

PARTICULARITĂȚI ÎN TERAPIA BIOLOGICĂ CU *INFLIXIMAB* LA PACIENȚII CU RECTOCOLITĂ ULCEROHEMORAGICĂ:

Svetlana CHIȘLARU¹ - vicedirector medical, medic gastroenterolog,
Ion ȚÎBÎRNĂ² - dr. hab. șt. med., prof. univ., Rodica BUGAI² - dr. șt. med., conf. univ.,
Doina MUNTEANU² - medic rezident, Elena PLATON² - medic rezident,
Elena JOSAN² - medic rezident

¹IMSP SCM "Sf. Arhanghel Mihail",

²USMF "Nicolae Testemițanu", Departamentul Medicina Internă,
Disciplina de medicină internă - semiologie

Rezumat. Rectocolita ulcerohemoragică (RCUH) este o afecțiune digestivă cronică, caracterizată de inflamarea pereților colonului, cu afectarea inițială a rectului și implicarea în mod continuu a întregului intestin gros, cu multiple complicații. RCUH va rămâne mereu actuală, prin creșterea constantă a incidenței, dar și prin progresele diagnostice și terapeutice. În ultima vreme, se tinde a introduce terapia biologică cât mai precoce în schema de tratament a RCUH. Pacienta K.O., 33 ani, este primar diagnosticată cu RCUH, cu debut acut, evoluție gravă, la sfârșitul anului 2015. Peste 6 luni de la debutul bolii, luând în considerație remisia clinică, dar nu și endoscopică, se inițiază terapia biologică cu Infliximab 300 mg în perfuzie, timp de 18 luni, fără efecte adverse. După încheierea terapiei biologice, se determină remisia procesului inflamator, cu depistare primară a polipozei intestinale. Rămâne actuală problema, dacă tratamentul biologic este un factor de risc în declanșarea polipozei intestinale sau continuă a fi o consecință a RCUH. Este necesară elaborarea unui management minuțios a pacienților cu RCUH ce administrează tratament biologic, în vederea monitorizării riscului apariției polipozei intestinale, care este o stare precanceroasă.

Cuvinte-cheie. Rectocolită ulcerohemoragică, Infliximab, polipoza intestinală

Summary. Particularities in *Infliximab* biological therapy in patients with ulcerative colitis: presentation of clinical case

Ulcerohemorrhagic rectocolitis (UHRC) is an inflammatory bowel disease characterized by inflammation of the walls of the colon, which begins at the rectum and continuously involves the large intestine and has multiple complications. The UHRC will always remain current, by constantly incidence increasing, but also through diagnostic and therapeutic advances. Lately, it has tended to introduce biological therapy as early as possible into the UHRC treatment. Patient K.O., 33 years old, primary diagnosed with ulcerative colitis, acute onset with serious progression at the end of 2015. After 6 months of the onset of the disease, due to clinical remission, but without endoscopic remission, the therapy with Infliximab 300 mg infusion was initiated. It has continued for 18 months without side effects. At the end of the biological

therapy, the remission of the inflammatory process with primary detection of intestinal polyposis was determined. The current question remains whether biological treatment is a risk factor in triggering intestinal polyposis or continues to be a consequence of the UHRC. It is necessary to develop a thorough management of patients with UHRC, who administer biological treatment for the risk of precancerous condition.

Key words. Ulcerohemorrhagic rectocolitis, Infliximab, intestinal polyposis

Резюме. Особенности биологической терапии Инфликсимабом у больных с неспецифическим язвенным колитом: презентация клинического случая

Неспецифический язвенный колит (НЯК) является хроническим заболеванием воспалительной природы, с характерными изменениями стенок толстой кишки, которое начинается в прямой кишке и непрерывно охватывает весь кишечник и приводит к многочисленным осложнениям. НЯК остается актуальным в связи с увеличением заболеваемости, а также благодаря диагностическим и терапевтическим достижениям. В последнее время имеется тенденция внедрять биологическую терапию как можно раньше в лечение НЯК. Больная К.О., 33 года, диагностирована НЯК, с острым тяжелым течением. Через 6 месяцев после начала заболевания отмечается клиническая, но не эндоскопическая ремиссия, назначена биологическая терапия инфликсимабом 300 мг, которая продолжалась в течение 18 месяцев, без побочных эффектов. После завершения биологической терапии, наступила ремиссия воспалительного процесса, с первичным выявлением полипоза кишечника. В настоящее время остается открытым вопрос, является ли биологическое лечение фактором риска, вызывающим полипы кишечника, или продолжает оставаться следствием НЯК. Необходимо тщательное наблюдение пациентов с НЯК, которым назначают биологическое лечение в связи с риском развития полипоза кишечника, предракового состояния.

