

Gojenie zmian śluzówkowych u pacjentki z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonej przeciwciałem monoklonalnym anti-TNF- α

Mucosal healing in a patient suffering from Crohn's disease treated with monoclonal anti-TNF- α antibodies

Łukasz Jałocha, Stanisław Wojtuń, Jerzy Gil

Klinika Gastroenterologii CSK WIM MON w Warszawie

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (2): 108–110

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, gojenie zmian śluzówkowych, przeciwciała anti-TNF- α , adalimumab.

Key words: Crohn's disease, mucosal healing, anti-TNF antibodies.

Adres do korespondencji: lek. Łukasz Jałocha, Klinika Gastroenterologii CSK WIM MON, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa, tel. +48 22 681 75 99, e-mail: ljalocha@yahoo.com

Streszczenie

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest schorzeniem przewlekłym, które charakteryzuje się występowaniem zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym, szczególnie w obrębie końcowego odcinka jelita cienkiego. W leczeniu tej choroby dąży się do uzyskania remisji, jak najdłuższego jej utrzymania, uniknięcia powikłań związanych z naturalnym przebiegiem choroby oraz postuluje się wygojenie zmian śluzówkowych. Celem pracy było zaprezentowanie przypadku pacjentki z rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna, leczonej w sposób klasyczny steroidoterapią oraz lekami immunosupresyjnymi. Zastosowano u niej terapię z użyciem przeciwciał monoklonalnych anti-TNF- α w postaci adalimumabu, uzyskując dużą skuteczność leczenia, ocenioną z użyciem wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (*Crohn's disease activity index* – CDAI) oraz endoskopowego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (*Crohn's disease endoscopic index of severity* – CDEIS).

Wstęp

Gojenie zmian śluzówkowych w chorobie Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest jednym z uznanych celów leczenia. Możliwość jego uzyskania uległa znacznemu zwiększeniu od czasu zastosowania terapii antycytokinowej w praktyce klinicznej. Jej wczesne zastosowanie u pacjentów z rozpoznaną ChLC daje szansę na szybkie wygojenie zmian śluzówkowych i uniknięcie powikłań związanych z chorobą oraz zastosowaniem steroidoterapii. Opisany przypadek prezentuje skuteczność goje-

Abstract

Crohn's disease is an inflammatory disease mostly located in the terminal part of the ileum. The aim of treatment is to achieve remission and maintain it as long as possible, and to avoid complications associated with a long lasting illness as well as the use of steroids. One of the aims is also a complete mucosal healing/treatment. We would like to present a case study of a patient suffering from Crohn's disease treated with steroids and immunotherapy. Anti-TNF- α was used with the result of a good clinical response associated with decreased Crohn's disease activity index (CDAI) as well as a good mucosal healing ratio evaluated with Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS).

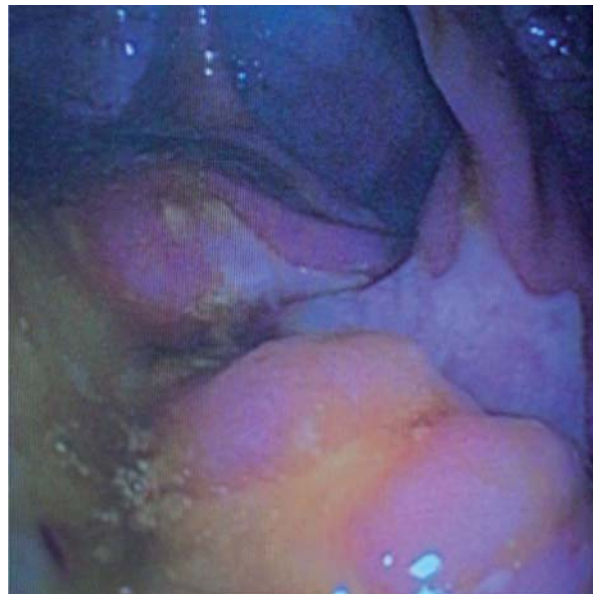
nia zmian śluzówkowych u pacjentki ze steroidozależną postacią choroby.

