variabile. Plăcile Peyer se îngroașă și apar adenopatii mezenterice.
- ✓ **În faza acută** a bolii apar ulcerațiile focale, care cu timpul capătă aspecte serpiginose și pot ajunge la nivelul seroasei.
- ✓ Mucoasa dintre ulcerații este normală și datorită alternanței zonelor lezate cu zone normale se realizează aspectul de „*pietre de pavaj*”.



- ✓ **În faza cronică** peretele intestinal se îngroașă, devine rigid, cu lumenul îngust, asemănător unui furtun.
- ✓ Mezenterul din jur este scleros și retractil, iar ganglionii mezenterici sunt măriți de volum.
- ✓ Extensia procesului inflamator prin fistule în organele din jur, realizează conglomerate pseudotumorale.



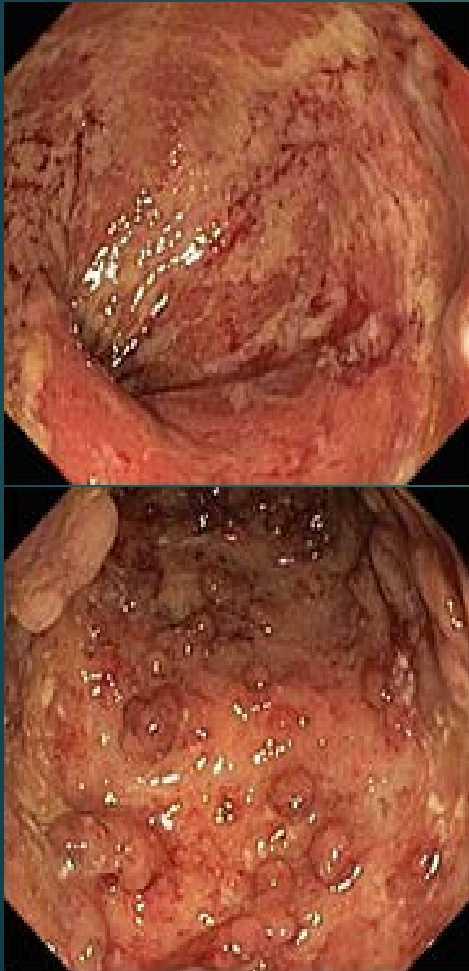
► Boală Crohn

❖ Microscopic

- ❖ Edem și infiltrat inflamator în toate tunicile peretelui.
- ❖ Țesutul limfoid local prezintă hiperplazie marcată
- ❖ Infiltratele inflamatorii sunt inițial formate din polimorfonuclee dispuse subepitelial, apoi infiltrează criptele cu formare de microabcese
- ❖ Ulcerațiile pot fi superficiale și profunde, și pot atinge toate straturile peretelui intestinal.
- ❖ Cele profunde se însoțesc de formarea de fistule deschise în alte anse intestinale, în vezica urinară, la tegument, ombilic sau perineu.
- ❖ În faza cronică apar infiltrate inflamatorii caracteristice, cu aspect de granuloame, care interesează toată grosimea peretelui intestinal.
- ❖ Acestea sunt formate din limfocite, plasmocite, eozinofile și celule gigante multinucleate.
- ❖ Aspectul este asemănător cu cel al granuloamelor din sarcoidoză. Necroza de cazelificare este absentă.

► Colita Ulcerativă

❖ Macroscopic



- ✓ În **faza acută** a bolii modificările se localizează numai la nivelul mucoasei colonului. Mucoasa apare hiperemică, edemațiată, cu eroziuni punctiforme și foarte friabilă. Inflamația este continuă fără intervale de mucoasă sănătoasă.
- ✓ În **faza subacută** ulcerațiile epitelului glandular coexistă cu procesele reparatoare, regenerative. Insulele de regenerare ale mucoasei înconjurate de zone de ulcerație și de mucoasă denudată apar ca proeminențe în lumenul colonului și realizează pseudopolipi de natură inflamatorie.
- ✓ În **faza de remisiune** aspectul este de cele mai multe ori normal.



► Colita Ulcerativă

❖ Microscopic

- ✓ În **faza acută** a bolii alterarea arhitecturii criptelor glandulare.
- ✓ Leziunea anatomopatologică, caracteristică colitei ulcerative în forma acută este **abcesul criptic** care apare prin necroza epitelului glandular cu degenerescența celulelor epiteliale și apariția unui infiltrat inflamator cu polimorfonucleare, limfocite și plasmocite.
- ✓ În **faza de remisiune** se constată **atrofia mucoasei glandulare** și absența infiltratului inflamator. Țesutul fibros înlocuiește zonele distruse, glandele sunt deformate și lipsește secreția de mucus.



► Boala Crohn

- Tabloul clinic al BC este heterogen și include:
 - Dureri abdominale
 - Diaree
 - Scădere ponderală
 - **Debutul** este extrem de variabil
 - de obicei lent Insidios
 - cu manifestări nespecifice care pot întârzia diagnosticul cu luni sau ani de zile.
 - Pacienții se pot prezenta cu stare generală alterată, febră (38-39°C) și astenie fizică.
 - Ocazional când boala este mai extinsă la nivelul intestinului subțire sunt prezente manifestări de malabsorbție care, asociate anorexiei și efectelor catabolice ale procesului inflamator cronic, determină scăderea ponderală marcată.
 - În interesarea gastrică sau duodenală pacienții pot prezenta un sindrom clinic ulceros cu epigastralgie postprandiale sau dureri în etajul superior care pot mima o suferință pancreatică.



TABLOU CLINIC

➤ Boala Crohn

- ▶ În unele situații **debutul BC** poate fi **brutal** printr-o *complicație* care domină tabloul clinic și necesită diferențierea de afecțiuni chirurgicale:
 - ▶ debutul acut cu febră, dureri în fosa iliacă dreaptă și leucocitoză poate mima apendicita acută (la acești pacienți laparatomia evidențiază ileonul terminal tumefiat, de culoare roșie și consistență moale cu ganglionii regionali hipertrofiați);
 - ▶ la 20-30 % din pacienți debutul se face prin ocluzie intestinală determinată de inflamația și edemul segmentului intestinal afectat;
 - ▶ la unii pacienți, boala poate fi obiectivată datorită unei fistule cutanate, unui abces perianal, sau unei fistule enterovezicale cu infecție urinară secundară;
 - ▶ în foarte rare cazuri debutul poate fi brutal cu semne de peritonită generalizată cauzată de perforația intestinală.

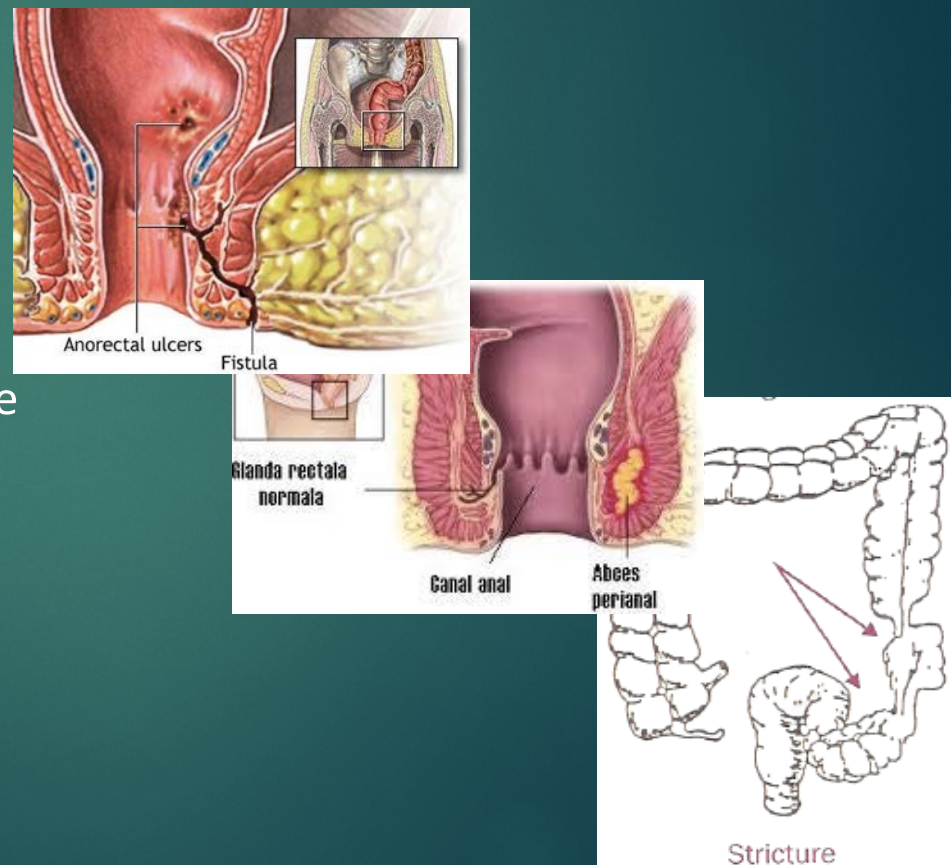
TABLOU CLINIC



➤ Boala Crohn

Tabloul clinic in Boala Crohn poate fi completat de:

