

MANAGEMENTUL MANIFESTĂRILOR EXTRAINTESTINALE ÎN BOALA CROHN

Dr. Ovidiu Andrei Olteanu, Dr. Cristina Radu, Dr. Raluca Grigorescu,
Spitalul Sf. Maria București

Rezumat

Incidența bolilor inflamatorii intestinale în țările în curs de dezvoltare este într-o continuă creștere. Boala Crohn este caracterizată prin inflamație transmurală ce poate afecta tractul digestiv la orice nivel și poate prezenta numeroase manifestări extraintestinale, ce afectează calitatea vieții pacientului. Vom prezenta cazul unui pacient cu B. Crohn cu afectare pancolică, tratat prin escaladarea progresivă a opți-

unilor terapeutice, până la administrarea de tratament biologic. În timpul administrării de anticorpi monoclonali umani recombinanți, în doze clasice, pacientul a prezentat un control incomplet al bolii intestinale și a dezvoltat psoriazis, o condiție care este încă incomplet elucidată printr-un grup de experți din punct de vedere al managementului.

Cuvinte cheie: **boală Crohn, tânăr, manifestări extraintestinale**

Management of the extraintestinal manifestations in Crohn disease

Abstract

In developing countries the incidence of inflammatory bowel disease is increasing. Crohn's disease is characterized by transmural inflammation that can affect the digestive tract at any level and may have numerous extraintestinal manifestations that affect the quality of life of the patient. We will present a patient with pancolonic Crohn's disease treated

by progressive escalation of therapeutic options until administration of biological treatment. During therapy with recombinant human monoclonal antibodies in classical doses, the patient presented incomplete control of the bowel disease and developed psoriasis, a condition whose management is still incompletely elucidated by experts.

Keywords: **Crohn's disease, young, extraintestinal manifestations**

Date teoretice

Boala Crohn este o afecțiune cu etiologie necunoscută, caracterizată prin inflamația transmurală a tractului gastrointestinal, ce poate afecta toate sau doar anumite regiuni de la nivel oral până la nivel perianal, deși frecvent se observă leziuni la nivelul ileonului

terminal sau în regiunea perianală. Inflamația transmurală poate determina frecvent fibrozarea țesutului, stenoze și traiecte sinuoase, ce pot penetra seroasa, dând naștere la perforații și fistule, afectând funcționarea intestinală și să necesite intervenții chirurgicale, care pot crește morbiditatea și pierderea funcției intestinale. Din punct de vedere colonoscopic, lezi-

* **Autor corespondent:** Dr. Ovidiu Andrei Olteanu, Spitalul Sf. Maria București,
email: dr.olteanuandrei@gmail.com

Articol primit în 1.10.2018, acceptat: 22.10.2018, publicat: 31.10.2018

Citare: Olteanu OA, Radu C, Grigorescu R. Management of the extraintestinal manifestations in Crohn disease. Journal of School and University Medicine 2018;5(4):23-26

uniile sunt caracterizate printr-un aspect discontinuu și ulcerații profunde, spre deosebire de leziunile din rectocolita ulcero-hemoragică, care este caracterizată de leziunii continue [1,2,3].

Incidența bolii Crohn este crescută în America de Nord și în țările din nord-vestul Europei, dar tendința actuală este de stabilizare în aceste zone, spre deosebire de țările în care incidența era redusă, din zonele în curs de dezvoltare, precum sudul Europei și Asia, în care se observă o creștere a incidenței în ultimii ani [4].

Prezentarea clinică este în general caracterizată de prezența diareei cronice sau a durerilor abdominale, frecvent localizate la nivelul fosei iliace drepte, ce se agravează post-prandial, și astenie. Multiple studii de cohortă au evidențiat că o mare parte din pacienți (56-81%) prezintă la debut leziuni de tip inflamator, în timp ce sub 25% au afectare stenoizantă sau penetrantă [5]. Pe parcursul evoluției, în afară de complicațiile la nivelul tractului gastro-intestinal, există de asemenea și o creștere a riscului de fracturi (30-40% mai mare față de populația standard), tromboembolism pulmonar (de 3 ori mai mare) și o serie de manifestări extraintestinale precum colangita sclerozantă, spondilită ankilopoetică, uveită, pioderma gangrenosum și eritem nodos [6].

