

## GHID DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT ÎN BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ CRONICĂ PEDIATRICĂ (BII)

**1. SCOP:** asigurarea unui diagnostic corect și precoce, unui tratament corect și a unei monitorizări optime a pacientului pediatric cu BII, în condițiile țării noastre

### 2. DEFINITII TERMENI UTILIZATI IN GHID

| Termen  | Definiție  |
|---|--|
| Boala inflamatorie intestinală cronică (BII)  | Grup heterogen de inflamații cronice ale tractului gastro-intestinal, nespecifice, cu manifestări digestive și/sau extradigestive, posibil invalidante, evoluând într-o succesiune de pusee și remisii. Clasic, BII cuprinde colita ulcerativă (CU), boala Crohn (BC) și boala inflamatorie de tip neclasificat (BIIN) |
| Colita ulcerativă (CU)                        | Inflamația afectează exclusiv mucoasa (± submucoasa superficială a) intestinului gros  |
| Boala Crohn (BC)                              | Inflamația poate interesa orice parte a tubului digestiv, de la cavitatea bucală la anus, cu caracter transmural   |
| Boală inflamatorie de tip neclasificat (BIIN) | Inflamație cu afectare exclusiv colonică, unde nu se poate diferenția între CU și BC (diagnosticată conform criteriilor revizuite Porto ale ESPGHAN)   |
| Remisie profundă (RP)                         | În BC, prezența vindecării mucoasei (VM) și a vindecării transmurale (VT)  |

### 3. ABREVIERI UTILIZATE

| Abreviere    | Explicatie  |
|--------------|---|
| AAT          | Anticorpi anti-agent biologic (anti-TNF $\alpha$ )                        |
| ADA          | Adalimumab  |
| AINS         | Antiinflamatoare nesteroidiene  |
| ANA          | Anticorpi anti-nucleari   |
| cANCA        | Anticorpi anti-citoplasma neutrofilului cu fluorescență citoplasmatică    |
| pANCA        | Anticorpi anti-citoplasma neutrofilului cu fluorescență perinucleară      |
| 5ASA         | Acid 5 amino-salicilic  |
| ASCA         | Anticorpi anti-Saccharomyces cerevisiae                                   |
| AZA          | Azatioprină   |
| BC           | Boala Crohn   |
| BII          | Boala inflamatorie intestinală cronică                                    |
| BIIN         | Boală inflamatorie intestinală cronică de tip neclasificat                |
| CCR          | Cancer colorectal   |
| CDED         | Dieta de excludere în boala Crohn   |
| CF           | Calprotectina fecală  |
| CMV          | Citomegalovirus   |
| CS           | Corticosteroidi   |
| CU           | Colită ulcerativă   |
| ECCO         | European Crohn's and Colitis Organization                                 |
| EDI          | Endoscopie digestivă inferioară   |
| EDS          | Endoscopie digestivă superioară   |
| ESPGHAN      | European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition |
| GDH          | Glutamat dehidrogenaza pentru Clostridium difficile                       |
| LHH          | Limfocitocitoză hemofagocitară  |
| HSTCL        | Limfom hepato-splenic cu celule T   |
| IFX          | Infliximab  |
| IMC          | Indice de masă corporală  |
| IMD          | Imunomodulatoare (imunosupresoare) clasice                                |
| MTX          | Metotrexat  |
| NE           | Nutriție enterală   |
| NEE          | NE exclusivă  |
| NEP          | NE parțială   |
| PUCAI        | Scor de activitate în colita ulcerativă pediatrică (Anexa 1)              |
| RMN          | Rezonanță magnetică nucleară  |
| RP           | Remisie profundă  |
| TDM          | Monitorizarea terapeutică a concentrației agentului biologic și a AAT     |
| TNF $\alpha$ | Factor de necroză tumorală  |
| TPMT         | Tiopurin-metiltransferază   |
| US           | Ultrasonografie (ecografie)   |
| VCE          | Videocapsulă endoscopică  |

|         |   |
|---------|---|
| VEO-IBD | Very early onset IBD (IBD, inflammatory bowel disease = BII)  |
| VM      | Vindecarea mucoasei   |
| VT      | Vindecare transmurală   |
| wPCDAI  | Scor de activitate clinico-biologică în boala Crohn (Anexa 2) |

## 4. INFORMATIA EPIDEMIOLOGICA

### 4.1. ETIOLOGIE

Cauza BII este idiopatică, dar în etiopatogenie se descriu numeroase interacțiuni complexe între factori de mediu (dietă, arie geografică, uz de antibiotice, infecții intestinale etc), microbiota intestinală, factori imunologici, genetici și epigenetici.

### 4.2. EPIDEMIOLOGIE

- vârstă: 10-25% dintre BII sunt diagnosticate la < 18 ani, dar vârsta medie de debut (clasic - 12 ani) este în scădere - tot mai mult cazuri cu debut < 10 ani (19% din cazurile pediatrice) sau < sub 6 ani (VEO-IBD, 4% din cazurile pediatrice)
- frecvență și factorii geografici - foarte diferită: crescută în țările industrializate din Europa de Vest, Scandinavia, America de Nord (~1 la 250 indivizi) și scăzută în zonele tropicale și subtropicale
- incidența și prevalența BII cu debut pediatric sunt în creștere dramatică în lume (în special a BC), mai ales în zonele unde înainte aceasta era foarte rară (printre care și România), posibil corelate cu “adoptarea” stilului de viață occidental; incidența maximă anuală la copil a BC și CU este  $12,3/10^5$  și  $15/10^5$  în Europa și  $13,9/10^5$  și  $10,6/10^5$  în America de Nord, respectiv
- mediu de proveniență: în zonele rurale, incidența BII este mai redusă decât în arealele urbanizate și este mai redusă în zone cu nivel socio-economic mai puțin dezvoltat
- sex: în BC sexul masculin este ușor mai frecvent afectat (1,5 – 1,6/1)
- rasă: BC este mai frecventă la rasa caucasiană și este rară (dar în creștere) la asiatici și hispanici; frecvența este de 3-4 ori mai crescută la populațiile de origine evreiască, mai ales Ashkenazi și cei din Europa Centrală
- antecedente heredo-colaterale de BII: 5-17% dintre cazuri (mai ales în BC)
- problemă socială importantă, prin efectele negative atât la nivel individual (afectarea calității vieții, creșterii, dezvoltării, pubertății, stării de nutriție, statusului psiho-social), cât și general (costuri crescute).

## 5. DESCRIEREA PROTOCOLULUI, A METODELOR, A TEHNICILOR SI PROCEDURILOR

### 5.1. Factorii de risc – clase de risc:

- antecedente heredo-colaterale de BII: cel mai important factor de risc identificat pentru apariția BII este prezența bolii la o rudă de gradul I
- anumite rase și etnii (anterior menționate)
- sex: masculin – BC mai frecventă

### 5.2. Criterii de internare

- suspiciune de BII, pentru diagnostic și inițierea terapiei optime pentru inducerea remisiei
- BII cunoscută în puseu, pentru stabilirea schemei terapeutice optime de inducere a remisiei
- BII cunoscută, cu complicații (datorate bolii și/sau terapiei), pentru abordarea și corectarea complicațiilor și stabilirea schemei terapeutice optime
- BII cunoscută, în remisie clinică, pentru verificarea instalării/menținerii vindecării mucoale; în BC, și a vindecării transmurale, în vederea asigurării managementului terapeutic optim al bolii

### 5.3. Anamneza

- data debutului
- posibili factori declanșatori
- diagnostice și tratamente anterioare
- simptome/semne:
  - intestinale (durere abdominală, diaree ± produse patologice, hematochezie, tenesme, proctalgi, urgență la defecare, grețuri, vărsături, constipație, afectare peri-anală – polipi inflamatori, fisură laterală, abces, fistulă, ulcer)
  - generale (anorexie, febră, stare generală alterată, astenie, slăbire în greutate / retard de creștere staturo-

ponderală, retard pubertar, paloare)

- extraintestinale (la 1/3 din cazuri; uneori pot fi revelatoare): artralgiile/artrite, cutaneo-mucoase (afte bucale, eritem nodos, pioderma gangrenosum, granulomatoză orofacială), oculare (uveită, episclerită), hepatobiliare (colangită sclerozantă, hepatită auto-imună), trombo-embolii etc

#### 5.4. Tabloul clinic – examenul obiectiv (**acesta trebuie să fie complet**)

- se vor determina: greutatea, înălțimea, IMC, cu încadrare pe centile și scor Z și menționarea eventualului deficit
- stadiul pubertar, cu menționarea eventualului retard
- tegumente, țesut celular subcutanat
- abdomen: sensibilitate, mase palpabile
- anus, tușeu rectal: leziuni depistate
- decelarea posibilelor manifestări extradigestive (cavitate bucală, articulații etc) (Tabelul 1, incluzând 5.3)

