

COLITA ULCERATIVĂ SEVERĂ ȘI HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C

Alina JUCOV, Marina FLOREA,
Silvia BÂRCA, Svetlana ȚURCAN,

Disciplina Gastroenterologie, Departamentul
Medicină Internă, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Severe ulcerative colitis and chronic viral hepatitis C

Association of ulcerative colitis and chronic viral hepatitis C raises difficult therapeutic problem. Treatment with corticosteroids, immunosuppressants and biotherapy can lead to rapid progression of chronic viral hepatitis. On the other hand, antiviral therapy with interferon is contraindicated in severe ulcerative colitis. Risk factors and difficult aspects of the management of this association are considered in the article on the example of a clinical case.

Keywords: *ulcerative colitis, chronic viral hepatitis C*

Резюме

Тяжелое течение язвенного колита, ассоциированного с хроническим вирусным гепатитом C

Сочетание язвенного колита и хронического вирусного гепатита C ставит сложные терапевтические задачи. Лечение кортикостероидами, иммунодепрессантами и биопрепаратами может привести к быстрому прогрессированию хронического вирусного гепатита. С другой стороны, противовирусная терапия с интерфероном противопоказана при тяжелом течении язвенного колита. В статье на примере клинического случая рассматриваются факторы риска и сложные аспекты ведения таких пациентов.

Ключевые слова: *язвенный колит, хронический вирусный гепатит C*

Asocierea colitei ulcerative (CU) cu hepatita cronică virală C (HCVC) ridică mari probleme terapeutice. Pe de o parte, evoluția severă a CU necesită

tratament de lungă durată cu corticosteroizi și/sau imunosupresoare și/sau terapie biologică [3], care pot provoca agravarea HCVC, cu progresarea rapidă a fibrozei [1]. Pe de altă parte, tratamentul antiviral cu includerea interferonului nu este recomandat la pacienți cu boli autoimune [1], inclusiv cu boli inflamatorii intestinale [4], deoarece interferonul poate provoca agravarea severă a cursului patologiei autoimune.

Scopul articolului este de a prezenta factorii de risc, aspectele dificile și dilemele terapeutice ale conduitei clinice a pacientului cu asocierea CU severe și HCVC.

Bolnavul A., bărbat, 27 de ani, prezintă primele simptome la 17 ani (2005) – scaun semiformat, cu sânge, de 2-3 ori/zi, rectoragii ușoare (sângerare fără scaun), meteorism, tenesme, periodic incontinență fecală. Comorbidități: acnee moderată pe piept, apărută în aceeași perioadă. Anamneza patologică – neagravată; anamneza eredocolaterală – mama bolnavă de colită ulcerativă.

Se adresează la spitalul municipal și este internat în secția chirurgicală. La tușeu rectal și rectoromanoscopie se stabilește diagnosticul de *fisură anală*. Urmează tratament cu hemostatice (etamsilat[®]) și complex vitaminic (ascorutin[®]) fără o ameliorare semnificativă. La domiciliu folosește zilnic clister cu ulei de cătină și supozitoare *Relief*[®].

Urmează o perioadă de 2 ani lipsită de acuze. Ulterior, în anii 2008-2010, reapar acutizările cu caracter sezonier, 1 dată/an, primăvara. Ele durează în medie 2-3 luni și se manifestă prin diaree sangvinolentă până la 3 scaune/zi, scaun cu mucus, chemări imperioase, tenesme. Pe durata acutizărilor se administrează tratament cu sup. *Relief*[®].

Este de menționat legătura dintre simptomatologia intestinală și cea dermatologică, astfel că acutizările sunt însoțite de pusee tot mai severe de acnee cu extindere pe piept și spate.

În primăvara anului 2010, bolnavului i se administrează autovaccin antistafilococic. Starea lui se agravează, sângerările devin mai abundente, apare incontinența fecală. La 1 iunie 2010 este internat de urgență în secția chirurgicală a spitalului municipal. În baza datelor clinice, paraclinice (Hb = 90 g/l, leucocite 17,8 x 10⁹/l) și endoscopice (rectoromanoscopie, colonoscopie) se stabilește diagnosticul de *colită ulcerativă, formă recidivantă, activitate severă*.