Prezentarea cazului

Vă prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 22 ani, fumător (15 PA), neconsumator de etanol, fără antecedente personale patologice sau heredo-colaterale semnificative, internat în Compartimentul de Gastroenterologie al Spitalului Sf. Maria, București, în martie 2016, pentru scădere ponderală (5-6 kg în 7 luni), 4-5 scaune diareice cu sânge roșu și mucus și dureri la nivelul fosei iliace drepte și la nivel hipogastric.

Examenul clinic la internare a evidențiat un pacient cu stare generală bună, normoponderal (IMC 18,8 kg/m²), cu discretă paloare cutaneo-mucosă, echilibrat cardio-pulmonar, cu abdomen suplu, mobil cu respirația, sensibil la palpare în flancul și fosa iliacă dreaptă.

La internare testele paraclinice au demonstrat prezența de minimă anemie normocromă, normocitară (Hb= 12,1 g/dl, Hct: 38%), sindrom inflamator (leucocitoză 10340 /mm³, trombocitoză reactivă 517000/mm³, Fbg= 690mg/dl, CRP:56 mg/dl), colestază și ci-

toliză hepatică (ALT x 3ULN, AST x 1,2 ULN, GGT x4 ULN, bilirubină normală), hipo-albuminemie (3,2 g/dl), markeri virali pentru infecțiile cu virus B, C, HIV negativi, cu prezența anticorpilor anti HBs, pacientul fiind vaccinat, intra-dermo-reacția la PPD negativă, din punct de vedere imunologic ASCA IgA pozitiv și pANCA negativă, markerul tumoral ACE (Antigen Carcino-Embrionar) a fost de asemenea negativ și probele infecțioase din materiile fecale au fost pozitive pentru Giardia și Candida albicans.

Ultrasonografia abdominală – fără particularități deosebite

Luând în considerare simptomatologia și modificările paraclinice, în ciuda probelor parazitologice pozitive, s-a considerat că acestea nu pot fi singurele responsabile de sindromul inflamator important și s-a decis realizarea explorărilor endoscopice. Evaluarea tractului digestiv superior descrie prezența ulcerațiilor profunde la nivelul bulbului duodenal „în piatră de pavaj” și ulcerații superficiale, aftoide, la nivelul duodenului distal. La examenul colonoscopic s-au observat de asemenea leziuni susceptibile de boală inflamatorie intestinală, precum orificiu fistulos perianal, ulcerații de la nivelul canalului anal până la nivelul cecului, superficiale și profunde, serpinginoase, valvă tracționată, ulcerații la nivelul ileonului terminal și stenoză inflamatorie la 3-4 cm de la valva ileo-cecală, ce nu a putut fi depășită cu colonoscopul diagnostic, cu diametru de 12mm. Modificările observate au impus prelevarea de multiple biopsii de la nivelul zonelor afectate, a căror examinare histopatologică a fost sugestivă pentru Boala Crohn : mucoasă cu ulcerații profunde, țesut de granulație, infiltrat inflamator polimorf (limfocite, plasmocite, dar și neutrofile), arii de necroză și distorsiunea criptelor, dar fără a se identifica granulome sau modificări tumorale în fragmentele examinate.

Având în vedere citoliza și colestaza hepatică, diagnosticul clinic confirmat și histologic, dar cu probe hepatice alterate, s-a luat în considerare posibilitatea unei afectări extraintestinale hepatice și s-a decis realizarea unei examinări colangio RMN de abdomen și RMN pelvis, dar aceasta a infirmat leziuni ale căilor biliare și a evidențiat doar modificări inflamatorii a ultimei anse ileale și a cecului, adenopatii periileoceale de maxim 11 mm, mică fistulă oarbă peri-anal

stângă, leziuni de continuitate la ora 18-19 cu 2 fistule antero-posterioare, fără orificiu cutanat clar.

Coroborând datele clinico-biologice s-a confirmat diagnosticul de Boală Crohn cu afectare a tractului digestiv superior, ileonului terminal și colonului, cu fenotip penetrant (fistula perianală, stenoza ileală), cu activitate moderată.

Având în vedere severitatea afecțiunii s-a decis inițierea corticoterapiei cu Prednison 1mg/kgc – pentru 14 zile, cu scăderea ulterioară progresivă a corticoterapiei, Azatioprină (2,5 mg / kgc), Inhibitor de pompă de protoni, suplimente cu Fe, antibioterapie (Metronidazol 250 mg x3/zi și Ciprofloxacina 500 mg x2/zi), și antifungic (Diflucan 100 mg / zi, 7 zile) și terapie nutrițională cu Modulden IBD.