**Tabelul 1. Caracteristici clinice în colita ulcerativă și boala Crohn**

| Colita ulcerativă  | Boala Crohn  |
|--|--|
| Hematochezie   | Durere abdominală, mai frecvent în flanc și fosa iliacă dreaptă (depinde de sediul leziunii), uneori nocturnă; frecvent, este primul simptom |
| Dureri abdominale difuze sau în hemiabdomenul stâng sau hipogastru (precedând defecația/ameliorate după defecație) | ± Masă palpabilă abdominală  |
| Proctalgiile, tenesme, urgență la defecare   | Diaree apoasă, uneori sanguinolentă (în colită)  |
| Diaree sanguinolentă, frecvent nocturnă  | Manifestări peri-anale (fistulă, abces, polipi inflamatori, fisuri laterale, ulcere)   |
| Constipație (rar, în forme distale)  |  |
| Manifestări generale și extraintestinale – mai rare decât în BC  | Manifestări generale și extraintestinale – mai frecvente decât în CU   |

#### 5.5. Investigațiile paraclinice – se efectuează în paralel teste pentru diagnosticul pozitiv și diferențial

- examinări coprologice: examen microscopic – paraziți, leucocite, test de depistare a hemoragiilor oculte (acesta în absența hematocheziei); antigene virale; coproculturi; test pentru *Campylobacter jejuni/coli*; GDH și toxine A și B de *Clostridioides difficile* – cel puțin 3 examinări (4-5 în colita ulcerativă severă) sau 1 examinare prin tehnica polimerazei în lanț; se poate utiliza (ideal) testul panel gastrointestinal prin tehnica polimerazei în lanț multiplex (bacterii, paraziți, virusuri); calprotectina – CF (în absența hematocheziei - permite diferențierea de o patologie funcțională [ex: intestin iritabil] și este utilă când există simptome nespecifice [durere abdominală, diaree nesanguinolentă] sau doar markeri inflamatori reacționați sau manifestări extradigestive izolate; foarte utilă pentru monitorizarea evoluției);
  - examinări sanguine: markeri inflamatori (VSH, Proteina C reactivă etc) – inconstant reacționați (mai frecvent în BC); hemoleucogramă completă (posibilă anemie, leucocitoză, trombocitoză), sideremie, feritinemie (posibil scăzute); albuminemie (posibilă hipoalbuminemie); transaminaze,  $\gamma$ GT, fosfataza alcalină; amilază (sau, de preferat, lipază); creatinină etc; parametrii de hemostază; anticorpi - pANCA (pozitivi în 40-60% din CU, specificitate mai crescută), ASCA Ig A și Ig G (pozitivi în 40-60% din BC, specificitate mai crescută), cANCA – pozitivi în unele forme de BII, ANA; alte teste (în funcție de caz): anticorpi virali (virus Epstein-Barr, citomegalovirus), teste de carență (25-OH vitamina D, alte teste în funcție de particularitățile pacientului), determinări în vederea unui posibil deficit imun primar, teste pentru manifestări extradigestive (trombofilii, artrite, hepatopatii, nefropatii etc), teste pentru excluderea altor boli: Quantiferon-TB Gold (pentru excluderea unei infecții TB); deficit în lactază, boală celiacă, hipertiroidism, boli autoimune și vasculare, alergii etc; teste pentru complicații spontane și iatrogene
  - endoscopie: digestivă clasică inferioară și superioară; videocapsulă endoscopică (VCE) – dacă este disponibilă (pentru intestinul subțire, după prealabilă excludere a unei stenoze intestinale) recomandată la cei la care endoscopia clasică și alte metode imagistice nu au condus la diagnostic sau acolo unde Entero-RMN nu este posibilă/disponibilă; la nevoie, enteroscopie (dacă este disponibilă) (Figura 1)
    - *Endoscopia digestivă inferioară* (EDI) cu biopsii multiple (și în mucoasă normală): examen de elecție în BII; contraindicată în suspiciune de colită fulminantă/perforație;
    - *Endoscopia digestivă superioară* (EDS) cu biopsii multiple (și în mucoasă normală) este necesară la toate cazurile și în absența simptomelor → posibilitatea depistării BC
- Tipul și aspectul leziunilor sunt detaliate în Tabelul 2.

▪ explorări imagistice recomandate la toți copiii cu posibilă BII, dar necesare în: suspiciunea de BC, la pacienții unde EDI nu a vizualizat ileonul terminal, în CU atipică și în BIIN (Figura 1). Tranzitul digestiv baritat nu se mai utilizează. Tomografia nu este indicată la copil, datorită iradierii crescute.

- *Rezonanța magnetică nucleară*, de preferat cu substanță de contrast (Entero-RMN), este considerată metoda imagistică ideală. Printre inconveniente, sunt costul crescut, experiența și accesul limitate, durata mai crescută a examinării, precum și necesitatea anesteziei la cei mici.
- *Ecografia abdominală (US) ± substanță de contrast (pentru intestinul subțire și gros); hidrosonografie.* US pentru intestin este un test de acuratețe, simplu, ieftin și non-invaziv în practica clinică.

Aspectele imagistice sugestive BC sunt: modificări parietale (îngroșarea peretelui, ștergerea stratificării, creșterea ecogenității parietale - mai ales a submucoasei, dilatarea vasa recta - semnul piaptănelui); modificări extramurale (adenopatii, îngroșarea grăsimii mezenterice, fistule, abcese); stenoze

▪ examen histopatologic (din biopsii endoscopice sau rezecții chirurgicale): evidențiază aspectul și tipurile de leziuni menționate în Tabelul 2. Este util și în cazul unei infecții cu citomegalovirus (CMV), mai ales în pusee refractare la terapia obișnuită.

**Tabelul 2. Caracteristici endoscopice și microscopice în colita ulcerativă și boala Crohn**

| Tip de BII /Aspect | Endoscopie   | Microscopie  |
|--------------------|--|--|
| CU                 | Inflamație continuă și difuză colonică, începând din rect (în formele tipice), limitată la mucoasa (± submucoasa superficială)<br>Leziuni: dispariția desenului vascular, eritem, friabilitate, granularitate, eroziuni și ulcerații (în mucoasă lezată), hemoragii, exsudat albicios, pseudo-polipi               | Inflamație difuză cronică activă / inactivă:<br>-leziuni active, nespecifice: criptită, abces criptic, hipocrinie, ulcerații<br>-leziuni cronice: distorsiunea arhitecturii criptice, aspect pseudovilozitar, plasmocite bazale, metaplazie distală cu celule Paneth |
| BC                 | Inflamație transmurală și discontinuă posibilă pe orice segment al tubului digestiv, de la cavitatea bucală la anus<br>Leziuni heterogene: ulcerații (în mucoasă indemnă), superficiale (aftoide, în hartă geografică, longitudinale) și/sau profunde, fisurate (diverse forme); piatră de pavaj; stenoze; fistule | Leziuni nespecifice, focale: infiltrat inflamator mixt transmucos, rare abcese criptice și criptite, ulcerații fisurate, absența hipocriniei<br>Leziune caracteristică (nu patognomonică): granulomul epitelioid giganto-celular fără necroză (în 30-50% din cazuri) |

## 5.6. Diagnostic pozitiv (inclusiv clasificarea diferitelor forme: extindere, severitate etc)

### A. Diagnosticul pozitiv al tipului de BII (Tabelul 3):

- neexistând un criteriu universal valabil și specific pentru niciuna din BII, diagnosticul pozitiv este stabilit printr-un ansamblu de argumente clinice și paraclinice (biologice, coprologice, endoscopice, histologice și imagistice), în paralel fiind însă necesar și diagnosticul diferențial (criteriile Porto revizuite ESPGHAN)
- în 10-15% din cazurile cu afectare exclusiv colonică nu se poate diferenția între BC și CU, entitate denumită boală inflamatorie de tip neclasificat (BIIN)

În BC, diagnosticul trebuie să cuprindă și următoarele aspecte, conform clasificării Paris:

- Vârsta la diagnostic: A1a < 10 ani, A1b ∈ [10 ani, 17 ani), A2 ≥ 17 ani.
- Prezența sau nu a retardului de creștere: G0 – absent; G1 – prezent.

### B. Diagnosticul de extindere (clasificarea Paris pediatrică)

- CU: E1 (rectită) – 0-28%, E2 (colită stângă, distal de flexura splenică) – 10-57%, E3 (colita extinsă - distal flexurii hepatice) și E4 – (pancolită - proximal flexurii hepatice) (total E3+E4: 32-94%)
- L1 (ileită ± boală cecală limitată), 6-33%; L2 (colită), 7-38%; L3 (ileocolită), 29-86%; leziuni asociate: digestive superioare (L4), 14-51%: L4a – proximal ligamentului Treitz, L4b – între ligamentul Treitz și 1/3 distală a ileonului terminal. Ileocolita este cea mai frecventă formă, spre deosebire de adult. Forma L4b este destul de rebelă la tratament și poate evolua cu malabsorbție severă și retard de creștere.

### C. Diagnosticul comportamentului în BC (clasificarea Paris pediatrică):

- Inflamator (B1); stenoizant (B2); fistulizant (B3); stenoizant și fistulizant (B2 + B3)
- Leziuni asociate: perianale (p) - 10-25% (fistule, abcese); skin tags și fisurile anale nu sunt incluse în “p”.

