

016. 24  
288

69

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“N. TESTEMIȚANU”

## **BOALA CROHN**

Elaborare metodică

Autori: **V-T.A. Dumbrava,**  
d.h.ș.m., profesor universitar;  
**S.Țurcan,** d.ș.m.

## SULFASALAZIN EN

616.84  
D 88

Boala Crohn definește inflamația cronică transmurală și segmentară a tubului digestiv, care poate interesa orice segment al acestuia: de la cavitatea bucală pînă la anus, localizîndu-se cu predilecție la nivelul ileonului terminal, caracterizată din punct de vedere morfologic prin formarea granulomului crohnian, alcătuit din celule epitelioid, adesea gigante, cu nuclei numeroși, fără cazeificare, iar din punct de vedere clinic prin diaree dureroasă, crize de subocluzie intestinală și stare febrilă.

În anul 1932 B.Crohn și coautorii pentru prima dată au descris tabloul clinic al ileitei terminale și au propus prima clasificare a ei.

Cercetările ulterioare au demonstrat că boala poate afecta orice segment al tubului digestiv. În 1960 Lockhart-Mummery și Morson au dovedit existența unei forme colonice a bolii, care poate fi diferențiată de colită ulceroasă nespecifică.

Sinonimele bolii Crohn sunt:

- ileita terminală;
- enterocolita granulomatoasă,
- colita regională,
- enterita regională.

### *Epidemiologie*

Afecțiunea este ubicuitară, cu predominanța mai mare în Europa și în America de Nord, decît în Africa și în Orientul Mijlociu sau îndepărtat. De asemeni se raportează o frecvență crescută în țările industrializate. În ultimele 3 decenii în Europa a fost demonstrată o creștere a frecvenței, în special în Anglia, unde prevalența bolii a crescut de 5 ori. În Franța incidența este evaluată la 1-3 cazuri noi la 100.000 locuitori. Prevalențe mari ale bolii au fost raportate în Japonia și țările scandinave.

Incidența bolii este ceva mai mare pentru sexul masculin.

Debutul se face de cele mai multe ori între 16-35 ani, vîrsta medie a afecțiunii fiind calculată la 26 ani. Curba epidemiologică a bolii raportată la vîrstă înregistrează 2 vîrfuri de frecvență la 20 și la

8245



UNIVERSITATEA DE STAT  
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"NICOLAE TESTEMITEANU"  
BIBLIOTECA

8245

70 ani. În ultimii ani se constată o tendință în creșterea morbității prin BC. Încă 10-15 ani în urmă majoritatea autorilor remarcă predominarea CUN față de BC, raportul lor fiind 10:1 -5:1 în diferite țări. Actualmente acest raport alcătuiește 5:1 - 3:1.

Este dificil de apreciat răspândirea BC în Moldova, deoarece nu au fost efectuate cercetări detaliate în populație. Dar conform datelor Spitalului Clinic Republican raportul CUN : BC constituia  $\approx$  10:1.

În SCR în perioada 1993 - 1998 au fost depistați 23 bolnavi cu BC, însă vom menționa, că la toți bolnavii diagnosticul a fost verificat în stadiile tardive, după 5-15 ani de anamneză și de regulă, în prezența complicațiilor (stricturi, infiltrate, abcese, fistule etc), care necesitau tratament chirurgical.

Influența factorilor sociali apare controversată din lucrările publicate. N-au fost înregistrate diferențe în ceea ce privește profesia, mediul familial, proveniența din mediul rural sau urban la bolnavii cu boala Crohn față de populația generală.

Ipoteza psihosomatică nu este dovedită, reținându-se numai o componentă psihologică în simptomatologia afecțiunii, în producerea diareei și durerii abdominale intervenind un mecanism psiho-neurotic, care nu trebuie confundat cu tulburările psiho-somatice.

Observațiile epidemiologice evocă participarea atât a factorilor genetici, cât și a celor de mediu în determinismul bolii.

### ***Etiologie și patogeneză***

#### **1. Factorii genetici.**

În numeroase studii au fost aduse argumente suficiente pentru implicarea transmișiei genetice în dezvoltarea BC.

Nu este vorba de un tip mendelian simplu, ci de participarea mai multor gene, situate în locusuri diferite, în determinarea predispoziției de a dezvolta un răspuns crohnian la stimuli exteriori variați.

Factorii de mediu afectează o proporție mare a populației, însă prevalența BC este restrânsă la indivizii care moștenesc susceptibilitatea genetică de a dezvolta răspunsul crohnian. Argumentul cel mai puternic

în favoarea determinismului poligenic este reprezentat de asocierea BC cu CUN și cu spondilita anchilozantă, ambele afecțiuni cu transmitere genetică demonstrată.

Unii autori consideră că BC și CUN sunt identice în ceea ce privește cauzele externe, diferențele de comportament datorându-se predispoziției genetice modificate. Genotipurile care determină susceptibilitatea pentru BC și CUN au un număr redus de gene în comun. Existența acestor genotipuri suprapuse este susținută de asocierea ambelor boli cu spondilita anchilozantă.

Dintre celelalte afecțiuni cu care se mai asociază BC, vom menționa deficitul de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, poliartrita reumatoidă, eczema și polinozele, afecțiuni cărora le este comună predispoziția genetică.

### **2. Factorii infecțioși.**

Factorii bacterieni, virali, fungici au fost incriminați în etiologia BC, dar nu s-au putut aduce dovezi pertinente în favoarea rolului acestora. În ultimii ani se consideră că sunt implicați unul sau mai mulți agenți microbieni, virali sau toxicelulare, care activează mecanismul lezional tisular la o gazdă cu susceptibilitate genetică în acest sens.

Agentul infecțios nu pare specific. Au fost incriminați numeroși germeni: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium paratuberculosis*, *Yersinia enterocolitica*, nematodul *Anisakis*; bacilul *Malassez-Vignal*, *Eubacterium peptostreptococcus* și *coprococcus*, *pseudomonas-like* (grupul V A); *chlamidia*.

Pe culturile pentru *mycobacterii* din ganglionii recoltați de la bolnavii cu BC, s-au dezvoltat în multe cazuri niște microorganisme neidentificabile, posibil bacterii fără membrană celulară.

Cercetările serologice și bacteriologice efectuate nu au pus în evidență un anumit agent patogen producător de BC.

### **3. Mecanismul imun.**

Răspunsul imun poate fi activat de agenți externi infecțioși sau neinfecțioși, de determinanți antigenici ai agentului extern, care



## **SULFASALAZIN EN**

reacționează încrucișat cu antigenele gazdei, sau de antigenele gazdei modificate. Răspunsul imun se dezvoltă pe cale umorală prin producerea de anticorpi și pe cale celulară prin instructarea limfocitelor T. Amplitudinea răspunsului imun este controlată pe cale genetică.

### ***Imunitatea umorală***

În serul bolnavilor cu boală intestinală inflamatorie s-a evidențiat prezența anticorpilor anticolonici, care se regăsesc în titruri crescute la rudele de gradul I ale bolnavilor cu boală intestinală inflamatorie, acest fapt evocând controlul genetic al elaborării lor. În acest sens pledează și faptul că antigenul HLA - DR<sub>2</sub> diminuează riscul pentru dezvoltarea bolii intestinale inflamatorii idiopatice.

Factorii care declanșează elaborarea anticorpilor anticolon nu sunt elucidați.

Unii autori consideră că anticorpii anticolon sunt rezultatul stimulării țesutului limfoid, asociat intestinului, printr-o reactivitate încrucișată între antigenele unor enterobacteriacee și antigenul colonic, cunoscut sub numele de antigenul comun al lui Kunin. Anticorpi contra antigenului Kunin se găsesc și la indivizii normali, însă titrul lor este mult mai redus decât în boala intestinală inflamatorie.

În afara anticorpilor anticolonici în serul bolnavilor cu BC s-a mai evidențiat o gamă largă de anticorpi circulanți contra antigenelor alimentare sau bacteriene.

Deși anticorpii anticolon și antibacterieni sunt nespecifici, nu se poate conchide că nu sunt implicați în patogenia BC. Ei pot interveni în producerea inflamației intestinale prin intermediul complexelor imune sau prin cooperare cu limfocitele (citotoxicitate mediată celular, dependentă de anticorpi). Complexele imune circulante au fost evidențiate, dar nu li se cunoaște antigenul și nu au fost depistate la nivelul leziunilor tisulare. Administrarea intravenoasă la iepure a complexelor imune solubile cu antigen intestinal solubil, declanșează colita acută. Dacă animalul este sensibilizat în prealabil cu antigen Kunin, se reproduc leziuni asemănătoare colitei cronice.

## *Imunitatea celulară*

Informațiile asupra diferitor aspecte ale imunității celulare sunt bogate, dar contradictorii. S-a constatat o stare de imunitate celulară față de antigenele colonice și bacteriene, reflectând probabil stimularea limfocitului T de către antigenul comun al lui Kunin.