Evoluția a fost favorabilă, cu remisia sindromului coprologic, a sindromului inflamator și normalizarea funcției hepatice, dar cu reparația sindromului coprologic la scăderea dozelor de corticosteroizi, în ciuda terapiei de întreținere cu Azatioprină. Astfel, pacientul revine la aproximativ 12 săptămâni de la momentul diagnosticului cu sindromului coprologic, 4-5 scaune moi cu sânge și dureri abdominale difuze și paraclinic cu sindrom inflamator important (Fbg = 658 mg / dl, CRP = 28,8 mg / dl; PLT = 435 000/mm³). Având în vedere că România este o țară cu o incidență ridicată și care ocupă locul 6 în Europa din punct de vedere al mortalității prin tuberculoză [7], și eventuala necesitate de escaladare a terapiei, s-a realizat din nou testarea pentru decelarea unui posibil TBC (Qu-antiferon) dar care și de această dată a fost negativ.

S-a repetat examenul colonoscopic: rect și canal anal cu ulcerații, edem și posibil traiect fistulos, ulcerații aftoide rare pe sigmoid, transvers, ascendent și cec cu cicatrici, ileon terminal cu leziuni inflamatorii circumferențiale severe.

Din cauza prezenței sindromului coprologic, a leziunilor observate colonoscopic și a sindromului inflamator, în ciuda tratamentului cu imunomodulator, se decide administrarea de tratament biologic cu anticorpi monoclonali umani recombinanți (Adalimumab), cu doza de inducere de 160 mg – 80 mg și ulterior întreținere cu 40 mg la fiecare 2 săptămâni.

Evoluția a fost cu minim sindrom inflamator (Fbg 443 mg/dl, CRP 5,16), și remiterea simptomatologiei clinice. La 7 luni de la inițierea terapiei cu anticorpi monoclonali pacientul se prezintă cu câștig ponderal, acuzând dureri abdominale intermitente,

fără sindrom coprologic dar cu apariția unor leziuni cutanate eritemato-scuamoase la nivelul palmelor, tălpilor și alopecie, asemănătoare psoriazisului. Biologic cu reparația sindromului inflamator (CRP = 27 mg / l, fără citoliza hepatică, iar colonoscopic cu eroziuni și ulcerații ale canalului anal, cicatrici la nivelul colonului ascendent, valva ileo-cecala stenozată cu ulcerații, fără a se putea intuba ileonul terminal, de unde s-a prelevat biopsie.

Astfel se decide că afecțiunea este sub control insuficient terapeutic și se decide optimizarea terapiei biologice cu scăderea intervalului între administrări la 40 mg s.c. în fiecare săptămână (plus azatioprină), și tratamentul leziunilor cutanate cu steroizi topici.

Evoluția ulterioară a fost cu remisia completă a simptomatologiei digestive și a leziunilor cutanate la 12 săptămâni de tratament și menținerea ulterioară a remisiunii clinico-biologice și endoscopice până în prezent (pentru o perioadă de 12 luni).

Particularitatea cazului

Boala Crohn este o boala inflamatorie în care simptomatologia nu se corelează frecvent cu datele clinice și endoscopice. Pacientul din cazul de față a prezentat simptomatologie moderată ce sugera afectare colonică, și a fost decelat colonoscopic cu leziuni severe, stenoze și fistule. Totodată ghidurile nu recomandă realizarea endoscopiei digestive superioare de rutină la pacienții cu boală inflamatorie intestinală, care nu prezintă simptomatologie cu apartenență digestivă superioară [8]. Totuși în acest caz, deși pacientul nu prezenta epigastralgie, endoscopic s-au observat numeroase ulcere profunde la nivel duodenal, fără a se evidenția particularități notabile din punct de vedere imagistic, astfel poate pentru o mai bună caracterizare a extinsiei leziunilor ar fi utilă la diagnostic includerea acestei manevre diagnostice. Din punct de vedere terapeutic, numeroase studii au descris eficiența în cazul unei afecțiuni severe sau moderate, în ameliorarea simptomatologiei unui episod acut a corticoterapiei orale sau intravenoase. Cu toate acestea, chiar și utilizarea pe termen scurt poate fi însoțită de evenimente adverse importante, osteopenie, insomnie, hipertensiune arterială, creșterea glicemiei, glaucom cu unghi îngust, acnee, creșterea în greutate, hipoadrenalism și alte consecințe importante. Dozele echivalente de prednison adecvate utilizate pentru