### D. Diagnosticul de severitate

- CU: scorul PUCAI (anexa 1) - clinic (specific copilului); excelent și pentru urmărirea menținerii remisiei (PUCAI < 10): doar 20% dintre cazuri au PUCAI normal și FC crescută (aceștia necesită EDI); clasificarea

Paris: prezența colitei acute severe (oricând în timpul evoluției) – scor PUCAI :  $\geq 65 = S1$ ;  $S0$  – absența colitei acute severe în timpul evoluției

- BC: Indicele de activitate a bolii Crohn pediatrică – clinico-biologic (wPCDAI) (anexa 2); actual, se consideră mai importantă aprecierea activității bolii prin indici obiectivi – markeri inflamatori (sanguini și fecali), endoscopie, imagistică

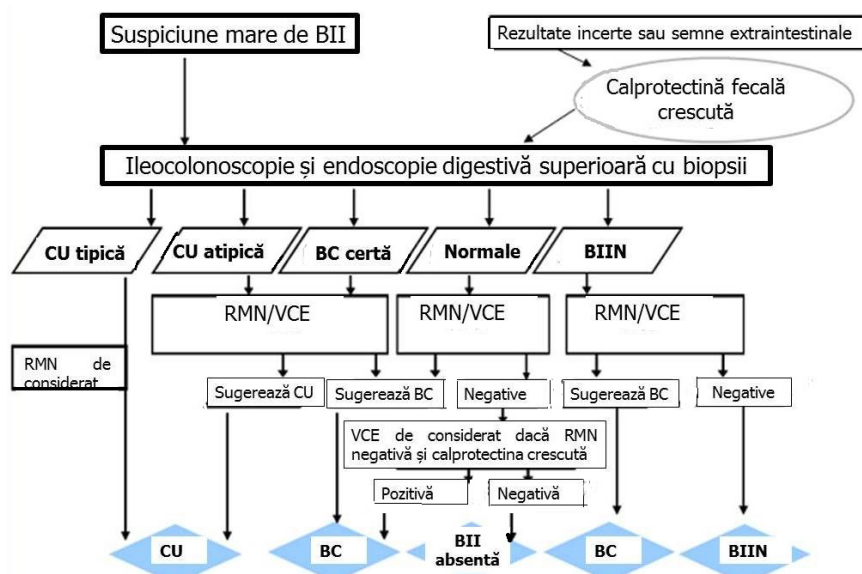


Fig. 1. Evaluarea unui copil cu simptome intestinale sau extra-intestinale sugestive pentru BII (Schema originală este în referința bibliografică [1])

Tabelul 3. Diagnosticul pozitiv în colita ulcerativă și boala Crohn

| Colita ulcerativă   | Boala Crohn  |
|---|--|
| <p><b>Sugerat de:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antecedente heredo-colaterale (neobligatorii)</li> <li>- simptome/semne sugestive (Tabel 1)</li> <li>- sindrom inflamator biologic (inconstant)</li> <li>- pANCA pozitivi (neobligatorii)</li> <li>- aspect endoscopic-histologic tipic (Tabel 2)</li> <li>- posibil fenotip endoscopic-histologic atipic: absența afectării endoscopice rectale/recto-sigmoidiene (cu inflamație microscopică prezentă); absența semnelor de inflamație microscopică cronică; colită distală cu afectare parțială cecală; afectare digestivă superioară (eroziuni sau mici ulcerări în stomac, fără ulcere lineare sau serpiginoase); colita acută severă, cu afectare transmurală sau ulcere profunde</li> </ul> <p><b>Confirmat</b> după excluderea altor cauze: infecții, alergii, vascularite, deficiente imune etc</p> | <p><b>Sugerat de:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antecedente heredo-colaterale (neobligatorii)</li> <li>- simptome/semne sugestive (Tabel 1)</li> <li>- sindrom inflamator (frecvent prezent), calprotectina fecală crescută (în absența hematocheziei)</li> <li>- ASCA pozitivi (neobligatorii)</li> <li>- aspect endoscopic-histologic compatibil (Tabel 2)</li> <li>- afectare jejunale-ileală (în unele forme)</li> </ul> <p><b>Confirmat</b> după excluderea altor cauze: infecții (atenție la tuberculoză), boală Behçet, sarcoidoză, deficiente imune primare (boala granulomatoasă cronică și altele), colagenoze, vascularite etc</p> |

5.7. Diagnostic diferențial: date fiind manifestările clinice proteiforme și absența unui marker specific, acesta necesită o mare acuratețe. Un raționament pornind de la simptome este prezentat mai jos:

- Dacă este prezentă hematochezie cu scaun normal sau de constipație: patologie anală (fisură anală, hemoroizi), polip, limfom sau altă tumoră, colită distală, malformație vasculară, diverticul Meckel, invaginație intestinală, anomalii ale hemostazei
- Dacă sunt prezente hematochezia și diareea ± durere abdominală: colite de orice etiologie - infecțioasă (bacterii enteropatogene, inclusiv Mycobacterium tuberculosis și Clostridioides difficile; paraziți - Anisakis, Entamoeba; virusuri – CMV, HIV, SARS-CoV-2, Adenovirus; fungi), alergică, postantibioterapie (Klebsiella oxytoca, Clostridioides difficile), vascularită (Schönlein-Henoch, Wegener etc.), deficiente imune primare (boală granulomatoasă cronică și alte boli monogenice) sau dobândite (HIV), colite evoluând cu granuloame (sarcoidoză, malakoplakie, histiocitoză cu celule Langerhans), colită neutropenică (după chimioterapie), colite

microscopice, asociate AINS sau laxativelor, post-radioterapie, boli auto-imune (lupus eritematos sistemic) etc.; sindroame polipozice; alte tumori (limfoame).

În 20-30% din cazuri, BII la debut asociază o infecție digestivă, astfel încât dacă simptomatologia nu dispare sau re apare în ciuda eradicării agentului infecțios, trebuie avută în vedere și BII. În special în țara noastră, este foarte important de diferențiat BII de tuberculoza intestinală, dificil atât din punct de vedere clinic, cât și paraclinic.

▪ Dacă sunt prezente durerea abdominală și/sau diareea: gastroenterite de diverse etiologii; apendicită; sindromul inflamator multisistemic asociat infecției cu SARS-CoV-2; entități din sindromul dureros abdominal (în funcție de sediu) – gastrită, duodenită, patologie reno-urinară, ginecologică, durere abdominală funcțională etc.; entități evoluând cu diaree cronică (boală celiacă, deficit de lactază, hipertiroidism, alergii la proteinele alimentare etc). BII se poate asocia cu boala celiacă.

▪ Dacă sunt prezente semne generale și/sau extraintestinale izolate: patologie articulară (reumatism articular acut, artrită juvenilă idiopatică, lupus eritematos sistemic, artrită alergică, artrită reactivă etc); anorexie mentală; deficite de creștere (cromozomopatii, insuficiențe endocrine); granulomatoză oro-facială, boală Behçet, boli maligne (leucemii, limfoame).

### 5.8. Evoluție, complicații

▪ Evoluția BII este imprevizibilă (succesiune de pusee/remisiuni), majoritatea fără factor declanșator decelabil; factori precipitanți ai recăderilor: stress/depresie, infecții digestive sau respiratorii; AINS; anti-concepționale; introducerea fumăturii în BC; non-aderența terapeutică

▪ Factori de prognostic sever în BC (necesitând optimizarea terapiei cu imunomodulatoare, agenți anti-TNF $\alpha$  sau rezecție chirurgicală precoce): boală extinsă (pan-enterică), comportament B2 și/sau B3 la debut, boală perianală severă, ulceratii adânci la colonoscopie, boală persistentă în ciuda terapiei de inducție adecvate (incluzând nevoia de cortizon la diagnostic), retard de creștere marcat ( $> -2,5$  scor Z pentru înălțime), osteoporoză severă

▪ Complicații: colită fulminantă (cu risc de perforație) și hemoragie digestivă inferioară severă - mai ales în CU, stenoze, fistule, abcese (mai ales în BC), denutriție complexă și severă (mai ales în BC), disfuncții psihosociale (în ambele entități), reacții adverse terapeutice (în ambele entități), risc crescut de malignități (în ambele entități), risc crescut de mortalitate (în ambele entități)

▪ Dacă evoluția este severă și sunt întrunite criteriile de urgență, se vor aplica protocoalele de urgență (ex: hemoragie digestivă masivă, sepsis, insuficiență multiplă de organ etc)

## 6. TRATAMENT

BII progresează foarte rapid la copil. Este crucial de înțeles că există o “fereastră de oportunitate terapeutică”, în care tratamentul administrat rapid și corect poate acționa pentru prevenirea leziunilor intestinale severe sau ireversibile. Obiectivele, principiile și mijloace sunt aproximativ asemănătoare în toate tipurile de BII, cu unele excepții menționate în ceea ce urmează.