Numărul limfocitelor T circulante a fost găsit ușor crescut la bolnavii cu BC inactivă și cu istorie clinică scurtă și scăzut, la bolnavii cu formă inactivă de BC, dar cu istorie clinică îndelungată. Un alt studiu menționează un număr redus al limfocitelor T totale în formele active de boală.

Scăderea limfocitelor se poate datora pierderii lor în lumenul intestinal, sechestrării la nivelul inflamației intestinale sau creșterii activității supresoare. Limfocitele circulante sunt citotoxice pentru celulele epiteliale colonice, autologe și alogenice, inclusiv celulele fetale. În serul acestor bolnavi există o fracțiune imunoglobulinică, care conferă proprietăți citotoxice similare limfocitelor circulante de la indivizii normali. Ceilalți factori, care activează limfocitele sunt reprezentați de anticorpi citofili, probabil o imunoglobulină M și de complexe antigen - anticorp.

Evaluarea limfocitelor T supresoare este variabilă în BC, în general afirmându-se scăderea lor în sânge în proporție de 7/8 cazuri.

Aceleași contradicții se mențin și în evaluarea limfocitelor T supresoare în peretele intestinului inflamât, unii autori menționând o activitate crescută a acestora, alții, din contra găsesc o activitate scăzută a limfocitului T supresor  $OKT_8$ , dar cu menținerea raportului  $OKT_4 / OKT_8$  la valori relativ normale. Studiile asupra stimulării limfocitelor cu mitogeni variați au dat rezultate contradictorii.

Datorită anomaliilor în activitatea limfocitului T supresor, unii bolnavi de BC dezvoltă o hipogamaglobulinemie, explicată prin incapacitatea celulelor periferice de a sintetiza imunoglobuline. Studiile referitoare la alotipurile imunoglobulinelor au demonstrat creșterea frecvenței genotipurilor Gm (A, X, F, B, G) și a haplotipului  $Cm^{nxs}$  în BC. Cu toate acestea, n-au fost determinate modificări ale antigenelor de histocompatibilitate care guvernează alotipurile imunoglobulinelor.

Mobilizarea leucocitelor în BC se face în număr mai redus și cu întârziere. Fagocitoza independentă a serului este pozitivă și se corelează semnificativ cu gradul de activitate a bolii.

A fost evocată intervenția unui factor exogen, care în mod normal este eliminat din organism. În BC, este alterată capacitatea de eliminare a acestuia, din care cauză el persistă în țesuturi, declanșând un răspuns inflamator.

Schimbările din partea limfocitelor din sângele periferic ca și prezența anticorpilor umorali nu reflectă evenimentele care au loc la nivelul intestinului inflamat.

Studiile dedicate limfocitului la nivelul intestinului inflamat, au pus în evidență date contradictorii și n-au evocat implicarea primară a unui mecanism imunologic local.

Alte lucrări prezintă date contradictorii asupra activității limfocitului T supresor și asupra proprietăților citotoxice ale lui, incapabile să confirme sau să infirme rolul modificărilor autoimune la nivelul peretelui intestinal.

În literatura accesibilă n-am găsit lucrări, care să testeze citotoxicitatea limfocitelor intestinale asupra celulelor epiteliale colonice autologe. Cercetarea acestei proprietăți a limfocitului intestinal va aduce dovezi mai convingătoare pentru caracterul dezordinilor imunologice locale.

Limfocitul NK (natural killer), izolat de la bolnavii cu BC manifestă citotoxicitate contra celulelor epiteliale colonice. Limfocitul normal este instruit să devină citotoxic față de celulele epiteliale colonice prin incubarea cu o fracțiune imunoglobulinică cu o greutate moleculară mai mare de 200.000 D, recoltată din serul bolnavilor cu boală intestinală inflamatorie idiopatică prin incubație cu antigene bacteriene sau cu complexe imune.

Macrofagul, ca și limfocitul prezintă o proprietate în plus de a dezvolta răspuns imun față de antigenele ingerate. Reducerea proprietății chemotactice a polimorfonuclearelor în BC expune la dezvoltarea unui răspuns inflamator inițial acut, slab față de antigenele care au pătruns în peretele intestinal, favorizând astfel dezvoltarea

inflamației cronice granulomatoase.

Defectul activității fagocitare expune la o degradare inadecvată a antigenelor intestinale, care penetrează în peretele intestinal, stimulând formarea granulomului la gazdele susceptibile. Stimulii imunologici induc eliberarea a 2 hidrolaze acide lizosomale.

Pentru BC este confirmată observația acceptată în inflamația granulomatoasă: cu cât numărul granuloamelor este mai mare, cu atât mai bun este pronosticul.

De menționat, că granulomul sarcoidian este identic celui crohnian. S-a constatat că boala Crohn și sarcoidoza sunt afecțiuni cu expresie histologică, imunologică și evolutivă asemănătoare, diferențiindu-se doar prin natura organului țintă.

O altă observație, făcută recent în BC, cu semnificație patogenetică, este conținutul crescut de polipeptid intestinal vasomotor în fibrele nervoase intestinale.

Prostaglandinele fac parte din mediatorii reacției inflamatorii. S-a determinat, că în BC este crescută sinteza  $PGE_2$  și  $Tx B_2$ .

Tabloul imunologic al BC este al unui deficit în apărarea anti-infecțioasă, care favorizează dezvoltarea florei intestinale de Enterobacteriacee și pătrunderea lentă a acestora în peretele intestinal. La persoanele cu predispoziție genetică pentru reacție granulomatoasă, se dezvoltă un răspuns imun contra antigenului Kunin și unul în limfocite K și T, care manifestă citotoxicitate față de celulele epiteliale colonice.

### *Anatomie patologică*

Leziunea precoce, care este rar examinată morfologic, se diferențiază de stadiul avansat prin faptul, că peretele intestinal nu este îngroșat, iar lumenul își păstrează calibrul normal.

Leziunea constituită a segmentului intestinal afectat, apare la examenul macroscopic cu perete îngroșat, cu aspect de piele tăbăcită și cu stenoză importantă a lumenului.

Sediul cel mai frecvent al BC este intestinul subțire afectat în 75-80% din cazuri, ileonul fiind afectat în 60% din cazuri.

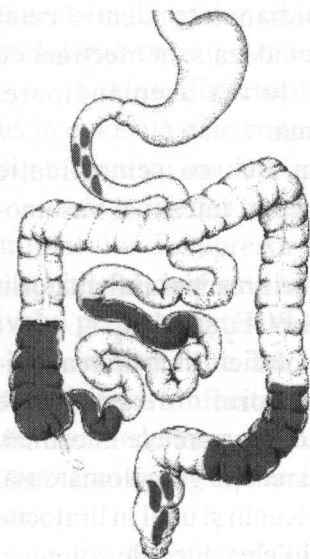
Afectarea intestinului subțire se însoțește de localizări în alte

## SULFASALAZIN EN

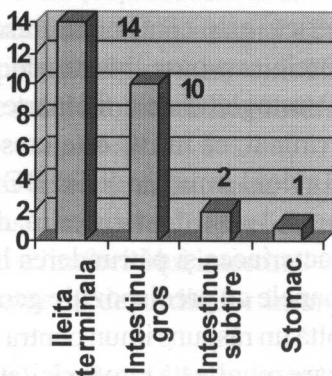
segmente ale tubului digestiv în 20% din cazuri. Asocierea cea mai frecventă se face cu leziunile colonului. BC poate afecta orice segment al intestinului subțire cu extindere variabilă (de la câțiva cm până la câțiva metri).

Afectarea intestinală este discontinuă, segmentele inflamate fiind separate de segmente cu aspect normal.

În studiul nostru afectarea porțiunii terminale a intestinului



### Localizarea afectării în BC



subțire și intestinului cec a fost depistată în 14 cazuri; izolat intestinului gros - 10 cazuri; izolat intestinul subțire - 2 bolnavi. În cercetările noastre s-a determinat numai un singur caz de afectare a porțiunii antrale a stomacului la un bolnav cu afectare gravă a intestinului.

Mezenterul este îngroșat, edemațiat cu degenerescență sclerolipomatoasă. Ganglionii mezenterici apar hipertrofiați, de consistență crescută și adesea conglomerati sub forma unei mase tumorale neregulate.

La deschiderea intestinului lumenul apare stenoizat, sau se succed zone cu calibrul neregulat. Aspectul macroscopic al mucoasei este

variabil, el poate fi relativ normal, cu excepția dispariției pliurilor, a hiperemiei și edemului. În stadiile avansate apar noduli tumefiați care alternează cu ulcerații profunde. Ulcerațiile pot fi înguste, fisurate sau alungite, liniare, cu tendință spre extindere de-a lungul axului longitudinal al intestinului; pot apărea pe o mucoasă cu aspect normal sau îngroșată, hiperemiată, mlăștinoasă; ele variază în profunzime și se extind de regulă până în submucoasă.

Între ulcerații mucoasa poate fi edemațiată, congestivă, dar nu hemoragică.