tratamentul pacienților cu boala Crohn activă sunt la doze cuprinse între 40 și 60 mg pe zi [9,10], deși, se pot administra și doze de 1 mg / kg greutate corporală pe zi de prednisolon. Aceste doze sunt în mod obișnuit menținute timp de 1-2 săptămâni ulterior cu reducerea treptată. În ciuda eficacității lor în reducerea semnelor și simptomelor de boala Crohn activă, aproape 1 din 5 pacienți este refractar la steroid, și o treime suplimentară va deveni dependentă de steroizi. Aceste limitări pot fi rezultatul eficacității reduse asupra vindecării mucoasale, chiar și în cazul unei remisiuni clinice. La pacienții cu BC moderată până la severă, care rămân simptomatici, în ciuda tratamentului cu corticosteroizi, sau pentru a reduce necesarul de corticoterapie pot fi utilizați analogii de tiopurină (6-mercaptopurină și azatioprină), pentru a reduce necesarul de corticoterapie la pacienții cu boli inflamatorii, dar au o eficiență limitată pentru inducerea remisiunii pe termen scurt în boala activă, simptomatică, datorită perioadei necesare până la atingerea potențialului terapeutic maximal, care este între 8 și 12 săptămâni, de la inițiere. Totuși există studii care evidențiază beneficii în cazul episoadelor de acutizare la administrarea de Azatioprina la doze maxime. Acești agenți pot fi utilizați ca terapie adjuvantă pentru reducerea imunogenității înaintea inițierii terapiei biologice [11,12]. Astfel, în acest caz inițierea terapiei s-a făcut cu corticoterapie și azatioprină în doza maximală, dar pacientul s-a dovedit a fi corticodependent, astfel că în momentul reducerii a prezentat reapariția simptomatologiei necesitând administrarea terapiei biologice prin care s-a redus simptomatologia o perioadă, ulterior apărând o ușoară simptomatologie clinică, cu leziuni active colonoscopice, dar și cu niște leziuni cutanate psoriazice. Psoriazisul este o afecțiune care se poate asocia frecvent cu bolile inflamatorii intestinale [13], dar tot odată leziunile psoriazice pot fi induse și de terapia anti TNF în mod paradoxal, la aproximativ 5 % din pacienții cu terapie biologică, mai frecvent în cadrul terapiei cu infliximab [14,15], uneori necesitând schimbarea agentului anti TNF sau doar tratament topic. În cazul de față s-a optat pentru creșterea dozei de anti TNF inițial, având în vedere și controlul incomplet al afecțiunii intestinale, considerându-se mai mult că leziunile sunt asociate mai mult bolii Crohn decât terapiei biologice, și tratament topic local pentru leziunile cutanate, cu evoluție favorabilă. Astfel leziunile psoriazice în timpul unui tratament cu anti-TNF

a unei boli inflamatorii, nu necesită neaparat schimbarea acestuia sau oprirea, dar sunt necesare studii în vederea stabilirii unei conduite terapeutice.

Bibliografie

- 1.Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002 Aug 8;347(6):417-29
- 2.Ekbom A, Helmick C, Zack M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology.* 1991 Feb;100(2):350-8
- 3.Pariante B, Cosnes J, Danese S et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1415-1422
- 4.Edward V, Loftus Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences *Gastroenterology* May 2004;126(6):1504-1517
- 5.Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:289-297
- 6.Peyrin-Biroulet L, Loftus EJ, Colombel J et al. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:471-478.
- 7.Estimates of TB and MDR-TB burden are produced by WHO in consultation with countries. Generated : 2018-09-30
8. Annunziata M, Caviglia R, Papparella L et al. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci.* 2012;57:1618-1623
- 9.Thomsen OO, Cortot A, Jewell D et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:370-374
- 10.Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:803-823
- 11.Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD000545
- 12.Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148:344-354.e5 quiz e14-5
13. Fiorino G, Omodei P. Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease: Two Sides of the Same Coin?, *Journal of Crohn's and Colitis* 2015;9(9):697-698
- 14.Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:100-108
15. Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNFa therapy for inflammatory bowel disease: A systemic literature review based on 222 cases. *J Crohns Colitis.* 2013;7:517-524