Tratamentul debutează cu corticoizi (dexametazon), antibioterapie (cefalosporine, metronidazol), transfuzii de masă eritocitară, spasmolitice, antihistaminice. La sfârșitul săptămânii a doua de spitalizare se agravează rectoragiile, durerile abdominale pe ambele flancuri, tenesmele și incontinența fecală. Se decide administrarea mesalazinei și reluarea trans-

fuziilor cu masă eritrocitară. În a treia săptămână, pacientul este transferat în secția de terapie intensivă, urmează tratament intensiv 4 zile, cu agravare continuă a stării generale (*tabelul 1*).

Tabelul 1

Evoluția sindroamelor anemic și inflamator pe baza tratamentului și a administrării masive de masă eritrocitară

Indicatorii	01.06. 2010	02.06. 2010	03.06. 2010	20.06. 2010	21.06. 2010	23.06. 2010	24.06. 2010
Hemoglobină (g/l)	90	81	86	82	86	81	80
Leucocite (x10 ⁹)	17,8	15,1	12,2	16,4	14,0	16,0	17,6
Masă eritrocitară (ml)	375	200	200	-	1250	1100	1000

La 24 iunie 2010, pacientul este transferat la Spitalul Clinic Republican (SCR), în secția Chirurgie colorectală, cu următorul diagnostic: *colită ulcerativă, evoluție cronică continuă, forma gravă, corticoid-refractară, cu afectarea totală a colonului, complicată cu perforație liberă în cavitatea peritoneală și hemoragie digestivă inferioară. Manifestări extraintestinale: stafilo-streptodermie, artralгии. Peritonită secundară gravă difuză. Abcese intraabdominale. Sepsis. Șoc toxico-septic. Pneumonie septică bilaterală.*

În SCR pacientul suportă *colectomie subtotală proximală cu iliostomă terminală și sigmoplastie proximală*, cu sanarea și drenarea cavității abdominale. Ulterior 375 efectuate două relaparatomii programate, cu scop de drenare și lavaj al cavității abdominale.

La 21 iulie 2010, pacientul este externat. Urmează o perioadă de reabilitare, cu tratament de menținere cu mesalazine (salofal[®]) 4g/zi, cu ameliorarea progresivă a stării generale. Peste 6 luni reapar dureri trenante la nivelul sigmoplastiei și în bazinul mic, cu iradiere în spate, rectoragii și eliminări de mucus de 2-8 ori/zi, artralгии periodice. Timp de 2 ani se menține un caracter sezonier al acutizărilor, de 2 ori/an, iarna și vara.

În 2011, în urma unor investigații de rutină, bolnavul este diagnosticat cu *hepatită cronică de etiologie virală C, activitate moderată.*

În octombrie 2012, bolnavul se adresează la gastroenterolog în Montargis, Franța. În vederea evaluării afecțiunii hepatice, sunt efectuate următoarele investigații: ARN-HCV cantitativ – 129206 UI/ml, genotip HCV – 3a, FibroTest – 0,23, corespunde F0-F1. Luând în considerație activitatea moderată-severă a CU și nivelul jos de viremie, se decide administrarea glucocorticoizilor pe cale orală – prednisolon 20 mg/zi. Starea bolnavului pe fond de tratament nu se ameliorează, astfel că este stabilit diagnosticul de *colită ulcerativă, formă continuă, activitate moderată, corticorezistentă.*

Se creează o dilemă terapeutică: tratamentul colitei cu derivații salazinei sau cu glucocorticoizi este ineficient, iar terapia biologică cu TNF-alfa

inhibitori la bolnavi cu hepatită C creează riscul de insuficiență hepatică potențial letală. Tratamentul antiviral al hepatitei C la bolnavi cu colită ulcerativă prezintă risc de acutizare severă a maladiei autoimune, cu necesitatea întreruperii tratamentului.

În mai 2013, bolnavul face o consultație la gastroenterolog în MH Hannover, Germania. Examenul paraclinic indică *sindrom citolitic* (ALT 158,1 U/l, AST 87,3 U/l), *sindrom colestatic* GGTP (119,6 U/l) și creșterea moderată a proteinei C reactive (16 mg/l). Diagnosticul autoanticorpilor, lipidograma și markerii tumorali sunt în limitele normei. Calprotectina, ca marker de inflamație intestinală, este 72.30 mg/kg. Endoscopia digestivă inferioară indică inflamație masivă, edem, ulcerării și hemoragii de contact la nivelul rectului și sigmoidului (Mayo III). Este efectuată biopsia din sigmoid, unde se determină inflamație severă cu ulcerării în mucoasă, fără semne de displazie sau malignizare. Prin serologia hepatică se confirmă diagnosticul de hepatită cronică de etiologie virală HCV, genotip 3a, replicare redusă (ARN-HCV cantitativ 4.6 x 10⁵ UI/ml). La FibroScan se determină elasticitatea 9.2 kPa, ceea ce corespunde gradului de fibroză F2-3 după Metavir.