Întrucât inflamația se extinde la seroasă și mezenter, sunt caracteristice formarea aderențelor, care sunt însoțite adesea de formarea fistulelor - un alt element caracteristic în evoluția bolii Crohn. Fistulele încep de regulă, de la nivelul ulcerațiilor și se deschid în alte anse intestinale, la nivelul colonului, în vezica urinară, piele, ombilic și perineu, reprezentând adesea locul de deschidere al fistulelor externe. Uneori fistulele se termină orb în abcese nedureroase la nivelul cavității peritoneale, retroperitoneale, mezenterice.

Colonul este afectat izolat în 20% din cazuri și asociat cu inflamația intestinului subțire în 70% din cazuri.

Anusul. Leziunile anale însoțesc forma intestinală în 20% din cazuri, iar forma colonică în 75% din cazuri.

Leziunile anale sunt clasificate în minore ( fistule; fisuri anale largi, profunde cu margini decolate, indurate, înconjurând un centru cenușiu, neregulat; condiloame anale, confundate adesea cu hemoroizi) și grave (ulcerații anale extinse, care depășesc perineul; supurații perirectale în fagure, care se deschid la tegumentele perianale prin numeroase orificii.

Stomacul și duodenul sunt afectate în 0,5-4% din cazuri izolat sau asociat afectării intestinului subțire. Macroscopic leziunea se aseamănă cu carcinomul gastric sau cu gastritele granulomatoase.

Peretele gastric este îngroșat, rigid, manifestând contracții intense. Mucoasa gastrică în special în regiunea antrală, prezintă ulcerații aftoide și remaniere pavimentoasă. Există și forme cu localizare în exclusivitate în regiunea pilorică, care evoluează spre stenoză.

Noi am diagnosticat numai un singur caz de afectare a regiunii antrale a stomacului asociat afectării cronice a intestinului subțire.

Esofagul. Afectarea esofagului este excepțională și poate fi izolată sau asociată formelor intestinale. În forma izolată leziunea esofagiană este stenoizantă, iar în cea asociată este asemănătoare leziunilor intestinale.

Cavitatea bucală. Au fost descrise leziuni granulomatoase bucale, mai ales în forma ileală a BC.

Apendicele. Leziunile apendicelui sunt excepționale și sunt adesea asociate ileitei terminale sau localizărilor la distanță ale BC.

Histologia. Prima descriere competentă a histologiei BC este făcută de Bleckman, Hatiel și Hunn și este datată cu anul 1939.

Din punct de vedere morfologic, BC este caracterizată prin inflamație transmurală, edem limfatic, infiltrație limfocitară și plasmocitară variabilă, formarea granulomului epitelioid și ulcerării fisurare. Scleroza este secundară, fără caracter patognomic. În proces sunt interesate toate straturile peretelui intestinal. Se prezintă printr-un infiltrat cu limfocite și plasmocite, fiind mai abundent în submucoasă musculară și seroasă, cu tendință spre formare de granuloame.

Granulomul crohnian se aseamănă cu granulomul sarcoid și este alcătuit dintr-o aglomerare de celule histiocitare, cu sau fără celule gigante tip Langhans, înconjurat de o coroană subțire de limfocite, mai puțin reprezentativă decât în tuberculoză.

Celulele gigante, dacă sunt prezente, nu conțin mai mult de 16 nuclee, nu prezintă necroză cazeoasă centrală și nici bacili acido-alcoolorezistenți, astfel diferențiindu-se de tuberculoză; uneori conține țesut conjunctiv hialinizat în zona centrală și în 10% din cazuri au fost identificați corpi Schaumann.

Granuloamele se pot localiza în toate straturile intestinului, predominând în submucoasă și seroasă. Numărul și dimensiunile lor sunt variabile: de regulă mici și puține. Pronosticul este direct proporțional cu numărul granuloamelor. Granuloamele au mai fost găsite și în ganglionii mezenterici în 25% din cazuri, în mezenter, peritoneu, organele adiacente ale intestinului, în ficat, la nivelul tegumentelor,

## **SULFASALAZIN EN**

cavității bucale, oaselor, articulațiilor și musculaturii scheletice.

Pentru diagnosticul histologic al bolii Crohn prezența granulomului nu este obligatorie. Mai importantă este inflamația transmurală cu edem și infiltrat limfo-plasmocitar în toate straturile.

Ulcerațiile fisurate formează o componentă distinctivă, însă nespecifică BC. Ele sunt reprezentate de ulcerații lineare, care de regulă pătrund numai până la stratul submucos, ulcerațiile profunde fiind însoțite de formarea fistulelor.

Pe lângă ulcerațiile fisurate, care sunt întâlnite în 78% din cazuri, sunt găsite și ulcerații largi, superficiale, cu inflamație banală în profunzime și margini decolate și pot genera formarea pseudopolipilor inflamatori.

Tabloul histologic al BC trebuie completat cu prezența metaplaziei glandulo-pilorice a mucoasei intestinale.

### ***Clasificarea BC***

Conform clasificării internaționale a bolilor, revizia a 10-a a OMS, boala Crohn are cifrul K50. Dar această clasificare este mai mult importantă pentru statistica medicală. În practică este necesar de apreciat faza (acutizare, remisie), gradul de gravitate, localizarea procesului, complicațiile.

În practica mondială pentru aprecierea gradului activității procesului patologic se utilizează indexul activității în BC (CDAI) după W.Best și coaut.,1976.

Tabelul N1

#### **Indexul activității în BC după W.Best (Crohn disease activity index, CDAI)**

1. Numărul defecațiilor cu scaun neformat pe săptămâna.
2. Intensitatea sindromului algic abdominal pe parcursul săptămânii:
  - 0 sindrom algic abs.;
  - 1 intensitate minimă;
  - 2 intensitate moderată;
  - 3 intensitate pronunțată.
3. Starea subiectivă pe parcursul săptămânii:



## SULFASALAZIN EN

- 0 bună;  
1 satisfăcătoare;  
2 gravitate medie;  
3 gravă;  
4 extrem de gravă.
4. Greutatea corporală \_\_\_\_\_ kg,  
Greutatea corporală standard \_\_\_\_\_ kg  
1 -  $\frac{\text{greutatea corporală}}{\text{greutatea corporală standard}} \times 100 =$
5. Defans muscular la palparea abdomenului:  
0 absent;  
2 arbitrar;  
5 este.
6. Necesitatea tratamentului simptomatic al diareei:  
0 nu este necesar;  
1 este necesar.
7. Hematocrit. Diferența între valoarea de facto și valoarea normală  
 $x 6 =$   
(N - bărbați - 47; femei - 42).
8. Alte simptome ale BC:  
artralгии, artrite; irita, uveita; eritem nodular; piodermie;  
stomatită aftoasă; fistula anală, abces pararectal,  
fistule și abcese intraabdominale,  
febră ( $> 37,5^{\circ}\text{C}$  pe parcursul săptămânii)

Suma simptomelor pozitive  $\times 20 =$

---

### Indexul sumar al activității =

Notă:

1. Metoda calculării punctelor în pp. 1-3: datele zilnice se fixează pe parcursul săptămânii, apoi se sumează și rezultatul se înmulțește cu coeficientul.
2. În pp. 4 și 7 trebuie de calculat rezultatele pozitive și negative.

*Pentru faza de remisie a BC este caracteristic indexul sumar până la*

## SULFASALAZIN EN

150. *Indexul sumar* > 150 este caracteristic pentru acutizarea bolii. \n În literatura rusă pentru aprecierea gradului de severitate al acutizării se folosesc criteriile conform tabelului N2.

Tabelul N2

### *Grad de severitate al acutizării*

<b>Criterii</b>	<b>Grad ușor</b>	<b>Grad mediu</b>	<b>Grad sever</b>
Dureri	Periodice	Intensive	Rebound al durerilor postprandiale abdominale Distensie abdominală Diminuarea zgomotelor intestinale
Scaune diareice	<4/zi	>6/zi	>10/zi
Sânge în scaun	+/-	+	Continuu
Febră	<37,5°C	>37°C	>38°C
Puls	Normal	>90/min	>90/min
Hemoglobina transfuzii	Normală	↓	Necesită
VSH	<30 mm/h	>30 mm/h	>30 mm/h
Complicații	-	+ compensate	+decompensate

### *Tabloul clinic*

Simptomatologia clinică a BC este variabilă și determinată de localizarea procesului, extinderea lui, stadiul și complicațiile survenite.

Tabelul N3

# **SULFASALAZIN EN**

## **Simptomatologia clinică în BC**

### **Simptomele locale (intestinale):**

- dureri abdomenale, mai frecvent postprandiale (garguiment intestinal, meteorism);
- dereglarea funcției intestinului;
- afectări anorectale: fistule, fisuri, abcese pararectale.

### **Simptomele generale (extraintestinale):**

- anemie
- febră
- astenie
- scădere ponderală
- simptomele malabsorbției
- simptome oculare (iridociclită, uveită, conjunctivită)
- simptome cutanate (eritem nodular)
- artrite reactive, artralгии și mialгии
- stomatită aftoasă.

