

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL CHIRURGIE GENERALĂ

***DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL
CHIRURGICAL AL BOLII CROHN
ENTEROCOLONICE ȘI PROGNOSTICUL
POSTOPERATOR
-rezumat-***

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. SILVIU CONSTANTINOIU

Student-doctorand:

SLAVU IULIAN-MIREL

ANUL 2019

CUPRINS

Lista cu lucrările științifice publicate

Lista cu abrevieri și simboluri

INTRODUCERE

I. PARTEA GENERALĂ	15
1. ANATOMIA TUBULUI DIGESTIV	15
1.1 ANATOMIA INTESTINULUI SUBȚIRE	16
1.2 ANATOMIA INTESTINULUI GROS	17
2. BOALA CROHN	21
2.1 ISTORICUL BOLII CROHN	21
2.2 ETIOPATOGENIA BOLII CROHN	22
2.2.1 COMPONENTA GENETICĂ	22
2.2.1.1 GENA DLC 5.....	23
2.2.1.2 GENA NOD 2	23
2.2.2 AUTOFAGIA	25
2.2.3 STRESUL	26
2.2.4 FACTORI MICROBIENI.....	29
2.3 FACTORI PREDISPOZANȚI.....	31
2.4 DIAGNOSTICUL BOLII CROHN	32
2.4.1 LABORATOR	32
2.4.2 IMAGISTICĂ	33
2.4.3 ENDOSCOPIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ ȘI INFERIOARĂ	35
2.4.4 CAPSULA ENDOSCOPICĂ.....	36
2.5 TRATAMENTUL BOLII CROHN	37
2.5.1 MEDICAL	37
2.5.2 CHIRURGICAL	40
2.6 COMPLICAȚII CHIRURGICALE ÎN BOALA CROHN	40
2.6.1 FENOTIP STENOZANT	41
2.6.2 FENOTIP PENETRANT.....	45
2.6.3 ALTE COMPLICAȚII CHIRURGICALE.....	46
2.6.4 URGENȚE CHIRURGICALE ÎN BOALA CROHN	47
II.CONTRIBUȚII PERSONALE.....	49
3. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE.....	49
4. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	52

5. STUDIU 1: CARACTERISTICILE PACIENTULUI CHIRURGICAL CU BOALĂ CROHN ÎN ROMÂNIA.....	55
5.1 INTRODUCERE	55
5.2 MATERIAL ȘI METODĂ	56
5.3.REZULTATE.....	56
5.4 DISCUȚII	64
5.5 CONCLUZII.....	67
6. STUDIU 2: IMPORTANȚA LAPAROSCOPIEI DIAGNOSTICE ÎN BOALA CROHN – STUDIU PILOT-	68
6.1 INTRODUCERE	68
6.2 MATERIAL ȘI METODĂ	69
6.3 REZULTATE.....	69
6.4 DISCUȚII.....	78
6.5 CONCLUZII	79
7.STUDIU 3: IMPACTUL FACTORILOR DE RISC ASUPRA COMPLICAȚIILOR CHIRURGICALE ÎN BOALA CROHN	80
7.1 INTRODUCERE	80
7.2 MATERIAL ȘI METODĂ	82
7.3 REZULTATE.....	83
7.4 DISCUȚII.....	96
7.5. CONCLUZII	100
8. STUDIU 4: EVALUAREA LIMITELOR TRATAMENTULUI CHIRURGICAL LAPAROSCOPIC ÎN BOALA CROHN.....	101
8.1 INTRODUCERE	101
8.2 MATERIAL ȘI METODĂ	103
8.3 REZULTATE.....	104
8.4 DISCUȚII.....	109
8.5. CONCLUZII... ..	113
9. STUDIU 5: REZECȚIA EXTINSĂ DE MEZENTER CA METODĂ DE PROFILAXIE A RECIDIVELOR CHIRURGICALE ÎN BOALA CROHN – STUDIU ANATOMIC CU IMPLICAȚIE CHIRURGICALĂ.	114
9.1 INTRODUCERE	114
9.2 MATERIAL ȘI METODĂ	119
9.3 REZULTATE.....	120

9.4. DISCUȚII.....	141
9.5.CONCLUZII	143
10. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	144
10.1 CONCLUZII	144
10.2 CONTRIBUȚII ORIGINALE	145
BIBLIOGRAFIE	
ANEXE	

Lista cu lucrările științifice publicate

Articole publicate:

1. **Iulian Slavu**, Beatrice Lintoiu Ursut, Tulin Adrian, Mihaila Daniela, Braga Vlad, Bajenaru Nicoleta, Lucian Alecu, Silviu Constantinoiu. Diagnostic laparoscopy in Crohn's disease and literature review Journal of Surgical Sciences Vol.4, No.4, October – December 2017. <http://journalofsurgicalsciences.com/index.php/jss/article/view/217> .
2. **Iulian Slavu**, Lucian Alecu, Adrian Tulin, Daniela Mihaila, Vlad Braga, Theodor Voiosu, Luminia Tomescu, Silviu Constantinoiu. Reintervention Rate Following Emergency Surgery for Crohn Disease Chirurgia (2018) 113: No. 2, March – April <http://www.revistachirurgia.ro/pdfs/?art=2018-2-227.pdf&EntryID=1835>
3. **Iulian Slavu**, Adrian Tulin, Lucian Alecu, Daniela Mihaila, Vlad Braga, Theodor Voiosu, Luminita Tomescu, Oana Stanciulea, Silviu Constantinoiu. Clinical Pattern of Surgical Crohn Disease Patients Chirurgia (2018) 113: 497-502 No. 4, July – August Copyright© Celsius <http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.113.4.497>.

Congrese și Conferințe:

1. **Iulian Slavu**, Beatrice Lintoiu, Adrian Tulin, Daniela Mihaila, Vlad Braga, Nicoleta Bajenaru, Lucian Alecu. Laparoscopia diagnostica in Boala Crohn si review al literaturii. Lucrare prezentată în cadrul Congresului Național de Chirurgie, 4-7 Octombrie, 2017, Iasi, România.
2. **Iulian Slavu**, Lucian Alecu, Silviu Constantinoiu. Intestinal Obstruction as First Symptom of Crohn Disease – Lucrare prezentată în cadrul Congresului European de Chirurgie Colorectală, 4-7 Decembrie 2017, St. Gallen, Elveția.
3. **Iulian Slavu**, Lucian Alecu, Adrian Tulin, Silviu Constantinoiu - The Surgical Treatment of Colorectal Crohn Disease and Literature Review. Lucrare prezentată în cadrul Congresului Național de Chirurgie Colorectală, 16-17 Martie, 2018, Craiova, România.
4. **Iulian Slavu**, Adrian Tulin, Daniela Mihaila, Nicoleta Bajenaru, Vlad Braga, Beatrice Lintoiu, Lucian Alecu, Silviu Constantinoiu. Reintervention rate following emergency surgery for Crohn Disease. Lucrare prezentată în cadrul Congresului Național de Chirurgie, 6-9 Iunie, 2018, Sinaia, Români

