



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "CAROL DAVILA", BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL GASTROENTEROLOGIE

CRITERII ENDOSCOPICE ȘI HISTOPATOLOGICE PENTRU DIFERENȚIEREA COLITEI
CROHN DE PANCOLITA ULCEROHEMORAGICĂ LA PACIENȚII EVALUAȚI ÎN
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

REZUMATUL TEMEI DE DOCTORAT

Conducător științific:

Prof. Univ. DR. CRISTIAN GHEORGHE

Student-doctorand:

COJOCARU MONICA-LUCIA

2022

CUPRINS

Introducere	9
<u>PARTE GENERALĂ</u>	14
Capitolul I Epidemiologia bolilor inflamatorii intestinale	14
I.1 Date globale	14
I.2 Date naționale	15
Capitolul II Etiologie și patogeneză	16
II.1 Factori genetici	16
II.2 Factori imunologici	17
II.3 Factori de mediu	18
II.4 Microbiota intestinală	20
Capitolul III Manifestări clinice digestive	21
III.1.1 Manifestări clinice în rectocolita ulcerohemoragică	21
III.1.2 Manifestări clinice în boala Crohn	22
III.2 Manifestări clinice extradigestive	23
Capitolul IV Diagnosticul de certitudine al bolii inflamatorii intestinale	28
IV.1 Date paraclinice	28
IV.2 Diagnostic endoscopic	29
IV.3 Diagnostic imagistic	34
IV.4 Diagnostic histopatologic	35

Capitolul V Diagnostic diferențial.....	43
Capitolul VI Opțiuni terapeutice în bolile inflamatorii intestinale.....	45
VI.1 Terapia medicamentoasă.....	45
VI.1.1 Sulfasalazina și 5-aminosalicilați.....	45
VI.1.2 Corticosteroizi.....	42
VI.1.3 Imunomodulatoare.....	48
VI.1.4 Terapia biologică.....	50
VI.1.4.1 Medicația cu anticorpi anti TNF alpha și biosimilarele.....	50
VI.1.5 Noi terapii farmacologice.....	55
VI.1.6 Antibiotice, prebiotice și probiotice.....	58
VI.2 Terapia chirurgicală.....	60
Capitolul VII Complicațiile bolilor inflamatorii intestinale.....	63
VII.1 Megacolonul toxic.....	63
VII.2 Stenozele digestive.....	63
VII.3 Abcesele și fistulele.....	64
VII.4 Hemoragia digestivă inferioară.....	66
VII.5 Cancerul colorectal.....	66
Capitolul VIII Criterii de diagnostic diferențial între colita Crohn și pancolita ulcerohemoragică.....	67
PARTEA SPECIALĂ.....	68
CAPITOLUL IX Motivația cercetării științifice.....	69

CAPITOLUL X Obiectivele studiului.....	71
CAPITOLUL XI Materiale și metode.....	73
XI.1 Criterii de eligibilitate și excludere.....	73
XI.2 Design-ul studiului	73
XI.3 Metode statistice.....	76
CAPITOLUL XII Rezultate.....	77
CAPITOLUL XIII Discuții.....	147
CAPITOLUL XIV Concluzii.....	158
CAPITOLUL XV Limitele cercetării.....	161
CAPITOLUL XVI Direcții noi de lucru în sfera bolilor inflamatorii intestinale.....	162
Bibliografie.....	165
Anexe.....	183

Cuprins

Sub umbrela bolilor inflamatorii intestinale (BII) sunt reunite cele două patologii majore: boala Crohn (BC) și rectocolita ulcerohemoragică (RCUH), acestea reprezentând afecțiuni cronice caracterizate de inflamație intestinală cu extensie și localizare variabilă de-a lungul tubului digestiv, care apar la indivizi predispuși genetic.

Studiile actuale arată un trend ascendent al incidenței și prevalenței acestor boli, atât pe plan mondial, cât și raportat la țara noastră, datorită industrializării și consumului unei diete moderne de tip occidental, care presupune ingestia dulciurilor rafinate și alimentelor de tip fast-food. Rezultatele privind epidemiologia și caracteristicile fenotipice ale BII din registrul național de BII din România arătau că în 2004 aveam o incidență de 0.5 la 100.000 de locuitori pentru BC, respectiv 0.97 la 100.000 locuitori pentru RCUH și prevalențe de 2.25 la 100.000 locuitori pentru BC, respectiv 1.51 la 100.000 locuitori pentru RCUH. Vârsta medie de diagnostic pentru BC a fost de 43.9 ± 15.6 ani (date similare celor din literatură), respectiv 44.2 ± 14.6 ani pentru RCUH, iar în ceea ce privește repartitia pe sexe, s-a identificat o ușoară predispoziție pentru sexul masculin 1.29:1 la cei cu BC, respectiv 1.23:1 la cei cu RCUH (acest fenomen fiind descris în zonele cu o incidență scăzută). De asemenea, diagnosticul a fost stabilit de 2.3 ori, respectiv 5.6 ori mai frecvent în zonele urbane. ^[1]

În etiopatogeneza au fost implicați numeroși factori, precum cei genetici, riscul dezvoltării BII fiind mai mare la rudele de gradul întâi ale pacienților cu BC, față de cei cu RCUH, iar cea mai mare prevalență a BII la rudele de grad I a fost raportată în studii făcute pe populația evreilor Ashkenazi (4-4.5% și 2.6-2.7% pentru BC, respectiv RCUH). ^[2-5] Factorii imunologici și cei de mediu au de asemenea un rol extrem de important, aceștia fiind poate cel mai dificil de înțeles. Există mai multe teorii care au fost incriminate pentru a explica patogeneza BII, iar cea mai frecvent menționată este teoria igienei, care propune că incidența crescută a dezechilibrelor imunologice să fie pusă pe seama lipsei expunerii copiilor la patogenii enterici încă din copilărie. ^[6]

Un alt factor de cauzalitate directă este reprezentat de fumat; o meta-analiză sugerează că fumătorii activi sunt mai predispuși să dezvolte RCUH decât non-fumătorii sau fumătorii pasivi; pe de altă parte, fumătorii activi par să aibă un risc mai mare de a dezvolta BC, în contrast cu ceilalți. ^[7] Mecanismul exact prin care fumatul predispozează la apariția BII nu este elucidat pe deplin, însă se presupune că receptorii nicotinici de acetilcolină (nAChRs) se găsesc pe suprafața celulelor epiteliale intestinale, dar și pe suprafața limfocitelor T, modulându-le funcția.