### **Boli concomitente:**

- colangită primar sclerozantă
- boli ale ficatului
- spondilită anchilozantă (Boala Behterev).

În funcție de localizare a procesului, deosebim următoarele forme:

I. Forma clasică. Simptomul clinic primar este durerea abdominală (24 bolnavi din 26 în studiul nostru), mai des cu caracter de constrângere, ce apare după primirea mesei și se liniștesc după expulsia gazului sau defecare. La localizarea procesului în ileum sau cec senzațiile dureroase pot să simuleze tabloul apendicitei acute. În studiul nostru s-au înregistrat 2 cazuri, când bolnavii au fost operați pentru apendicită acută, iar ulterior la un pacient s-a dezvoltat un infiltrat masiv în regiunea iliacă dreaptă, iar la altul – fistulă externă și numai

## SULFASALAZIN EN

după aceasta a fost stabilită diagnoza BC.

Un criteriu caracteristic secundar este diarea (19 bolnavi), scaun cu mucus purulent, mai rar – cu sânge. Diareea cu eliminare atât în cursul zilei, cât și noaptea.

Leziunile rectale și anorectale sunt frecvente (50% din cazuri) și sunt prezentate de:

- 1) ulcerații cu sau fără fistule adânci, care pot forma abcese veritabile și pot eroda sfîcterul anal;
- 2) fistule;
- 3) fisuri;
- 4) condiloame și supurații perirectale.

● Manifestările generale în BC se caracterizează prin astenie (26 bolnavi), pierdere în greutate (24 bolnavi), anemie (11 bolnavi), febră, deseori subfebrilitate (13 bolnavi). Diagnosticul este dificil de stabilit în cazurile decurgerii puțin manifeste ale bolii, când maladia se manifestă prin 1-2 simptome, deseori - extraintestinale (astenie, subfebrilitate, majorarea VSH etc). La localizarea procesului în intestinul subțire, apar modificări severe ale proceselor de absorbție, în particular, a proteinelor, glucidelor, ferului, acidului folic, vitaminei B<sub>12</sub>, electroliților, calciului, magniului – cu dezvoltarea simptomaticei corespunzătoare (9 bolnavi).

Dintre manifestările extradigestive predomină manifestările articulare.

II. Forma gastrică interesează mai frecvent sexul masculin (3/4 din cazuri) și leziunile sunt localizate mai ales în regiunea antrală. Tabloul clinic este nespecific (greață, vărsături, dureri epigastrice). Boala mimează ulcer gastric sau duodenal. Diagnosticul se confirmă prin gastroscopie și biopsie.

III. Forma duodenală - este cea mai frecventă dintre localizările înalte ale BC, afectând 0,5-4% dintre cazuri. Din punct de vedere clinic se poate manifesta printr-un sindrom ulceros cu epigastralgiei post-prandiale, printr-un sindrom piloric, un sindrom dureros asemănător pancreatitei acute sau prin hemoragie digestivă superioară.

Examenul radiologic evidențiază imagini incipiente nodulare

8245

KRKA

UNIVERSITATEA DE STAT  
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"NICOLAE TESTEMIȚEANU"  
BIBLIOTECA

17

urmate de imaginea de pavaj. În stadiile avansate apar stenoze segmentare, alternând cu dilatații pseudodiverticulare. Deseori imaginea tardivă este a unei stenoze duodenale extinse realizând semnul sforii.

Diagnosticul aparține duodenoscopiei care pune în evidență ulcerații aftoide, și fisurate și caracterul discontinuu al leziunii. Biopsia confirmă diagnosticul.

Evoluția BC duodenală este agravată de complicații: stenoza duodenală cu dilatație importantă în amonite și fistulele duodeno-colonice.

IV. Forma esofagiană este rară și controversată. Se manifestă prin arsuri epigastrice și retrosternale, disfagie, mai rar sialoree. Examenul radiologic evidențiază îngustarea lumenului și/sau ulcerații superficiale, care se intersectează. Alteori putem găsi o hipertrofie a pliurilor sau o rigiditate locală.

Diagnosticul se stabilește prin esofagoscopie, care constată semne majore (stenoză, ulcerații aftoide sau fisurate) sau semne minore (esofagită pavimentoasă nespecifică). Biopsia confirmă diagnosticul prin descoperirea granulomului crohnian.

### *Evoluție*

Evoluția BC este extrem de variabilă. În general se înregistrează o tendință progresivă spre agravare și extinderea leziunilor. Progresiunea poate fi continuă prin episoade acute, intercalate de perioada de remisiune, care pe măsura evoluției bolii devin tot mai scurte și mai puțin complete. Sunt descrise și forme asimptomatice, descoperite prin examen radiologic minuțios, care sunt mai frecvente în localizarea ileală izolată decât în forma colonică a bolii. Se emite și ipoteza existenței unor forme cu evoluție benignă, care rămân nedescoperite.

Criteriile clinice cele mai fidele pentru evaluarea evolutivității ar fi reprezentate de greutatea corporală și de gradul anemiei. Autorii americani au imaginat un indice de apreciere al activității bolii, format din 8 factori: scaune, dureri abdominale, stare generală, medicație, formațiuni tumorale abdominale, hematocrit, greutate ponderală, febră.

BC se caracterizează nu numai prin evoluție progresivă, dar și

prin complicații severe, ce se clasifică în locale (intestinale) și generale (extraintestinale).

### Complicațiile intestinale

1. Stenoza intestinală este o complicație serioasă, care se determină la 25-30% dintre bolnavii spitalizați și este datorată îngustării lumenului intestinal prin fibroză și edem.

Inițial ea este parțială și intermitentă și progresează încet spre stenoza completă. Se manifestă prin dureri abdominale intense, colicative, cu caracter intermitent și scădere ponderală.

2. Fistulele - o a doua complicație a BC sunt de cele mai multe ori oarbe și se termină în abcese abdominale, care se exteriorizează prin formațiuni pseudo-tumorale palpabile, dureroase, stare febrilă, hiperleucocitoză. Fisurilele și fistulele rectale sunt însoțite deseori de abces perirectal. Fistulele între diverse anse intestinale agravează malabsorbția, prin By-pass intestinal și reducerea suprafeței absorbtive.

Fistulele pot fi:

- visceroviscerale,
- viscerovezicale,
- viscerovaginale,
- viscerosexterne.

3. Perforația intestinală. Perforații în cavitatea abdominală în BC sunt rar întâlnite, mai frecvent depistându-se perforații “acoperite”. Aceasta se explică prin faptul, că în BC procesul se răspândește din stratul submucos pînă în stratul învelișului seros. Inflamația celei din urmă va conduce la formarea aderențelor cu omentul, ansele intestinale ș.a., iar ulcerele progresând și pătrunzând în toate straturile peretelui intestinal, generează fistule și abcese și nu contribuie la o perforație “deschisă”.

4. Hemoragia digestivă se poate manifesta sub formă de melenă, rectoragie sau hematemeză, ultimele două observându-se în forma colonică a BC. Hemoragia digestivă superioară este redusă, dar persistentă, fiind cauza principală a anemiei.

5. Dilatația acută a colonului (megacolon toxic) este apanajul formei colonice a BC și survine rar în evoluția ei, fiind mai mult

## **SULFASALAZIN EN**

caracteristică CUN. Tabloul clinic este dramatic, de abdomen acut chirurgical, contraindicând irigografia sau endoscopia brutală cu insuflație mare de aer.

6. Apendicita acută. Afectarea apendicelui în BC este rară și poate surveni ocazional la un pacient cu ileită terminală. Apendicita este favorizată de obstrucția limfaticelor de drenaj ale acestuia în stadiile precoce ale BC.

7. Hemoperitoneul recidivant -în absența perforației intestinale este o complicație rară BC.

8. Adenocarcinomul intestinal este o complicație rară în BC, dar cu frecvența semnificativ mai mare decât la populația generală.

În BC adenocarcinomul intestinal îmbracă forme macroscopice variate: ulcero-vegetant, polipoid, infiltrativ. Recunoașterea cancerului se face de cele mai multe ori cu ocazia laparotomie.

### Complicațiile extraintestinale

Complicațiile extraintestinale pot fi împărțite în:

- complicații ale inflamației gastrointestinale;
- boli asociate BC, care apar în faza de inflamație gastrointestinală.

### **Complicații ale inflamației gastrointestinale:**

1. Tulburări nutriționale și metabolice - sunt foarte frecvente și sunt explicate de malabsorbție și reducerea aportului alimentar din cauza anorexiei și impresiei că ingestia alimentelor agravează suferința, astfel ajungându-se la scădere ponderală importantă și carențe vitaminice (A,D,E,K).

Malabsorbția este favorizată de următorii factori:

- a) inflamația granulomatoasă a peretelui intestinal, care reduce suprafața absorbtivă a intestinului;
- b) blocarea limfaticelor intestinale;
- c) deficit de dizaharidaze;
- d) alterării ileonului terminal este incriminată malabsorbția vit.B<sub>12</sub> și a sărurilor biliare;
- e) enteropatie exudativă pierzătoare de proteine.