### a. Obiective:

- conceptul actual de „a trata pentru a atinge scopul”: inducerea și menținerea remisiei profunde - RP (ideal, cu vindecarea mucoasei - VM și, în BC și dispariția inflamației transmurală – vindecare transmurală - VT)
- prevenirea complicațiilor bolii și a reacțiilor terapeutice adverse
- corectarea deficitelor nutriționale, cu restaurarea creșterii și maturării
- îmbunătățirea calității vieții
- maximizarea aderenței la terapie
- asigurarea unui proces structurat de tranziție la medicina de adulți

### b. Principii:

- nu există tratament etiologic, doar patogenetic
- tratamentul trebuie personalizat
- existența unei echipe cu experiență în BII (abordare multidisciplinară a terapiei - pediatru gastroenterolog, medic de familie, nutriționist, medic imagistician, chirurg pediatru, psiholog/psihiatru, asistentă cu experiență

în BII, grupuri de suport etc)

- două modalități de abordare a terapiei: „step-up” (clasică), în care medicația cu toxicitate mai redusă (5ASA, nutriție, eventual antibiotice) este utilizată ca terapie de primă linie, ulterior corticosteroizi (CS) și în caz de eșec sau cortico-dependență fiind utilizate mijloace mai agresive cu toxicități mai crescute (IMD, agenți biologici, chirurgie). În terapia „top-down”, utilizată actual în multe centre de BII pediatrică din lume, agenții biologici (asociați sau nu cu IMD) sunt administrați de la debut în forme severe iar rezultatele sunt mai bune decât în abordarea clasică. Susținătorii terapiei „top-down” arată că astfel se poate modifica precoce evoluția naturală a bolii, scopul fiind inducerea rapidă a VM/RP și menținerea acesteia, pentru a preveni leziunile structurale ireversibile și utilizarea de CS. Deocamdată, în România este utilizată de rutină terapia „step-up”, care este descrisă în continuare.

c. Mijloace (Tabelul 4): nu există mijloc terapeutic cu eficacitate de 100% și deocamdată BII nu este curabilă, poate doar fi menținută în remisie; însă, pentru menținerea remisiei, majoritatea mijloacelor asigură eficacitate doar la maximum 50% dintre pacienți. Beneficiile și riscurile fiecărei terapii trebuie discutate în detaliu cu familia și pacienții. În CU – terapia se efectuează în acord cu scorul PUCAI (eventual CF și EDI) și localizarea bolii; în BC – terapia se efectuează în acord cu severitatea bolii (wPCDAI, markeri inflamatori serici și fecali, leziuni endoscopice / imagistice, prezența factorilor de pronostic sever) și sediul bolii.

**Tabelul 4. Mijloace terapeutice în colita ulcerativă și boala Crohn (sinteză)**

| Agent                             | Inducția remisiei |                  | Menținerea remisiei   |     |
|-----------------------------------|-------------------|------------------|-----------------------|-----|
|                                   | BC                | CU               | BC                    | CU  |
| Nutriție enterală exclusivă       | +++               | -                | -                     | -   |
| Dieta de excludere în boala Crohn | ++                |                  | +                     |     |
| Nutriție enterală parțială        | -                 | -                | +                     | -   |
| 5-amino-salicilați (5ASA)         | ± (-)             | +++              | ± (-)                 | +++ |
| Budesonide                        | + (forme L1)      | -                | -                     | -   |
| Prednison/prednisolon             | +++               | +++              | -                     | -   |
| Antibiotice (unele)               | ± (+)             | ± (forme severe) | ± (și post-operator)  | -   |
| Probiotice (unele)                | -                 | ±                | -                     | +   |
| Azatioprină                       | -                 | -                | ++ (și post-operator) | ++  |
| Metotrexat                        | ±                 | -                | ++                    | -   |
| Infliximab, Adalimumab            | +++               | +++              | ++ (și post-operator) | ++  |
| Chirurgie                         | ++ (selectiv)     | +++              | -                     | ++  |

BC: boală Crohn, CU: colită ulcerativă; L1 – afectare ileală terminală ± cecală în BC; +: posibil util; ++: moderat util; +++: foarte util; ±: eficacitate incertă; -: ne-eficace

## 6.1. Igieno-dietetic

A. Regimul de viață trebuie să fie echilibrat. Repausul fizic și psihic sunt indicate în puseu. Trebuie evitate AINS și anticoncepționalele orale. Fumatul este ferm contraindicat în BC.

B. Alimentația depinde de starea bolnavului, tipul și severitatea bolii: nutriție parenterală totală (în puseu sever, colită fulminantă, preoperator sau după rezecții multiple), respectiv regim cu evitarea oricărei iritații fizice, chimice, mecanice: în puseu mediu și ușor.

C. Suplimente medicamentoase în caz de carențe: preparatele cu fier sunt indicate la copiii cu anemie feriprivă. Preparatele orale sunt eficiente la cei cu Hb >10 g/dL și markeri inflamatori negativi iar cele intravenoase la cei cu BII clinic activă. Nivelul sideremiei trebuie monitorizat, întrucât reparația hiposideremiei poate indica activitate a BII. Suplimentarea cu vitamina D este necesară la cei cu nivel seric insuficient. Nivelul vitaminei B12 se determină cel puțin 1 dată/an la copiii cu BC ileală activă, la cei cu rezecție ileală > 20 cm și la cei cu CU, după colectomie și anastomoza ileo-anală.

D. Nutriția ca mijloc terapeutic activ este indicată mai ales în BC, deocamdată existând doar date științifice limitate, privind o dietă specifică în CU.

D1. Nutriția enterală (NE) poate fi utilizată în BC sub formă exclusivă (NEE), reprezentând terapia de elecție și de primă intenție în inducerea remisiei la copil în BC luminală; ulterior, poate fi asociată alimentației obișnuite (nutriție enterală parțială – NEP), mai ales la cei cu malnutriție complexă și pentru scăderea riscului de recădere. NEE este eficientă și în tratamentul complicațiilor (stricturi inflamatorii, abcese intraabdominale, fistule entero-

cutanate) și, utilizată pre-operator pentru cel puțin 4 săptămâni, poate reduce necesitatea intervenției chirurgicale.

- NEE înseamnă administrarea ca unică sursă alimentară de formule lichide conținând principii alimentare necesari creșterii și dezvoltării, asigurând și un aport energetic crescut. Formulele polimerice (de exemplu, Modulen<sup>®</sup>, utilizat în majoritatea țărilor europene) sunt recomandate de primă intenție, fiind la fel de eficiente ca și cele elementale, în plus având gust mai bun și cost mai redus; cele elementale sunt utilizate doar în cazuri speciale (de exemplu, alergie la proteinele laptelui de vacă).

- NEE poate fi utilizată atât la debut, cât și pentru pusele ulterioare (eficacitatea scade cu numărul puseelor).
- NEE este la fel de eficientă, indiferent de locația enterală sau colonică a BC. Pentru BC izolată la nivel oral sau perianal, nu există suficientă evidență științifică asupra eficacității, dar există ameliorări în aceste sedii la pacienți cu BC intestinală asociată sau la cazuri cu fistule perianale izolate.
- Formula poate fi administrată pe cale orală, pe tub nazo-gastric sau pe gastrostomă, calea orală fiind de preferat, având complianță mai bună și aceeași eficiență cu administrarea prin tub. Administrarea pe tub nazo-gastric este utilă în caz de non-aderență la calea orală sau când necesarul caloric nu este asigurat.
- Necesarul caloric estimat poate fi calculat exact prin ecuația Schofield. La acest necesar, se pot adăuga alți factori, legați de activitate, febră etc.; în general, este vorba despre aproximativ 120% față de necesarul zilnic. Cantitățile sunt introduse treptat, în 3-6 zile, până la atingerea necesarului dorit.
- Durata recomandată a NEE este de 8 - maximum 12 săptămâni.
- Reintroducerea alimentelor se efectuează gradual, o dată cu scăderea cantității de formulă, tot la 2-3 zile, pentru 2-3 săptămâni.
- Simptomele dispar în maximum 1-2 săptămâni, timp în care și markerii inflamatori se ameliorează. De asemenea, se observă o ameliorare semnificativă a complicațiilor (incluzând fistule, abcese, stenoze), determinate la US. Dacă nu există ameliorare clinică după 2 săptămâni, se recurge la alt mijloc terapeutic.
- Avantajele NEE includ ameliorarea parametrilor antropometrici (inclusiv a vitezei de creștere), a statusului nutrițional și a metabolismului osos și muscular, precum și a calității vieții. Dezavantajele sunt minore, legate mai ales de complianța dificilă, stress-ul familial și costurile ridicate. Non-aderența este însă frecventă și limitează succesul acestei terapii în practică.
- Reacțiile adverse sunt rare și minore. Procentul maxim raportat a fost de 23,5%, incluzând greață, durere abdominală, diaree, flatulență, constipație. Sindromul de realimentare apare foarte rar, la copiii cu malnutriție severă, în momentul inițierii NEE, fiind caracterizat prin tulburări hidro-electrolitice severe (hipofosfatemie, hipopotasemie etc.).

- NEP nu poate fi utilizată singură pentru obținerea remisiei în BC, doar asociată altor terapii. NEP poate fi inițiată după cele 8-12 săptămâni anterioare de NEE, crescând procentul de menținere a remisiei și ameliorând statusul nutrițional și creșterea, dacă este asociată altei terapii.