Ключевые слова. Неспецифический язвенный колит, Инфликсимаб, полипоз кишечника

Introducere.

Rectocolita ulcerohemoragică (RCUH) este o afecțiune cronică inflamatorie a colonului, care începe la nivelul rectului și implică în mod continuu întregul intestin gros sau doar o parte și se soldează, cu multiple complicații. RCUH are 2 vârfuluri de incidență, unul la adolescenți și adulți tineri și altul la bărbații și femeile de vârsta mijlocie.

Este cunoscut, că bolile inflamatorii intestinale, RCUH și boala Crohn, se dezvoltă ca rezultat al interacțiunilor complexe dintre factorii genetici, de mediu și ai sistemului imunitar, care conduc la manifestări heterogene și la numeroase fenotipuri unice [2]. Alterarea răspunsului imunitar, declanșat de antigenele luminală, prin activarea celulelor T helper și macrofagelor, care acționează prin secreția de citokine proinflamatorii IL-6, IL-1, TNF, PG, radicali liberi de oxigen, leukotriene determină o reacție inflamatorie și injurie tisulară, acumularea de lichid intraluminal, prin acțiune directă pe celulele epiteliale.

De regulă, RCUH se manifestă prin dureri abdominale, crampe sau balonare, principala manifestare fiind diareea, asociată cu rectoragii.

RCUH va rămâne mereu actuală, prin creșterea constantă a incidenței, dar și prin progresele diagnostice și terapeutice. Clinicienii își propun inducerea și menținerea remisiunii clinice în RCUH pe o durată cât mai lungă. A fost introdus un termen nou “deep remission”, care presupune, pe lângă remisiunea clinică și biologică și “vindecarea mucoasei” [3], care se poate obține cu ajutorul agenților biologici, ce modifică evoluția și istoria naturală a bolilor inflamatorii intestinale.

Schema terapeutică clasică în RCUH include derivații acidului 5-aminosalicilic în formele ușoare și moderate de boală, iar în formele severe- asociere de corticosteroizi parenteral și imunomodulatoare (azatioprină, metotrexat). Pe ultima treaptă a schemei de tratament sunt situați agenții biologici (infliximab, certolizumab, etc.) și terapia chirurgicală. În ultima perioadă această schemă terapeutică s-a inversat, devenit “top down”, prin introducerea precoce a terapiei cu agenți biologici [4].

Conform unor studii complexe s-a demonstrat, că agenții anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab etc) acționează țintit pe mediatorii inflamației intestinale și sunt eficienți în inducerea și menținerea remisiunii, asigurând vindecarea mucoasei, în închiderea fistulelor, în manifestările extraintestinale (artrite, pyoderma gangrenosum, eritem nodos), în reducerea necesarului de corticosteroizi, a intervențiilor chirurgicale și spitalizărilor [4].

Este cunoscut, că terapia biologică nu este lipsită de numeroase efecte secundare, printre care infecțiile severe și limfomul hepatosplenic cu celule T, care pot pune în pericol viața pacientului [5]. Agenții biologici sunt contraindicați în caz de infecții acute sau latente, stenoze fibroase, istoric de neoplazie sau boli limfoproliferative, insuficiență cardiacă severă, boli demielinizante [4, 5]. Evoluția RCUH este influențată negativ de anumiți factori de risc: vârsta tânără la debut, boala extensivă, localizările „cu risc crescut” (gastroduodenală, rectală), localizarea ano-perianală, fistulele și stenozele, necesitatea inițială de corticoterapie și manifestări extraintestinale (artrita, uveita, pyoderma gangrenosum) [6, 7]. Pronosticul bolii este