## **SULFASALAZIN EN**

Malabsorbției grăsimilor este incriminată producerea demineralizării osoase, a tetaniei hipocalcemice (malabsorbția vit D<sub>2</sub>), hipoproteinemie cu sindrom hemoragipar (malabsorbția vitaminei K), hiponatriemie, hipokaliemie, deshidratare.

### 2.Tulburări hematologice :

- a) anemie - prin deficit de Fe (pierderi de sânge și proteine), acid folic și vitamina B<sub>12</sub>;
- b) trombocitoză

3.Complicații trombo-embolice sunt determinate în 1,2-39% din cazuri. Ele sunt severe, afectează cu predilecție sistemul venos profund și mai rar arterele, însoțind perioadele de activitate și sunt datorate unei stări de hipercoagulabilitate (crește factorul plachetar 4, β-tromboglobulinei și a fibrinopeptidei A).

### 4.Complicații renale:

- a) litiaza renală - prin hiperuricemia din cauza deshidratării, prin oxalurie din cauza malabsorbției grăsimilor, care se leagă de Ca în lumenul intestinal, eliberând oxalatul, care se absoarbe în cantitate crescută;
- b) uropatia obstructivă poate apărea prin compresia exercitată de masa inflamatorie;
- c) fistule în tractul urinar

5. Complicații pancreatice. Există puține informații asupra stării pancreasului în evoluția BC. Studiile necroptice au evidențiat fibroză interlobulară și periductală și dilatații acinoase. Fibroza pancreatică s-ar putea datora deficitului nutrițional prelungit. Testările enzimelor și bicarbonaților sucului pancreatic, toleranței la glucoză, a balanței azotului nu confirmă existența unei insuficiențe pancreatice.

### 6.Sepsis.

Boli asociate BC, care apar în faza de inflamație gastrointestinală:

#### 1. Manifestări cutanate și mucoase:

- a) pyoderma gangrenosum (ulcerații necrozante care apar



## SULFASALAZIN EN

tipic la nivelul extremităților inferioare, dar și cu alte localizări;

- b) erytema nodosum (noduli eritemato-violacei, dureroși, la nivelul extremităților, predominant pe picioare);
- c) stomatite cu ulcere aftoase multiple;

### 2. Afectări musculoscheletice:

- a) spondilita anchilopoietică (boala Behterev);
- b) artrite periferice (ale articulațiilor mari - genunchi, coate, glezne), artralгии, mialгии;
- c) osteoporoză;
- d) osteomalacie;

### 3. Manifestări hepatice și biliare:

- a) colangita sclerozantă primară;
- b) litiaza biliară;
- c) steatoza hepatică;
- d) carcinom de ducte biliare

### 4. Afectări oftalmologice:

- a) conjunctivita, episclerita, irita - apar în contextul inflamației active intestinale și răspund la tratamentul cu corticoizi topici;
- b) uveita.

● Pentru medicul practic este mai prețioasă informația privind complicațiile frecvente și complicațiile rar întâlnite.

Tabelul N4

### Complicațiile BC

#### Frecvente

stenoze cu ileus intestinal  
ulterior acut sau cronic

perforări “obturate”

abcese în cavitatea abdominală

fistule: viscero-viscerale,

viscero-cutanate,

#### Rare

hemoragii masive

megacolon toxic

malignizare

afectări extraintestinale

pronunțate:

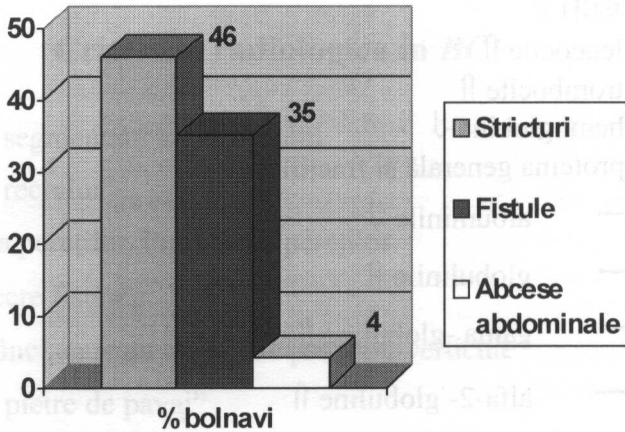
## SULFASALAZIN EN

viscero-vezicale,  
recto-vaginale  
sepsis

- iridociclită, conjunctivită
- eritem nodular, piodermie
- stomatită aftoasă
- boli ale ficatului
- amiloidoză secundară

La grupul întâi se referă:

- **stricturile** – una din cele mai frecvente complicații (în cercetările noastre la 12 bolnavi), mult timp decurg asimptomatic și este



### Complicații în BC

posibil să se manifeste apoi prin ileus intestinal parțial cronic sau acut;

- **fistulele:** viscero-viscerale, viscero-vezicale, recto-vaginale și externe (în studiul nostru au fost depistate la 9 bolnavi);
- **abcesele** cavității abdominale, care se întâlnesc la 10% bolnavi după datele literaturii și într-un singur caz în cercetările noastre.

## *Explorări paraclinice*

Explorările de laborator sunt necaracteristice și pun în evidență un sindrom inflamator nespecific, cu VSH accelerată, creșterea fibrinogenului și hiperleucocitoză cu neutrofilie.

Particularitățile sindromului laborator constau în creșterea trombocitelor, a transcobalaminei, B<sub>2</sub>-microglobulinei.

Din I etapă prin examen coprologic (bacteriologic, parazitologic, citologic) se exclud cauzele specifice ale inflamației intestinale.

Tabelul N5

### **Indici de laborator în BC**

- VSH ↑
- leucocite ↑
- trombocite ↑
- hemoglobina ↓
- proteina generală și fracțiile ei
  - albuminile ↓
  - globulinile ↑
  - gama -globuline ↑
  - alfa-2- globuline ↑
- proteine ale “fazei acute”
  - proteina C-reactivă
  - orozomucoid
- fibrinogen ↑
- dezechilibru electrolitic

Pentru stabilirea diagnosticului este necesară efectuarea examenului radiologic și endoscopic și confirmarea histopatologică.

## *Examenul radiologic*

Toți bolnavii cu BC vor fi supuși examenului radiologic.

Clișeu panoramic abdominal este necesar în special în cazurile severe în scopul de a exclude ileus sau megacolon toxic.

Prezența aerului liber în cavitatea peritoneală evocă perforația și poate fi ușor demonstrată prin radiografie în ortostatism.

Irigografia. În stadiul prestenotic semnele radiologice sunt minore și pun în evidență edemul mucoasei, ulcerările superficiale, aftoide sau fisurate cu margini rău conturate și neregulate. În stadii mai avansate aceste leziuni asimetrice sunt înlocuite prin imaginea de pavaj, ce se caracterizează prin regularitate și simetrie.

În stadiul stenotic lumenul intestinal se îngustează ireversibil, realizând semnul sforii, imagini de ulcerări profunde și de fistule.

Tabelul N6

### **Criteriile radiologice în BC**

- Afectarea segmentară a intestinului
- “Cruțarea rectului”
- Rigiditatea pereților, îngroșarea pereților
- Afte și ulcere fisurate
- Ulcere adânci, care au aspect de pseudodiverticule
- Relief “în pietre de pavaj”
- Îngustarea lumenului, stenozare
- Fistule interintestinale și externe
- Stricturi, ocluzie parțială sunt caracteristice

### **Examenul endoscopic**

Examenul endoscopic este obligatoriu la nivelul diferitor segmente ale tubului digestiv în vederea evaluării extinderii bolii și a confirmării diagnosticului. Acesta se efectuează cu ușurință pe cale bucală până la nivelul unghiului Treitz și prin colonoscopie se vizualizează

colonul și ileonul terminal (în 60-80% din cazuri)

Tabelul N7

### **Criteriile endoscopice ale BC**

- Afectarea segmentară a intestinului
- Desenul vascular absent sau frust
- Afte și ulcerații pe mucoasă normală sau inflamată
- Ulcere longitudinale, fisurate
- Relief în "pietre de pavaj"
- Defecte în peretele intestinal (fistule), frecvent cu "nodul santinelă"
- Îngustarea lumenului, stenozare
- Mucus purulent în lumen

Semnele endoscopice ale BC în stadiul precoce sunt: mucoasă cu aspect mat, posibil fără semne de inflamație pe fondul căreia apar erozii și ulcerații aftoide, înconjurate de granulații albicioase, desen vascular sters.

În remisiune aceste simptome pot dispărea complet și mucoasa poate apărea intactă.

Stadiul precoce se diferențiază de stadiul avansat prin faptul că peretele intestinal nu este îngroșat, iar lumenul își păstrează calibrul normal.