Lista cu abrevieri și simboluri

BC – Boala Crohn

TGI-Tract gastrointestinal

IS - intestin subțire

IG - intestin gros

Gena DLG5 - large disc homolog 5gene

NBS/LRR – situs de legare a nucleotidului

DAP - acid diaminopilemic

MDP – aminoacid dipeptidul muramyl

MALT – țesut limfatic asociat mucoasei intestinale

ACTH – hormon adrenocorticotrop

IL – 1- interleukina 1

IL – 6 – interleukina 6

TNF – alpha –factorul de necroză tumorală alpha

TNBS – acidul 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic

PCR – reacție de polimerizare în lanț

IBD – 3 – gena pentru boală inflamatorie intestinală 3

CT – tomografie computerizată

RMN – rezonanță magnetică nucleară

EDS – endoscopie digestivă superioară

EDI - endoscopie digestivă inferioara

EUS – Ultrasonografia endoscopică

MRCP - Colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică nucleară

Introducere

Boala Crohn (BC) în momentul de față cunoaște un trend ascendent al incidenței în România - datorită modificării stilului de viață al populației dar și a preocupărilor sociale de la cele tradiționale către unele importate din Vest. Tema de cercetare face referire atât la tehnici alternative de diagnostic și tratament (laparoscopia) dar și la optimizarea tratamentului chirurgical și identificarea modului în care diferiți factori de risc impactează complicațiile chirurgicale în cazul uneia dintre cele mai enigmatice și dificil de tratat boli ale secolului 21.

Deși dispune de un întreg arsenal de terapii medicale - rata primei intervenții chirurgicale pe parcursul vieții a unui pacient cu BC este de 80-90% în vreme ce rata reintervenției chirurgicale atinge procente ridicate de 50-60% fiind refractară la evoluția tratamentului medical (1). Datorită heterogenității mari a factorilor ce pot influența evoluția postoperatorie precum: vârsta, sexul, localizarea bolii, durată și prezența granuloamelor giganto-celulare, nu a putut fi identificat un factor de risc sigur, cu excepția fumatului ce ar putea influența recidiva (2, 3, 4). BC poate fi asistată de chirurgie, dar nu poate fi vindecată prin intervenție chirurgicală. Scopul principal al intervențiilor chirurgicale este de a trece peste episodul acut, de a obține cea mai bună calitate a vieții pentru pacient și de a conserva o porțiune cât mai mare a tractului digestiv, întrucât probabilitatea recidivei postoperatorii la 10 ani după prima intervenție este de 25- 45% (3).

Janowitz, într-unul dintre primele articole publicate despre complicațiile chirurgicale ale BC în anul 1975, a menționat că pacientul este tratat chirurgical pentru una dintre catastrofele majore ale BC (perforație, obstrucție, hemoragie) dar mai frecvent pentru lipsa răspunsului la terapia medicală, așadar tratamentul chirurgical era axat pe intervențiile chirurgicale în urgență (5). Dacă avansăm în timp până în anul 2011 observăm că într-o meta-analiză importantă ce cuprinde peste 30.000 pacienți care au fost supuși unei intervenții chirurgicale (elective sau urgență) între anii 2002-2010 s-a înregistrat o scădere anuală globală de 3,5% a numărului mediu de intervenții chirurgicale (6). O marcată reducere a fost constatată în cazul intervențiilor chirurgicale efectuate în situații de urgență - 10,1 % - în vreme ce intervențiile chirurgicale elective au cunoscut în mod paradoxal o creștere de 3,7% pe an (6). În cadrul datelor colectate pentru elaborarea respectivei teze s-a observat că în România încă se menține majoritară intervenția chirurgicală în urgență pentru complicații ale BC în cazul unor pacienți încă nediagnosticați până la momentul complicației chirurgicale.

Prima descrierea clinică a unei patologii ce putea fi comparată cu BC, a fost efectuată pentru prima dată în secolul 1600 de către Hildenus care a observat în timpul unei autopsii efectuate pe un tânăr care suferea de dureri abdominale și diaree cronică că, cecul era ulcerat, contractat și invaginat în ileon (7).

În România primele date centralizate și oferite spre analiză despre BC au fost publicate în anul 2003 de către Asociația Română de Endoscopie Digestivă și au inclus 18 centre secundare și terțiare, care cuprindeau o perioadă de un an de analiză între iunie 2002 - iunie 2003 și raportau o incidență a BC de 0.5/100.000 locuitori și o prevalență de 1.5/100.000, valori sub incidența mediei europene de 5.6/100.000 și mult scăzută față de țările nordice care cunoșteau cea mai ridicată incidență la momentul respectiv de aproape 8,3/100.000 în Suedia (8,9).

În România trend-ul referitor la incidența BC a fost în creștere, așadar într-un nou studiu epidemiologic publicat în anul 2010 a fost raportată o incidență de 1.09/100.000 locuitori în mediul urban și de 0,64/100.000 în mediul rural, cu apariția continuă de cazuri noi - prevalența comparativă între anii 2005 și 2009 a fost cu 69% mai mare (8, 9). Cu toate acestea extrapolarea trendului temporal în viitor până în anul 2014 nu a arătat modificări semnificative statistic referitoare la creșterea incidenței la momentul respectiv. Chirurgia ca metodă de tratament a fost și este unul dintre pilonii de bază ai îngrijirii multimodale/multidisciplinare de care beneficiază un pacient cu BC (10). Indicația prioritară din punct de vedere tradițional a acestui tip de tratament este dictată în mare parte de complicațiile acute însă pe măsură ce noile tratamente medicale au cunoscut o utilizare tot mai largă iar supravegherea gastroenterologică a bolnavilor a fost standardizată, influența componentei chirurgicale s-a redus treptat.

Sunt recunoscute anumite caracteristici ale pacientului cu BC (mediu urban, fumat, vârstă sub 50 ani) ce se asociază cu un risc mai mare pentru complicații chirurgicale însă modul specific care acestea afectează localizarea BC, tipul de complicații chirurgicale și recăderile postoperatorii nu au fost bine conturate (11). Așadar este benefic atunci când este posibil ca acești pacienți cu factori de risc pentru intervenție chirurgicală să fie identificați în timp util în funcție de caracteristicile bolii și extrași din populația generală iar medicația sau regimul igienico-dietetic să fie adaptat și individualizat.

Lucrarea de față își propune să uniformizeze pe cât posibil tratamentul complex multimodal, al BC oferind prin concluziile finale pacienților aflați la risc de intervenție chirurgicală o șansă cât mai mare către o calitate a vieții optimă și o terapie individualizată.

Obiective generale

Cercetarea personală a urmărit să avanseze cunoștințele actuale în domeniul chirurgiei BC în România, cu individualizarea unor aspecte epidemiologice, evidențierea particularităților de tehnică chirurgicală utilizată pentru tratamentul acestor pacienți și, ulterior, evidențierea unor factori prognostici particulari ai acestei populații de pacienți.