D2. Peste 16 diete sunt utilizate curent de pacienți, unele și publicate în studii observaționale, dar încă nerecomandate. Unica dietă care poate fi utilizată, în BC, pe bază de evidență științifică: CDED (Dieta de excludere în boala Crohn – în special a glutenului, lactatelor, a produselor conservate etc.) în asociere cu NEP (50% dintre calorii) pentru inducerea remisiei, 6 săptămâni și NEP (25%) în continuare – săptămânile 6-12, apoi pentru menținerea remisiei – NEP (25%) indefinit, în asociere sau nu cu medicație. Este prescrisă de medici/nutriționiști care au absolvit modulele de pregătire ([www.modulifexpert.com](http://www.modulifexpert.com)). În CU, s-a descris recent o dietă cu eficiență științific demonstrată – UCED - dieta de excludere în colita ulcerativă (dar, alături de alte terapii). Se bazează pe excluderea aditivilor, cu reducerea proteinelor, a lipidelor și creșterea aportului în fibre.

E. Consiliere psihologică – în caz de simptome depresive și anxioase.

**6.2. Etiologic – nu există**

**6.3. Patogenetic**

A. Nutriția enterală și Dieta CDED în BC (detaliată anterior); dieta UCED în CU

B. Derivații de acid 5-aminosalicilic (5ASA) cuprind Sulfasalazina și Mesalazina (Salofalk, Pentasa).

- Sulfasalazina este mai puțin utilizată la copil, datorită reacțiilor adverse, dar poate fi utilă în formele de BC



colonică, cu afectare articulară (doză 40-60 mg/kg/zi, maximum 4 g/zi).

- 5ASA se utilizează sub formă de comprimate gastrorezistente, granule, clisme, supozitoare.
- Indicații: inducerea și menținerea remisiei în forme ușoare/moderate de CU (medicația de primă intenție), nu și în BC (extrem de rar în forme ușoare colonice) și au efect redus în prevenția recăderii post-operatorii în BC. În formele E3 și E4 se utilizează comprimate sau granule iar în formele localizate clisme (E2), respectiv supozitoare (E1). În toate formele, asocierea terapiei orale cu cea rectală este cea mai eficace.
- Posologie: 60-80 mg/kg/zi oral (maximum 4,8 g) în 1-2 doze și 25 mg/kg/zi rectal (maximum 1 g/zi) într-o priză.
- În CU, remisia clinică apare la 35-55% dintre copii iar VM la 37% cu 5ASA orale și la 50% cu preparatele rectale. Dacă nu sunt eficace în 2 săptămâni, se trece la treapta următoare de tratament.
- Reacții adverse: rare 2-10% intoleranță acută (cu exacerbarea simptomatologiei CU); nefrită tubulo-interstițială (controversată, favorizată de tipuri particulare de HLA); pneumonie; afectare pancreatică sau cardiacă etc.
- Monitorizare: hemoleucogramă, teste hepatice, creatinină, teste urinare, tot la 3-6 luni. 5ASA diminuează riscul de CCR.

C. Corticosteroizii (CS) pot fi administrați sub formă de comprimate orale, preparate pentru uz intravenos și clisme. Administrarea acestora necesită, ca de obicei, regim fără sare, hipoglicemic, hipolipidic și hiperprotidic.

- Prednison sau prednisolon (în CU, în caz de eșec la 5ASA sau în forme moderate iar în BC, pentru inducerea remisiei la cei cu eșec la NEE/CDED sau unde NEE/CDED nu este tolerată/posibilă sau în forme moderate/severe). Doza este de 1-2 mg/kg/zi (în 1-2 prize, dimineața și la prânz) (40-60 mg/zi), timp de 2-3 săptămâni (sau până la apariția remisiei), apoi cu scăderea progresivă a dozei cu 5 mg la 7 (10) zile (total 12 săptămâni). Răspunsul se apreciază pe parcursul a 2 săptămâni. În CU, remisia clinică pe termen scurt apare la 50-90% dintre pacienți, dar VM doar la 40%. În BC, remisia clinică apare la 63% vs 80% cu NEE (și este mai lentă) iar scorul Z pentru înălțime este mai redus decât cu NEE. VM apare la 33%.
- Metilprednisolon 1-1,5 mg/kg/zi iv (în 1-2 prize) – maximum 60 mg/zi, maximum 5-10 zile - atât timp se așteaptă răspunsul (inducerea remisiei în CU și BC - forme severe sau cu eșec la steroizi orali).
- Budesonide se poate utiliza în BC ușoară/moderată ileo-colonică proximală, comprimate orale, 3-12 mg/zi, dimineața, pentru 3-6 luni, apoi cu scăderea progresivă a dozei. Remisia clinică apare la 42-55% în general; doza de 12 mg asigură remisie clinică la 66% vs 9 mg (42%). Efectele adverse sistemice sunt minime față de CS clasici. Sub formă de clisme, este recomandat în CU, forma E2 sau mai extinsă, asociate terapiei orale.
- CS nu sunt eficace pentru menținerea remisiei. Terapia prelungită / repetată cu CS nu este recomandată și trebuie evitată. Steroid-dependența (definită fie dacă CS nu pot fi opriti în maximum 3 luni, fără reapariția bolii active, fie dacă reapar simptome necesitând CS în maximum 3 luni de la oprirea terapiei) apare la până la 45-50% dintre pacienții cu BII.
- CS au contraindicațiile clasice; în plus, nu se pot administra la cei cu fistule și abcese în BC, osteopenie severă, malnutriție, pre- și post-operator imediat. Determină reacții adverse multiple (sindrom Cushing, cu afectarea creșterii, imaginii corporale, favorizarea infecțiilor; insuficiență corticosuprarenaliană etc).
- Monitorizare: supravegherea tensiunii arteriale, a curbei de creștere și determinarea creatininei, glicemiei, potasemiei.

D. Imunosupresoare (imunomodulatoare) clasice (IMD)

D1. Tiopurinele sunt reprezentate de Azatioprină (AZA), cea mai utilizată în România (și în Europa) și 6-mercaptopurina (6MP). Nu sunt eficace în inducerea remisiei, doar pentru menținere.

- Indicații: CU cu intoleranță la 5ASA, BC moderată/severă și/sau extensivă de la debut (sau cu factori de prognostic sever), post-operator, în forme fistulizante, în BII cortico-dependentă și în BII cu minimum 2 recăderi/an. De asemenea, unii autori recomandă asocierea cu agenți biologici, cel puțin în primele 6-12 luni (6 luni mai ales la subiecți de sex masculin), pentru creșterea eficacității răspunsului și diminuarea imunogenicității agentului biologic.
- Posologie: comprimate orale, în doză de 2-2,5 mg/kg/zi (AZA) și 1-1,5 mg/kg/zi (6MP). Necesită aproximativ 3-4 luni până la o acțiune eficace.
- Remisia clinică apare la 60% dintre pacienții cu CU și BC iar după 1 an, respectiv 2 ani de tratament, remisia

clinică fără CS este detectată la 49%, respectiv 72% dintre cazurile cu CU. În BC, după 2 ani, remisia clinică fără CS este menținută la 31% dintre pacienți iar VM apare la 58-70% dintre cei cu BC.

- Reacții adverse: pancreatită (în special în primele 3 luni) și simptome pseudo-gripale (acestea mai ales la debutul terapiei), hepatopatie, mielosupresie, infecții etc. Riscul de limfom non-Hodgkin este de 4 ori mai crescut decât în populația generală; riscul este crescut pentru limfom și limfohistiocitoză hemofagocitară (LHH) mai ales dacă terapia este instituită la pacienți de sex masculin, tineri și negativi pentru EBV. Riscul de dezvoltare a malignităților și a LHH este crescut în cadrul terapiei combinate cu tiopurine, semnificativ mai crescut față de cei cu monoterapie biologică sau fără terapie biologică. La pacienții sub 30 ani, riscul absolut este estimat la 1 la 4000-5000. Deși foarte rar, există risc de HSTCL cu evoluție fatală. Până în prezent, au fost comunicate peste 40 cazuri, mai ales adolescenți și adulți tineri (50% fiind sub vârsta de 20 ani), majoritatea de sex masculin. Jumătate dintre pacienți au avut tratament de lungă durată cu tiopurine exclusiv, restul au avut în asociere un agent anti-TNF $\alpha$ . Riscul estimat la pacienții de sex masculin < 35 ani este de 1/7404 cu tiopurine exclusiv și 1/3534 cu terapie combinată (tiopurine și agenți anti-TNF $\alpha$ ). De asemenea, riscul este de 4-5 ori mai crescut pentru cancerul cutanat de tip non-melanom, decât în populația generală.
- Monitorizare: 1 dată/săptămână în primele 4 săptămâni, apoi 1 dată/lună, în următoarele 2 luni, apoi tot la 3 luni și cuprinde hemoleucogramă, teste hepatice, amilazemie, serologie pentru EBV. Necesită evitarea expunerii la radiații ultraviolete și consult dermatologic anual. Se recomandă tot mai mult ca tiopurinele să nu fie administrate la copiii negativi pentru infecția cu VEB, mai ales dacă sunt de sex masculin, datorită riscului de mononucleoză infecțioasă fatală sau LHH severă sau risc de transformare limfomatoasă. Terapia cu tiopurine reduce riscul de CCR.
- Ideal, sunt necesare genotiparea și dozarea activității tiopurin-metiltransferazei înainte de debutul tratamentului (dar, care nu au eficacitate certă) și monitorizarea metaboliților 6-MMP și 6-TGN, pe parcursul terapiei (mai ales la cei cu răspuns insuficient, cu reacții adverse – leucopenie sau hepatocitoliză, precum și cu aderență terapeutică îndoielnică), aceasta din urmă deocamdată indisponibilă la noi.