Alți factori incriminați frecvent sunt: apendicectomia, administrarea anticoncepționalelor orale/ antibioticelor sau afectarea microbiotei intestinale, deoarece alterările microbiomului acționează ca un factor trigger asupra răspunsului imun mucozal aberant la indivizii care sunt predispuși să dezvolte boala. ^[8]

Manifestările clinice în RCUH sunt variabile de la persoană la persoană și depind de extensia leziunilor pe cadrul colic și de severitatea acestora; de cele mai multe ori există o legătură direct proporțională între simptomele clinice și leziunile endoscopice, dar au fost descrise și cazuri cu simptome fruste și leziuni endoscopice severe. ^[9] Majoritatea cazurilor debutează cu simptomatologie care se agravează progresiv. În cazurile severe, cu forme fulminante, manifestările generale sunt reprezentate de febră, frisoane, sindrom coprologic care însumează peste zece scaune/24 ore, deshidratare, declin ponderal sau dureri colicative, iar pacientul necesită internare într-o clinică cu experiență în tratarea RCUH. Simptomele cel mai des reclamate sunt: rectoragiile (mai ales în puseele de boală, iar culoarea și cantitatea variază în funcție de extensia leziunilor), sindromul coprologic (mecanismul de acțiune fiind explicat prin faptul că citokinele proinflamatorii și eicosanoidele eliberate de către mononuclearele din colonocitele inflamate duc la modificări în transportul anumitor electroliți, alterând schimbul Na-H, Cl-HCO₃, Na/K ATP-ază, induse de TNF- α , IF gamma și IL1b) ^[10] sau durerea abdominală, aceasta fiind un simptom important care îndrumă persoana către medic, dacă boala este una severă.

Manifestările clinice din boala Crohn variază de la pacient la pacient, raportate fiind la extensia leziunilor și pattern-ului, iar existența complicațiilor sau manifestărilor extra-intestinale pot contribui la variabilitatea tabloului clinic. Simptomele cardinale sunt reprezentate de durere abdominală și diaree, iar dacă apar și componente ale inflamației transmurale, atunci vom decela fistule, abcese sau flegmoane.

Manifestările de afectare sistemică apar în mod uzual în ambele patologii, predominant în formele moderat-severe de boală și sunt reprezentate de anorexie neselectivă, greață, sindrom febril (ca urmare a stării catabolice), declin ponderal involuntar (pierderea proteinelor prin mucoasa inflamată sau malabsorbție, într-un procent mai redus), astenie și fatigabilitate (explicate prin anemie), dar și edeme gambiere (explicate prin hipoalbuminemia secundară malnutriției și statusului inflamator).

Manifestările extraintestinale sunt prevalente atât în RCUH, cât și în BC, iar cele mai frecvent decelate sunt cele musculoscheletale și dermatologice. Până la jumătate din pacienții cu BII experimentează o manifestare extradigestivă, aceasta putând fi prezentă chiar înainte de stabilirea diagnosticului de BII. ^[11] Dintre acestea cităm: spondiloartropatiile, afectarea metabolică osoasă (osteoporoza și osteopenia), manifestările oculare (blefarită, episclerită și uveită anterioară), manifestările dermatologice (pyoderma gangrenosum, eritem nodos), manifestările hepato-bilio-pancreatice (colangita sclerozantă), coagulopatii sau manifestări renourinare (cei cu BC fiind predispuși să dezvolte litiază renală cu conținut de acid uric sau oxalat de calciu).

Diagnosticul de certitudine al BII presupune coroborarea unor date paraclinice (hemograma, markeri de inflamației și status nutrițional, autoanticorpi sau examen coprologic), endoscopice (aceasta jucând un rol important atât în diagnosticul pozitiv al bolii, în

monitorizarea evoluției sub tratament-fiind utilă pentru excluderea altor cauze ce pot explica sindromul coprologic, dar și pentru supravegherea complicațiilor de tipul neoplasmelor colorectale), imagistice (ecografia transabdominală care este non-invazivă, enteroCT sau enteroRM). Metodele imagistice au beneficiul de a evalua complicațiile extraluminale de tipul abceselor, adenopatiilor, stricturilor sau fistulelor. Evidența ecografică de activitate a bolii constă în decelarea îngroșării peretelui intestinal >3 mm.^[12] Dacă ne referim la enteroCT, criteriile de diagnostic pozitiv pentru aceste boli sunt reprezentate de: decelarea îngroșării peretelui, aspectul hiperemic al acestuia, prezența limfadenopatiilor și depozitelor de grăsime submucozală.^[13,14] În vârful piramidei se află poate cea mai bună metodă imagistică și anume rezonanța magnetică nucleară (RMN) cu protocol dedicat intestinului subțire, al cărei beneficiu major este lipsa iradierii.

Endoscopia (superioară și inferioară) joacă un rol important atât în diagnosticul pozitiv al bolii, dar și în monitorizarea evoluției sub tratament, fiind utilă pentru excluderea altor cauze ce pot explica sindromul coprologic, poate diferenția cele două patologii și poate certifica severitatea sau extensia bolii. Aspectele endoscopice particulare ce pledează pentru RCUH sunt reprezentate de: eritem, edem, ștergerea vascularizației, granularitatea mucoasei, friabilitate sau sângerare spontană, eroziuni, ulcere sau pseudopolipi (hiperplazie mucozală cronică), ei nefiind specifici pentru colita ulcerativă și putând mima aspectul neoplazic, așa încât biopsia este necesară pentru confirmarea sau infirmarea malignității.

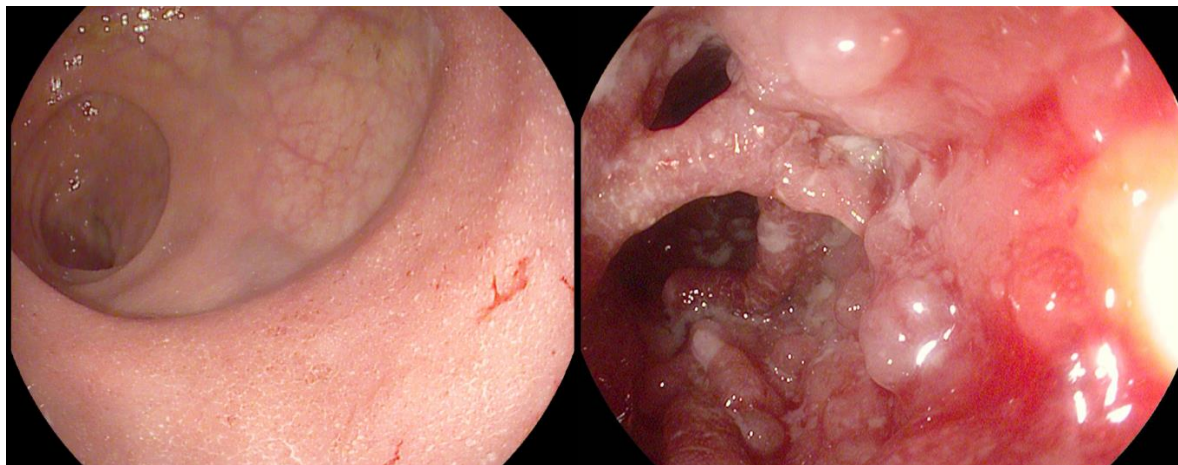


Figura 1 și 2- formă moderată, respectiv severă de RCUH (imagini din arhiva Secției de Endoscopie a Institutului Fundeni).

Referitor la aspectele macroscopice sugestive ale BC, ele sunt reprezentate de distribuția segmentară a leziunilor care alternează cu zone de mucoasă normală, prezența ulceratiilor aftoide (în stadiile precoce ale bolii), urmate de identificarea ulcerelor care se dezvoltă în ax

longitudinal (în stadii mai avansate), aspectul de ”piatră de pavaj”, detectarea prezenței orificiilor fistuloase sau a stenozelor, iar rectul este de obicei cruțat de leziuni.