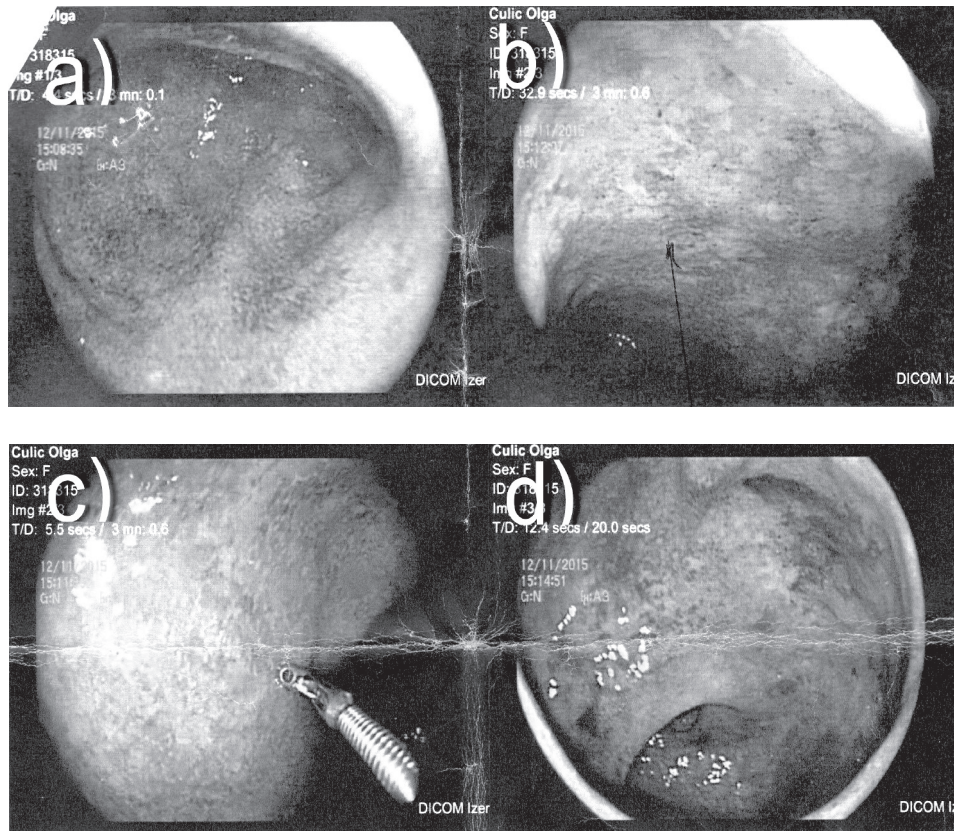


Fig. 1. Datele FCS până la inițierea tratamentului

a) unghi ascuțit fixat al intestinului (la 55 cm de la anus); b) RCUH; c) prelevarea biopsiei din mucoasă infectată al intestinului gros; d) ampula rectului.