D2. Metotrexatul (MTX) este recomandat pentru menținerea remisiei fără CS în BC moderată/severă și/sau extensivă de la debut (sau cu factori de pronostic sever); poate fi utilizat ca terapie primară de menținere sau în caz de eșec/intoleranță la tiopurine. De asemenea, este utilizat, ca și tiopurinele, în asociere cu agenții anti-TNF $\alpha$ . Nu este eficace în CU.

- Posologie: 15 mg/m<sup>2</sup>/doză unică săptămânală (maximum 25 mg) subcutanat sau intramuscular. Administrarea de Ondansetron înainte de MTX diminuează riscul de greață și vărsături. Necesită asocierea de 5 mg acid folic/săptămână în ziua următoare administrării MTX. Pentru ca MTX să fie eficace, sunt necesare aproximativ 3 săptămâni. După câteva luni de evoluție favorabilă, doza poate fi redusă cu 40% (10 mg/m<sup>2</sup>, maximum 15 mg).
- Reacții adverse: hepatopatie, grețuri, vărsături, cefalee, mielosupresie etc. Este contraindicat în sarcină, dar și la subiecții de sex masculin activi sexual, datorită posibilității afectării integrității ADN în spermă.
- Monitorizare: determinarea testelor hepatice și a hemoleucogramei tot la 3 săptămâni, în primele luni, apoi tot la 3 luni.

*Eșecul IMD descrise trebuie considerat în caz de: recăderi frecvente, imposibilitatea opririi CS sau la copilul asimptomatic, dar cu evidență clară de inflamație a mucoasei (markeri sanguini inflamatori reacționați sau markeri fecali pozitivi sau inflamație vizibilă endoscopic sau imagistic).*

E. Agenți biologici (obținuți prin inginerie genetică): la copil (> 6 ani), sunt aprobați doar doi agenți anti-TNF $\alpha$ : Infliximab (IFX) și Adalimumab (ADA), atât moleculele originale, cât și agenții biosimilari. IFX este un anticorp chimeric murin Ig G1 iar ADA un anticorp total umanizat Ig G1 [protocol strict – publicat în Monitorul Oficial al României (precauții, indicații, contraindicații, doze, cale și ritm de administrare, monitorizare, reacții adverse)]

E1. Indicații (conform protocolului din România):

- Conform schemei „step-up”:

- BC cu comportament B1, moderat severă (doar ADA) sau severă (ADA și IFX), fără răspuns la tratament convențional (inclusiv tratament nutrițional inițial, corticoizi și IMD) sau la care acest tratament este contraindicat / a produs reacții adverse.

- BC cu comportament B3, fără răspuns la tratamentul corect convențional și în lipsa abceselor (IFX și ADA).
- CU activă persistentă moderat severă (doar ADA) sau severă (IFX și ADA) non-responsivă la terapia convențională care include 5ASA, corticoizi și tiopurine sau care prezintă intoleranță sau contraindicații medicale pentru astfel de tratamente
- CU/colită în curs de clasificare severă (fulminantă) fără răspuns la CS intravenos după 5-7 zile (doar IFX).
  - în CU, Ghidul ECCO/ESPGHAN recomandă Vedolizumab la cei cu CU activă sau steroid-dependentă, ca a 2-a linie de terapie biologică, după eșecul anti-TNF $\alpha$ .
  - în BC, Ghidul ECCO/ESPGHAN consideră, la cei la care nu se obține remisia sau aceasta nu poate fi menținută sub agenții anti-TNF $\alpha$  (în ciuda optimizării dozei și a utilizării de IMD), utilizarea de Ustekinumab sau Vedolizumab.
    - Conform schemei „top-down”:
- Ghidul ECCO/ESPGHAN recomandă posibilitatea considerării agenților anti-TNF $\alpha$  în BC ca terapie primară de inducție pentru copiii cu factori de prognostic sever, pentru cei cu boală perianală fistulizantă activă (în combinație cu chirurgia) și ca terapie precoce la cei cu manifestări extraintestinale severe.

#### E2. Posologie:

- IFX: perfuzie intravenoasă de 2-3 ore, dozele pentru inducția remisiei fiind 5 mg/kg, la săptămânile 0, 2, 6 iar pentru menținerea remisiei de 5 mg/kg tot la 8 săptămâni. Ghidul ECCO/ESPGHAN recomandă, în CU severă, doza inițială de 10 mg/kg și/sau a 2-a doză după 1 săptămână, cu a 3-a doză după 4-5 săptămâni (escaladare rapidă a dozei).
- ADA: subcutanat; dozele pentru inducția remisiei sunt: la copii cu greutatea < 40 kg: în BC, 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2; în CU: 80 mg inițial (săptămâna 0) urmat de 40 mg în săptămâna 2. Pentru menținerea remisiei (din săptămâna 4), în BC, doza recomandată este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni, în CU 40 mg tot la 2 săptămâni. La copii cu greutatea  $\geq$  40 kg, pentru inducerea remisiei, dozele sunt: în BC, 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2; în CU: 160 mg inițial (săptămâna 0) urmat de 80 mg în săptămâna 2. Pentru menținerea remisiei (din săptămâna 4), în BC: 40 mg la fiecare 2 săptămâni; în CU: 80 mg tot la 2 săptămâni.

#### E3. Aprecierea și optimizarea terapiei cu agenți anti-TNF $\alpha$

- Dozele anterior recomandate sunt cele standard, dar farmacocinetica, farmacodinamica, precum și condițiile particulare individuale (sex masculin, G < 30 kg sau IMC crescut), particularitățile bolii (PCR crescută, boală extinsă și severă), hipoalbuminemia, absența asocierii IMD și existența de anticorpi împotriva agentului anti-TNF $\alpha$  (AAT) pot necesita doze mai crescute, fiind asociate cu un nivel seric scăzut al anti-TNF $\alpha$ .
- Aproximativ 10–30% dintre pacienți nu răspund la terapia de inducție cu agenți anti-TNF $\alpha$  (non-responderi primari) și aproximativ 50% dintre cei care au răspuns inițial își pierd răspunsul în timp (non-responderi secundari). Actual, se recomandă optimizarea obiectivă a terapiei cu agenți anti-TNF $\alpha$ , prin măsurarea nivelului seric de IFX sau ADA, respectiv de anticorpi anti-agent-biologic (AAT). Monitorizarea terapeutică a concentrației serice a agenților anti-TNF $\alpha$  (TDM) (și a AAT) crește eficacitatea și siguranța utilizării acestor agenți biologici și diminuează costurile. În prezent, TDM poate fi efectuată proactiv: pentru a individualiza/optimizeza regimul de administrare înainte de pierdere secundară a răspunsului (atât în inducție, cât și în menținerea remisiei) sau reactiv, în caz de: răspuns primar absent, răspuns primar nesatisfăcător sau pierderea secundară a răspunsului. În funcție de rezultatele obținute, se indică și măsurile adecvate, ținând de personalizarea terapiei (Tabel 5). Se consideră că TDM proactivă în timpul inducției este crucială la copii, unele studii recente avansând data la 2, 4, 6, 8 sau 12 săptămâni de la debutul terapiei. Astfel, în săptămâna 2, nivelul IFX ar trebuie să fie  $\geq$ 25  $\mu$ g/mL, în săptămâna 6 -  $\geq$ 15  $\mu$ g/mL pentru a induce VM iar în BC perianală >10-20  $\mu$ g/mL. Nivelul optim al IFX după inducție (săptămâna 14, înainte de prima doză de menținere) și în timpul menținerii trebuie să fie  $\geq$ 5  $\mu$ g/mL și  $\geq$ 12,7  $\mu$ g/mL în fistulele perianale. Nivelul ADA poate fi determinat și în săptămâna 4, ca perioadă de inducție -  $\geq$ 7,5  $\mu$ g/mL. Nivelul optim al ADA (săptămâna 8-10), ca și în perioada de menținere este  $\geq$ 7,5  $\mu$ g/mL. Pentru această perioadă, unii autori recomandă ADA >12 (chiar 15  $\mu$ g/mL), ca fiind corelați cu remisia

biochimică, endoscopică și histologică în BII.