În stadiile avansate endoscopic determinăm:

- ulcere longitudinale, adânci, în formă de fisuri;
- relief de pavaj
- defecte în peretele intestinal - foramenul intern al fistulei cu "nodul santinelă" la margine;
- îngustarea lumenului intestinal, stenozare

La biopsie se prelevează fragmente numeroase de mucoasă și submucoasă din zone diferite. Examenul histopatologic evidențiază în 50-70% din cazuri o inflamație transmurală granulomatoasă.

## *Diagnostic*

Diagnosticul pozitiv se bazează pe criteriile clinice, radiologice, endoscopice, morfologice.

Din punct de vedere clinic diagnosticul este suspectat la un bolnav în decada a 3-a, care face repetate episoade de diaree febrilă, disconfort în fosa iliacă dreaptă și la palpate o zonă de împăstare dureroasă sau o formațiune tumorală în regiunea respectivă. Asocierea leziunilor perirectale a manifestărilor articulare, cutanate (ulcerații, afte, eritem nodos), a manifestărilor oculare (uveita), a spondilitei anchilozante, a infecției urinare persistente și a reacției intradermale la tuberculină negativă, întărește și mai mult suspiciunea clinică de BC.

La I etapă prin examen coprologic (bacteriologic, parazitologic, citologic) se exclud cauzele specifice ale inflamației intestinale.

Explorările de laborator sunt nespecifice și pun în evidență un sindrom inflamator nespecific. Pentru stabilirea diagnosticului este necesară efectuarea examenului radiologic și endoscopic și confirmare histopatologică.

## *Diagnosticul diferențial*

Diagnosticul diferențial este laborios, deoarece trebuie să se ia în considerație toate cauzele capabile să declanșeze episoade diareice dureroase și febrile.

În faza acută și mai ales la primul episod BC este confundată cu apendicita acută, la care durerea predomină în fosa iliacă dreaptă, diareea fiind mai puțin obișnuită, este mai evidentă apărarea musculară și mai rapidă evoluția.

Dilema este rezolvată prin laparotomie. Mai greu este de efectuat diagnosticul diferențial cu plastronul apendicular, însă diagnosticul radiologic și endoscopic îndepărtează diagnosticul de BC.

Limfoamele nehodgkiniene sau hodgkiniene mimează în multe cazuri faza prestenotică a BC. Nodulii au aspect tumoral, de formă neregulată, bine delimitați sunt neobișnuiți în BC și frecvent observați în limfom. Fenomenele inflamatorii (edem, spasm, îngustarea

lumenului) sunt mai obișnuite în BC. Ulcerațiile în limfoame sunt mari și neregulate, localizate în cele mai multe cazuri pe suprafața nodurilor tumorali.

Tuberculoza intestinală se aseamănă mult cu BC, afectează mai des regiunea ileocecală, foarte rar afectează rectul și zona perianală. Endoscopic leziunile sunt dispuse segmentar în cecum și regiunea ileocecală, sunt caracteristici ulcerații transversale, care lasă cicatrice și stricturi. Biopsia demonstrează caracterul transmural al inflamației și evidențiază granuloame epitelioid-celulare cazeoase. Diagnosticul este facilitat de antecedentele de tbc pulmonară, descoperirea bacilului Koch în fecale și reacție intradermă la tuberculină pozitivă.

Enterita se dezvoltă după iradierea abdomenului și a regiuni pelviene. Se formează leziuni fibroase, care produc stenoza intestinală.

Actinomicoza ileo-cecală se aseamănă mai mult cu o formă tumorală și trebuie diferențiată de neoplasmul cecal.

Infarctul intestinal evoluează rapid spre stenozare; nu este localizat în altă parte și lipsesc modificările de mucoasă.

Cancerul jejuno-ileal este rar și se caracterizează printr-un proces infiltrativ parietal, cu scurtarea ansei și lumen excentric. La nivelul mucoasei apar leziuni destructive și ulcerative.

Carcinomul valvei ileo-cecal poate apărea la nivelul ileonului terminal și determină o îngustare și rigiditate a lumenului asemănătoare celor din boala Crohn. Diagnosticul este stabilit de examenul endoscopic.

Carcinoidul intestinal este o tumoră mică greu de evidențiat radiologic; se manifestă clinic prin sindromul carcinoid. În cazurile în care afectează segmente mai întinse ale jejuno-ileonului se dezvoltă hipertrofie musculară și fibroză, care radiologic se aseamănă cu BC. Diagnosticul este confirmat prin examen endoscopic și histologic.

Colita ulceroasă nespecifică - diarea este mai severă, cu sânge și puroi, afectarea rectală și perturbările la defecare sunt mult mai importante. Examenul endoscopic pune la evidență leziuni superficiale ale mucoasei, extensive, caracterizate prin congestie, sângerare, ulcerații și pseudopolipi inflamatori care trasează diagnosticul diferențial dintre

## SULFASALAZIN EN

colita ulcerosă nespecifică (rectocolita ulcero-hemoragică) și boala Crohn. Secrețiile colonice sunt abundente și endoscopia mult mai greu tolerată decât în BC.

Boala Whipple - sau lipodistrofia intestinală este o afecțiune rară, multisistemică cu evoluție spre malabsorbție severă, datorată obstrucției limfaticelor intestinului subțire și mezenterice. Sunt afectați cu predilecție bărbații în decada a 4-a și a 5-a de viață. BW este de geneză infecțioasă, determinată de Tropheryma Whippley, care infectează bolnavii și supraviețuiește de-a lungul anilor datorită unui defect imunologic preexistent al organismului sau singură induce acest defect.

Clinic boala se manifestă prin:

- poliartralgi (sunt interesate preferențial articulațiile distale, uni-sau bilateral; simetric sau asimetric, se manifestă prin tumefacție sau durere);

- manifestări tegumentare (peteșii, hipercheratoză foliculară, noduli cutanați);

- manifestări pulmonare (pleurită sau infiltrare pulmonară);

- manifestări cardiace (pericardita, miocardita, endocardita vasculară);

- manifestări nervoase (depresie, apatie, vertij, oftalmoplegie supranucleară, edem papilar, atrofia nervului optic, uveită, opacități).

Manifestări digestive - exprimate prin simptomele sindromului de malabsorbție generalizat (diaree cu scaune abundente de 5-10 ori/zi, apoase, sau semioformate, cu miros rău, însumând 20 - 30 gr de grăsimi/zi; dureri abdominale cu caracter difuz, uneori colicative, distensia abdominală datorată meteorismului, ascitei sau adenopatiilor mezenterice; anorexie; scădere ponderală până la cașexie severă; astenia, paresteziile, tetania, edeme, sindrom hemoragipar; grețuri; vome.

Majoritatea semnelor de laborator aparțin malabsorbției (steatoree, test de absorbție a xilozei pozitiv, hipocarotinemie, hipocolesterolemie, hipokaliemie, hipocalciemie, hipomagniemie, hipoalbuminemie, anemie hipocromă, microcitară, hiposideremică sau macrocitoză din cauza deficitului de foliați).



## SULFASALAZIN EN

Examenul radiologic pune în evidență o îngroșare moderată a mucoasei duodenului și a ileonului proximal, care scade către jejun și este normală în ileon. Examenul histologic evidențiază infiltrația lamina propria cu macrofage fals pozitive și bacili.

Sprue netropicală (enteropatia glutenică, boală celiacă) definită prin malabsorbție, modificări morfologice de tip atrofic, răspuns clinic și morfologic la excluderea glutenului din alimentație. În etiopatogenia bolii intervin:

- 1) factori ecologici (glutenul, gliadine, prolamine etc) care se conțin în făina de cereale;
- 2) factori genetici (este vorba de o ereditate poligenică în cadrul unui modul multifactorial, în care se implică predispoziția genetică și factorii ecologici);
- 3) factori imunologici (modificări a homeostazei imune umorale și celulare).

Produsele intermediare ale scindării glutenului (gliadina etc.) produce modificări în mucoasa intestinală, acestea fiind cauza malabsorbției. Alte forme de sprue netropicală sunt datorate insuficienței de fosfatază acidă, fosfatază alcalină, 5-nucleotidază, lipază, colinesterază, lactază, maltază, zacharază în mucoasa intestinului.

Aceste defecte a aparatului fermentativ al intestinului subțire, asociate modificărilor ultrastructurii glicocalixului enterocitelor, provoacă perturbări de hidroliză a substanțelor alimentare, a digestiei parietale și absorbției grăsimilor în deosebi.

Se manifestă clinic prin simptome locale (balonare, diaree, greutate, distensie în mezogastru) și simptome generale (inapetență, incapacitate de muncă, scădere ponderală, astenie, stomatită, glosită, dermatită de tipul pelagrei).

Sindromul hemoragipar, degete hipocratice, edeme apteice, hipocalciemie, osteoporoză, carie dentară.

În sânge – determinăm o anemie macrocitară hiperromă sau normocromă, leucopenie, trombocitopenie, hipoproteinemie, hipocolesterolemie, scad valorile fosfolipidelor, colesterolului, protrombinei, Ca, Fe, Na, K, sacharidelor. În scaun- steatoree.

