

Ocena skuteczności infliksymabu w leczeniu okołodbytniczej lokalizacji choroby Leśniowskiego-Crohna u 16-letniej dziewczynki

Evaluation of effectiveness of infliximab in the treatment of perianal form of Crohn's disease in a 16-year old girl

Grażyna Mierzwa, Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, Renata Kuczyńska

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3 (3): 161–164

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, infliksymab.

Key words: Crohn's disease, infliximab.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel. +48 52 585 48 50, e-mail: klped@cm.umk.pl

Streszczenie

Patogeneza choroby Leśniowskiego-Crohna nie jest w pełni poznana. W leczeniu aktualnie stosuje się również terapię biologiczną, polegającą na podawaniu przeciwciał monoklonalnych przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów α (TNF- α). W wytycznych postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit uwzględnia się leczenie biologiczne, w tym leczenie infliksymabem. W artykule przedstawiono 16-letnią dziewczynkę z okołodbytniczą postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u której do remisji objawów i wyleczenia zmian wokół odbytu doszło dopiero po zastosowaniu terapii biologicznej.

Wstęp

Mimo kluczowych odkryć, jakie miały miejsce w ostatnich latach, w zakresie poznania patogenezy choroby Leśniowskiego-Crohna, jej mechanizm nadal nie został do końca wyjaśniony. Obecnie wiadomo, że w powstawaniu tego przewlekłego zapalnego schorzenia przewodu pokarmowego istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne, które nie tylko warunkują predyspozycję pacjenta do zachorowania, ale również modulują przebieg choroby [1]. Znanych jest kilka *loci* genów, których występowanie wiąże się z chorobą Leśniowskiego-Crohna, m.in. *NOD2*, *CARD15*, *NELL1*, *IBD5*, *IL23R* czy *PTGER4*. Środowisko jelitowe, a zwłaszcza ekosystem mikrobiontów przewodu pokarmowego, wydają się odgrywać istotniejszą rolę, niż dotąd przypuszczano. Ten kompleks czynników genetycznych, środowiskowych i mikrobiologicz-

Abstract

Pathogenesis of Crohn's disease is still unknown. Biological therapy with anti-TNF- α antibodies is nowadays used in the treatment. In the therapeutic guidelines treatment with infliximab is presented. We present a case study of a 16-year old girl with perianal form of Crohn's disease. After the use of biological therapy perianal changes were cured and remission was obtained.

nych, przy współistniejącym prawdopodobnym defekcie bariery jelitowej i nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej, doprowadza do aktywacji zapalenia. W procesie tym kluczową rolę odgrywa niekontrolowana aktywacja limfocytów Th1 błony śluzowej jelita, które produkują cytokiny, a wśród nich czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), interferon γ (IFN- γ), interleukinę 1 β (IL-1 β) i czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α) [2, 3]. Ten ostatni wydaje się być ważną cytokiną biorącą udział w inicjacji i podtrzymywaniu zapalenia [4]. Jego produkcja w błonie śluzowej jelita koreluje z ciężkością choroby [2, 5].

Poznanie mechanizmów immunologicznych choroby Leśniowskiego-Crohna pozwoliło na opracowanie i zastosowanie odpowiednich schematów terapeutycznych. Głównym celem leczenia jest uzyskanie i utrzymanie remisji choroby, co jest możliwe u niektórych pa-



Ryc. 1. Zmiany okołoodbytnicze przed leczeniem
Fig. 1. Perianal changes before the treatment

pacjentów dzięki zastosowaniu glikokortykosteroidów, bądź też przy ich nieskuteczności – leków immunosupresyjnych [6].

W 2003 r. do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna wprowadzono tzw. terapię biologiczną [7]. Lekiem, jaki w niej zastosowano, był infliksymab – chimeryczne mysio-ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy G1 skierowane przeciwko TNF- α . Od tego czasu wielu badaczy potwierdziło skuteczność tego preparatu u pacjentów z ciężkimi postaciami choroby Leśniowskiego-Crohna [4, 7]. Stwierdzono m.in., że jednorazowa dożylna dawka tego leku wywołuje poprawę kliniczną i endoskopową u 30–70% chorych dotychczas nieodpowiadających na leczenie standardowe [8]. Kliniczna poprawa po leczeniu infliksymabem utrzymywała się nawet przez rok [9]. Mechanizm działania tego leku nie został do końca wyjaśniony. Wydaje się, że głównym efektem jego działania jest modulacja funkcji limfocytów Th1, prawdopodobnie przez pobudzenie ich apoptozy, a co za tym idzie – zahamowanie produkcji cytokin prozapalnych [5, 10–12]. Wymienia się nie tylko znaczącą rolę infliksymabu, ale również humanizowanych przeciwciał skierowanych przeciw interferonowi γ , receptorowi IL-2 czy humanizowanych przeciwciał skierowanych przeciw integralnie $\alpha 4$ [13].