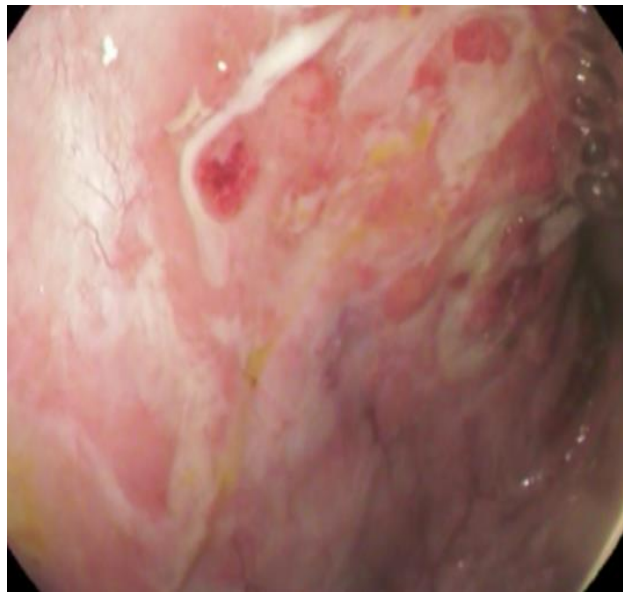
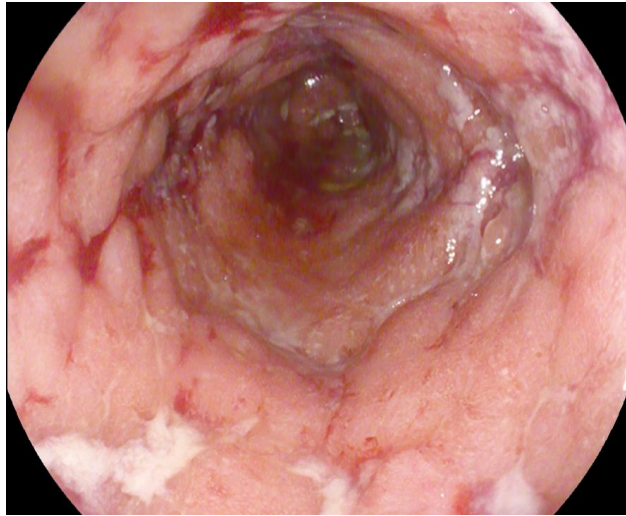


Figura 3 și 4- BC severă cu ulcere longitudinale și aspect de “piatră de pavaj”:imagini din arhiva Secției de Endoscopie a Institutului Clinic Fundeni

Certitudinea de diagnostic nu există dacă nu dispunem de o interpretare histopatologică de calitate a biopsiei sau a specimenului rezezat. Referitor la aspectul microscopic al RCUH, aspectele particulare sunt reprezentate de: distorsiunea arhitecturală a criptelor, prezența unui infiltrat inflamator difuz transmucosal și plasmocitoza bazală, iar dacă există și o componentă activă, atunci se vor asocia și criptitele și microabcesele criptice. Abcesele criptice sunt mai

frecvente în RCUH (41%) decât în BC (19%).^[15] De asemenea, inflamația poate cauza o depleție de mucină în epiteliu, trăsătură ce poate fi decelatată atât în bolile infecțioase, dar și în BC. Alte criterii care pledează pentru cronicitate sunt reprezentate de metaplazia celulelor Paneth (în special pe colonul stâng), pseudopolipii inflamatori, hipertrofia muscularei mucoasei și mai rar, identificarea fibrozei submucozale.^[16]

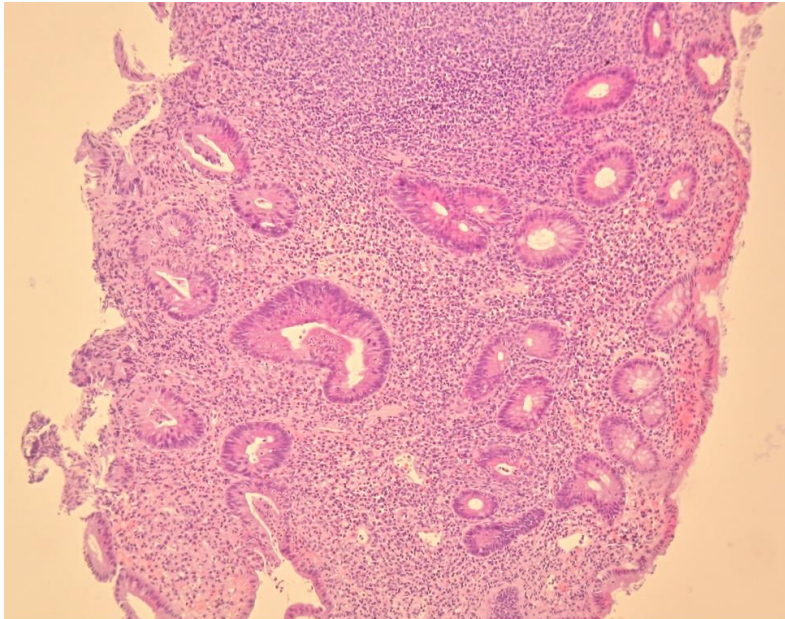


Figura 5-RCUH (mucoasă cu arhitectură glandulară marcat dezorganizată și inflamație cronică difuză, activă, cu criptite și microabcese criptice): imagine din arhiva Secției de Anatomie Patologică a Institutului Clinic Fundeni

Dacă aspectul macroscopic al leziunilor este sugestiv pentru RCUH, însă biopsia nu descrie prezența criptitelor sau microabceselor criptice, recomandările ghidurilor europene de diagnostic și tratament al BII sunt de a repeta colonoscopia peste șase săptămâni, întrucât o boală la debut nu poate fi exclusă.

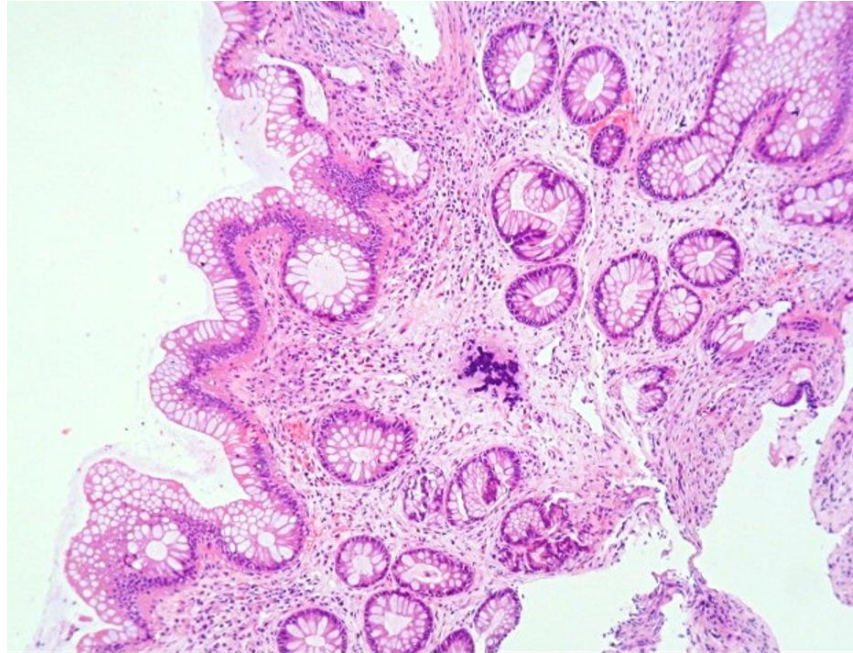


Figura 6- colită quiescentă (edem, dezorganizare arhitecturală, inflamație cronică ușoară superficială, inactivă)- imagine din arhiva Secției de Anatomie Patologică a Institutului Clinic Fundeni