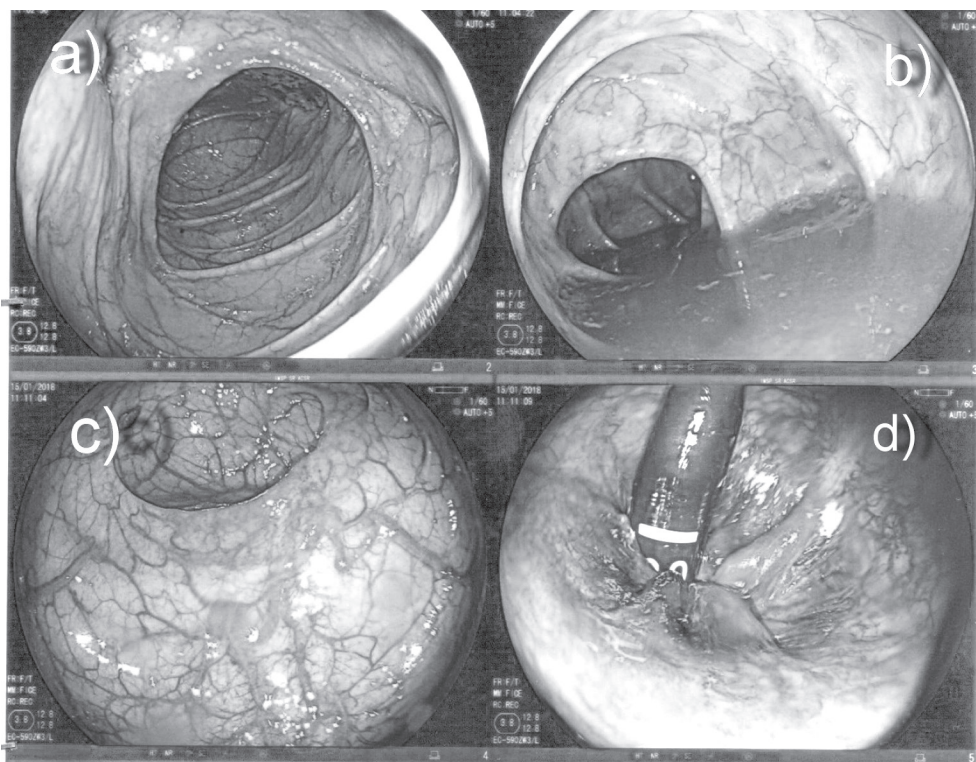


Fig.2. Datele FCS după 18 luni de tratament

a) reg. colon transvers (mucoasa roz pală, rețea vasculară clar vizibilă, luciul păstrat) b) reg. colon descendent (mucoasa roz pală, rețea vasculară vizibilă, luciul păstrat) c) colon sigmoid (rețea vasculară pronunțată, mucoasă edemățiată) d) retroflexia inelului anal, vasele hemoroidale dilatate, mucoasa hiperemiată și edemățiată.

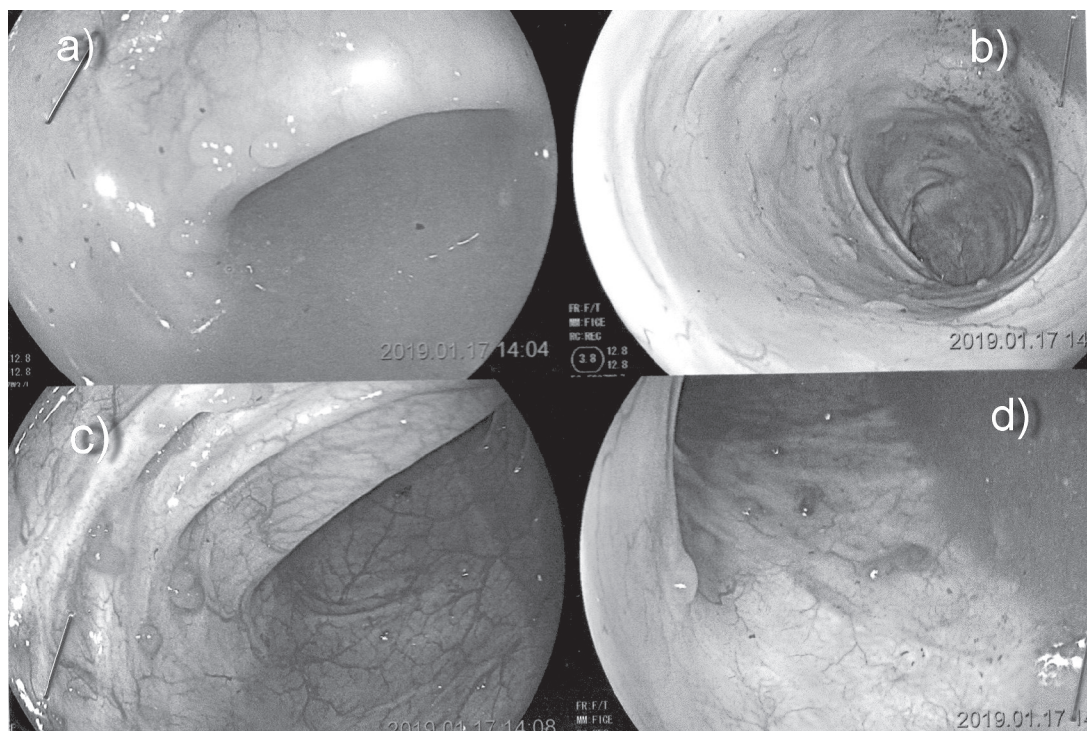


Fig. 3. Datele FCS, ianuarie 2019

a) reg. colon transvers; b) reg. colon descendent; c), d) reg. sigmoidă (desen vascular clar, lumen obișnuit; mucoasa edemată; se determină multiple leziuni protruzive cu baza lată (polipi sesili) cu dimensiuni 0,5-0,6 cm)