- Fistule
- Abcese
- Stricturi
- Manifestări extraintestinale





TABLOU CLINIC

➤ Boala Crohn

▶ *Fistulele si abcesele*

- ▶ Sunt manifestări comune ale caracterului transmural al bolii.
- ▶ *Fistulele perianale* sunt cele mai comune, estimate la 15-35% dintre pacienți.

- ▶ *Fistulele entero-enterice*
- ▶ *Fistulele entero-colice*
- ▶ *Fistulele colo-colice*



de cele mai multe ori asimptomatice



- ▶ Există și situația când multiple traiecte fistuloase se unesc și formează o rețea cu mai multe orificii la nivelul regiunii perianale **inclusiv labiile sau scrotul.**

- ❖ Dacă traiectul fistulos interceptează duodenul sau stomacul pacienții pot prezenta vărsături cu aspect fecaloid.
- ❖ *Fistulele recto-vaginale* pot apărea prin inflamația excesivă a peretelui anterior al rectului. Sunt mai frecvente la femeile care au suferit histerectomie în antecedente. Clinic pot fi observate scurgeri vaginale sau chiar emisie de scaun transvaginal.
- ❖ *Fistule entero-vezicale* sau *colo-vezicale* pot fi evidențiate la pacienții cu infecții urinare polimicrobiene persistente sau chiar fecalurie.
- ❖ *Fistulele entero-cutanate* care se deschid la nivelul abdomenului anterior apar de obicei după intervențiile chirurgicale.
- ❖ O situație aparte o constituie **fistula postapendicectomie**, atunci când diagnosticul de BC este confundat cu o apendicită acută.

TABLOU CLINIC



➤ Boala Crohn

▶ *Stricturile*



- ▶ Stricturile fac parte din tabloul clinic al BC și pot apărea în orice segment în care inflamația a fost suficient de puternică și îndelungată.
- ▶ De obicei se localizează la nivelul anastomozelor la pacienții care au suferit rezecții intestinale, fiind foarte multă vreme asimptomatice.
- ▶ Când lumenul este suficient de îngust apar dureri colicative postprandiale, balonare și în final ocluzie completă.
- ▶ Diagnosticul diferențial al stricturelor permanente, fibroase față de cele produse de inflamație, edem și spasm se face cu dificultate. Administrarea de glucagon care relaxează temporar musculatura striată poate fi utilă.

TABLOU CLINIC



➤ Boala Crohn

▶ *Manifestări extraintestinale*

- **cutaneo-mucoase**: eritem nodos, stomatită aftoasă, leziuni nodulare ulcerate
- **oculare**: irită, uveită, episclerită
- **osteo-articulare**: artrite enteropatice, hippocratism digital, osteomielită pelvină, osteomalacie prin sindrom de malabsorbție cu deficit de calciu și vitamina D
- **hepatobiliare**: hepatită autoimună, colangită sclerozantă



TABLOU CLINIC



➤ Colita ulcerativă

- Elementele esențiale care realizează tabloul clinic sunt:
 - **scaunele diareice cu sânge și mucus** însoțite uneori de dureri abdominale
 - ▶ **Rectoragia** este un semn comun în CU. Caracteristicile sângerărilor rectale sunt determinate de localizarea bolii.
 - ▶ Cel mai frecvent, pacienții cu proctită acuză emisia de sânge roșu, fie separat de materii fecale, fie la suprafața acestora. Aspectul scaunului este normal, ceea ce pretează la confuzii cu boala hemoroidală. Spre deosebire de boala hemoroidală, pacienții cu colită ulcerativă limitată la rect emit un amestec de sânge cu mucus și pot fi chiar incontinenți.
 - ▶ Când boala este extinsă cranial de rect, sângele este amestecat cu materiile fecale și uneori puroi îmbrăcând aspectul de diaree sanghinolentă.



➤ Colita ulcerativă

- ▶ **Diareea** apare la majoritatea pacienților cu boală extinsă. Până la 30% dintre pacienții cu proctită și procto-sigmoidită nu acuză diaree, ci dimpotrivă constipație.
- ▶ Mecanismele fiziopatologice ale diareei sunt complexe dar primează incapacitatea mucoasei afectate de a reabsorbi sărurile și apa din scaun.
- ▶ Apariția scaunelor diareice influențează starea generală și agravează deficitul ponderal. Pacienții prezintă scaune frecvente (4-15/zi) cu aspect păstos, moale sau rectoragii. Frecvent se asociază inapetență, grețuri, vărsături, febră, scădere ponderală.
- ▶ **Durerea abdominală** are caracter de crampă, colică abdominală sau disconfort în etajul abdominal inferior, este însoțită de tenesme rectale și este calmată de emisia scaunului.



➤ Colita ulcerativă

Examenul clinic nu evidențiază date semnificative pentru diagnostic în formele ușoare și medii:

- Uneori palparea profundă a abdomenului poate decela colonul descendent și sigmoidul sub forma unui cordon rigid. În formele severe starea generală este influențată.
- Pacienții sunt palizi, anemici, febrili, subponderali. Abdomenul este destins de volum, meteorizat, prezintă timpanism la percuție și este dureros la palpare.
- Instalarea **megacolonului toxic** (complicație gravă a CU) determină apariția apărării musculare care exprimă interesarea tunicii seroase și iminența perforației.
- Pacienții cu CU severă prezintă frecvent manifestări extradigestive, majoritatea acestora fiind comune cu BC.



➤ Explorări biologice

- sunt nespecifice și exprimă severitatea sângerării și a procesului inflamator.
 - ❖ **Anemia** se datorează inflamației cronice, pierderilor repetate de sânge care antrenează deficit de fier sau malabsorbției vitaminei B12.
 - ❖ **Leucocitoza** cu devierea la stânga a formulei leucocitare, creșterea VSH, și a proteinei C reactive se întâlnesc în formele grave, febrile de boală. În puseele de activitate se poate asocia trombocitoză, eozinofilie și monocitoză.
 - ❖ **Tulburările electrolitice** (hipokaliemia, hipomagneziemia) se datorează pierderilor prin scaune diareice.
 - ❖ **Hipocalcemia** este secundară atrofiei mucoasei intestinale și tulburărilor în absorbția vitaminei D în BC cu afectare a intestinului subțire.
 - ❖ În formele severe, extinse de boală se întâlnește **hipoalbuminemie** determinată de malabsorbția aminoacizilor și de enteropatia cu pierdere de proteine.
 - ❖ Tulburările în absorbția și recircularea sărurilor biliare datorate mucoasei intestinale inflamate pot antrena grade variabile de steatoză.
 - ❖ În formele cu manifestări extraintestinale hepatobiliare pot apare creșteri moderate ale nivelului enzimelor de colestază.
 - ❖ **Gamaglobulinele** și **imunoglobulinele** serice cresc în fazele de acutizare și revin la normal în perioadele de acalmie a bolii.



➤ Examenul scaunului

- este util atât pentru diagnosticul pozitiv
 - ❖ evidențiază polimorfonuclearele neutrofile, eozinofile și hematii
 - ❖ diferențiază:
 - ❖ infestările parazitare
 - ❖ enterocolitele infecțioase (sunt necesare coproculturi pentru Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia și determinarea toxinelor produse de Clostridium difficile).
 - ❖ Calprotectina fecală (o proteină cu rol antibacterian și antiviral care se găsește în citoplasma PMN) este foarte utilă în diagnosticul diferențial între o patologie funcțională și una organică cu leziuni intestinale.