Pe parcursul tezei doctorale au fost urmărite trei etape distincte: inițial a fost urmărită caracterizarea lotului de pacienți din perspectivă epidemiologică dată fiind paucitatea de date disponibile în domeniu referitor la populația din România. Ulterior lotul a fost studiat fie integral, fie în subgrupuri care au fost analizate independent sau comparativ în funcție de obiectivele individuale ce aparțineau fiecăruia dintre cele 5 studii succesive referitoare la fenotipul pacientului cu BC în Romania, utilitatea abordului minim invaziv referitor la diagnosticul și tratamentul chirurgical al acestor bolnavi precum și modul în care factorii de risc afectează complicațiile chirurgicale ale BC.

Prin obiectivele propuse referitoare la identificarea modului în care factorii de risc afectează complicațiile chirurgicale și numărul recăderilor postoperatorii, prin identificarea laparoscopiei ca o metodă alternativă de diagnostic al BC, lucrarea de față își propune să aducă noi elemente în arsenalul terapeutic care ar putea fi utilizate în viitor. Studiul cinci care a pornit de la un nou concept elaborat de Prof. Calvin Coffey în tratamentul chirurgical al BC (BC este redefinită drept o boală a mezenterului - *mezenteropatie primară*) în cadrul căreia rezecția extinsă de mezenter reduce semnificativ rata recidivei postoperatorii fiind îndepărtat locul de geneză al inflamației (12, 13). Mezentelul este astfel descris din punct de vedere al rezecabilității prin diseccții minuțioase pe cadavru iar diseccțiile au fost ulterior comparate cu randări imagistice 3-D puse la dispoziție de către Prof. Calvin Coffey și Dara Walsh (University of Limerick Hospitals Group, Limerick, Irlanda) obținându-se astfel o hartă anatomică pentru a manipula și rezeca corespunzător mezenterul. Simultan au fost reiterate fundamentele clinice care stau la baza acestui concept.

Obiectivele studiului doctoral sunt:

- identificarea caracteristicilor comune ale pacientului chirurgical cu BC din România
- evaluarea laparoscopiei ca metodă alternativă de diagnostic în BC

-evaluarea modului în care factorii de risc ai BC precum fumatul, vârsta sub 50 ani și mediul urban influențează localizarea complicațiilor chirurgicale, tipul complicației chirurgicale, contextul intervenției chirurgicale (urgentă/elecție) precum și nevoia unui nou tratament chirurgical.

-evaluarea prezenței fistulei intestinale, a sepsisului, a vârstei înaintate și a intervențiilor chirurgicale în urgență drept limite ale abordului laparoscopic și evaluarea comparativă a numărului de recăderi între abordul deschis și abordul laparoscopic

-integrarea noțiunii de mezenter ca structură unică și evaluarea posibilității aplicării conceptului asupra extinderii rezecțiilor chirurgicale de mezenter pentru a controla recidiva BC, simultan prezervându-se cât mai mult intestin viabil.

-compararea disecțiilor efectuate pe cadavru cu reprezentări grafice ale mezenterului pentru o mai bună înțelegere a anatomiei sale.

Utilizând baza de date formată prin centralizarea informațiilor de la multiple spitale universitare din municipiul București fiind simultan oferit suportul catedrei de anatomie a Universității de Medicină și Farmacie “*Carol Davila*”, București obiectivele propuse sunt realizabile. Informațiile obținute la finalul cercetării ar putea permite obținerea unei imagini de ansamblu asupra bolnavului chirurgical cu BC în România, identificarea pacienților diagnosticați cu BC ce asociază factori de risc pentru intervenții chirurgicale să fie încadrați într-o categorie cu risc înalt – în cazul cărora tratamentul ar putea fi individualizat. De asemenea vor putea fi identificate situațiile în care laparoscopia este recomandată ca metodă de diagnostic sau tratament în BC.

În vederea îndeplinirii obiectivelor a fost creată o bază de date retrospectivă ce poate fi folosită în viitor pentru a putea evalua pe termen lung modul în care intervențiile chirurgicale impactează evoluția pacientului cu BC.

Material și metodă

Populația de studiu

Lotul studiat a cuprins un număr de 62 de pacienți preluați de la 3 spitale din Municipiul București - Spitalul Clinic „*Sfânta Maria*”, Spitalul Clinic de Urgență „*Prof. Dr. Agrippa Ionescu*”, Spitalul Clinic „*Colentina*”. Colectarea retrospectivă a datelor a început cu 01.01.2008 până la data de 01.08.2018.

Criterii de includere:

Diagnostic pozitiv de BC și cel puțin o intervenție chirurgicală datorată complicațiilor BC, vârsta peste 18 ani.

Criterii de excludere:

Pacienții diagnosticați cu BC dar supuși unei intervenții chirurgicale pentru o altă etiologie față de cea a complicațiilor BC, vârsta sub 18, pacienți diagnosticați cu BC dar fără intervenție chirurgicală pentru complicații ce aparțin BC.

Material de studiu

Au fost utilizate datele din foile de observație clinică și protocoalele operatorii, buletinele histopatologice dar și surse imagistice - înregistrări video laparoscopice, endoscopii digestive superioare sau inferioare, investigații radiologice: tomografie computerizată, entero-tomografie, radiografii abdominale cu substanță de contrast, probe Pansdorf.

Variabile:

Au fost utilizate pentru crearea bazei de date următoarele variabile:

Calitative: contextul intervenției chirurgicale, tipul complicațiilor chirurgicale, mediul de rezidență, tipul de abord chirurgical utilizat, localizarea complicațiilor chirurgicale, localizarea recidivei, indicațiile chirurgicale. Au existat și variabile dihotomice: statusul de fumător, vârsta de sub sau peste 50 ani folosind drept cut-off pragul de 50 ani.

Cantitative: de tip continuu precum vârsta, durata de la diagnostic la prima intervenție chirurgicală, durata de la intervenția chirurgicală la recădere.

Etică:

Analiza retrospectivă a datelor a fost aprobată de comisiile de etică corespunzătoare fiecărui spital din care au fost preluate datele

Analiză Statistică:

După introducerea datelor obținute în urma protocoalelor de studiu în câmpurile bazei de date, acestea au fost prelucrate folosind pachetele de programe IBM SPSS versiunea 20.0 și Microsoft Excel 2007. Pentru statistica descriptivă s-au calculat media și deviația standard, respectiv medianele și cuartilele pentru variabilele cantitative iar pentru variabilele calitative frecvențe și procente. În comparația datelor cantitative, în funcție de normalitatea datelor au fost folosite Student t-test și respectiv Mann - Whitney. Datele cantitative au fost testate pentru verificarea normalității și a omogenității variantelor cu ajutorul testului Levene. Pentru datele categoriale s-au utilizat testele Fisher Exact (dacă

20% din frecvențele așteptate au fost mai mici de 5) și Pearson Chi-Square. Pentru investigarea factorilor de risc care au diferențiat grupurile s-a folosit de asemenea și analiza de supraviețuire (teste Log-Rank și Breslow), evenimentul urmărit fiind recidiva chirurgicală a pacientului, calculându-se procente de supraviețuitori (pacienți fără recidivă).