Diferite sisteme de scorificare au fost dezvoltate pentru identificarea și gradarea inflamației în RCUH, iar dintre acestea cel mai utilizat este scorul Geboes (elaborat în 2000) care este împărțit în șase grade ce combină modificările arhitecturale, modificările inflamatorii infiltrative cronice, prezența neutrofilelor și eozinofilelor în lamina propria, prezența neutrofilelor în epiteliu, distrucția criptelor și existența ulcerărilor și eroziunilor. ^[17]

Aspectele microscopice ce pot orienta către un diagnostic de boală Crohn sunt reprezentate de inflamația cronică focală discontinuă, iregularități focale ale criptelor și decelarea granuloamelor. Aceste trăsături împreună cu o arhitectură vilooasă neregulată (dacă biopsiile sunt prelevate din ileon) sunt sugestive de boală Crohn. Granuloamele din boala Crohn sunt definite ca o colecție de histiocite epitelioid (monocite și macrofage) cu margini prost delimitate, necroza nefiind de obicei prezentă; doar granuloamele din lamina propria, nelegate de injuria criptelor, pot fi considerate trăsătură histologică a bolii Crohn.

Inflamația cronică focală discontinuă presupune o creștere variabilă a celularității limfoplasmocitare în lamina propria, iar iregularitățile criptelor implică prezența anormalităților în >10% din cripte (distorsiuni, ramificații sau scurtare a criptelor); acestea pot fi sau nu acompaniate de inflamație. ^[15,18] Metaplazia de glande pilorice este un bun indicator al inflamației cronice, această modificare fiind frecvent întâlnită la cei cu boli operate.

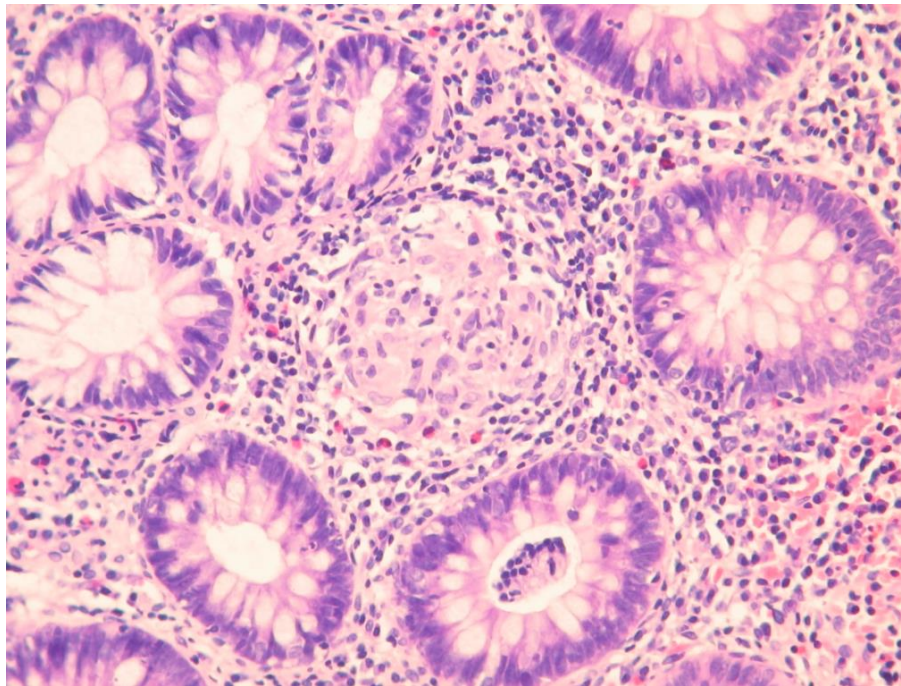


Figura 7- boală Crohn cu decelarea unui granulom epitelioid- imagine din arhiva Secției de Anatomie Patologică a Institutului Clinic Fundeni

Unul dintre scorurile mai frecvent folosite pentru BC, în mod particular în studii clinice, este GHAS (scorul de activitate histologică globală), elaborat de D'Haens în 1998 ^[19] care evaluează afectarea epitelială, modificările arhitecturale, prezența neutrofilelor și monocitelor în lamina propria, existența neutrofilelor în epiteliu, eroziuni/ulcerații, granuloame și numărul speciemenelor bioptice afectate. Rezultatele au arătat că un scor <4 puncte indică remisiunea bolii, iar scorul >10 puncte sugerează o boală severă.

Prezenta lucrare de doctorat reprezintă un studiu desfășurat single-center, cu recrutare retrospectivă a pacienților aflați la primul diagnostic de boală inflamatorie intestinală și își propune ca obiectiv primar analizarea unor informații din care să rezulte dacă există sau nu relații între diagnosticul macroscopic ridicat de către endoscopist și cel histopatologic, elaborat de anatomopatolog. Pacienții incluși au beneficiat de endoscopii cu prelevare de biopsii efectuate în cadrul Departamentelor de Endoscopie Digestivă și Anatomie Patologică ale Institutului Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni.

Ca obiective secundare ne-am propus analizarea datelor epidemiologice, simptomatologiei clinice a acestor pacienți, descrierii macroscopice (inclusiv existența unor forme particulare) și decelarea existenței leziunilor microscopice corespunzătoare fiecărei boli în parte, prezenței unor anumite manifestări extraintestinale, scoruri histopatologice (GHAS pentru BC și Geboes pentru RCUH) și clase de medicație administrate de-a lungul evoluției bolii.

Pentru desfășurarea în bune condiții a acestui studiu, s-a obținut acceptul Comisiei de Etică a Institutului Clinic Fundeni.

Planul statistic a fost realizat cu ajutorul programului R, versiunea 4.0.2 Copyright (C) 2020 The R Foundation for Statistical Computing, R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, pentru a ne asigura de rezultate semnificative științifice.

Astfel, conform criteriilor de includere și excludere, 174 de pacienți au fost eligibili și au fost distribuiți în două loturi, astfel: 80 de bolnavi cu diagnostic macroscopic prezumtiv de BC (lotul A) și 94 de pacienți cu diagnostic macroscopic prezumtiv de RCUH (lotul B).