➤ Tușeul rectal

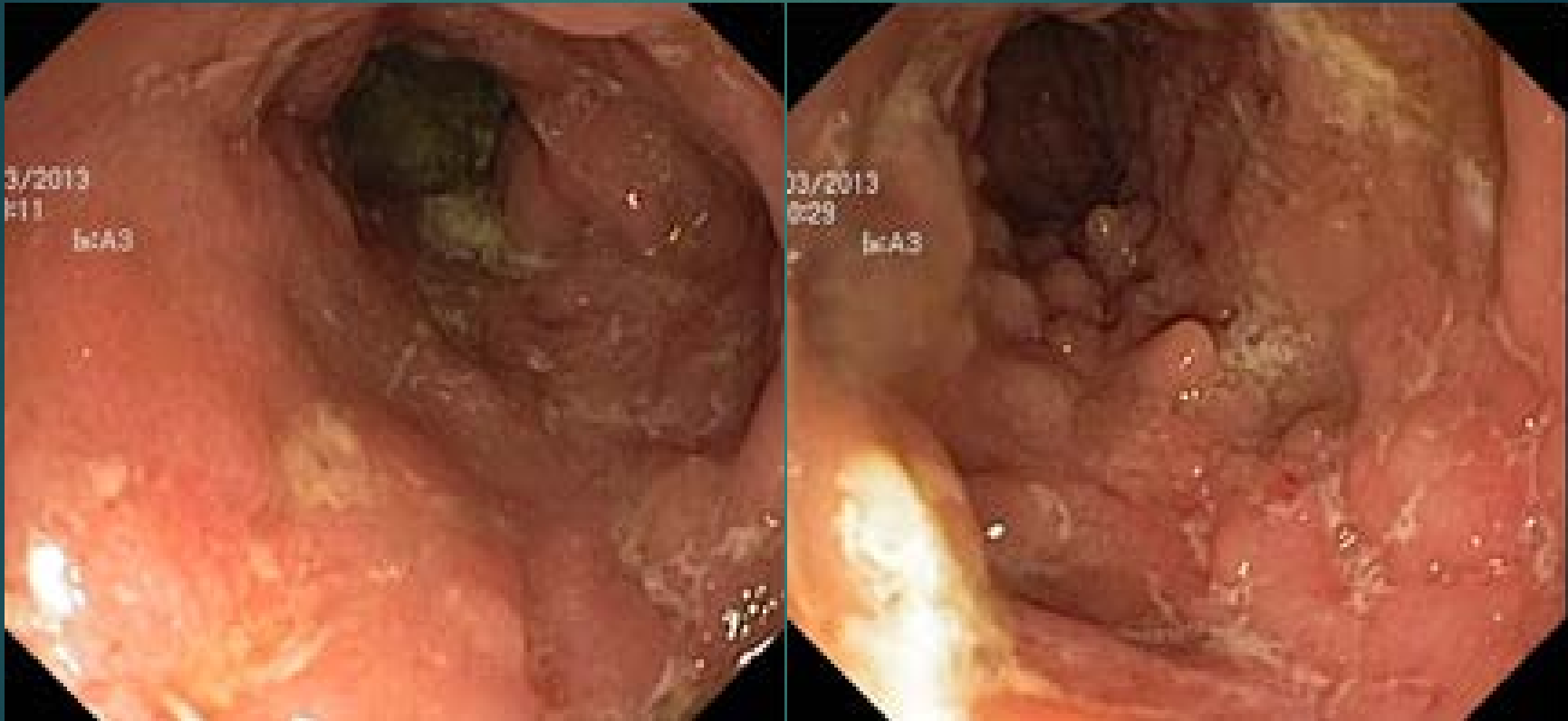
➤ este util atât pentru diagnosticul pozitiv cât și pentru excluderea unei patologii locale

- ✓ hemoroizi
- ✓ cancer anorectal



care poate evolua cu simptomatologie asemănătoare bolilor inflamatorii intestinale.

➤ Colonoscopia – Boala Crohn



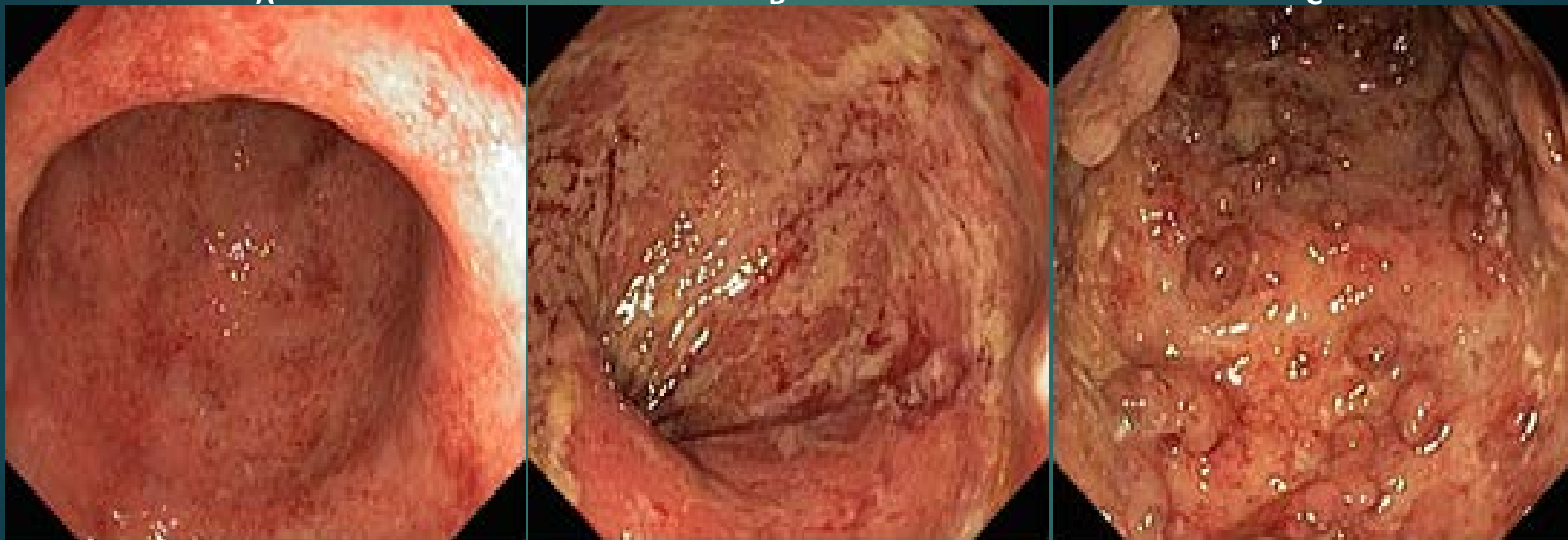
Ulceratii aftoide si serpiginoase la un pacient cu boala Crohn