Pragul semnificației statistice a fost stabilit la valoarea de **0,05**.

Rezultatele obținute din analiza statistică a bazei de date vor fi discutate prin comparație cu literatura de specialitate și vor reprezenta nucleul tezei de doctorat. Unde este posibil pentru a facilita înțelegerea acestora - o parte vor fi oferite sub formă de reprezentări grafice sau tabele.

Studiul anatomic reprezentat de studiul 5 a inclus un număr de 4 cadavre și este de tip descriptiv. Acesta a fost realizat prin colaborare cu Disciplina de Anatomie din cadrul Universității de Medicină și Farmacie *Carol Davila*, București.

Prezervarea cadavrelor s-a efectuat în aproximativ 20l de litri de soluție ce conține formol la o concentrație de 10% în vederea obținerii unei saturații tisulare de formol de 4%. După fiecare procedură de disecție, cadavrul a fost împachetat în material îmbibat cu formol iar apoi păstrat în saci specializați, etanșeizați.

Fotografiile structurilor disecate au fost realizate cu aparat foto, personal: Sony Cyber-Shot DSC-WX500, 18.2MP, High zoom .

În cadrul procesului de disecție a fost utilizat următorul instrumentar:

-trusa de disecție standard care a inclus, bisturiu, pensă anatomică, pensă chirurgicală, foarfece, pense Kocher și Pean.

-depărtător Farabeuf.

Conținut

Lucrarea este structurată conform rigorilor de organizare a unei teze de doctorat într-o primă parte generală compusă din două capitole în care sunt descrise elemente de anatomie și cunoștințele actuale despre BC și tratamentul acesteia și o parte de contribuții personale în care sunt elaborate studiile de cercetare, concluziile și contribuțiile originale.

Capitolul unu din partea generală este compus la rândul său din două subcapitole: subcapitolul unu în care este descrisă anatomia și funcția intestinului subțire precum și subcapitolul doi în care este descrisă anatomia și funcția intestinul gros.

Capitolul doi din partea generală descrie aspectele științifice cele mai importante în BC printr-o analiză și consultare minuțioasă a principalelor baze de date medicale

internaționale urmată de sintetizarea concluziilor obținute. Capitolul doi face referire la istoricul BC, etiologie, factori predispozanți, tehnici de diagnostic, tratament ce poate fi chirurgical sau medical, complicații chirurgicale și într-un final urgențele chirurgicale în BC.

Partea a II-a a tezei este reprezentată de contribuția personală și este structurată în capitolele trei și patru în care este descrisă ipoteza de lucru împreună cu obiectivele generale dar și metodologia prin care au fost obținute datele de studiu și modul în care s-a efectuat analiza statistică și recoltarea datelor urmate de cinci studii de cercetare: **I** Caracteristicile pacientului chirurgical cu Boală Crohn în România. **II** Importanța laparoscopiei diagnostice în Boala Crohn – studiu pilot. **III** Impactul factorilor de risc asupra complicațiilor chirurgicale în Boala Crohn. **IV** Evaluarea limitelor tratamentului chirurgical laparoscopic în Boala Crohn. **V** Rezechția extinsă de mezenter ca metodă de profilaxie a recidivelor chirurgicale în Boala Crohn - Studiu anatomic cu implicație chirurgicală. Contribuția personală se încheie prin subcapitolul de concluzii și contribuții personale.

Studiul I – studiu retrospectiv de tip descriptiv. Dată fiind paucitatea de date despre acest subiect – scopul acestuia a fost de a identifica caracteristicile pacientului chirurgical cu BC în România.

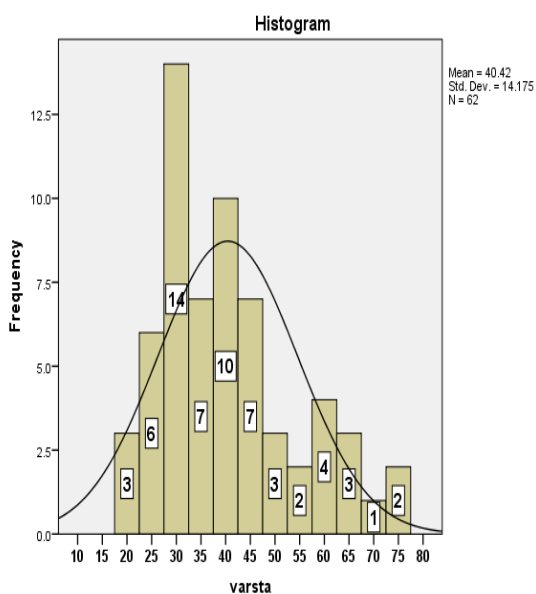


Figura nr. 1. Histogramă ce reprezintă distribuția pacienților la diagnostic - medie de 40.4 ani

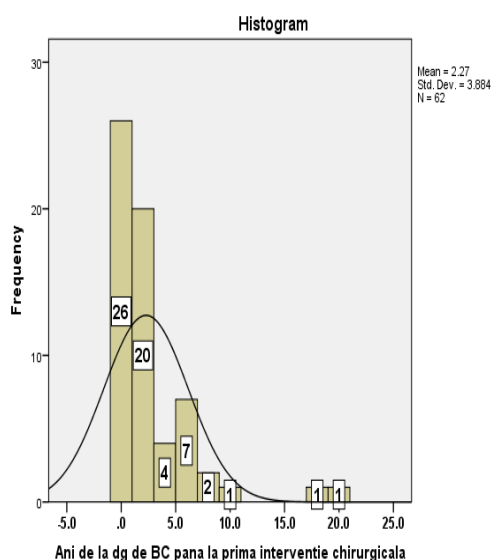


Figura nr. 2 Histogramă ce reprezintă grafic durata de la diagnosticul BC până prima intervenție chirurgicală

În urma analizei statistice au fost obținute următoarele date: Arhetipul pacientului cu BC în România ce necesită intervenție chirurgicală secundar complicațiilor acesteia este: bărbat, din mediul urban, fumător, vârstă sub 50 ani, afectare predominantă a intestinului subțire, operat frecvent în urgență, operat frecvent pentru ocluzie intestinală, i se efectuează frecvent enterectomie și anastomoză (Figura nr. 1). Are o durată medie de la diagnostic la intervenție chirurgicală de 1-3 ani. Are o perioadă liberă până la următoarea intervenție chirurgicală de aproximativ 2,3 ani. (Figura nr. 2). Aceste date oferă o imagine de ansamblu a pacientului cu BC în România simultan fiind permisă identificarea și selecția bolnavilor la risc de intervenție chirurgicală pentru o mai bună urmărire și individualizare a tratamentului.