În acest mod, dispoziția pe sexe a fost după cum urmează: 92 de bărbați (52.9%) și 82 de femei (47.1%), majoritatea acestora provenind din mediul urban-130 de pacienți (74.7%), cu

o vârstă medie de debut a bolii de 38.0 ani (16.0, 79.0). Datele obținute cuantifică preponderența sexului masculin atât printre cei cu BC-41 persoane (51.3%), cât și printre cei cu RCUH- 51 persoane (54.3%).

Pattern-ul de BC este reprezentat de forma inflamatorie pentru 55 dintre pacienți (68.7%), respectiv stenoizantă la 25 persoane (31.3%).

Referitor la consumul de tutun, rezultatele (pentru întregul lot) sunt următoarele: 48 pacienți (27.6%) sunt fumători, 41 pacienți (23.6%) sunt nefumători, 37 pacienți (21.3%) foști fumători și despre un număr de 48 pacienți (27.6%) nu avem niciun fel de date despre acest status. Dacă ne referim la lotul celor cu BC- 24 (30.0%) dintre pacienți sunt fumători activi, fiind cunoscut faptul că fumătorii au un risc mai mare de a dezvolta această boală, așa încât datele noastre concordă cu cele din literatură. Din păcate însă, nu avem menționate date pentru 19 persoane (23.8%). În lotul B (cei cu RCUH), se constată că doar 17 pacienți (18.1%) fumează actual. Procentul de nefumători însă, este mult diferit- 19 pacienți (23.8%) pentru BC, respectiv 29 pacienți (30.9%) la cei cu RCUH.

Privitor la intervențiile chirurgicale, am găsit că apendicectomia a fost descrisă în antecedentele personale patologice la 45 pacienți (25.9%), cu procente aproximativ egale în ambele loturi:23 pacienți (28.8%) cu BC și 22 (23.4%) cu RCUH.

Am căutat de asemenea date referitoare la decelarea infecțiilor oportuniste (în mod particular cu *Mycoplasma tuberculosis*) înaintea inițierii terapiei biologice, toți pacienții fiind testați pentru excluderea tuberculozei pulmonare și am găsit 12 pacienți (6.9%) care au fost diagnosticați cu tuberculoză latentă (8 persoane cu BC și 4 cu RCUH), motiv pentru care s-a amânat startul terapiei cu cel puțin 30 zile.

Manifestările extra-intestinale au avut o valoare medie de 1.94 (2.34), cele mai frecvent raportate fiind: iridociclita (2 cazuri), spondilita anchilozantă (4 cazuri), eritemul nodos (1 pacient) și colangita scleroizantă (2 bolnavi cu RCUH, unul dintre ei necesitând transplant hepatic în decursul evoluției bolii); regăsim aceste afecțiuni în special în grupul celor cu BC.

Simptomatologia reclamată preponderent a fost reprezentată de sindromul diareic- 142 pacienți (81.6%), mai frecvent în lotul cu RCUH- 81 pacienți (86.2%), însoțit de produse

patologice 72 (76.6%), comparativ cu cei cu BC la care sindromul diareic a fost reclamat la 61 pacienți (76.3%), iar 46 pacienți (57.5%) au afirmat și emisia de produse patologice. O altă manifestare foarte frecvent descrisă este reprezentată de sindromul algic abdominal. Am obținut procentaje mai mari în lotul A: 56 (70.0%) pentru BC, respectiv 57 (60.6%) pentru cei din lotul B.

Pentru a estima puseele de activitate, am calculat scorul CDAI pentru cei cu BC, respectiv scorul Mayo pentru RCUH. În acest fel, s-au obținut scoruri medii de 173 de puncte CDAI pentru cei cu BC ușoară - 23 pacienți (28.8%), 301 puncte pentru 34 pacienți (42.5%) cu boală moderată și 486 puncte pentru 23 subiecți (28.8%) cu puseu sever de boală.

Puseele ușoare, respectiv severe de RCUH au fost înregistrate la 18, respectiv 19 persoane (cu un scor mediu de 3 și 8 puncte), majoritatea bolnavilor având însă forme moderate de boală (57 pacienți).

Referitor la aspectul macroscopic cel mai frecvent raportat, am găsit că eritemul și edemul înscrie procentaje mari în ambele loturi: 133 (76.4%) persoane, respectiv 152 (87.4%) persoane. De asemenea, friabilitatea mucozală a fost raportată la 63 (36.2%) bolnavi, dar predominant la cei din lotul B (RCUH), iar aspectul granular la 77 (44.3%) bolnavi, de asemenea mai frecvent în același grup. Justificarea unei boli severe în antecedente a fost justificată prin descrierea pseudopolipilor la 44 (25.3%) dintre cei recrutați, precum și de existența cicatricilor - 26 (14.9%) bolnavi.

Eroziunile mucoasei au fost raportate la un număr covârșitor de 132 (75.9%) bolnavi, dar cu procente egale între cele două loturi.

Aspectul de BC a fost argumentat prin prezența leziunilor de tipul “pietrei de pavaj” descris la 28 (16.1%) pacienți și lipsa demarcației nete între leziuni și mucoasa normală la 117 (67.2%) pacienți. Paralel, și mucoasa de aspect normal interpusă printre zonele de leziuni a contribuit la orientarea diagnosticului către BC la 119 (68.4%) bolnavi, luând în considerare că toți erau naivi la orice formă de medicație. Pentru o singură persoană diagnosticată inițial cu RCUH a fost descris aspectul macroscopic de “cobblestone”, aceasta schimbându-și ulterior pattern-ul bolii pe parcursul evoluției (boala a debutat cu un puseu fulminat, iar leziunile au fost considerate ca fiind consecința rectocolitei foarte severe).

În privința severității histologice, formele severe (traduse prin scor Geboes >3.1, respectiv GHAS > 10) sunt regăsite în proporție covârșitoare pentru ambele loturi, iar formele clinice ușoare și moderate se întâlnesc cu o frecvență mai crescută în BC, comparativ cu RCUH.

Dacă facem referire la medicația folosită conform gravității cazului, am obținut următoarele rezultate: corticosteroizii au fost administrați pentru 96 pacienți (55.2%) cu o medie de 1.22 (1.07) cure necesare în decursul bolii, 144 persoane (82.8%) au beneficiat de 5 ASA, indiferent de forma de prezentare, azatioprina a fost oportună pentru 72 persoane (41.4%), iar medicația antiTNF a fost administrată astfel: 28 pacienți (16.1%) cu Remicade, 8 pacienți (4.6%) cu Inflectra, 20 pacienți (11.5%) cu Remsima, 1 persoana (0.6%) cu Zessly și alta cu Humira, 2 persoane (1.1%) cu Imraldi și 10 pacienți (5.7%) cu Vedolizumab. Medicația anti-TNF a fost administrată de la debutul bolii pentru aproximativ jumătate dintre pacienți.

Toate datele prezentate mai sus (atât la nivel global, cât și pentru fiecare lot în parte) sunt expuse pe larg în tabelul V din lucrarea de doctorat.