➤ Colonoscopia – Colita ulcerativă

A

B

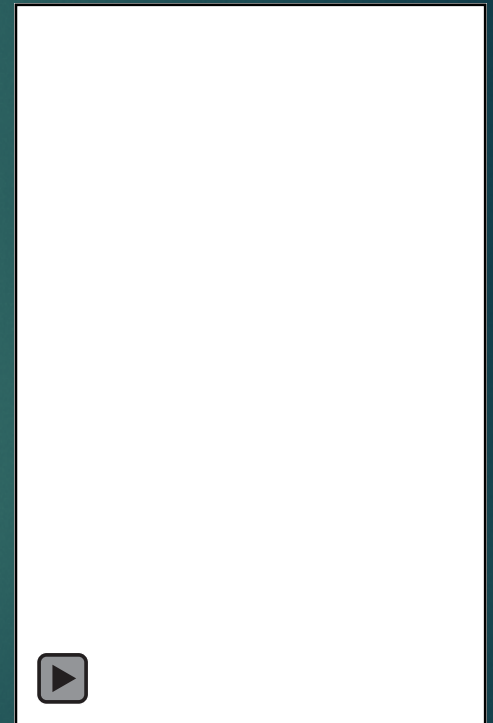
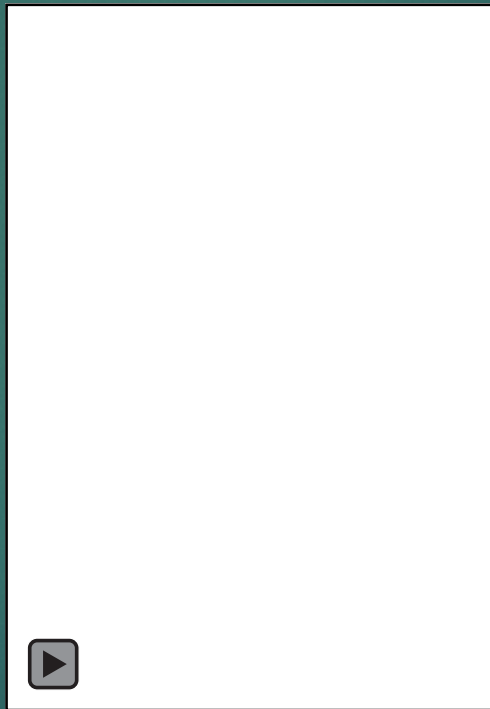
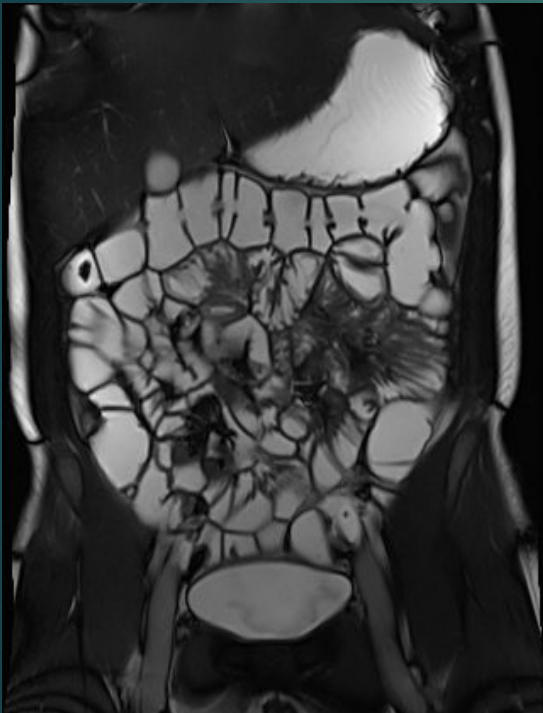
C



Colită ulcerativă.

- ✓ A (stadiu inițial) - mucoasă hiperemică, edemațiată cu ștergerea desenului vascular.
- ✓ B (stadiu inițial)- mucoasă cu ulceratii, friabilă care sângerează spontan și la atingerea cu endoscopul.
- ✓ C (stadiu avansat) - pseudopolipi, mucoasă palidă, atrofică

Magnetic Resonance Imaging – ENTERO-MR





➤ Endoscopia digestivă superioară

- este utilă în evaluarea pacienților cu Boala Crohn
- Implicarea tractului digestiv superior (esofag, stomac și duoden) apare la aproximativ 13% dintre pacienți.
- Biopsia efectuată din zonele afectate la nivelul tubului digestiv superior evidențiază mult mai frecvent granuloamele decât în cazul leziunilor colonice. La pacienții cu colită nedeterminată, implicarea tractului digestiv superior stabilește diagnosticul de BC.
- Cel mai frecvent apariția leziunilor la acest nivel nu este izolată și este însoțită de localizarea ileală sau colonică.

➤ Enteroscopia

- cu balon
- cu dublu balon
- enteroscopia spirală



rol important în evaluare integrală a tractului digestiv și aprecierea severității bolii.



➤ Capsula endoscopică

- Permite examinarea minim invazivă a mucoasei intestinului subțire în scopul diagnosticului inițial, detecției recurențelor, stabilirii extensiei bolii, a răspunsului la tratament și diferențierii BC de CU cu sensibilitate și specificitate superioare celorlalte metode imagistice.
- Cele mai importante limitări ale metodei sunt considerate lipsa criteriilor uniforme de diagnostic, imposibilitatea prelevării tisulare sau manevrelor terapeutice și riscul de impactare la nivelul stenozelor.
- În prezența semnelor și simptomelor de boală stenoizantă, examinarea intestinului utilizând capsula endoscopică este contraindicată.

➤ Endoscopia ultrasonografică

- este utilizată recent pentru diagnosticul afectării transmurale, fistulelor, abceselor și adenopatiilor regionale în special în BC perianală.

➤ Tomografia computerizată

- poate evidenția îngroșarea peretelui anșelor intestinale și permite diferențierea acestora de colecțiile localizate intra-abdominal (abcese sau flegmoane).

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL



- Impune în primul rând diferențierea **BC** de **CU** prin coroborarea datelor clinice, imagistice și histopatologice.
 - În majoritatea cazurilor examenul clinic și acuzele pacienților nu diferă semnificativ în BC față de CU.
 - Din punct de vedere al debutului bolii, simptomatologia este mai zgomotoasă în colita ulcerativă și pacienții se prezintă mai repede la medic. În BC, debutul poate fi lent, insidios, scaunele diareice sau cu sange pot lipsi din tabloul clinic și astfel diagnosticul este întârziat mai multe luni sau chiar ani, când deja devin manifeste complicațiile bolii (stenoze, fistule).
 - Examenul histopatologic **nu este patognomonic** pentru una dintre cele două boli inflamatorii. Prezența leziunilor segmentare, profunde și a granuloamelor sunt foarte sugestive pentru BC în timp ce afectarea continuă a mucoasei și abcesele criptice înclină diagnosticul în favoarea CU.



Diagnostic diferențial endoscopic între CU și BC

Caracteristica

- ❖ Distribuția topografică
- ❖ Interesarea rectală
- ❖ Leziuni continui
- ❖ Leziuni segmentare “pe sărite”
- ❖ Ulcerații aftoide
- ❖ Ulcerații lineare
- ❖ Fisuri
- ❖ Ulcerații pleomorfe
- ❖ Aspect de “piatră de pavaj”
- ❖ Mucoasa normală între leziuni
- ❖ Îngroșarea peretelui (inflamație transmurală și fibroza)
- ❖ Stenoze
- ❖ Fistule

CU

strict colonică

obligatorie

caracteristice

nu sunt întâlnite

rare

nu sunt întâlnite

nu sunt întâlnite

caracteristice

nu este întâlnit

nu este întâlnită

nu este întâlnită

scurte, largi, reversibile

nu sunt întâlnite

BC

orice segment al tractului GI

25-50%

rare

caracteristice

caracteristice

caracteristice

caracteristice

rare

caracteristic

caracteristic

frecvent întâlnită

caracteristic

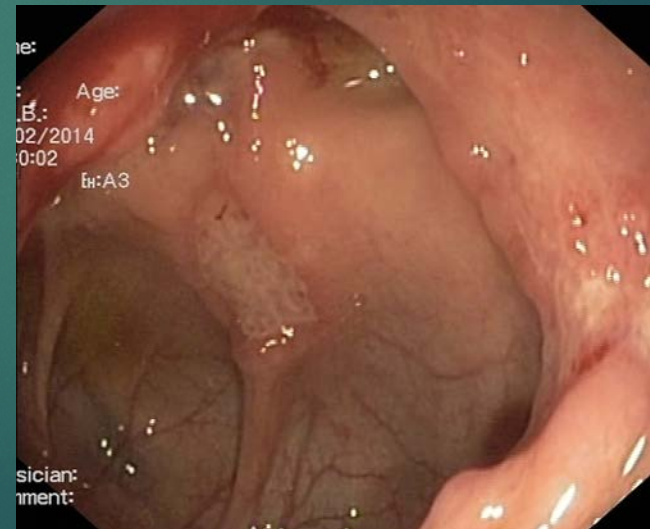
caracteristic

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL



➤ Tuberculoza intestinală

- poate mima BC atât clinic cât și endoscopic.
- în prezența tuberculozei pulmonare diagnosticul nu ridică probleme majore.
- examenul histologic este cel care poate orienta diagnosticul diferențial între cele două afecțiuni.