Opis przypadku

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 32-letniej pacjentki z ChLC, leczonej przeciwciałem monoklonalnym anti-TNF- α . Chorobę rozpoznano u niej po raz pierwszy na podstawie obrazu klinicznego i endoskopowego w 2006 r. Rozpoznanie potwierdzono badaniem histopatologicznym. Kobietę leczono okresowo

glikokortykosteroidami podczas zaostrzenia oraz przewlekłe lekami immunosupresyjnymi – azatiopryną. Dwukrotnie hospitalizowano ją z powodu zaostrzenia choroby podstawowej przy każdej próbie redukcji steroidoterapii. Pacjentkę hospitalizowano w związku z ponownie stwierdzonym zaostrzeniem choroby podstawowej, z oddawaniem luźnych stolców 3–4 dziennie i zmniejszeniem masy ciała o 4 kg. W badaniu palpacyjnym stwierdzono słabo wyczuwalny opór w prawym dole biodrowym. W badaniach dodatkowych odnotowano zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) do 86 mg/l, przyspieszony odczyn Biernackiego (OB) do 73 mm/godz., a stężenie hemoglobiny (HGB) wynosiło 10,8 g/dl. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej zaobserwowano pogrubiałą ścianę jelita cienkiego (do 5–6 mm) oraz kilka powiększonych węzłów chłonnych. Aktywność choroby oceniono w skali aktywności ChLC (*Crohn's disease activity index* – CDAI) na 330 pkt. Wykonano kolonoskopię, stwierdzając zmiany zapalne w postaci utraty rysunku naczyniowego, krwawliwości kontaktowej oraz owrzodzenia w okolicy zastawki krętniczno-kątniczej. Nie udało się wprowadzić endoskopu do jelita cienkiego. Nasilenie zmian zapalnych oceniono na 14,25 pkt w endoskopowej skali ciężkości ChLC (*Crohn's disease endoscopic index of severity* – CDEIS). W związku z obrazem klinicznym oraz wynikami badań dodatkowych pacjentkę zakwalifikowano do leczenia przeciwciałem monoklonalnym anti-TNF- α (adalimumab). Dwa tygodnie po pierwszym podaniu adalimumabu pacjentce wykonano

badania kontrolne, stwierdzając poprawę parametrów biochemicznych oraz morfologii krwi. Stężenie białka C-reaktywnego wynosiło 30 mg/l, HGB 12,4 g/dl, a liczba płytek krwi kształtowała się na poziomie 385 tys./ml. Ponowne badania kontrolne wykonywano co 2 tyg. Adalimumab stosowano w schemacie 80 mg



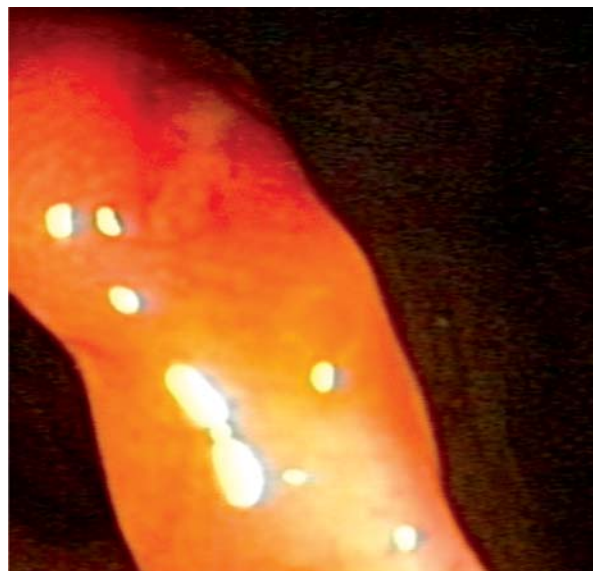
Ryc. 1. Owrzodzenie okolicy zastawki krętniczno-kątniczej

Fig. 1. *Ileocaecal valve ulceration*



Ryc. 2. Stan śluzówki zastawki krętniczno-kątniczej po leczeniu przeciwciałem anti-TNF- α

Fig. 2. *Caecal and ileocaecal mucosa after anti-TNF- α antibody treatment*



Ryc. 3. Zastawka krętniczno-kątnicza z drobnym owrzodzeniem po leczeniu przeciwciałem anti-TNF- α

Fig. 3. *Ileocaecal valve with small ulceration after anti-TNF- α treatment*

dawki inicjującej oraz 40 mg dawki podtrzymującej. Po podaniu 7 dawek leku przeprowadzono kolonoskopowe badanie kontrolne. Aktywność choroby po 7 dawkach leku oceniono w skali CDAI na 130. Stwierdzono wówczas wygojenie poprzednio widocznego owrzodzenia oraz zmniejszenie zakresu zmian zapalnych. Zmiany zapalne oceniono w skali CDEIS, wyniosły 0,4 (ryc. 1–3.).