Este indicat, ca primă etapă, tratamentul chirurgical al colitei ulcerative (rectcolectomie totală), iar la etapa următoare – tratamentul antiviral al hepatitei C.

În iulie 2013 și ianuarie 2014 se efectuează, în 2 etape, intervenția chirurgicală de restabilire a continuității tractului gastrointestinal: *rectosigmoidectomie cu anastomoză ilioanală J-pouch.*

La foarte scurt timp după cea de-a doua intervenție chirurgicală, pacientul se află într-o stare generală bună, are 2-4 scaune semiformate pe zi, fără dureri, în lipsa altor simptome intestinale sau extraintestinale. Nu există necesitatea de a urma vreun tratament medicamentos.

În decembrie 2014 face un control repetat în secția de hepatologie în Hannover. Rezultatele examinării sunt reflectate în *tabelul 2.*

Tabelul 2

Dinamica indicatorilor hepatitei virale C

Investigații	Mai 2013 (până la intervenție)	Decembrie 2014 (după intervenție)
ARN-HCV cantitativ	4,6 x 10 ⁵ UI/ml	1,6 x 10 ⁵ UI/ml
ALAT	158,1 U/l	160,6 U/l
ASAT	87,3 U/l	66,7 U/l
GGTP	119.6 U/l	96 U/l
PCR	16 mg/l	10 mg/l
FibroScan	F2-F3 (9,2 kPa)	F2-F3 (9,1 kPa)

Luând în considerare prezența unei boli autoimune în anamneză – colita ulcerativă, etiologia virală a hepatitei – HCV genotip 3a și determinarea

fibrozei hepatice F2-3, pacientul are indicații pentru terapie antivirală și contraindicație pentru terapiile cu interferon.

Dintre opțiunile de tratament valabile pentru HCV genotip 3, enumerate în ultimele recomandări EASL 2014 [2], pacientului i se recomandă terapia combinată interferon-free: ribavirină, doză zilnică 1200 mg, și sofosbuvir, doză zilnică 400 mg, cu durata de 24 săptămâni.

La etapa actuală nu sunt prezente acuze specifice gastrointestinale, scaunul este neformat, de 1-3 ori/zi, fără dureri, lipsit de incluțiuni patologice. Calitatea vieții s-a ameliorat semnificativ, astfel că a scăzut drastic numărul de zile de concediu de boală, s-a restabilit starea fizică și psihoemoțională, bolnavul s-a căsătorit și a reînceput activitatea profesională.

Concluzii

- Debutul lent cu manifestările intestinale minime, examinarea incompletă a pacientului (nu a fost efectuată colonoscopia) au cauzat o diagnosticare foarte tardivă (peste 5 ani după debutul bolii) și, respectiv, inițierea tardivă a tratamentului specific, ceea ce reprezintă factori de risc pentru evoluția progresivă a CU.

- Administrarea autovaccinului antistafilococic a provocat agravarea bruscă a CU. În caz de CU – boală cu mecanism patogenetic autoimun – administrarea autovaccinului, precum și a altor imunostimulatori, este contraindicată.

- Absența remisiei stabile la tratamentul cu mesalazină și dezvoltarea hormonorezistenței la fel constituie factori de risc ai evoluției progresive, cu risc înalt de complicații.

- Tratamentul îndelungat cu corticosteroizi a provocat progresarea hepatitei virale C într-o perioadă scurtă (FibroTest în 2012 – fibroză F0-F1, FibroScan în 2013 – fibroză F2-3).

- În caz de asociere a bolii autoimune severe cu HCVC, tratamentul antiviral cu interferon este contraindicat și pot fi recomandate scheme moderne de tratament combinat cu analogii nucleoidelor.

Bibliografie

1. Dumbrava V. *Bazele hepatologiei*. Vol. 1, Chișinău, 2010, p. 311.
2. Pawlowsky J. et al. *EASL recommendations on treatment of hepatitis C*, 2014. <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>.
3. Travis S. et al. *European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: current management*. In: *Journal of Crohns and Colitis*, 2008, nr. 2, p. 24-62.
4. Țurcan S. *Colita ulceroasă*. Chișinău, 2012, p. 192.