Dostępne w piśmiennictwie wyniki leczenia biologicznego tylko w niewielkim zakresie odnoszą się do pacjentów w wieku rozwojowym. De Ridder i wsp. podkreślają skuteczność infliksymabu u pacjentów pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i zmianami okołoodbytniczymi [14]. Wyniki oceniające terapię tym lekiem autorstwa Dądalskiego i wsp., którzy wykazali pozytywną odpowiedź u 70% leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. w schemacie 0, 2, 6 tyg. leczenia, są zbliżone do wyników badania REACH, które dotyczą zbiorczych europejskich doświadczeń stosowania tego

preparatu u pacjentów pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego-Crohna [15].

Opis przypadku

W niniejszym artykule przedstawiono 16-letnią obecnie dziewczynkę chorą na chorobę Leśniowskiego-Crohna rozpoznaną w 11. roku życia, z typowymi zmianami okołoodbytniczymi.

Po raz pierwszy pacjentkę przyjęto do szpitala rejonowego w wieku 9 lat z powodu bólów brzucha, utraty apetytu, znacznej utraty masy ciała (ok. 6 kg w ciągu 3 mies.) i niedokrwistości. Rozpoznano wówczas glistnicę. Po okresowej poprawie od maja 2001 r. dziewczynka zgłaszała bóle okolicy odbytu, obserwowano świeżą krew w stolcu. Podczas wykonanej wówczas rektoskopii stwierdzono 3 szczeliny odbytu oraz liczne wybroczyny na śluzówce. Od tego czasu, mimo zastosowania leczenia miejscowego, okresowo występowały pojedyncze epizody krwawienia. Z tego powodu w październiku 2001 r. leczono chirurgicznie okolicę odbytu. W styczniu 2002 r. w okolicy odbytu pojawiła się narośl, którą usunięto chirurgicznie. W lutym 2002 r. z powodu pojawienia się luźnych stolców z krwią oraz nudności dziewczynka była ponownie hospitalizowana, wówczas rozpoznano lambliozę. W tym czasie w okolicy odbytu ponownie pojawiły się zmiany (naciek zapalny, szczelina odbytu). Z powodu braku poprawy po zastosowanym leczeniu miejscowym i całościowego przebiegu choroby dziecko przekazano do Kliniki Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii w Bydgoszczy. Na podstawie badania podmiotowego, podejrzewając chorobę Leśniowskiego-Crohna, wykonano panendoskopię przewodu pokarmowego. W badaniu górnego odcinka przewodu pokarmowego makroskopowo nie stwierdzono zmian, natomiast obraz makroskopowy śluzówki okrężnicy oraz wynik badania histopatologicznego potwierdziły podejrzenie choroby. Rozpoznano zmiany makroskopowe, głównie w odbytnicy i okolicy odbytu w postaci owrzodzeń, oraz przetokę okołoodbytniczą z obfitą treścią ropną (ryc. 1). W badaniu histopatologicznym odnotowano nacieki zapalne bez typowych ziarniniaków zapalnych. Zmiany okołoodbytnicze nawracały mimo leczenia przez 5 lat. Początkowo włączono preparaty 5-ASA doustnie, następnie także w postaci doodbytniczej. Pacjentka 2-krotnie wymagała steroidoterapii (ogólnie i miejscowo) przez 6 mies. Po niepowodzeniu zastosowanego leczenia w maju 2005 r. zdecydowano o włączeniu leczenia immunosupresyjnego (azatiopryną). Stosowano również antybiotyki (metronidazol, ciprofloksacynę doustnie i maści antybiotykowe miejscowo), a także probiotyki i preparaty żelaza. Każdorazowo uzyskiwano ustąpienie objawów ogólnych, normalizację wykładników stanu zapalnego, wyrównanie niedoborów białkowo-energetycznych czy niedoborów