Omówienie i wnioski

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest przewlekłym schorzeniem zapalnym, charakteryzującym się występowaniem zmian o charakterze owrzodzeń w obrębie jelita cienkiego i grubego. Masywne zmiany zapalne i owrzodzenia mogą prowadzić do powikłań ChLC w postaci przetok, ropni, *megacolon toxicum* oraz niedrożności w przebiegu wytworzonego zwężenia. Powikłania te występują u większości osób z ChLC trwającej powyżej 5 lat, pomimo stosowanego leczenia [1].

Obecnie jednym z postulowanych celów terapii ChLC jest leczenie zmian śluzówkowych. Tradycyjne postępowanie w przebiegu tej choroby obejmuje steroidoterapię, przyjmowanie pochodnych kwasu 5-aminosalicylowego, immunosupresję oraz antybiotykoterapię. Steroidoterapia przy zmniejszeniu aktywności procesu powoduje polepszenie ogólnego stanu pacjenta oraz zmniejszenie aktywności choroby mierzonej w skali CDAI. Jej zastosowanie nie gwarantuje jednak utrzymania remisji choroby, nie zmniejsza ryzyka nawrotów oraz nie powoduje wygojenia zmian śluzówkowych w jelicie cienkim oraz grubym [2, 3].

Skutecznym leczeniem w przebiegu ChLC jest przyjmowanie leków immunomodulujących. Preparaty, takie jak azatiopryna i metotreksat, powodują wygojenie zmian śluzówkowych [4, 5]. Utrzymanie remisji choroby podstawowej w przypadku zastosowania terapii podtrzymującej w postaci azatiopryny nie zawsze okazuje się jednak możliwe i jest skuteczne u 40% pacjentów [6]. Wpływ azatiopryny na zmianę naturalnego przebiegu choroby nie został jednoznacznie udowodniony [7].

Lekami stosowanymi w przebiegu ChLC są przeciwciała monoklonalne anty-TNF- α . W badaniach klinicznych z użyciem leczenia antycytokinowego w postaci przeciwciał anty-TNF- α wykazano dużą skuteczność w indukcji remisji ChLC oraz jej utrzymania w leczeniu przewlekłym. Leki biologiczne wykazały również dużą skuteczność w leczeniu zmian śluzówkowych [8] podczas indukcji remisji oraz w czasie terapii podtrzymującej remisję. Szczególnie skuteczne leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anty-TNF- α stwierdzono u pacjentów, u których choroba nie trwała 5 lat. Obserwacje te potwierdzono w badaniach opartych na porównaniu skuteczności schematu leczenia *top-down*

i *step-up* u pacjentów z niedawno rozpoznaną ChLC. Stwierdzono w nich znaczącą przewagę leczenia z użyciem schematu *top-down* z użyciem leków biologicznych jako preparatów inicjujących remisję nad leczeniem klasycznym z zastosowaniem steroidoterapii. W obu ramionach badania używano leków immunosupresyjnych w postaci azatiopryny [9]. Przewaga schematu *step-up* polegała na częstszym uzyskaniu remisji choroby podstawowej, zmniejszeniu częstości hospitalizacji, zapotrzebowania na steroidoterapię i ryzyka wystąpienia powikłań związanych z przyjmowaniem leków z grupy kortykosteroidów.

Zastosowanie leczenia przeciwciałami anty-TNF- α ma również ograniczenia. Należą do nich powikłania związane z immunosupresją w postaci poważnych zakażeń, w tym oportunistycznych. Nieznane są również odległe skutki leczenia tymi lekami i ich dyskusyjny wpływ na rozwój chorób nowotworowych.

Wyniki dostępnych badań z użyciem terapii antycytokinowej pozwalają mieć nadzieję na możliwość zmiany naturalnego przebiegu ChLC i zmniejszenie występowania jej powikłań.

Piśmiennictwo

1. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244-50.
2. Olaison G, Sjodahl R, Tagesson C. Glucocorticosteroid treatment in ileal Crohn's disease: relief of symptoms but not of endoscopically viewed inflammation. *Gut* 1990; 31: 325-8.
3. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98: 811-8.
4. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812-8.
5. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, et al. Methotrexate induces clinical and histological remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Int Med* 1989; 110: 353-6.
6. Candy S, Wright J, Gerber M, et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995; 37: 674-8.
7. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005; 54: 237-41.
8. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated to Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 433-42.
9. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al.; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 660-7.