rezervat; există o strânsă legătură între activitatea clinic-endoscopică a bolii și prognostic, prezența ulcerărilor severe și extinse în RCUH se asociază cu un risc de colectomie de peste 50% după 8 ani de evoluție [8]. Terapia biologică s-a dovedit a fi eficientă la pacienții cu leziuni morfo-endoscopice severe (studiul SONIC a decelat remisiune la săptămâna 26 de tratament cu *Infliximab* la 50,5% din pacienții cu leziuni endoscopice inițiale vs 33,3% la cei fără leziuni endoscopice) [9].

Prezentare de caz clinic. Pacienta K.O., 33 ani, a fost diagnosticată la sfârșitul anului 2015 cu RCUH cu afectarea subtotală, debut acut, evoluție severă. Pacienta este internată în secția gastroenterologie, IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail” în noiembrie 2015, cu sindrom algic persistent în regiunea hipocondrului și flancului stâng, sindrom astenic marcat, sindrom febril (38,0°C), 6-8 scaune diareice cu conținut sangvinolent-mucos, apoi rectoragii 6-8 ori/24 h, inapetență, scădere ponderală 2-3 kg/1 lună. Din datele de laborator se atestă sindrom hipoproteic (proteina totală - 44,9 g/l), hipoalbuminemie (28,3→33,2 g/l), sindrom anemic (Hb-103→76→88 g/l), Fe seric- 2,4 mmol/l, PCR (+++++) pozitiv, test cantitativ - 89,05 mg/L (Norma <5); testarea la HIV - negativ; markerii hepatitelor virale - negativi; examenul microbiologic - bifidobacterii - 0 (Norma >10⁷). Fibrocolonoscopia (FCS) (fig.1), depistează modificări ale mucoasei

pe tot parcursul intestinului examinat (55 cm de la anus) – hiperemie difuză, edematiere, desen vascular absent, cu multiple eroziuni D – 0,2-0,3 cm, acoperite cu fibrină, situate circular pe pereții lumenului; la atingere - sângerează, fără formațiuni tumorale la nivelul colonului examinat; se stabilește diagnosticul de RCUH în acutizare (stadiul III, Marjotka); la biopsie – fragmente de mucoasă intestinală cu focare de infiltrație limfocelulară și ulceratii.

Conform protocolului național, se inițiază tratamentul cu aminosalicilați în doze mari. Agravarea stării generale (intensificarea rectoragiilor, progresarea sindromului anemic și dezechilibrului hidrosalin) și lipsa răspunsului la tratament a solicitat suplimentarea terapiei cu steroizi, în doze maxime terapeutice (prednisolon per os, 120 mg/24 h), timp de 3 zile, cu reducerea treptată a dozei, în asocieră cu doze adecvate de aminosalicilați, antibioticoterapie, aminoacizi, hemostatice, probiotice, corecție hidrosalină, transfuzii de plasmă proaspăt congelată și albumină. La externare s-a atestat dinamică clinică pozitivă, cu recomandare de continuare a tratamentului de menținere: tab. Mesalazine 2,0 gr/zi + supp. Mesalazine 4,0 gr/ pe noapte, cu micșorarea treptată a dozei, completată de medicație de restabilire a microflorei.

La adresarea ulterioară, în aprilie 2016, se efectuează FCS, care constată colită ulceroasă subtotală, cu semne acute de inflamație, activitate moderată a procesului inflamator. Luând în considerare lipsa re-

misiei endoscopice, pacienta se respitalizează pentru a iniția terapia biologică – *Infliximab* conform schemei: 5mg/kg corp în prima, a 2-a și a 6-a săptămână, apoi la fiecare 8 săptămâni; anularea corticoterapiei și aminosalicilatilor. Terapia biologică se continuă timp de 18 luni, până în noiembrie 2017 (lipsa resurselor financiare). De la inițierea terapiei cu *Infliximab* – recurențe nu au fost. În această perioadă au fost prezente durerile articulare migratoare, de scurtă durată, care nu au necesitat tratament suplimentar. În dinamică, la FCS (fig. 2) din ianuarie 2018 – lumen obișnuit, peristaltism prezent, pereții elastici, mucoasa edematiată; la distanța de 50-80 cm se determină mulți polipi sesili 0,5×0,5 cm. S-a efectuat polipectomie endoscopică. Concluzia endoscopică: RCUH stadiu 0, remisie completă; polipoza colonului; recoltare polip la examenul histologic.