DIAGNOSTIC DIFERENTIAL



➤ Colita infecțioasă

- La orice episod acut al unei boli inflamatorii intestinale trebuie exclusă o cauză infecțioasă.
- Salmonella, Shigella, Campylobacter sunt microorganismele care produc cel mai frecvent colite infecțioase.
- Pacienții cu colită infecțioasă au un debut mult mai rapid al simptomatologiei, predomină durerea abdominală și, de cele mai multe ori, raportează prezența de manifestări asemănătoare la unul sau mai multe persoane cu care au intrat în contact recent.
- Aspectul endoscopic poate să fie identic în cele două patologii și singurul care poate orienta diagnosticul este examenul histopatologic al piesei de biopsie prelevată endoscopic.
- Coprocultura pozitivă și anticorpii serici pot confirma diagnosticul.

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL



➤ Colita pseudomembranoasă cu *Clostridium difficile*

- Tratatamentul recent cu antibiotice trebuie să ridice suspiciunea de colită pseudomembranoasă cu *Clostridium difficile*.
- Determinarea toxinei bacteriene în scaun este esențială pentru diagnosticul pozitiv și trebuie efectuată inclusiv la pacienții cu boală inflamatorie cunoscută la care apare o exacerbare a bolii.
- Pacienții cu colită pseudomembranoasă acuză diaree apoasă iar examenul endoscopic pune în evidență prezența de membrane alb-gălbui aderente de mucoasa colică.





➤ Colita amoebiană

- evoluează cu diaree sanguinolentă apărută brusc la subiecți cu călătorii recente în străinătate (contact infectant).
- la examenul coprologic se evidențiază Entamoeba histolitica, iar în sânge se constată un titru crescut al anticorpilor antiamebieni.

➤ Diverticulita acută, colita ischemică, colita radică

- trebuie luate în considerare ca și cauze non-infecțioase care pot mima un episod de CU.
- **Diverticulita acută** afectează cel mai frecvent colonul sigmoid iar debutul este brutal în majoritatea cazurilor.
- **Colita ischemică** apare la vârstnici cu patologie cardio-vasculară cunoscută
- **Colita de iradiere** urmează după radioterapia aplicată pentru cancerul uterin sau de prostată.

➤ Colita microscopică

- include colita colagenă și colita limfocitară.
- Deși manifestările clinice pot fi asemănătoare cu CU, diagnosticul este facilitat de aspectul normal al mucoasei colonului și examenul histopatologic tipic.

➤ Sindrom de intestin iritabil și cancerul colo-rectal

- pot avea trăsături comune cu bolile inflamatorii intestinale dar istoricul, examenul clinic și endoscopia facilitează diagnosticul

TRATAMENT



➤ **Repaus la pat**

- indicat în formele severe ale bolii

➤ **Regim igienodietetic**

- presupune evitarea alimentelor față de care pacientul prezintă intoleranță și să asigure un aport caloric și proteic crescut.
- Vor fi excluse din alimentație produsele care stimulează activitatea motorie a colonului și alimentele care pot declanșa diaree de fermentație (laptele).

➤ **Corectarea stării de denutriție**

- în special la pacienții cu BC cu afectarea intestinului subțire, este necesar un aport proteic adecvat.
- La pacienții cu toleranță digestivă redusă și la cei cu sindrom de malabsorbție nutriția se va realiza parenteral cu preparate perfuzabile care conțin aminoacizi esențiali și vitamine.
- Dezechilibrele electrolitice se corectează prin perfuzii cu ser fiziologic (1-3 l/zi), clorură de potasiu, bicarbonat de sodiu, calciu, magneziu.

TRATAMENT



➤ **Tratament simptomatic**

- simptomatic vizează combaterea diareei și calmarea durerilor abdominale. Ca medicație anti-diareică se folosesc loperamida (Imodium) și anticolinergicele

➤ **Corectarea sindromului anemic**

- preparate de fier pe cale parenterală la pacienții cu anemie feriprivă secundară sângerărilor mici și repetate
- transfuzii de sânge izogrup în caz de anemie severă prin sângerare continuă.

➤ **Tratament patogenic**

➤ **Trament chirurgical**

TRATAMENT



- **Tratament patogenic**
 - Derivații de acid 5-aminosalicilic (5-ASA)
 - Terapia cortizonică
 - Antibiototerapia
 - Terapia imunomodulatoare
 - Terapia biologică
 - Molecule mici



TRATAMENT

- **Derivații de acid 5-aminosalicilic (5-ASA)**
 - reprezintă prima linie de tratament pentru inducerea remisiunii la pacienții cu CU forma ușoară sau moderată.
 - Preparatele de 5-ASA se clasifică în derivați:
 - sulfatați (salazopirina)
 - non-sulfatați (mesalazina)

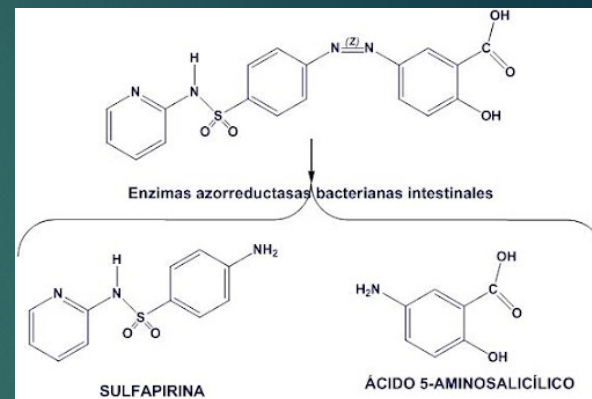
TRATAMENT



■ Derivații de acid 5-aminosalicilic (5-ASA)

■ Sulfasalazina (salazopirina)

- sulfamidă cu acțiune antibacteriană (sulfopiridina)
- anti-inflamator (5-aminosalicilatul).



- comprimate de 500 mg, se absoarbe la nivelul jejunului și ileonului și parcurge circuitul entero-biliar după care ajunge la nivelul colonului.
- Acțiunea farmacodinamică - 5-aminosalicilat care se fixează pe colagenul mucoasei colonice și inhibă sinteza prostaglandinelor implicate în procesul inflamator. Doza terapeutică uzuală este de 4-6 g/zi.
- Medicamentul poate determina o serie de efecte adverse: cefalee, febră, erupții cutanate, anemie hemolitică care pot duce la întreruperea tratamentului.

TRATAMENT



■ Derivații de acid 5-aminosalicilic (5-ASA)

■ Mesalazina

- (Salofalk, Pentasa) conțin numai 5 aminosalicilat
- Se administrează pe cale orală în doză de 2-4 g/zi sau pe cale rectală (supozitoare, clisme terapeutice, spumă intrarectală)
- utilizate mai ales în tratamentul de întreținere pentru prevenirea recidivelor în formele medii și severe de boală, în formele necomplicate.



TRATAMENT



■ Terapia cortizonică

- ❖ Se folosește în formele medii și severe de boală sau la pacienții care nu au răspuns la administrarea de 5-ASA.
- ❖ Doza utilizată în practica curentă este **de 40-60 mg/zi** (echivalent prednison) urmând apoi reducerea sa treptată pe o perioadă de 6-12 săptămâni.
- ❖ Aproximativ 80% dintre pacienți răspund în prima lună de tratament. În formele severe se preferă calea de administrare parenterală (metilprednisolon 60 mg/zi pentru 5-7 zile) după care se continuă cu prednison per os 40-60 mg/zi timp de 4 săptămâni cu scădere ulterioară treptată.
- ❖ Terapia cortizonică nu este adecvată tratamentului pe perioade lungi datorită numeroaselor efecte adverse, cele mai frecvente fiind cele neuropsihice (tulburări emoționale, insomnie) sau cosmetice (acnee, facies cushingoid, hirsutism etc.).

TRATAMENT



■ Terapia cortizonică

- ❖ **Budesonidul** în doză de 9 mg/zi, un glucocorticoid cu aceleași efecte digestive locale ca și prednisonul dar cu mult mai puține reacții adverse datorită fenomenului de primă trecere hepatică, este utilizat în terapia de durată a BC.