În continuare, s-a alcătuit un algoritm în vederea clasificării cele două BII, folosind modelele regresiei binomiale logistice univariată simplă / multiplă, variabila dependentă fiind tipul de BII (BC sau RCUH), iar variabilele independente au fost reprezentate de parametrii endoscopici și histologici urmăriți în studiu. În mod aleator, am ales ca raportarea probabilităților să se facă la RCUH.

Primul model a fost cel simplu (o singură variabilă în model), iar în tabelul VI (expus în lucrarea extinsă) sunt înregistrate toate aspecte histologice descrise endoscopic.

Pe baza datelor ilustrate în acest tabel, s-au făcut mai multe deducții:

1. Absența fistulelor este asociată cu o probabilitate de aproape 20 ori mai mare ca BII evaluată să fie RCUH, efectul fiind semnificativ statistic ($p= 0.004$). Acest aspect este foarte clar statuat în literatura de specialitate și apare ca urmare a inflamației transmurale (BC) versus mucozale superficiale (RCUH).
2. Decelarea prezenței abceselor este asociată cu o probabilitate de aproximativ 7.5 ori mai mică de RCUH, efectul fiind semnificativ statistic ($p= 0.011$).

Datele furnizate în literatură arată că abcesul apare ca și consecință a obstruării unui traiect fistulos, complicație corespunzătoare BC.

3. Decelarea prezenței eritemului mucozal este asociată cu o probabilitate de aproape 5 ori mai mare de RCUH, obținându-se o valoare $p < 0.001$.

4. În mod similar, descrierea endoscopică de edem mucozal este asociată cu o probabilitate de aproximativ 3 ori mai mare de RCUH, obținându-se o valoare $p = 0.030$.

5. Aspectul granular al mucoasei este asociat cu o probabilitate de peste 10 ori mai mare de RCUH (de asemenea cu semnificație statistică- $p < 0.001$). Granularitatea este însă mai frecvent descrisă în cazul bolilor ușoare.

6. Friabilitatea mucozală, o altă trăsătură frecvent decelată endoscopic, este asociată cu o probabilitate de 4 ori mai mare de RCUH, efectul fiind semnificativ statistic ($p < 0.001$). Descrierea friabilității îndeplinește un rol foarte important în distingerea între puseul moderat și cel sever de RCUH.

7. Decelarea prezenței pseudopolipilor, care reprezintă o hiperplazie mucozală cronică apărută ca urmare a episoadelor iterative severe de inflamație, a fost raportată în lotul nostru de pacienți de 2 ori mai frecvent la cei cu diagnostic prezumtiv de RCUH, rezultând o valoare $p = 0.045$. Și studiile de specialitate raportează de asemenea o frecvență mai crescută a acestor leziuni inflamatorii în rândul pacienților cu RCUH.

8. O altă trăsătură importantă a fost că absența eroziunilor s-a dovedit a fi de 2.66 ori mai frecventă în RCUH, rezultatul fiind semnificativ statistic ($p = 0.011$). Aceste date coincid cu cele din publicațiile de specialitate.

9. Absența decelării ulcerelor este asociată cu probabilitate de peste 2 ori mai mică de RCUH, rezultat care, de asemenea, este semnificativ statistic ($p = 0.010$).

10. Absența leziunilor continue la nivel colonic, cu afectare circumferențială se asociază cu o probabilitate de aproape 100 de ori mai mică de RCUH, lucru de altfel binecunoscut. Am obținut o valoare $p = 0.001$. Această descriere este poate cel mai frecvent întâlnită în cadrul rapoartelor endoscopice.

11. Prezența stenozelor ulcerate s-a corelat cu o probabilitate de aproape 12 ori mai mică de RCUH, efectul fiind semnificativ statistic ($p = 0.021$). Ori de câte ori

aspectul de stenoza este documentat, biopsiile ar trebui prelevate pentru excluderea unei patologii maligne asociate.

12. Absența stenozelor non-ulcerate este asociată cu o eventualitate de aproape 4 ori mai mare de RCUH, datele rezultate fiind de asemenea semnificativ statistice ($p=0.002$).

13. Lipsa descrierii endoscopice a prezenței ulcerelor aftoide comportă o probabilitate de 22 ori mai mică de RCUH; rezultatele sunt similare cu cele deja cunoscute, rezultatele fiind semnificativ statistic ($p<0.001$).

14. Decelarea unei demarcații nete între mucoasa de aspect normal și leziuni este asociată cu o probabilitate de peste 10 ori mai mare de RCUH ($p<0.001$). Rezultatele coincid cu ceea ce este deja statuat.

15. Absența zonelor de mucoasă normală intercalate cu cele afectate ridică o probabilitate de diagnostic de 22.5 ori mai mare în favoarea RCUH ($p<0.001$), iar rezultatele sunt similare cu cele din literatură.

16. Ulcerele lineare, serpinginoase care duc la aspectul clasic de “piatră de pavaj” sunt asociate cu o probabilitate de 47.5 ori mai mică de RCUH, orientând diagnosticul prezumtiv spre BC. Valoarea statistică obținută <0.001 .

16. Absența leziunilor la nivel rectal este asociată cu o probabilitate de aproape 40 ori mai mare de boală Crohn, iar efectul este semnificativ statistic ($p<0.001$).

În continuare am investigat eventualele asocieri între scorul Mayo și scorul Geboes obținut prin biopsia digestivă inferioară la cei cu RCUH. Întrucât leziunile histopatologice (și implicit scorurile care le cuantifică) pot avea o variabilitate importantă la același pacient, analiza s-a făcut numai pentru pacienții la care au fost prelevate un număr suficient de biopsii (exemplu 4). În concluzie, au fost evaluate statistic 204 probe biopsice.

Datele statistice sunt reprezentate amănunțit în tabelul VIII din lucrarea de doctorat. În urma analizei am elaborate următoarele idei:

1. La pacienții la care mucoasa are aspect normal, media scorului Mayo este mai mică cu puțin peste 1, cu un CI (interval de confidență) de -1.9 până la -0.30 și o valoare $p=0.008$. Este de așteptat ca scorul Mayo să înregistreze valori mai mici când puseul de boală este ușor sau boala este în remisiune.

2. O creștere cu 1 a scorului de modificări de arhitectură este asociată cu o creștere medie a scorului Mayo cu 0.65 (CI 0.34-1.0); în acest caz, valoarea $p < 0.001$.

3. O creștere cu 1 a gradului de infiltrat inflamator cronic este asociată cu o creștere medie a scorului Mayo cu 0.59 puncte (CI 0.30 – 0.89). Nu există foarte multe date în literatura curentă care să evalueze o relație între scorul endoscopic (exemplu Mayo) și scoruri histologice diverse, dar este de așteptat ca acest lucru să fie justificat, o inflamație microscopică mai severă demonstrând și leziuni endoscopice mai severe.

4. O creștere cu 1 a gradului de prezență a neutrofilelor la nivelul laminei propria este asociată cu o creștere medie cu 0.65 a scorului Mayo; CI 0.35- 0.94 și $p < 0.001$. Este binecunoscut faptul că de asemenea, neutrofilele trădează un proces inflamator cronic, ceea ce poate explica și obținerea unui aspect endoscopic mai sever.