Studiul II – studiu restospectiv – pilot având ca obiectiv : Evaluarea laparoscopiei ca metodă alternativă de diagnostic în BC pornind de la următoarea ipoteză: Este posibilă susținerea diagnosticului de BC prin identificarea laparoscopică a unor elemente macroscopice extralumenale în cazul dubiilor de diagnostic clinic și histopatologic? În urma observațiilor făcute pe lotul studiat au fost obținute următoarele date: Laparoscopia poate fi utilizată pentru a diagnostica BC prin corelarea datelor obținute cu alte investigații clinice și paraclinice. Următoarele elemente extralumenale vizibile prin abord laparoscopic pot orienta diagnosticul de BC: adenopatii de aspect reactiv distribuite difuz doar la nivelul mezenterului anșelor de intestin subțire afectate, procesul de *fat-wrapping* - ce constă în îmbrăcarea seroasei ansei de intestin subțire afectate de mezenter inflammat - (element cu implicații clinice întrucât intensitatea acestui proces variază direct proporțional cu gradul de obliterare a lumenului intestinal), aspectul cartonat al anșelor intestinale afectate de BC ce devin necompresibile la mobilizare cu pensa secundar inflamației cronice locale (**Figura nr. 3, Figura nr. 4, Figura nr. 5, Figura nr. 6**) (12, 13, 14). De asemenea nu trebuie ignorate restul avantajelor oferite de laparoscopie la un pacient cu diagnostic incert: posibilitatea realizării diagnosticului diferențial în special în cazul pacienților de sex feminin cu sindrom dureros de fosă iliacă dreaptă precum și biopsia adenopatiilor mezenterice pentru examinare histopatologică ce conțin frecvent elemente patognomice pentru BC (granuloame giganto-celulare). Din aceste motive considerăm acest studiu drept unul pilot care ridică această problemă și încearcă să găsească o nouă utilitate pentru abordul minim invaziv astfel încât pacientul să poată beneficia de toate avantajele acestui abord: recuperare mai rapidă, reintegrarea socială (atât de importantă la acești pacienți tineri) se realizează mai repede, rata supurațiilor de plagă și necesarul de calmante este mai redus.

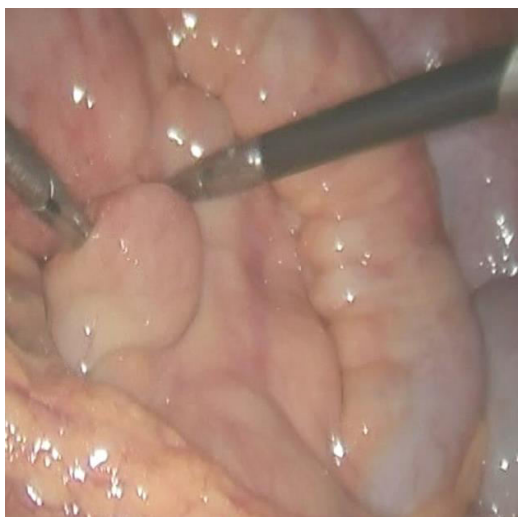


Figura nr. 3: Adenopatii mezenterice. (Imagine obținută din biblioteca proprie a secției clinice de Chirurgie Generală de la Sp. Clinic De Urgență „Prof. Dr. Agrippa Ionescu”, București)



Figura nr. 4: Aspect cartonat -anse intestinale ileale – necompresibile la mobilizare cu pensa (Imagine obținută din biblioteca proprie a secției clinice de Chirurgie Generală de la Sp. Clinic De Urgență „Prof. Dr. Agrippa Ionescu, București)

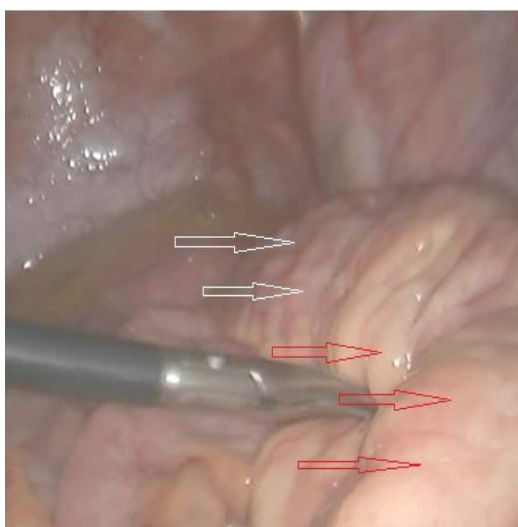


Figura nr. 5: procesul de „fat-wrapping” notat cu săgeată roșie mezenterul extins la nivelul seroasei intestinale (cu săgeată albă seroasă de aspect normal). Biblioteca proprie a secției clinice de Chirurgie Generală de la Sp. Clinic De Urgență „Prof. Dr. Agrippa Ionescu”, București.

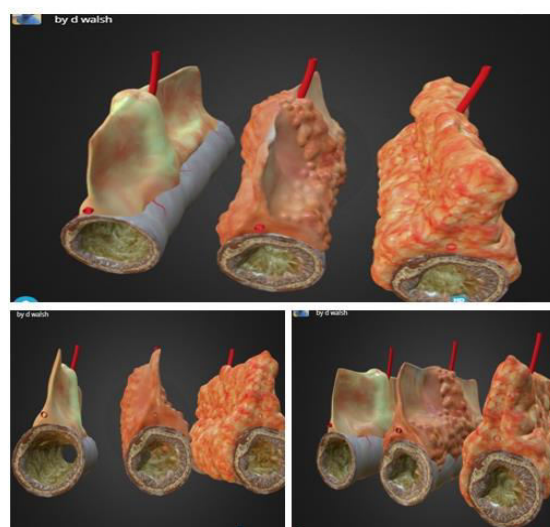


Figura nr. 6: Reprezentare grafică ce demonstrează relația de proporționalitate între procentul de mezenter inflammat ce îmbracă seroasa intestinală și gradul de obstrucție intraluminală. Imagine obținută cu acordul lui Dara Walsh. (<http://mpgs.ie/>)