TRATAMENT



➤ Antibioterapia

- Antibioticele au un rol clar definit în tratamentul complicațiilor infecțioase ale bolii.
- Sunt utilizate cu succes și pentru tratamentul fistulelor perineale, stricturilor și BC active.
- Cel mai studiat este **Metronidazolul** în doze de 20 mg/kgc/zi cu efecte favorabile. **Ciprofloxacina** (1g/zi) este folosită pe scară tot mai largă. Este demonstrat efectul său benefic, comparabil cu mesalazina în inducerea remisiunii.

TRATAMENT



➤ Terapia imunomodulatoare

- La pacienții cu pusee severe de acutizare la care dozele mari de glucocorticoizi nu reușesc stăpânirea procesului inflamator se pot asocia medicamente imunosupresoare (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexat, ciclosporina).
- **Azatioprina** și **6-mercaptopurina** (analogi purinici) se utilizează în doze de 2-2,5 mg/Kgc/zi, respectiv 1-1,5 mg/Kgc/zi dar au frecvente efecte adverse (febră, artralгии, mielodepresie).
- **Metotrexatul** (25 mg/săptămână) este considerat o alternativă eficientă pentru pacienții care nu au răspuns sau nu au tolerat tratamentul cu analogi purinici atât în inducerea cât și menținerea remisiunii.
- **Ciclosporina** (4 mg/kgc/zi) este un imunosupresor puternic care poate fi utilizat în fazele acute, deși efectele adverse și apariția de noi medicamente imunomodulatoare (**Tacrolimus**, **Mycophenolate mofetil**) îi limitează mult utilizarea actuală.

TRATAMENT



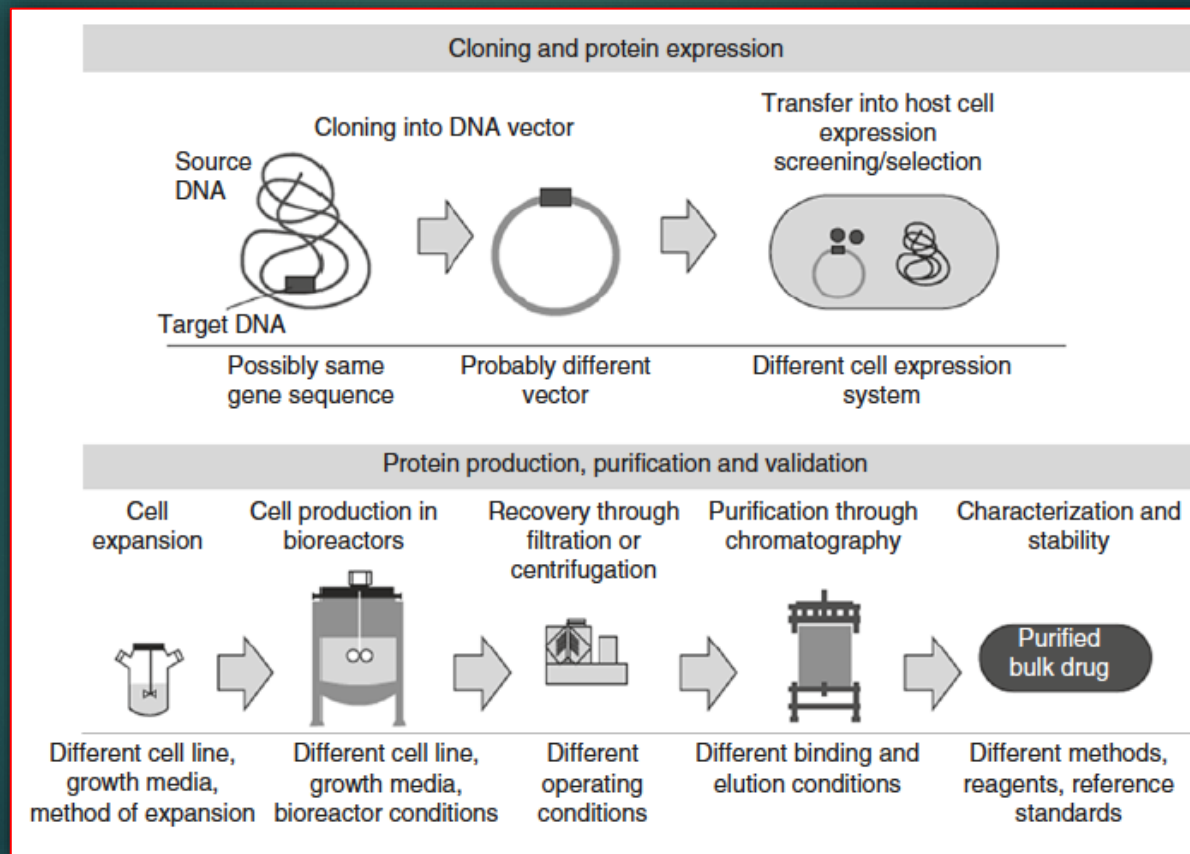
■ Terapia biologică

- ▶ Indicațiile actuale includ pacienții care nu au răspuns la tratamentul imunosupresor convențional în doze adecvate sau acest tratament este contraindicat sau a produs reacții adverse care au impus întreruperea sa.
- ▶ Sunt definite profiluri ale pacienților cu probabilitate de răspuns **favorabil** la terapia biologică (tineri, nefumători, cu durată redusă a afecțiunii, naivi la agenți biologici și imunosupresoare, cu activitate inflamatorie crescută reflectată de valorile crescute ale PCR și VSH, leziuni endoscopice active) sau **nefavorabil** (vârstnici, fumători, pacienți operați pentru BC, afectare ileală izolată, boală perianală).

TRATAMENT



■ Terapia biologică



TRATAMENT



■ Terapia biologică

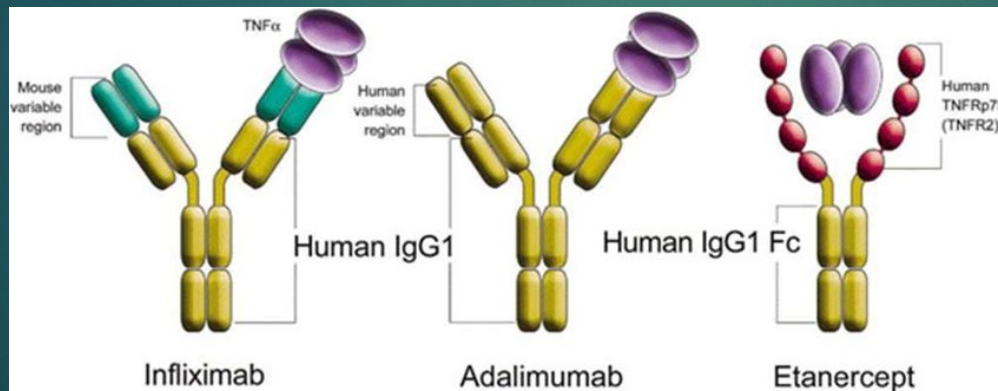
- ▶ Anticorpri monoclonali utilizați în terapie pot avea origini diferite:
 - ▶ anticorpi monoclonali himerici (origine umană și murină, conțin 25% din fracțiunea murină în fragmentul Fab, restul fiind uman) – denumirea lor se termină în – **ximab**;
 - ▶ anticorpi monoclonali umanizați (conțin 2-5% din fracțiunea murină în regiunile hipervariabile ale fragmentului Fab) – denumirea lor se termină în – **zumab**;
 - ▶ anticorpi monoclonali umani – denumirea lor se termină în – **mumab**.