5. O creștere cu 1 a gradului de prezență a eozinofilelor în lamina propria este asociată cu o creștere medie cu 0.31 a scorului Mayo (CI 0.08 – 0.54). Trebuie însă să luăm în considerare faptul că acestea pot fi crescute atât în bolile active, dar și în cele quiescente, așa că acest rezultat trebuie privit cu grijă.

6. O creștere cu 1 a gradului de prezență a neutrofilelor la nivel epitelial este asociată cu o creștere medie cu 0.65 a scorului Mayo (CI 0.37 – 0.93), iar valoarea $p < 0.001$.

7. O creștere cu 1 a gradului de distrucție a criptelor este asociată cu o creștere a mediei scorului Mayo cu 0.5 (CI 0.24- 0.75); valoarea $p < 0.001$. Dacă anatomopatologul descrie doar injuria criptelor, dar nu specifică și dacă există sau nu abcese criptice prezente, trebuie avut în minte și faptul că această modificare (distrucția criptelor) poate să apară și secundar pregătirii de colonoscopie.

8. O creștere cu 1 a gradului de eroziuni sau ulcerații este asociată cu o creștere medie a scorului Mayo de 0.35 (CI 0.2 – 0.49). Aceste descoperiri au fost descrise în mod particular la cei cu afectare endoscopică severă; valoarea $p < 0.001$.

9. O creștere cu 1 a microabceselor este asociată cu o creștere medie cu 0.62 a scorului Mayo (CI 0.30 – 0.94). În studiul nostru, la cazurile ușoare și moderate, abcesele criptice au afectat $< 50\%$ din cripte, iar în cazurile severe $> 50\%$ din cripte aveau modificări. Aceste date concordă cu cele din literatură. Datele obținute sunt de asemenea semnificativ statistic $p < 0.001$.

Următoarea parte a analizei s-a efectuat pe variabile histopatologice care nu au putut fi cuantificate corect pentru toate observațiile, motiv pentru care rezultatele trebuie interpretate cu circumspecție .

1. Decelarea scăderii gradului de mucosecreție este asociată cu creșterea medie a scorului Mayo cu 0.71 (CI 0.23 – 1.2), obținându-se o valoare statistică $p = 0.004$. Aceste rezultate au fost evidențiate în 189 biopsii din cele 204 examinate în total. Există un acord între experții histopatologi conform căruia o scădere a mucosecreției este reprezentativă pentru pattern-ul de RCUH.

2. Când este decelată plasmocitoza bazală, aceasta este asociată cu o creștere medie cu 0.84 a scorului Mayo (CI 0.09 – 1.6); această modificare a fost evidențiată în 152 biopsii din totalul celor 204 examinate. Prezența plasmocitozei bazale este descrisă în literatură ca și predictor important de BII, în mod particular pentru RCUH. Acest lucru este valabil și pentru recăderea clinică.

3. Deși valoarea p este marginal nesemnificativă ($p = 0.058$), considerăm că sunt dovezi care ne permit să considerăm plauzibilă o asociație între prezența polipilor pe mucoasa cu leziuni și o creștere medie a scorului Mayo cu 1.5 (CI 0.04 – 3.1). Fiind cunoscut faptul că pseudopolipii trădează o inflamație mai severă, este previzibil ca prezența lor să se coreleze cu o valoare mai mare a scorului endoscopic.

Pentru a investiga o posibilă asociație între severitatea BC și modificările histopatologice, s-a folosit o regresie lineară univariată simplă, cu variabilă dependentă ”gradul de severitate” al bolii și variabile independente-parametrii histopatologice urmărite în studiu.

O observație foarte importantă este că nu a fost evidențiată nicio asociație cu semnificație statistică între predictorii și gradul de severitate al BC. De asemenea, observând valoarea coeficienților (β) pentru predictorii, precum și CI 95% asociate cu aceștia, putem emite ipoteza că o eventuală influență a leziunilor HP asupra severității bolii este de mică amploare. Toate datele obținute sunt reprezentate desfășurat în tabelul XI din lucrarea de doctorat.

Modificările arhitecturale în BC (cripte scurtate, dilatate, neregulate) înregistrează o valoare medie de 0.738 (0.769), cu o mediană de 1.00 [0, 2.00]. Aceste modificări se întâlnesc însă atât în procesele inflamatorii acute, dar și în cele de regenerare.

Granuloamele criptolitice și cele epitelioide, precum și fibroza în lamina propria nu au fost descrise decât la câte o singură persoană cu RCUH (0.5%) din totalul biopsiilor examinate. Datele de care dispunem până în prezent indică faptul că aceste celule gigante și granuloamele epitelioide aflate la distanță de cripte sunt indicatori ai unui diagnostic de BC. Pe de altă parte, sunt descoperiri rare chiar și în BC; în lotul nostru de pacienți, doar pe 5 (4.7%) biopsii s-a semnalat prezența granuloamelor și doar la 3 (2.8%) biopsii au fost găsite celule epitelioide.

Eroziunile și ulcerările sunt întâlnite la 24 (22.4%) biopsii studiate în BC, date care sunt similare cu cele deja cunoscute.

Numărul mediu de specimene afectate (în lotul A- cei cu BC) are o valoare medie de 1.20 (1.00) și o mediană de 1.00 [0, 4.00], iar scorul mediu GHAS este 4.10 (3.38), cu o mediană de 4.00 [0, 12.0], ceea ce se traduce printr-o afectare inflamatorie ușoară. Menționăm însă că din punct de vedere clinic, majoritatea pacienților au avut pusee moderate sau severe de boală.

Comparativ cu lotul A (BC), cei din lotul B (RCUH) înregistrează valori puțin mai crescute ale gradului de modificări arhitecturale, cu o valoare medie de 1.45 (0.889) și o mediană de 1.00 [0, 3.00], ceea ce se traduce ulterior prin scoruri histopatologice mai mari .

Asemenea deducții sunt valabile și pentru gradul de mucosecreție, la care s-a calculat o valoare medie de 0.635 (0.573) și o mediană de 1.00 [0, 2.00]. Din păcate însă, la 15 (7.4%) biopsii, gradul de mucosecreție nu a putut fi apreciat.

Din cele 204 biopsii examinate la cei cu RCUH, s-a constatat o valoare crescută în ceea ce privește infiltratul inflamator cronic - 1.64 (0.929) fiind valoarea medie, cu mediană de 2.00 [0, 3.00], ceea ce trădează o afectare cel puțin moderată.

Dacă luăm în calcul prezența neutrofilelor în lamina propria și epiteliiu, observăm valori medii asemănătoare de 1.03 (0.964), respectiv 1.60 (0.923), cu o mediană de 1, respectiv 2. Aceste rezultate traduc creșteri ușoare, respective moderate ale numărului de neutrofile.

Eozinofilele, a căror prezență de asemenea trădează un proces inflamator cronic (deși numărul total are variabilitate inter-individuală mare) înregistrează o valoare medie de 1.07 (1.24), cu o mediană de 0.500 [0, 3.00], ceea ce înseamnă o creștere minoră a numărului de eozinofile.