**Tabelul 5. Interpretarea nivelului sanguin de agent anti-TNF $\alpha$  și de anticorpi împotriva agentului anti-TNF $\alpha$  și măsurile recomandate (ESPGHAN)**

| Nivel anti-TNF $\alpha$ /AAT              | AAT nedetectabili sau la titru scăzut<br>(anti-IFX $\leq$ 9 $\mu$ g/mL și anti-ADA $\leq$ 4 $\mu$ g/mL)  | AAT detectabili în titru crescut<br>(anti-IFX $>$ 9 $\mu$ g/mL și anti-ADA $>$ 4 $\mu$ g/mL) |
|---|--|--|
| Nivel sub-terapeutic al anti-TNF $\alpha$ | Intensificarea terapiei cu anti-TNF $\alpha$ , prin creșterea dozei sau reducerea frecvenței dozelor și/sau asociere IMD                             | Oprirea agentului respectiv și introducerea altui agent anti-TNF $\alpha$                    |
| Nivel terapeutic al anti-TNF $\alpha$     | Evaluarea cauzelor simptomatologiei (dacă există)<br>Oprirea agentului actual și introducerea altei clase de biologic (ex. Vedolizumab, Ustekinumab) |  |

AAT - anticorpi împotriva agentului Anti-TNF $\alpha$ ; IMD - imunomodulatoare

- În ceea ce privește asocierea cu IMD, rezultatele sunt controversate, unele studii raportând eficacitate, altele nu. Pentru IFX, se recomandă utilizarea împreună cu IMD (mai ales tiopurine în BII sau MTX în BC) pentru a diminua riscul formării de AAT iar la cei naivi de tiopurine, pentru a crește eficacitatea IMD. IMD pot fi oprite după 6 luni (mai ales la băieți) (eventual 12 luni), cu condiția ca nivelul IFX să fie optim, întrucât oprirea IMM poate duce la scăderea nivelului seric de IFX. Pentru ADA și Vedolizumab, combinarea cu IMD este controversată, astfel încât acestea sunt prescrise în general ca monoterapie. Riscurile/beneficiile terapiei combinate trebuie atent gândite și discutate cu pacientul și familia.

E4. Eficacitatea anti-TNF $\alpha$  la copii: Eficacitatea IFX în CU: inducerea remisiei - răspuns clinic la 8 săptămâni 73%, VM și PUCAI  $<$  10 la 33% dintre pacienți. În BC: remisie clinică la 54%, cu VM la 23%. IFX în combinație cu seton la copiii cu BC și fistule perianale a determinat, după 8 săptămâni, închidere completă la 77% și parțială la 15%. Un alt studiu utilizând IFX a arătat închidere totală a fistulelor la 76% după inducție și la 72% după 12 luni. Recurența fistulelor a apărut în primul an după tratament la 30,43% dintre copii. În menținere, în CU: IFX menține remisie clinică fără CS, după 54 săptămâni, la 38%; în BC: remisie clinică, fără CS, după 1 an - 26% cu IFX și 28-49% cu ADA, în timp ce VM apare la 22-25% cu IFX și 25% cu ADA. ADA în fistulele perianale la copiii cu BC moderată/severă duce la închiderea fistulelor și ameliorarea acestora la 44,4% și 52,8%, respectiv, în săptămâna 12. Aceste valori au fost menținute de-a lungul studiului, până în săptămâna 292.

E5. Precauții înainte de administrare: excluderea unei infecții TBC active, screening pentru VHB, VHC, HIV, varicelă, abcese intra-abdominale sau perianale etc. Imunizările necesare trebuie efectuate înainte de începerea terapiei. În timpul terapiei biologice și 3 luni după oprirea acesteia (la fel ca și a celei cu IMD sau doze de Prednison  $>$  20 mg/zi), se vor evita vaccinurile cu virus viu.

E6. Beneficiile agenților anti-TNF $\alpha$  includ: restaurarea creșterii staturale și ponderale, ameliorarea stării de nutriție, îmbunătățirea metabolismului osos și a structurii osoase, ameliorarea calității vieții și diminuarea spitalizărilor.

E7. Reacții adverse: AAT apar la până la 35% dintre pacienți și determină reacții acute la infuzie ( $<$  4 ore de la infuzie, cu frecvență de 15%) și reacții de hipersensibilitate tardivă (la 4 ore - 14 zile de la administrare, cu frecvență de 8% la IFX). Majoritatea reacțiilor acute sunt ușoare sau moderate, constau în dispnee, eritem, greață, cefalee, tahicardie și necesită doar oprirea temporară a perfuziei sau răirea ritmului de administrare. Reacțiile acute severe se manifestă cu hipotensiune, dispnee severă cu hipoxie, până la șoc anafilactic și reprezintă o contraindicație pentru continuarea terapiei. Reacțiile tardive constau în artralгии/artrite, febră sau rash. Creșterea riscului de infecții apare la 3,3%, incluzând sepsis, meningită, pneumonie, varicelă sau zoster, tinea cutaneous, reactivarea infecției TB, abcese, infecții virale și fungice oportuniste. Frecvența infecțiilor severe este însă semnificativ scăzută față de cea a CS și a agenților anti-TNF $\alpha$  la adulți. Reacțiile cutanate cronice sunt variate și pot apare la până la 47,6% dintre copii, 23% dintre ele fiind severe. IFX poate induce psoriazis la 8% dintre pacienți. Dezordinile limfoproliferative au fost descrise la cei care aveau concomitent si terapie cu tiopurine (LHH - asociată sau nu EBV, limfom non-Hodgkin, HSTCL). Monoterapia cu anti-TNF $\alpha$  nu ar crește riscul de dezordini limfoproliferative față de cei care nu primesc biologice. Riscul de melanom este însă crescut de terapia cu anti-TNF $\alpha$ . Printre reacțiile mai rare dar severe: sindromul encefalopatiei posterioare. Oprirea terapiei cu anti-TNF $\alpha$  este necesară datorită reacțiilor adverse la 15-35% dintre pacienți.

E8. Monitorizarea pacienților este necesară la fiecare vizită, cuprinzând hemoleucogramă, teste hepatice sau în

funcție de manifestările apărute. Eficacitatea terapiei trebuie evaluată la finele perioadei de inducție și ulterior tot la (maximum) 6 luni.

F. Preparate vizând microbiota intestinală.

F1. Antibiotice – indicații:

- BC cu abcese / fistule, inclusiv cu sediu perianal (se utilizează cel mai frecvent Metronidazol și Ciprofloxacina), BC luminală ușoară/moderată (Metronidazol asociat cu Azitromicina, timp de 2 luni, pentru inducerea remisiei), BC colonică ușoară (Rifaximina, pentru inducerea remisiei, în doză de 800 mg/zi, 3 luni) sau post-operator în BC (Metronidazol).
- CU moderată/severă, refractară inclusiv la terapia biologică (combinație de Metronidazol, Amoxicilina, Doxicilina ± Vancomicina, pentru 2-3 săptămâni): remisie clinică la 47% (PUCAI < 10) și răspuns parțial pe termen scurt la alți 20%.
- VEO-IBD: Vancomicina orală ± Gentamicina poate fi eficace la cazurile refractare la terapia standard.

F2. Probiotice – indicații:

- Formula De Simone sau Limosilactobacillus reuteri ATCC 55730: adjuvanți ai terapiei standard de inducere a remisiei în CU ușoară/moderată
- Formula De Simone sau Escherichia coli Nissle: alternativă la 5ASA în terapia de menținere a remisiei în CU ușoară/moderată (mai ales la cei cu intoleranță la 5ASA)
- Formula De Simone: eficace în menținerea remisiei induse de antibiotice în ileita pungii.
- nu sunt recomandate nici pentru inducția, nici pentru menținerea remisiei în BC.

F3. Transplantul de materii fecale este o metodă promițătoare, fiind utilizat în multe studii la adult, dar nu este încă recomandat de rutină în BII pediatrică.

G. Profilaxia trombo-emboliilor venoase prin anticoagulante (heparină cu greutate moleculară mică, subcutanat, 1 mg/kg/zi în doză unică): recomandată la adolescenții cu CUAS, când există cel puțin un factor de risc (fumat, contraceptive orale, imobilizare completă, catetere venoase centrale, obezitate, infecții importante asociate, condiție protrombotică cunoscută, antecedente personale și heredo-colaterale de trombo-embolii). Durata terapiei trebuie individualizată prin consultul hematologic. La copiii pre-puberi, eficacitatea și siguranța trombo-profilaxiei trebuie judicios analizată, dar poate fi considerată la cei având cel puțin 2 factori de risc. Mobilizarea, hidratarea adecvată și renunțarea la catetere centrale, oricând este posibil, trebuie încurajate.

6.4.Simptomatic: combaterea febrei, a durerii (se utilizează Algalmin sau Paracetamol; AINS sunt contraindicate); etc

6.5.Tratamentul chirurgical – indicații:

- rol curativ în CU - fulminantă sau neresponsivă la tratament medical (proctocolectomie totală cu anastomoză ileo-anală)
- rol paleativ în BC - refractară la tratament medical sau cu abcese, fistule, stenoze

## 7. EVOLUȚIE, MONITORIZARE PE DURATA INTERNĂRII

- dispariția simptomatologiei (remisia clinică) și ameliorarea/normalizarea markerilor inflamatori sanguini
- certitudinea acceptării și toleranței terapiei înstitute, pentru a fi continuată la domiciliu

## 8. CRITERII DE EXTERNARE

- ameliorarea / dispariția simptomatologiei
- ameliorarea / normalizarea sindromului inflamator biologic
- certitudinea toleranței terapiei înstitute, pentru a fi continuată la domiciliu

## 9. MONITORIZAREA DUPA EXTERNARE

- monitorizarea evoluției în ceea ce privește terapia medicamentoasă este menționată mai sus

- dacă boala este activă, se recomandă control lunar iar dacă este în remisie, evaluare tot la 3 luni (dacă pacientul este sub terapie imunosupresoare) sau la 6-12 luni, în absența terapiei imunosupresoare (parametrii inflamatori sanguini, calprotectina fecală [și/sau imagistică în BC], hemoleucogramă completă, sideremie, feritinemie; albuminemie; transaminaze,  $\gamma$ GT, fosfataza alcalină; amilaza; creatinina etc

- dacă apar semne de activitate, înainte de a modifica tratamentul, trebuie în primul rând verificată complianța terapeutică. De asemenea, trebuie considerate: posibila extensie a BII, apariția de complicații (stenoze, perforații), asocierea unei colite infecțioase (CMV, Clostridioides difficile, bacterii enteropatogene) sau a altor

boli (sindrom de intestin iritabil, boală celiacă etc.), posibile efecte adverse ale terapiei, precum și introducerea fumatului în BC

- monitorizarea trebuie să identifice terapia adecvată fiecărui pacient, în orice moment al evoluției
- începând cu vârsta de 14-16 ani, o componentă importantă la copil este realizarea procesului de tranziție optim la gastroenterologul de adulți.