În perioada monitorizării, 2018-2019, se apreciază remisiune atât clinică cât și endoscopică. FCS ianuarie 2019 (fig.3) - polipoza colonului, dolicocolon fără progresarea în dinamică a polipozei intestinale. Testele de laborator, pe parcursul întregii perioade de tratament biologic și de supraveghere, până în ianuarie 2019, se mențin în limitele normei.

Discuții. Este tratamentul biologic un factor de risc în declanșarea, dezvoltarea polipozei intestinale sau este o consecință a colitei ulcerose? Studiile efectuate până în prezent nu indică suficiente date referitor la riscul de apariție a polipilor intestinali în cazul tratamentului cu *Infliximab*. Pacienta prezentată a dezvoltat polipoză intestinală după 18 luni de la administrarea preparatului biologic *Infliximab*. Posibil, polipii evidențiați în contextul unei colite cronice, pot fi pseudopolipi postinflamatori, polipi benigni sau mai rar, un carcinom.

A fost demonstrat, ca inflamația cronică, apărută pe fondul colitei ulcerative determină acumularea celulelor supresoare mieloide la nivelul colonului. Un număr mare de celule mieloide produce un nivel ridicat de interleukine IL-10, adică un tip de citokine responsabile de suprimarea inflamației; dacă se regăsesc în număr mare, aceste citokine modifică flora colonului, favorizând activarea a două gene: DNMT1 și DNMT3b, care pot altera ADN-ul și pot declanșa cancerul.

Unele studii au demonstrat corelația directă între riscul de malignizare și lungimea porțiunii de colon afectată (la afectarea a 5-10% din colon riscul de cancer colorectal este similar cu al celor care nu suferă de RCUH). Riscul de cancer de colon al unui pacient cu

colită este de 1% pe an după 8-10 ani de boală, 8% - după 20 de ani de boală și 18% după >30 ani.

O conduită terapeutică eficientă în RCUH cu tratament biologic necesită o monitorizare complexă de durată, în vederea depistării precoce a polipozelor intestinale și supravegherii în dinamică, cu efectuarea tratamentului oportun, la necesitate.

Concluzii.

1. RCUH este o patologie severă prin complicații și incidență în creștere, iar terapia biologică asigură eficacitate evidentă clinică și endoscopică.

2. Tratamentul cu *Infliximab* este, posibil, un factor de risc în apariția polipozei intestinale.

3. Este necesară monitorizarea endoscopică în dinamică a pacienților cu RCUH tratați cu *Infliximab*, în vederea depistării precoce a polipozelor intestinale, cu efectuarea tratamentului oportun, la necesitate.

Bibliografie:

1. Rubin D. T. *Combining approaches in the management of inflammatory bowel disease*. AGA Postgraduate Course. 2011, p. 1-13.

2. Rutgeerts P. et al. *Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease*. Gastroenterology. 2004, 126(2), p. 402-413.

3. Peyrin-Biroulet L. et al. *Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: metaanalysis of placebocontrolled trials*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008, 6(6), p. 644-653.

4. Dignass A. et al. *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management*. J Crohn Colitis. 2010, 4(1), p. 28-62.

5. D'Haens G.R. et al. *The London position Statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis organization: when to start, when to stop, which drug to choose and how to predict response?* Am J Gastroenterol. 2011, 106(2), p. 199-212.

6. Beaugerie L. et al. *Predictors of Crohn's disease*. Gastroenterology. 2006, 130(3), p. 650-656.

7. Loly C., Belaiche J. *Predictors of severe Crohn's disease*. Scand J Gastroenterol. 2008, 43(8), p. 948-954.

8. Allez M., Lemann M., Bonnet J. *Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy*. Am J Gastroenterol. 2002, 97(4), p. 947-953.

9. Colombel J. F. et al. *Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease*. N Engl J Med. 2010, 362(15), p. 1383-139.