## **SULFASALAZIN EN**

Histologic - atrofierea și subțierea mucoasei, scurtarea și răirea vilozităților, ori dispariția lor completă. Are loc adâncirea criptelor infiltrarea lor cu eozinofile, celule plasmatică sau aplatizarea epitelului intestinal. Radiologic pot fi nivele de lichid, îngroșarea și deformarea pliurilor mucoasei, relieful poate fi șters sau cu pete mari.

### ***Pronostic***

S-a constatat că formele ileo-cecale de la început înregistrează evoluția cea mai severă. Asocierea leziunilor ano-rectale au un pronostic nefavorabil. Pentru majoritatea autorilor formele ileale pure îmbracă evoluția cea mai bună.

Mortalitatea globală este evaluată între 5-15%. Letalitatea este mai mare în formele care debutează înainte de 40 ani, decât cele după 40 ani. Cauzele se datoresc complicațiilor postoperatorii, malnutriției și complicațiilor generale ale bolii.

În general, afecțiunea este de un pronostic grav, datorită caracterului său invalidizant și compromite viața socio-profesională și familială a bolnavului.

Evoluția BC este prelungită, recidivantă, supusă riscurilor chirurgicale și intervenției complicațiilor.

### ***Tratament***

Individualizarea tratamentului se face în funcție de următorii factori: localizarea procesului patologic, activitatea și durata bolii și influența bolii asupra stării generale a organismului.

Tratamentul dispune de măsuri igienico-dietetice, de tratament simptomatic și de tratament patogenetic sau specific.

I.Măsuri igienico-dietetice. Repaosul la pat se recomandă în perioadele de acutizare ale bolii. Spitalizarea este recomandată în următoarele eventualități:

- 1) absența ameliorării după 1 lună de tratament ambulator;
- 2) formele grave de boală cu anorexie, febră, diaree necontrolată etc.;
- 3) formele cu complicații;

4) bolnavii cu anxietate și depresie pentru a-i scoate din mediul ambiant.

Regimul alimentar impune următoarele obiective:

- a) punererea colonului în repaos;
- b) evitarea alimentelor intolerate;
- c) asigurarea unui aport caloric și proteic crescut;

Vor fi contraindicate alimentele care stimulează activitatea motorie a intestinului: băuturile reci sau dulci, ciocolată, cafeaua, alcoolul, alunele, nucile etc.

Dacă bolnavul nu tolerează laptele, acesta v-a fi exclus din alimentație, cu toate că capacitatea bolnavului de a tolera laptele depinde mai mult de activitatea și de stadiul bolii, decât de intoleranța la lactoză. Oricum, regimul fără lapte evită diareea de fermentație.

Starea de denutriție este condiționată de mai mulți factori: aport insuficient de alimente, catabolism accelerat, pierderi digestive. Pentru corectarea denutriției se recomandă un aport caloric de 3000 calorii/zi o rație proteică 100-140g/zi, sub forma unor meniuri atractive care să combată anorexia.

Dezordinile hidro-electrolitice vor fi corectate prin perfuzii de ser fiziologic de sodiu, Ca, Mg.

Dacă pe cale orală nu se poate asigura un aport caloric suficient, se va recurge la metode de alimentație enterală sau parenterală, fiind reprezentate de:

- a) alimentație enterală cu debit unic și constinuu, care să poată furniza alimente naturale nedegradate;
- b) alimentație enterală care furnizează aminoacizi, elemente minerale și vitamine ale căror absorbție se face la nivelul jejunului, independent de secrețiile biliare și pancreatice;
- c) hiperalimentația parenterală intravenoasă, prin intermediul căreia se administrează soluții hiperosmolare de aminoacizi și acizi grași.

II. Tratamentul patogenetic. Preparatele principale folosite în tratamentul patogenetic al BC sunt cele, care conțin sau eliberează mesalazina; corticosteroizi și imunodepresanți.

## SULFASALAZIN EN

Primul preparat, care eliberează mesalazină este sulfasalazina, aplicată în practica medicală în anul 1942. Este comercializat sub formă de comprimate, dozate la 500 mg. Ea reunește print-o punte azotică un agent antibacterian (sulfapiridină) și unul antiinflamator (5-aminosalicilatul). Cea mai mare parte a medicamentului ingerat este absorbit în jejunu-ileon și circa 10% excretat în urină, restul se reîntoarce la intestin pe cale entero-biliară. Ajunsă la nivelul colonului, sulfasalazina este scindată de flora bacteriană în 5-aminosalicilat și sulfapiridină.

Acțiunea farmacodinamică a sulfasalazinei se datorează în principal 5-aminosalicilatului, care se fixează pe colagenul mucoasei colonice, unde exercită o acțiune complexă: antiinfecțioasă, favorizează transportul apei și electroliților în colon și inhibă sinteza unor prostoglandine. Asocierea antibioticelor în timpul tratamentului cu sulfasalazină diminuează efectul terapeutic al acesteia din urină.

Efectele adverse ale sulfasalazinei se clasifică în:

- a) minore (cefalee, febră, erupții cutanate, grețuri, vomă, meteorism, diaree);
- b) majore (anemie hemolitică, datorită deficitului de glucoză-6-fosfatdehidrogenază, methemoglobinemie, corpi Heinz și agranulocitoză, trombocitopenie).

Rata efectelor adverse crește odată cu doza, frecvența lor fiind mult mai mare la doza zilnică de 4g. Efectele adverse se menționează la circa 20% dintre bolnavii tratați. Întrucât 80% dintre efectele adverse ale sulfasalazinei se datoresc sulfapiridinei, în ultimul deceniu s-a renunțat la aceasta din urmă și s-au conceput numai preparate de aminosacilat, fără sulfapiridină, nemaivorbind de faptul că acesta s-a dovedit a fi ineficace și acțiunea antiinflamatorie se datorește mesalazinei.

Primul preparat folosit pe larg în practica medicală mondială este Salofalk-ul, care reprezintă o mesalazină învelită într-o soluție tampon de glicinat de sodiu cu eutracit-L, conținând 250-500mg/capsulă.

Sinonimele Salofalk-ului sunt Claversal, Asacilitin, Salazinal, Mesalazina, Pentasa.

Însă, conform datelor cercetărilor randomizate monoterapia cu mesalazină conduce la remisiune în BC la 35-50% de bolnavi. În legătură cu eficacitatea insuficientă se recomandă combinația mesalazinei cu prednizolon. În acest caz remisiunea se obține în 60-70%.

Prednisolon este folosit pe cale orală în doză zilnică de 40-60mg, timp de 4 săptămâni, după care se scade progresiv doza cu 5mg/săptămână în mediu, în funcție de remisiunea episodului acut, sub controlul indicilor clinici și de laborator. În formele severe și fulminante se administrează pe cale endovenoasă prednisolon timp de 5-7 zile consecutiv (1g/zi de metilprednisolon) după care în funcție de evoluție, se trece la administrarea per os conform schemei de mai sus.

La o doză de 20 mg prednisolon/zi efectele adverse sunt reduse și suspendarea prednisolonului se face cu ușurință. Spre deosebire de 5-azo-disalicilat, curele prelungite cu prednisolon nu oferă protecție față de recidivele bolii.

O nouă direcție în tratamentul cu steroizi a BC este folosirea corticosteroizilor cu acțiune locală, care nu se absorb din intestin, la care se referă budesonid (denumirea comercială Budenofalc, Entocort).

Schema de tratament cu budesonid - 3 mg de 3 ori/zi circa 12 săptămâni, apoi 2 mg x 3 ori/zi, 6 săptămâni și 1 mg x 3 ori/zi, încă 6 săptămâni.

Efectul budesonidului este identic cu cel al prednisolonului, însă efectele secundare sunt mult mai rare.

În formele refractare sau care manifestă intoleranță la corticoterapie sunt folosite imunodepresante - azatioprina, 6-mecraptopurina, metotrexatul. Azatioprina se indică în doza 2-3 mg/kg pe parcursul nu mai puțin decât 3 luni în combinație cu prednizolon (60-40 mg cu scăderea treptată a dozei). Metotrexatul în doză 25mg este efectiv în combinație cu prednizolon (40-20 mg). Această combinație permite de a se refuza de la prednisolon în 40% de bolnavi steroidodependenți.

Ciclosporina nu este efectivă în tratamentul BC.

Anti-TNF $\alpha$  Utilizarea anticorpilor anti-TNF (anti-tumor necrosis factor) conform datelor cercetărilor randomizate multicentrice au adus

## SULFASALAZIN EN

remisiuni clinice complete în BC în 80% cazuri. Infliximab (remicade) se indică în doze 5-20 mg/kg.

Terapia cu antibiotici în BC nu este efectivă. Conform datelor cercetărilor randomizate multicentrice eficacitatea metronidazolului, ciprofloxacinei a fost la nivel egal cu efectul placebo și mult mai jos decât efectul prednizolonului. Conform cunoștințelor contemporane preparatele antibacteriene se indică în cazul asocierii infecției secundare.