Studiul III a avut drept obiectiv evaluarea modului în care factorii de risc pentru complicații chirurgicale în BC (fumat, mediu urban, vârstă sub 50 ani) influențează localizarea, tipul de complicații ce necesită tratament chirurgical, contextul intervenției chirurgicale (elecție/urgență) precum și nevoia unui nou tratament chirurgical. Au fost obținute următoarele date: din lotul total de 62 de pacienți au fost identificați un număr de 17 nefumători și 45 de fumători. În cazul fumătorilor intestinul subțire este mai frecvent afectat de complicații chirurgicale $p=0,02$ (Pearson Chi-Square Test) în vreme ce nefumătorii au asociat mai frecvent complicații chirurgicale la nivelul colonului $p=0.009$ (Pearson Chi-Square Test). Recidivele au apărut la un interval mai scurt cu 6 luni la fumători față de nefumători. Fumatul nu influențează semnificativ statistic contextul intervenției chirurgicale (elecție sau urgență) $p=1.000000$ (Fisher's Exact Test). În ceea ce privește mediul de proveniență au fost identificați un număr de 19 pacienți din mediul rural și 43 din mediul urban – pacienții din mediul urban au fost diagnosticați cu BC în medie cu 2 ani mai repede față de cei din mediul rural și au fost supuși mai frecvent unei intervenții chirurgicale în situații de urgență pentru ocluzie intestinală $p=0.004746$ (Pearson Chi-Square) și stare septică $p=0.004746$ (Pearson Chi-Square) față de mediul rural. Așadar 72% dintre pacienții din mediul urban au fost operați în condiții de urgență în vreme ce doar 50 % din mediul rural au fost operați în condiții de urgență $p=0.135509$ (Pearson Chi-Square). De asemenea pacienții din mediul urban au prezentat o afectare mai frecventă a intestinului subțire $p=0.024229$ (Pearson Chi-Square) comparativ cu mediul rural. Pacienții din mediul urban au fost diagnosticați cu BC în medie cu 2 ani mai repede față de cei din rural. În ceea ce privește vârsta drept factor de risc, am folosit drept cut-off pragul de 50 ani iar distribuția a fost astfel: 14 de pacienți >50 și 48 <50 ani. Pacienții cu vârsta < 50 ani au prezentat o afectare mai severă și mai frecventă a intestinului subțire ce a implicat intervenție chirurgicală $p=0,0002$ (Pearson Chi-Square) în vreme ce pacienții peste 50 ani au prezentat o afectare mai frecventă a colonului $p=0.00004$ (Pearson Chi-Square). Durata până la recidiva chirurgicală nu a variat semnificativ în ceea ce privește cele două loturi fiind ușor mai crescută în lotul cu vârsta peste 50 ani astfel: 1.36 ani VS 1.64 ani. Vârsta nu a influențat semnificativ statistic contextul intervenției chirurgicale (elecție sau urgență).

Numărul de recidive chirurgicale nu a fost influențat de fumat ($p=0.203$ Pearson Chi-Square), mediu urban ($p=0.557$ Pearson Chi-Square), vârstă ($p=0.569$ Pearson Chi-Square după cum se poate observa din (**Figura nr. 7, Figura nr. 8, Figura nr. 9**).

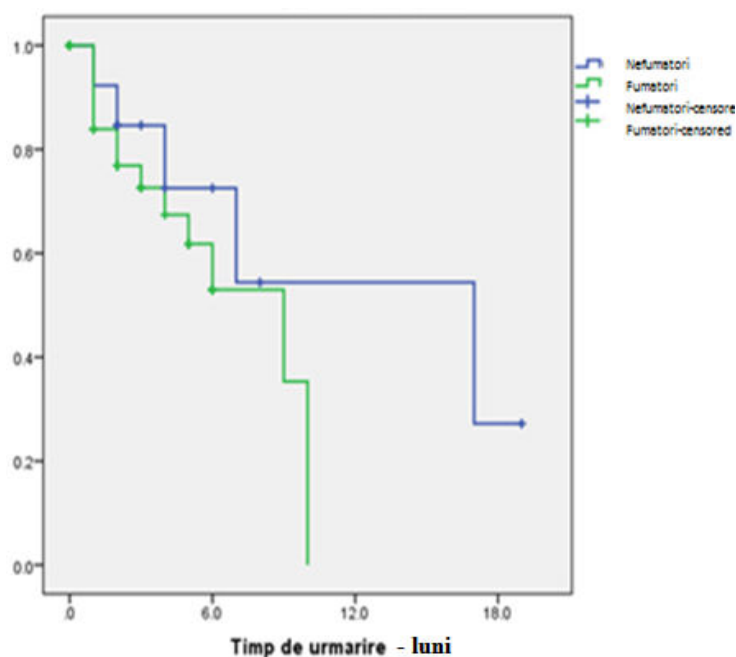


Figura nr. 7: Analiză comparativă în timp a celor două loturi de pacienți (fumători/nefumători) în funcție de numărul de recidive chirurgicale

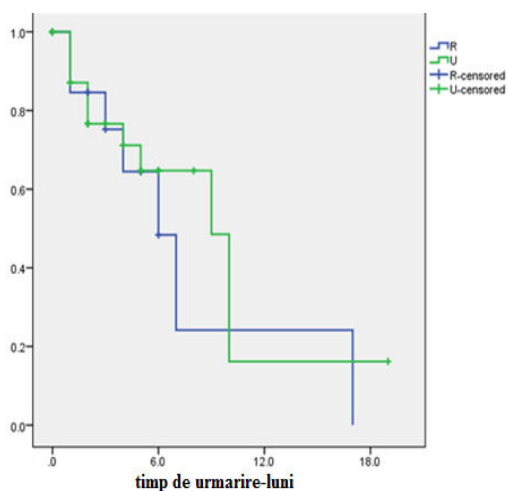


Figura nr.8: Analiză comparativă în timp a celor două loturi de pacienți (rural/urban) în funcție de numărul de recidive chirurgicale

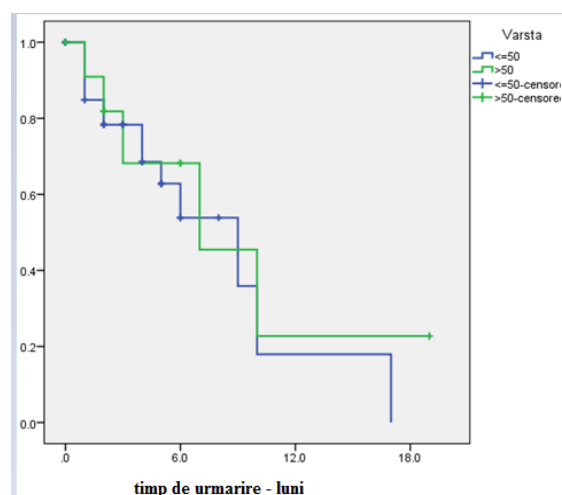


Figura nr. 9: Analiză comparativă în timp a celor două loturi de pacienți (>50ani / <50ani) în funcție de numărul de recidive chirurgicale

Studiul IV studiu retrospectiv, observațional. Obiectivul acestui studiu a fost reprezentat de evaluarea a limitelor tratamentului chirurgical laparoscopic în BC. Astfel au fost investigate fistula intestinală, sepsisul, vârsta înaintată și intervențiile chirurgicale în urgență drept limitări ale abordului laparoscopic. Atenție specială a fost atribuită siguranței acestei proceduri prin comparație cu subgrupul cu abord deschis, a complicațiilor

intraoperatorii, identificării pacienților în cazul cărora ar putea fi practicat acest abord precum și tipului de leziuni intestinale pentru care este indicată. În urma analizei statistice au fost obținute următoarele date: atât fistula intestinală $p=0,02$ (Fisher's Exact Test) cât și starea septică $p=0,01$ (Pearson Chi-Square Test) trebuie să reprezinte limite pentru abordul laparoscopic. Laparoscopia este indicată la pacienții cu vârstă sub 45 ani $p=0,04$ (Independent Samples Test). Chirurgia minim invazivă își găsește maximul de utilitate atunci când este utilizată în condiții electivă $p=0,000001$ (Fisher's Exact Test) fiind de evitat în situații de urgență. Pacienții operați laparoscopic au intrat în remisie într-un procent mai mare comparativ cu abordul deschis. Nu au existat diferențe în ceea ce privește rata complicațiilor perioperatorii între cele două tipuri de aborduri $p=0,37$ (Fisher's Exact Test).