## 10. CONDITII DE ABATERE DE LA GHID

Acest ghid are la bază recomandările ghidurilor organizațiilor ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) și ECCO (European Crohn's and Colitis Organization), cu adaptări la condițiile specifice țării noastre. De asemenea, prezintă particularitățile pediatrice care nu sunt incluse în protocolul național L034K (lista-protocoalelor-terapeutice-martie-2023) sau necesită modificări ale acestuia adaptate la copii. Deși ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenționează să înlocuiască raționamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanțele individuale și opțiunea pacientului sau, în cazul copilului, a părinților, precum și resursele, caracteristicile specifice și limitările instituțiilor medicale. Se așteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scop diagnostic, terapeutic sau pentru urmărire, să utilizeze propriul raționament medical independent în contextul circumstanțial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al copilului în funcție de particularitățile acestuia, opțiunile diagnostice și curative disponibile.

## 11. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- 1 Amil-Dias J, Kolacek S, Turner D, et al; IBD Working Group of ESPGHAN (IBD Porto Group). Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(5):818-835.
- 2 Cheifetz AS, Vande Castele N, Wang Z, et al. Higher Postinduction Infliximab Concentrations Are Associated With Favorable Clinical Outcomes in Pediatric Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of the REACH Trial. *Am J Gastroenterol*. 2023 Jan 5. doi: 10.14309/ajg.000000000002096. Epub ahead of print.
- 3 Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(6):795-806.
- 4 Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification of inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1314-21.
- 5 Levine A, Wine E, Assa A, et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019;157(2):440-450.e8
- 6 Hong S, Zaki TA, Main M, Hine AM, Chang S, Hudesman D, Axelrad JE. Comparative Evaluation of Conventional Stool Testing and Multiplex Molecular Panel in Outpatients With Relapse of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021;27(10):1634-1640.
- 7 Jongsma MME, Aardoom MA, Cozijnsen MA, et al. First-line treatment with infliximab versus conventional treatment in children with newly diagnosed moderate-to-severe Crohn's disease: an open-label multicentre randomised controlled trial. *Gut* 2022;71:34-42.
- 8 Miele E, Shamir R, Aloï M, et al. Nutrition in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of The Porto IBD Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(4):687-708.
- 9 Ricciuto A, Mack DR, Huynh HQ, et al. Diagnostic delay is associated with complicated disease and growth impairment in paediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(3):419-31.
- 10 Ricciuto A, Aardoom M, Orlanski-Meyer E, Navon D, Carman N, Aloï M, et al. Predicting outcomes in pediatric Crohn's disease for management optimization: Systematic review and consensus statements from the pediatric inflammatory bowel disease-ahead program. *Gastroenterology* 2021;160(1):403-436.e26.
- 11 Rummel FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn Colitis* 2014; 8: 1179-1207.
- 12 Sarbagili-Shabat C, Albenberg L, Van Limbergen J, et al. A novel UC exclusion diet and antibiotics for treatment of mild to moderate pediatric ulcerative colitis: a prospective open-label pilot study. *Nutrients* 2021;13(11):3736.
- 13 Sarbagili Shabat C, Scaldaferrì F, Zittan E et al. Use of fecal transplantation with a novel diet for mild to moderate active ulcerative colitis: The CRAFT UC randomized controlled trial. *J Crohns Colitis* 2022;16(3):369-378.
- 14 Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, et al. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018;24(25):2741-2763.
- 15 Șerban DE. Boala inflamatorie intestinală cronică. In: Doina Pleșca (Coordonator). *Tratat de Pediatrie*. Ed. I. București: Editura Medichub Media 2021:209-237.
- 16 Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423-32.
- 17 Turner D, Griffiths A, Walters TD, et al. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(1):55-62.
- 18 Turner D, Rummel FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 7(2):257-291.
- 19 Turner D, Rummel FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67(2):292-310.
- 20 Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021;160(5):1570-1583.
- 21 van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis* 2021;15(2):171-194.
- 22 van Rheenen PF, Aloï M, Biron IA, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Transitional Care in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 Sep 1;11(9):1032-1038.

## 12.ANEXE

### Anexa 1. Scorul PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)

| Parametru evaluat  | Scor | Interpretare:   |
|--|------|---|
| <b>Durere abdominală</b>                                     |      |   |
| Absență  | 0    | < 10 = remisie  |
| Durere, dar care poate fi ignorată                           | 5    |   |
| Durere, care nu poate fi ignorată                            | 10   | 10-34= activitate ușoară  |
| <b>Sângerare rectală</b>                                     |      |   |
| Absență  | 0    | 35-64= activitate moderată  |
| În cantitate mică, în < 50% din scaune                       | 10   |   |
| În cantitate mică, dar în majoritatea scaunelor              | 20   | ≥ 65= activitate severă   |
| În cantitate mare (peste 50% din conținutul fecal)           | 30   |   |
| <b>Consistența majorității scaunelor</b>                     |      |   |
| Formate  | 0    | În colita severă tratată cu steroizi iv, un scor > 45 în ziua 3 pune problema necesității terapiei de a 2-a linie (Infliximab sau Ciclosporină sau Tacrolimus sau Chirurgie) iar ≥ 65 în ziua 5 este semn de colită steroid-refractară, impunând trecerea la a 2-a linie de tratament |
| Parțial neformate  | 5    |   |
| Total neformate  | 10   |   |
| <b>Frecvența scaunelor/24 ore</b>                            |      |   |
| 0-2  | 0    |   |
| 3-5  | 5    |   |
| 6-8  | 10   |   |
| > 8  | 15   |   |
| <b>Scaune nocturne (orice episod care determină trezire)</b> |      |   |
| Absență  | 0    |   |
| Prezență   | 10   |   |
| <b>Nivelul activității pacientului</b>                       |      |   |
| Activitate nelimitată  | 0    |   |
| Activitate limitată ocazional                                | 5    |   |
| Activitate sever restricționată                              | 10   |   |

### Anexa 2. Indicele de activitate a bolii Crohn pediatrică (wPCDAI)

| Istoric (în ultima săptămână)  |      |
|--|------|
| Parametru evaluat  | Scor |
| <b>Durere abdominală</b>   |      |
| Absență  | 0    |
| Ușoară: scurtă, nu interferează cu activitatea   | 10   |
| Moderată/Severă: zilnică, de durată mai lungă, afectează activitățile, nocturnă  | 20   |
| <b>Activitate, stare generală</b>  |      |
| Activitate normală, nelimitată; stare generală bună  | 0    |
| Uneori, activitate diminuată pentru vârstă; stare generală sub limita obișnuită  | 10   |
| Frecvență limitare a activității; stare generală foarte alterată   | 20   |
| <b>Număr și consistența a scaunelor/zi</b>   |      |
| Maximum 1 scaun lichid, fără sânge   | 0    |
| ≤ 2, semiconsistente, cu puțin sânge SAU 2 – 5, lichide  | 7,5  |
| > 6, lichide SAU cu sângerare importantă SAU diaree nocturnă   | 15   |
| Examen obiectiv  |      |
| <b>Greutate</b>  |      |
| Creștere ponderală normală SAU Slăbire voluntară/Greutate stabilă voluntar   | 0    |
| Pierdere ponderală involuntară de 1-9% SAU Greutate stabilă involuntar   | 5    |
| Pierdere ponderală ≥ 10%   | 10   |
| <b>Boală perirectală</b>   |      |
| Absență/Cicatrici asimptomatice  | 0    |
| 1-2 fistule indolente, cu drenaj sumar, fără sensibilitate   | 7,5  |
| Fistulă activă, cu drenaj, sensibilitate SAU abces   | 15   |
| <b>Manifestări extraintestinale</b>  |      |
| Absente  | 0    |
| Cel puțin 1 manifestare din următoarele: Febră > 38,5° C timp de 3 zile în ultima săptămână, artrită, eritem nodos, pioderma gangrenosum, uveită | 10   |
| Analize de laborator   |      |
| <b>VSH</b>   |      |
| < 20 mm/h  | 0    |
| 20-50 mm/h   | 7,5  |
| > 50 mm/h  | 15   |
| <b>Albuminemie</b>   |      |
| ≥ 3,5 g%   | 0    |
| 3,1-3,4 g%   | 10   |
| < 3 g%   | 20   |

**Scor total (0-125); Interpretare** - ≤ 12,5 = remisie; 12,5-40 = activitate ușoară; > 40-57,5 = activitate moderată; > 57,5 = activitate severă