Pentru menținerea remisiiei bolii pot fi utilizați aminosalicilații (mesalazina), budesonid, azatioprina.

Însă, terapia antirecidivantă efectivă în BC nu este prelucrată suficient la momentul dat. Mesalazina după datele cercetărilor randomizate este efectivă în menținerea remisiunii numai în 10-13% cazuri. De aceea, înainte de a indica terapia antirecidivantă cu mesalazină trebuie de informat bolnavul că terapia regulată preîntâmpină recidivul la 1 bolnav din 10 în mediu - conform terminologiei contemporane, trebuie de primit aprobarea informată a bolnavului pentru tratament antirecidivant.

În terapia antirecidivantă poate fi folosit budesonid, însă la majoritatea bolnavilor eficacitatea preparatului progresiv scade cu timpul.

Azatioprina este mai efectivă pentru terapia de întreținere, dar în cazul utilizării preparatului în doza 2-2,5 mg/kg mai îndelungat, > 3 luni crește progresiv riscul dezvoltării complicațiilor (leucopenie).

Terapia cu preparate antituberculoase nu este efectivă.

III. Tratamentul simptomatic este adresat combaterii diareei, corectării anemiei și jugulării infecției, cupării sindromului algic etc.

Medicația anti-diareică concomitent cu oprirea diareei, calmează durerile abdominale și tenesmele rectale. Se vor folosi Loperamida (Imodium, Lopedium) și anticolinergicele administrate în doze fracționate. De menționat, că cu timpul bolnavii cu BC devin dependenți de medicația antidiareică și își cresc progresiv dozele.

Tratamentul cu antibiotice v-a fi efectuat în cazul asocierii infecției secundare și a modificărilor perianale. Vor fi indicate: metronidazol cu claritromicină (fromilid) sau ciprofloxacina (ciprinol).

## **SULFASALAZIN EN**

Combaterea anxietății și depresiei o face în primul rând medicul gastroenterolog. În cazurile mai severe se va consulta un psihiatru pentru o psihoterapie adecvată.

Tratamentul chirurgical se indică în cazurile complicațiilor bolii (obstrucția intestinală, perforația, abcesul intraabdominal, fistulele, stenoza).

## TESTE

1. Boala Crohn este o maladie cronică inflamatorie, ce afectează:
  - A. Mucoasa intestinului gros
  - B. Straturile submucoase ale intestinului subțire
  - C. Toate straturile ale oricărui segment al tractului gastrointestinal
  - D. Straturile submucoase și musculare ale intestinului gros (în cazurile grave)
  - E. Mucoasa intestinului subțireRăspunsul corect: C.
2. Sinonimele bolii Crohn sunt:
  - A. Enterocolita granulomatoasă
  - B. Rectocolita ulcero-hemoragică
  - C. Colita ulceroasă idiopatică
  - D. Ileita terminală
  - E. Rectosigmoidita erozivăRăspunsul corect: A, D.
3. Etiologia BC este:
  - A. Bacteriană
  - B. Necunoscută
  - C. Virală
  - D. Parazitară
  - E. MedicamentoasăRăspunsul corect: B.
4. În patogeneza BC sunt incriminați factorii:
  - A. Infectioși
  - B. Psiho-somatici
  - C. Alimentari
  - D. Genetici
  - E. Imunologici



## **SULFASALAZIN EN**

Răspunsul corect: A, B, C, D, E

5. Macroscopic pentru BC este caracteristic:

- A. Leziuni cu caracter segmentar
- B. Afectarea difuză a mucoasei intestinului gros
- C. Leziunile pot fi localizate numai în colon
- D. Leziunile pot fi localizate numai în ileonul
- E. Afectarea se răspândește în direcție proximală

Răspunsul corect: A, C, D

6. Localizarea procesului în BC poate fi în:

- A. Stomac
- B. Duoden
- C. Ileon
- D. Colon
- E. Rectum

Răspunsul corect: A, B, C, D, E

7. Simptomatologia clinică a BC constă din simptomele:

- A. Locale (intestinale)
- B. Pulmonare
- C. Renale
- D. Generale
- E. Vasculare

Răspunsul corect: A, D

8. Simptomele locale în BC sunt cele afirmate, cu excepția:

- A. Abcese pararectale
- B. Dureri abdominale
- C. Febră
- D. Diarea
- E. Fisuri anale

Răspunsul corect: C

9. Simptomele generale în BC sunt cele afirmate, cu excepția:

- A. Anemia
- B. Febră
- C. Astenia
- D. Pierdere în greutate
- E. Hipervolemie

Răspunsul corect: E

10. Manifestări extraintestinale (sistemice) ale BC sunt:

- A. Iridociclită
- B. Pneumonită
- C. Uveită
- D. Eritem nodular
- E. Artralgii și mialgii

Răspunsul corect: A, C, D, E

11. Criterii endoscopice ale BC în acutizare sunt:

- A. Afte și ulcerații pe mucoasa intactă
- B. Ulcere longitudinale, fisurale
- C. Afectarea difuză
- D. Relief în “pietre de pavaj”
- E. Îngustarea lumenului, stenozare

Răspunsul corect: A, B, D, E

12. Endoscopic pentru stadiile precoce în BC este caracteristic:

- A. Mucoasă cu aspect mat
- B. Ulcere pe mucoasă intactă
- C. Îngustarea lumenului intestinal
- D. Hemoragii de contact
- E. Relief în “pietre de pavaj”

Răspunsul corect: A, B.

13. Endoscopic pentru stadiile avansate în BC sunt caracteristice:

- A. Relief în “pietre de pavaj”

## **SULFASALAZIN EN**

- B. Ulcere longitudinale, sub formă de fisuri
- C. Stenozare
- D. Ulcerații extinse
- E. Eroziuni de formă neregulată

Răspunsul corect: A, B, C

**14.** În fază de remisie a BC endoscopic pot fi determinate semnele, cu excepția:

- A. Atrofia segmentară a mucoasei
- B. Dispariția desenului vascular
- C. Mucoasa intactă
- D. Hemoragii peteforme
- E. Cicatrice postulceroase

Răspunsul corect: D, E

**15.** Criterii radiologice în BC sunt:

- A. Afectarea segmentară a intestinului
- B. Rigiditatea pereților, îngroșarea pereților
- C. Afte și ulcere fisurate
- D. Relief “în pietre de pavaj”
- E. Îngustarea lumenului

Răspunsul corect: A, B, C, D, E

**16.** Complicațiile locale în BC sunt:

- A. Abcese
- B. Anemie feriprivă
- C. Sepsis
- D. Fistule viscerale
- E. Stricturi

Răspunsul corect: A, D, E

**17.** Complicații generale în BC sunt:

- A. Ileus
- B. Abcese în cavitatea abdominală

## **SULFASALAZIN EN**

- C. Tuberculoza intestinală
- D. Sepsis
- E. Sindromul malabsorbției

Răspunsul corect: D, E

**18.** Tratamentul patogenetic în BC se realizează cu preparatele afirmate, cu excepția:

- A. Mesalazina
- B. Corticosteroizii
- C. Imodium
- D. Imunodepresanți
- E. Sulfasalazina

Răspunsul corect: C

**19.** În corticoterapia BC se folosește preparatul cu acțiune locală:

- A. Policortolon
- B. Dexametazon
- C. Prednisolon
- D. Budesonid
- E. Metilprednizolon

Răspunsul corect: D

**20.** Pentru menținerea remisiei în BC pot fi folosite:

- A. Aminosalicilați (mesalazina)
- B. Antibiotici (claritromicin)
- C. Imunodepresanți (azatioprina)
- D. Imunostimulatori (levamizol)
- E. Corticosteroizi (budesonid)

Răspunsul corect: A, C, E

# **SULFASALAZIN EN**

## **BIBLIOGRAFIE**

1. Inflammatory Bowel Diseases /Ed. Estela Monterio, F. Tavarella// London, 1995; 346P.
2. Oliviu Pascu. Gastroenterologie, vol.I// Cluj-Napoka, România; P.217-224
3. New Concepts on Etiopathogenesis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases / Lectures and abstracts of Falk Synposium, September 1999; 166P.
4. Therapy of Inflammatory Bowel Diseases/ Literature Review N 60 and N61, 1999; Germany, 260P.
5. J. Scholmerich. Early symptoms and differential diagnosis of inflammatory bowel diseases// Germany; 20P.
6. Dan Georgescu. Boli interne, vol. II// București, 1998, P. 912-935
7. Clinical Challenges in Inflammatory Bowel Diseases / Ed. M.Campieri, C.Fiocchi, G.Bianchi-Porro, J. Scholmerich// London, 1997, 243P.
8. Systemic Manifestation of IBD/ Ed. B.Lembcke, W.Kruis, R.Sartor/ / Dordrecht, 1997, 388P.
9. Gherasim G. Medicina internă. Vol. III, București, 1997