żelaza. Dziewczynka przybierała na masie ciała, jednak nie uzyskano całkowitego wygojenia zmian okołoodbytniczych. Okresowo zmiany te nasilały się, obserwowano ropnie, przetoki i pseudopolipy (ryc. 2.). Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Choroby Crohna i Zapalenia Jelit (*European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO*) dotyczącymi leczenia zmian okołoodbytniczych [za 16] w lutym 2006 r. pacjentkę zakwalifikowano do leczenia infliksymabem. Początkowo zastosowano leczenie indukcyjne (3-krotnie dawka 5 mg/kg m.c. dożylnie w schemacie 0, 2, 6 tyg. leczenia), a następnie podtrzymujące, podając kolejne dawki tego preparatu co 8 tyg. Od początku leczenia obserwowano poprawę zmian wokół odbytu aż do całkowitego ich wygojenia we wrześniu 2006 r. (ryc. 3.). Od tego czasu nie obserwowano zaostrzeń choroby w postaci nowych zmian okołoodbytniczych czy objawów ogólnych. Terapię podtrzymującą stosowano do lutego 2007 r. łącznie podano 9 dawek leku (3 dawki – terapia indukcyjna, i 6 dawek podtrzymujących w schemacie co 8 tyg.).

Obecnie wprowadzone europejskie schematy leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (wg ECCO stanowisko 9G) dopuszczają możliwość leczenia biologicznego jako leczenia drugiego wyboru w przypadku zmian okołoodbytniczych [16]. Polskie wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit dopuszczają możliwość leczenia lekami biologicznymi chorych z przetokami utrzymującymi się mimo pełnego leczenia standardowego, obejmującego antybiotyki, leki immunosupresyjne i drenaż chirurgiczny [17].

Mimo że aktualnie w Polsce leczenie biologiczne jest finansowane tylko w przypadku dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna, niereagujących na standardowe leczenie i o określonym stopniu aktywności choroby, a nie jest finansowane leczenie postaci ze zmianami okołoodbytniczymi, wprowadzenie terapii biologicznej u przedstawionej pacjentki pozwoliło na uzyskanie remisji choroby i wygojenie zmian okołoodbytniczych.

Piśmiennictwo

1. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs* 2005; 65: 2253-86.
2. Papadakis KA. Chemokines in inflammatory bowel disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004; 4: 83-9.
3. Angholt J, Kelsen J, Brandsborg B i wsp. Increased production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in Crohn's disease – a possible target for infliximab therapy. *Eur Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 649-55.
4. Bewtra M, Lichtenstein GR. Infliximab use in Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 589-99.
5. Plevy SE, Anders CJ, Prehn J i wsp. A role of TNF-alpha and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease. *J Immunol* 1997; 159: 6276-82.
6. Hyams JS, Markowicz JF. Can we alter the natural history of Crohn's disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 262-72.
7. Panaccione R, Sandborn WJ. Medical therapy of Crohn's disease. *Curr Gastroenterol* 2004; 20: 351-9.
8. Baert FJ, Rutgeerts PR. Anti-TNF strategies in Crohn's disease: mechanisms, clinical effects, indications. *Int J Colorectal Dis* 1999; 14: 47-51.
9. Targan SR. Biology of inflammation in Crohn's disease: mechanisms of action of anti-TNF- α therapy. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 (Suppl. C): 13-6C.
10. Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 206-11.
11. Ferkolj I, Ihan A, Markovič S i wsp. Infliximab reduces the number of activated mucosal lymphocytes in patients with Crohn's disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 231-5.



Ryc. 2. Zmiany okołoodbytnicze po leczeniu miejscowym

Fig. 2. Perianal changes after topical treatment



Ryc. 3. Okolica odbytu po zastosowaniu leczenia infliksymabem

Fig. 3. Anal region after infliximab treatment

12. Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S. Optymalizacja terapii anty-TNF w nieswoistych zapaleniach jelit. *Gastroenterol* 2004; 126: 1593-610.
13. Sands BE. Nowe metody leczenia nieswoistych zapaleń jelit. *Chir Dypl* 2007; 2: 31-43.
14. de Ridder L, Escher JC, Bouquet J i wsp. Infliximab therapy in 30 patients with refractory pediatric Crohn,s disease with and without fistulas in the Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 46-52.
15. Dądałski M, Ryżko J, Kierkuś J. Rola infliximabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w świetle wyników badania REACH. *Przegl Gastroenterol* 2007; 2: 524-6.
16. Europejskie stanowisko oparte na danych naukowych dotyczące postępowania w chorobie Crohna. *Med Prakt* 2007; 31-60.
17. Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Gastroenterol Pol* 2007; 14 (supl. 1): 3-13.