TRATAMENT



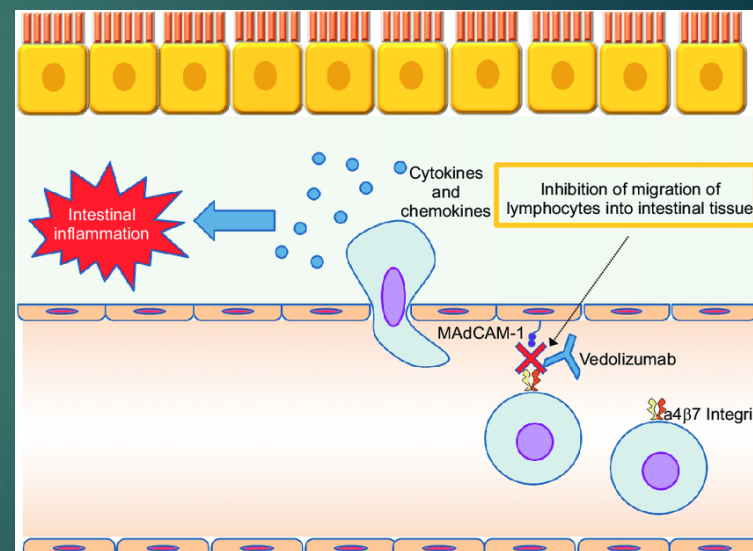
■ Terapia biologică

- ▶ **Infliximab** este primul agent biologic la care s-a demonstrat eficiența în inducerea remisiunii. Este un agent anti TNF-alfa himeric, constituit din anticorpi monoclonali de tip IgG1 (25% murini și 75% umani).
- ▶ Inducția remisiunii se realizează cu trei doze (5mg/kg în perfuzie intravenoasă) administrate la 0, 2 și 6 săptămâni, iar menținerea remisiunii cu doze administrate la 8 săptămâni.
- ▶ **Adalimumab** este un agent anti TNF-alfa complet umanizat de tip IgG1. Inducția remisiunii se realizează cu două doze (80-160 mg subcutanat) administrate la 0 și 2 săptămâni iar menținerea cu doze administrate din două în două săptămâni (40-80 mg subcutanat).



- **Terapia biologică**

- ▶ **Vedolizumab** este un agent anti-integrine.
- ▶ BII se caracterizează printr-o inflamație cronică ce apare o dată cu migrarea mediatorilor inflamatori în organele țintă.
- ▶ Infiltratul limfocitar din lamina propria și procesul de migrare al limfocitelor este mediat de interacțiunea unor integrine cu molecule specifice de adeziune.
- ▶ Se administrează 300 mg prin perfuzie i.v. în săptămânile 0, 2 și 6 și ulterior o dată la 8 săptămâni

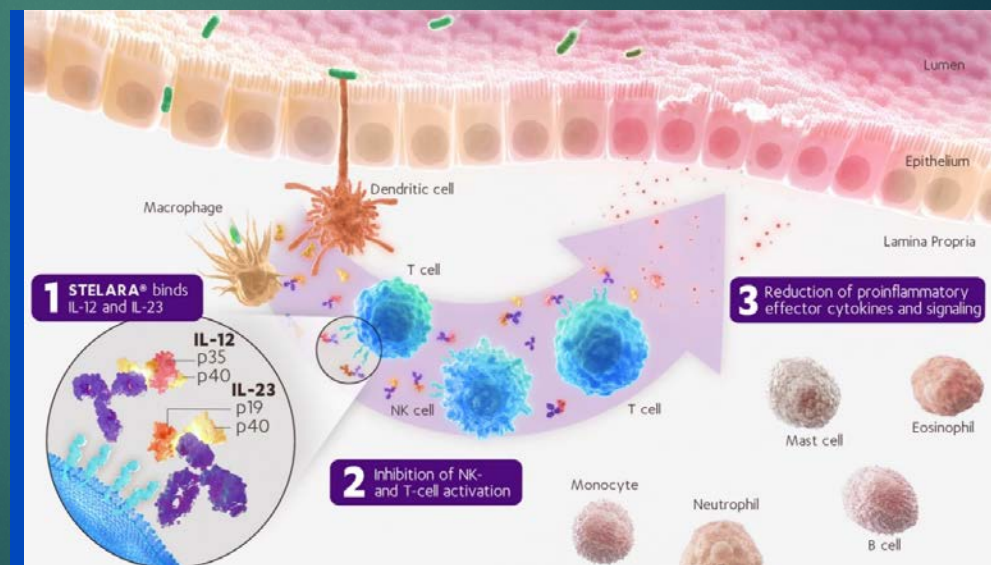


TRATAMENT



■ Terapia biologică

- ▶ **Ustekinumab** este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti - IL 12/23
 - ▶ Este indicat în tratamentul pacienților adulți cu BC și CU active, moderate severe.
-
- ▶ Tratamentul se inițiază cu o singură doză intravenoasă, în funcție de greutate – 6mg/kg.
 - ▶ Terapia se continuă cu administrarea subcutanată în săptămâna a 8-a după doza intravenoasă, apoi la interval de 12 săptămâni a seringii pre-umplute de 90 mg.