Studiul V este structurat în jurul conceptului elaborat și demonstrat în anul 2017 de către Prof. Calvin Coffey conform căruia mezenterul este redefinit drept un organ cu o structură unică de la nivelul unghiului duodeno-jejunal până la nivelul rectului iar rezecția extinsă a acestuia în BC reduce recidiva postoperatorie (11, 12, 13). Pornind de la această premisă putem analiza și schematiza prin disecție tipuri de rezecție fezabile în cazul afectărilor segmentare de tub digestiv ale BC. În acest sens au fost realizate disecții minuțioase pe multiple cadavre din cadrul Catedrei de Anatomie ce aparține de Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București care au fost comparate cu reprezentări grafice – conceptuale realizate și oferite de către Prof. Calvin Coffey și Dara Walsh din Cadrul Universității de Medicină, Limerick, Irlanda (**Figura nr. 10, Figura nr.11, Figura nr. 12, Figura nr 13**). S-a dorit obținerea unui model de rezecții parcimonioase cu țesutul și lungime de intestin dar simultan suficient de cuprinzătoare pentru a împiedica recidiva chirurgicală a BC. Inițial în cadrul disecției mezenterul a fost abordat din perspectiva unei structuri unice demonstrându-se relația anatomică cu intestinul subțire și ulterior colon revenind apoi asupra exemplificării prin disecție a principalelor trunchiuri vasculare de la nivelul acestuia concluzionând următoarele: Evidențierea prin disecție a tecilor de tip peritoneal de la nivelul colonului ascendent și descendent poate oferi un substrat anatomic înțelegerii propagării inflamației în grosimea mezourilor evidențiată fiind continuitatea între acestea. Axele vasculare principale sunt singurele care limitează rezecția segmentelor de tub digestiv. Respectându-le pe acestea putem avea un vast câmp de rezecție ce poate fi exploatat în vederea profilaxiei recidivelor BC.

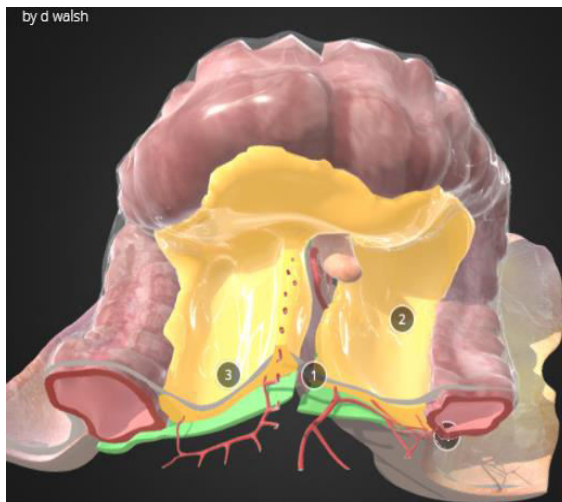


Figura nr. 10 Reprezentare grafică ce demonstrează relația de continuitate a mezenterului între diferitele segmente ale colonului împreună cu traiecul vaselor. Reprezentare grafică obținută cu acordul lui Dara Walsh. (<http://mpgs.ie/>)



Figura nr. 11 Imaginea corespunzătoare obținută prin disecție minuțioasă pe cadavru fiind evidențiate colonul ascendent, transvers și descendent împreună cu mezocolonul aferent. (Imagine din arhiva personală)

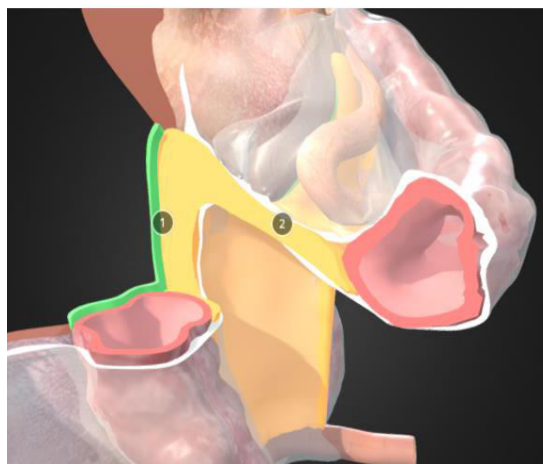


Figura nr. 12 Imagine ce demonstrează relația de continuitate între mezocolonul ascendent și transvers (galben-2-). Cu verde este reprezentată fascia Toldt1 (posterior-1-) la nivelul colonului ascendent. Reprezentare grafică obținută cu acordul lui Dara Walsh. (<http://mpgs.ie/>)



Figura nr. 13 Disecție la nivelul fasciei de coalescență Toldt 1 de la nivel cecal până la nivelul unghiului colic drept. Se evidențiază prin disecție coalescența posterioară a fasciei Toldt 1 - suspendată pe pensă. (Imagine din arhiva personală)

Studiul prezentat are limitele unui studiu retrospectiv. Nu este clar dacă pacienții au fost pregătiți în mod corespunzător în preoperator iar evoluția bolii până la momentul intervenției chirurgicale este dificil de apreciat. De asemenea nu a putut fi controlată expunerea, rezultatul ori exactitatea înregistrărilor. O problemă frecvent întâlnită în analiza datelor de urmărire pentru pacienții cu BC este lipsa studiilor randomizate, prospective cu volum mare de participanți. Toate acestea au condus la o scădere a calității rezultatelor meta-analizelor care încearcă să evalueze impactul pe termen lung al intervențiilor chirurgicale / reintervențiilor în BC. Una din cauzele acestei variabilități / heterogenității a rezultatelor este datorată numărului mic de pacienți înscriși în studiile retrospective existente dar și a multiplilor factori care influențează rezultatul postoperator. Astfel, includerea unui eșantion reprezentativ într-un studiu randomizat de BC ar necesita, probabil, un proces îndelungat. O soluție la această problemă poate fi reprezentată de cooptarea mai multor centre de mare volum specializate în tratamentul pacienților cu BC și crearea unor baze de date prospective, randomizate, cu generarea ulterioară de rezultate semnificative din punct de vedere statistic.

10.CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

10.1 CONCLUZII

1.Arhetipul pacientului cu BC în România ce necesită intervenție chirurgicală secundar complicațiilor acesteia este: bărbat, din mediul urban, fumător, vârstă sub 50 ani, afectare predominantă a intestinului subțire, operat frecvent în urgență, operat frecvent pentru ocluzie intestinală, i se efectuează enterectomie și anastomoză cu o perioadă liberă până la următoarea intervenție chirurgicală de aproximativ 2,3 ani .

Crearea unor baze de date la nivel național menținute într-o manieră prospectivă ce include pacienți diagnosticați și operați pentru complicații ale BC ar putea fi de un real folos pentru a evalua pe termen lung impactul intervențiilor chirurgicale și cum ar putea fi acestea adaptate pentru fiecare pacient.