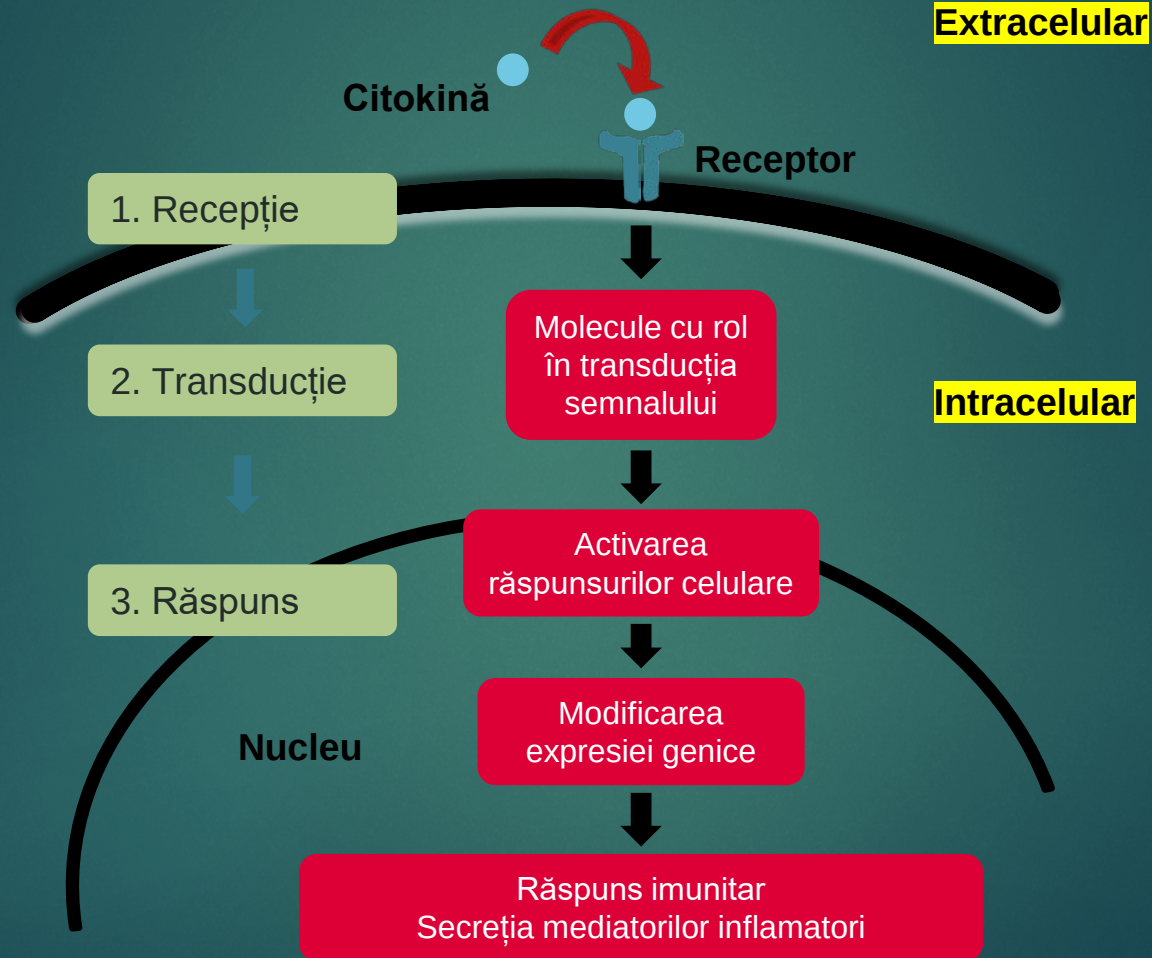
TRATAMENT



■ Molecule mici

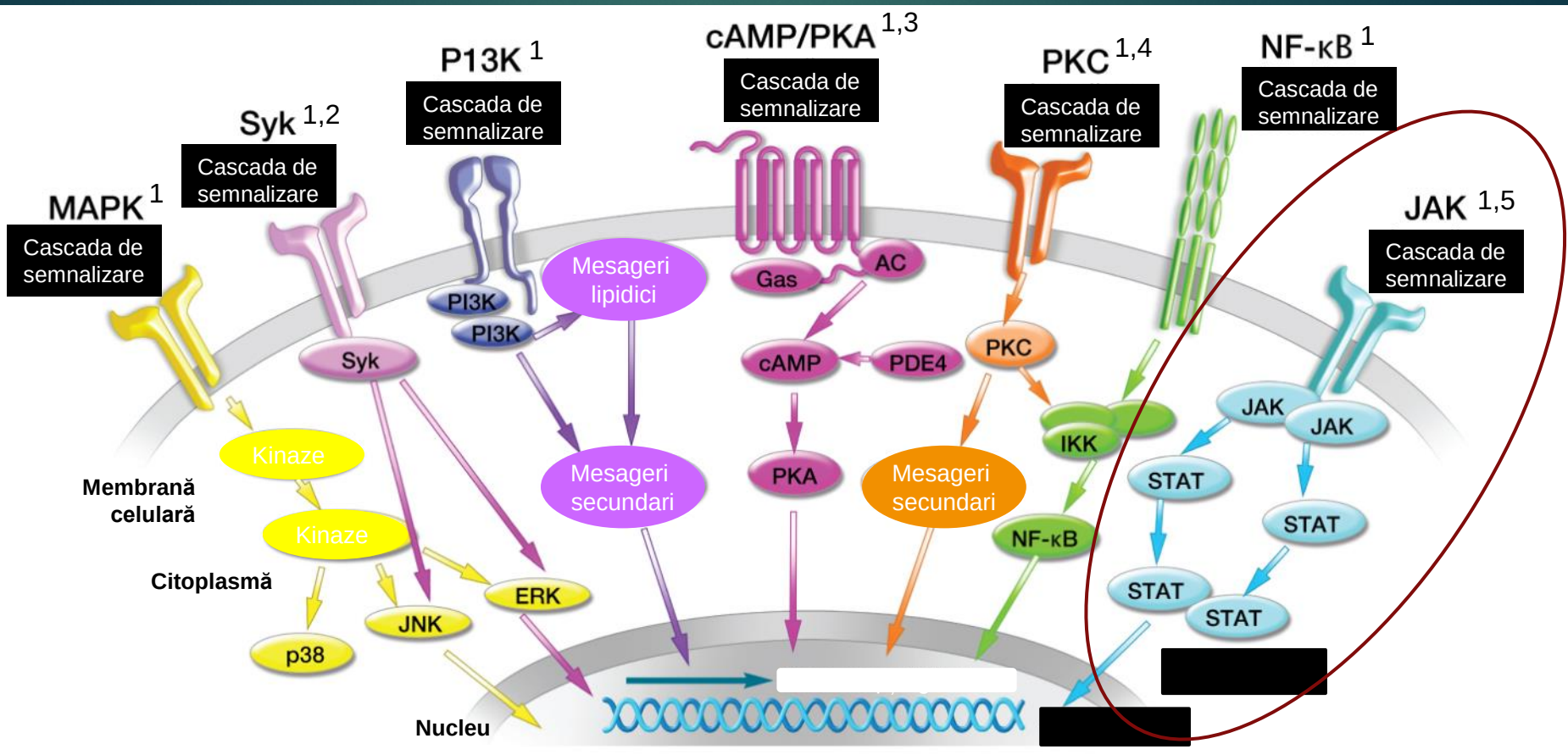
- ▶ Sunt sunt substanțe chimice care administrate pacienților cu BII intervin în semnalizarea celulară și au un beneficiu major comparativ cu medicamentele sub formă de anticorpi, prin costul redus și administrarea orală.
- ▶ Diferențele care departajează inhibitorii JAK (reprezentanții clasei de molecule mici) de agenții biologici constau în:
 - ▶ moleculele mici acționează la **nivel intracelular și nu extracelular**, inactivând o varietate de mediatori implicați în patologia bolilor;
 - ▶ pot fi introduse în **tablete cu administrare o dată sau de două ori pe zi**. Această caracteristică îi face mai accesibili față de medicamentele biologice, care necesită administrare prin injecții sau perfuzii;
 - ▶ **timpul de înjumătățire este mic**. La nevoie se poate opri rapid tratamentul cu inhibitorii JAK stopând imediat și efectele adverse medicației;
 - ▶ păstrarea eficienței, chiar și în condițiile întreruperii și reluării de mai multe ori a tratamentului, datorită faptului că **inhibitorii JAK nu generează anticorpi antimedicament**, cum se întâmplă cu o bună parte dintre agenții biologici

Citokinele transmit informații celulei prin receptori specifici





Mai multe cascade de semnalizare intracelulară sunt implicate în Colita Ulcerativă, inclusiv calea JAK-STAT



TRATAMENT



Molecule mici: inhibarea unor tipuri diferite de citokine

- ▶ În general, terapiile biologice aprobate în prezent acționează asupra inflamației prin inhibarea unui singur tip de citokine pro-inflamatorii¹
- ▶ Blocada eficientă, completă a unui singur tip de citokine (de exemplu, TNF) poate amplifica riscul de efecte neintenționate și imunosupresoare²
- ▶ Deoarece CU este o afecțiune complexă care implică mai multe căi inflamatorii mediate de tipuri diferite de citokine, o strategie alternativă implică acțiunea ținută la nivelul unor citokine diverse^{1,3}
- ▶ În mod special, JAK acționează ca puncte de întâlnire (hub) pentru mai multe citokine inflamatorii, multe dintre acestea fiind implicate în fiziopatologia CU¹



Puncte de întâlnire: ● ● ● ● ●

Strategia terapeutică: inhibarea unor tipuri diferite de citokine



Puncte de întâlnire: ● ● ● ● ●

Strategia terapeutică: inhibarea unor tipuri diferite de citokine



Puncte de întâlnire: ● ● ● ● ●

TRATAMENT



➤ **Chirurgical**

- **În Colita ulcerativă**, tratamentul chirurgical este indicat în formele fulminante care nu răspund în câteva zile la tratament, în formele cronice severe manifestate prin diaree cronică neinfluențată de medicație și scădere ponderală marcată sau la pacienții cu complicații (perforație liberă în marea cavitate peritoneală, abces pericolic, hemoragie masivă, megacolon toxic).
- Se pot practica mai multe tipuri de intervenții (ileostomie, proctocolectomie cu ileostomie, colectomie subtotală cu ileostomie), dar de cele mai multe ori se preferă colectomia totală cu anastomoză ileorectală.
- **Megacolonul toxic**, complicație majoră a CU, necesită măsuri intensive de terapie pentru a preveni riscul vital.
 - Pacienții vor fi reechilibrați hidroelectrolitic și cardiocirculator prin transfuzii de sânge și perfuzii cu electroliți.
 - Se suprimă alimentația orală și se montează sondă de aspirație nazogastrică.
 - Având în vedere puseul inflamator sever și posibilitatea perforației se recomandă administrarea de antibiotice cu spectru larg în doze mari.
 - Tratamentul patogenetic constă în administrarea pe cale intravenoasă în perfuzii de glucocorticoizi. Dacă în 24-48 ore nu se reușește controlul procesului inflamator, persistă riscul perforației și starea generală a pacientului nu se ameliorează este indicată colectomia.

TRATAMENT



➤ Surgical

- Peste 75% dintre pacienții cu BC vor necesita pe parcursul evoluției timp de 20 de ani cel puțin o intervenție operatorie. Se practică rezecții segmentare în funcție de extensia procesului inflamator dar recidivele bolii sunt frecvente în amonte de anastomozele chirurgicale.
- **Indicațiile tratamentului chirurgical în BC sunt:**
 - stenozele intestinale persistente sau fixe care duc la ocluzie intestinală;
 - fistulele vezicale, vaginale sau cutanate;
 - fistulele sau abcese perianale care nu răspund la tratamentul medical;
 - colecțiile localizate intraabdominal.