2. În pofida trendului mondial referitor la distribuția intervențiilor chirurgicale către cele efectuate în condiții electiv, în România s-a observat o tendință către intervențiile chirurgicale pentru complicații amenințătoare de viață ale BC. Pacienții necesită o mai

bună informare despre BC și complicațiile acesteia pentru a căuta ajutor medical înainte ca intervenția chirurgicală să devină obligatorie.

3. Laparoscopia ar putea fi folosită drept metodă alternativă de diagnostic a BC pe baza identificării elementelor macroscopice extralumenale caracteristice BC.

4. Fumătorii comparativ cu nefumătorii asociază o afectare mai frecventă cu implicare chirurgicală a intestinului subțire de către BC.

5. Pacienții din mediul urban sunt mai frecvent supuși unei intervenții chirurgicale pentru ocluzie intestinală și stare septică comparativ cu cei din mediul rural. De asemenea pacienții din centrele urbane asociază mai frecvent complicații chirurgicale localizate la nivelul intestinului subțire.

6. Pacienții sub 50 ani comparativ cu pacienții peste 50 ani asociază o afectare cu implicație chirurgicală mai frecventă și severă a intestinului subțire în vreme ce pacienții peste 50 ani asociază complicații chirurgicale localizate mai frecvent la nivelul colonului.

7. Fumatul, vârsta sub 50 ani și mediul urban nu impactează numărul de recăderi postoperatorii cu implicație chirurgicală.

8. Sepsisul, fistula intestinală, vârsta înaintată și intervențiile chirurgicale în urgență trebuie considerate drept limite pentru abordul laparoscopic în tratarea complicațiilor chirurgicale ale BC.

9. Rezecțiile în BC trebuie făcute în țesut sănătos mezenterial excizându-se în bloc intestinul afectat împreună cu mezenterul tributar segmentului intestinal implicat în procesul inflamator. Evidențierea prin disecție a tecilor de tip peritoneal de la nivelul colonului ascendent și descendent poate oferi un substrat anatomic înțelegerii propagării inflamației în grosimea mezourilor evidențiată fiind continuitatea între acestea. Axele vasculare principale sunt singurele care limitează rezecția segmentelor de tub digestiv. Respectându-le pe acestea putem avea un vast câmp de rezecție ce poate fi exploatat în vederea profilaxiei recidivelor BC.

Sunt necesare pe viitor studii clinice prospective randomizate clinice pentru a evalua exact rolul care îl joacă mezenterul în geneză dar și în întreținerea BC.

10.2 CONTRIBUȚII ORIGINALE

1. crearea unei echipe multidisciplinare formată din specialiști din multiple domenii: chirurgie generală, gastroenterologie, anatomie, radiologie cu rolul de a integra într-un

mod obiectiv tratamentul multimodal pe care îl necesită un pacient cu BC și direcționarea terapiei către una centrată pe individ.

2. crearea unei baze de date în România doar cu pacienți diagnosticați cu BC și operați pentru complicațiile acestora ce poate fi utilizată pentru a monitoriza evoluția pe termen lung și adaptarea terapiei. Capitolul 7, Subcapitolul 7.3, Subcapitol 7.4.

3. primul studiu ce oferă o imagine asupra pacientului chirurgical cu BC în România ce îmbracă următoarele trăsături: fumător, bărbat, din mediul urban, vârstă sub 50 ani, afectare predominant a intestinului subțire, operat frecvent în urgență, operat frecvent pentru ocluzie intestinală cu o perioadă liberă până la următoarea intervenție chirurgicală de aproximativ 2,3 ani. Capitol 7, Subcapitolul 7.3.

4. identificarea unor elemente macroscopice caracteristice BC care pot fi utilizate prin corelare cu alte date clinice și paraclinice pentru a infirma sau confirma diagnosticul BC prin abord laparoscopic. Capitol 8, Subcapitol 8.3.

5. demonstrarea prin disecții minuțioase pe cadavru a posibilității de rezecție extinsă a mezenterului ca metodă de prevenție a recidivelor chirurgicale în BC. Capitol 9, Subcapitol 9.3. Subcapitol 9.4

Bibliografie:

1. Rutgeerts PJ. An historical overview of the treatment of Crohn's disease: why do we need biological therapies? *Rev Gastroenterol Disord.* 2004;4 Suppl 3:S3-9.
2. Cottone M, Rosselli M, Orlando A. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994; 106:643– 648.
3. Wettergren A, Christiansson J. Risk of recurrence and reoperation after resection for ileocolic Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:1319–132.
4. Iulian Slavu, Lucian Alecu, Adrian Tulin, Daniela Mihaila, Vlad Braga et al. Reintervention Rate Following Emergency Surgery for Crohn Disease *Chirurgia* (2018) 113: No. 2 <http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.113.2.216>
5. Janowitz HD: Problems in Crohn's disease: evaluation of the results of surgical treatments. *J Chronic Dis* 28:63-66. 1975
6. Christopher Ma , Gordon W. Moran , Eric I. Benchimol , Laura E. Targownik , Steven J. Heitman et al. Surgical Rates for Crohn's Disease are Decreasing: A Population-Based Time Trend Analysis and Validation Study. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:1840–1848; doi: 10.1038/ajg.2017.394;

7. J. B. Kirsner, Crohn's disease: yesterday, today, and tomorrow, *Gastroenterology.*, 112, 1028-1030 (1997).
8. Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, Iacob R, Dumitru et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1153-1159.
9. Dragos Mocanu, Ana-Maria Catuneanu, Mircea Diculescu, Serban Gologan, Current epidemiologic trends in Crohn's disease: data from a tertiary referral centre in Bucharest, *A Journal of Clinical Medicine*, Volume 5 No.2 2010.
10. Iulian Slavu, Beatrice Lintoiu Ursut, Tulin Adrian, Mihaila Daniela, Braga Vlad, et al. Diagnostic laparoscopy in Crohn's disease and literature review *Journal of Surgical Sciences* Vol.4, No.4, 2017
11. Slavu I, Tulin A, Alecu L, Mihaila D, Braga V et al. Clinical Pattern of Surgical Crohn Disease Patients. *Chirurgia (Bucur)*. 2018 113(4):497-502. doi: 10.21614/chirurgia.113.4.497.
12. J Calvin Coffey, D Peter O'Leary The mesentery: structure, function, and role in disease. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30026-7
13. J. Calvin Coffey, Miranda G. Kiernan, Shaheel M. Sahebally, Awad Jarrar et al. Inclusion of the mesentery in ileocolic resection for Crohn's disease is associated with reduced surgical recurrence. Manuscript Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx187.
14. Tara M. Connelly, Zoya Malik, Rishabh Sehgal, J. Calvin Coffey, Colin Peirce. Should surgical intervention become a primary treatment modality in Crohn's disease?—A review of the role of surgery and emerging surgical techniques. DOI: 10.21037/map.2018.06.01