Referitor la plasmocitoza bazală, cel mai precoce marker histologic de existență a RCUH, ea a fost prezentă la 110 (53.9%) din biopsiile examinate, dar nu a putut fi apreciată pe 52 (25.5%) dintre acestea. Toți pacienții la care s-a descris acest aspect aveau și boala activă endoscopic.

Gradul de distrucție a criptelor a fost raportat cu o valoare medie de 1.31 (1.07) și o mediană de 2.00 [0, 3.00], ceea ce arată de asemenea o afectare inflamatorie moderată, iar eroziunile au avut o valoare mediană de 3.00 [0, 4.00], ceea ce denotă faptul că au fost regăsite frecvent pe speciunile bioptice, în număr ridicat. Pe de altă parte, criptele au avut o valoare mediană de 1.00 [0, 3.00], deci au fost regăsite în număr moderat la examinarea lamelor.

Anormalitățile epiteliale, ce însumează printre altele metaplazia celulelor Paneth, a fost raportată ca fiind absentă la 184 (90.2%) din cele 204 biopsii examinate, iar pseudopolipii care certifică existența unei boli severe au fost biopsați la doar 7 (3.4%) pacienți. Dintre aceștia, doar 3 biopsii (1.50%) au atestat displazie de grad scăzut. Pe niciuna dintre biopsiile colonice prelevate nu s-a ridicat suspiciunea de colită nedeterminată.

Integrând toate variabilele necesare, am obținut o valoare medie a scorului Geboes de 4.03 (1.87), dar cu mediană de 5.30 [0, 5.40]. Aceste rezultate scorifică o afectare inflamatorie severă, rezultat ce se corelează cu aspectele macroscopice și clinice. Reamintim că majoritatea pacienților cu pancolită au avut pusee moderate de boală.

În ultima parte a lucrării s-a calculat probabilitatea ca diagnosticul pacientului să fie RCUH sau BC și astfel am împărțit aleator lotul nostru în două sub-eșantioane: pe un sub-eșantion ce a cuprins 2/3 din lotul inițial (116 pacienți) a fost antrenat modelul, iar celălalt sub-eșantion care a cuprins 1/3 din lotul inițial (58 pacienți) a fost folosit pentru testing, și am obținut o sensibilitate de 100.00% pentru RCUH, respectiv specificitate de 90.00%, iar pentru BC o sensibilitate de 90.32%, respectiv specificitate de 100.00%.

Concluzionând, am dispus de un număr suficient de pacienți cu BII, iar datele epidemiologice sunt similare cu cele declarate în alte țări din Europa. Privitor la concordanța dintre aspectul macroscopic raportat de endoscopist și cel microscopic concluzionat de anatomopatolog, acesta s-a corelat pozitiv cu gradul inflamației cronice pentru pacienții cu RCUH, dar nu am obținut rezultate similare și pentru cei cu BC, acest lucru reflectând în parte

caracterul discontinuu al leziunilor. Rezultatele corelației între scorul Mayo și scorul Geboes au demonstrat că orice creștere a gradului de inflamație cronică, modificări arhitecturale, prezenței eozinofilelor sau neutrofilelor în lamina propria sau eroziunilor/ ulcerățiilor, se asociază cu o creștere a scorului Mayo.

Referitor la o posibilă corelație între severitatea BC și aspectul histopatologic, am dedus o observație marcantă și anume că nu a fost evidențiată nicio asociație cu semnificație statistică între predictorii și gradul severității BC. În concluzie, am emis ipoteza că o eventuală influență a leziunilor HP asupra severității bolii este de mică amploare.

Ca și remarcă de final, considerăm că mai sunt încă variate aspecte de cercetare nerealizate în toate subseturile ce privesc mecanismele responsabile de patogeneza, diagnosticul, diferențierea sau deciziile de management și monitorizare ale acestor boli heterogene, iar aceste incertitudini trebuie clarificate prin studii amănunțite la care trebuie să contribuie tot personalul care prezintă interes în această sferă.

Bibliografie

1. Molodecky NA, [Soon IS](#), [Rabi DM](#), et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic view. [Gastroenterology](#);142:46–54 ; 2012
2. Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*;16:1153–9; 2004
3. Brant SR. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. *Inflamm Bowel Dis.*; 17:1–5; 2011
4. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. International IBD Genetics Consortium (IIBDGC). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.*; 491:119–124;2012
5. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, et al. International IBD Genetics Consortium Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet.*; 47:979–986; 2015
6. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut.*;57:1185–1191; 2008
7. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*;34:1841–1854; 1989
8. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, et al. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.*;1089:538–547; 2006
9. Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, and Lawrence J. Brandt. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 9th Edition, Chapter 111, 112 Binder, H. J. Mechanisms of Diarrhea in Inflammatory Bowel Diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1165(1), 285–293; 2009
10. Coates MD, Lahoti M, Binion DG, Szigethy EM, Regueiro MD, Bielefeldt K, Abdominal Pain in Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(10), 2207-2214; 2013
11. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*; 23:29-34; 1996

12. Batres LA, Maller ES, Ruchelli E, Mahboubi S, Baldassano RN. Terminal ileum intubation in pediatric colonoscopy and diagnostic value of conventional small bowel contrast radiography in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*;35:320–323; 2002
13. Gore RM, Balthazar EJ, Ghahremani GG, Miller FH. CT features of ulcerative colitis and Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol*;167:3–15; 1996
14. Duigenan S, Gee MS. Imaging of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *AJR Am J Roentgenol*;199:907–915; 2012
15. Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SGM, et al. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut*;32:1514–20;1991
16. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:318–32;1994
17. Marchal- Bressenot A, Salleron J, Boulagnon –Rombi C et al. Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut* 66(1):43-49; 2017
18. Mahadeva U, Martin JP, Patel NK, Price AB. Granulomatous ulcerative colitis: a re-appraisal of the mucosal granuloma in the distinction of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Histopathology*;41:50–5;2002
19. Novak G, Parker C, Lacey C, Pai R, Feagan B, Sandborn W, D'Haens G, MacDonald J, Levesque B, Jairath V, Khanna R. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(9): CD012351; 2016

Lista cu lucrările științifice publicate

1. **Monica Cojocaru**, Cristian Gheorghe, Gabriel Becheanu, Adrian Dijmarescu. Villous Hypermucinous appearance in longstanding inflammatory bowel disease: a case report and review of literature. Research and science today, 2020; S1.10:85-95, DOI:10.38173/RST.2020.S1.10:85-95
2. **Monica Cojocaru**, Cristian Gheorghe, Gabriel Becheanu. The peri-appendiceal red patch: a trademark skip lesion in ulcerative colitis. Research and science today, 2(22)/2021; DOI: 10.38173/RST.2021.22.2.13:131-137

Postere la manifestări științifice organizate de asociații profesionale naționale

1. Prevalence of chronic inflammatory bowel disease in the Bucharest-Ilfov area: an interim analysis of the EPIROM population based registry data; Răzvan Iacob , Simona Nicula , Anca Dimitriu , Monica Cojocaru, Eva Csiki Irma , Gabriel Constantinescu , Madalina Ilie , Corina Pop , Lucian Negreanu , Bogdan Mateescu , Mircea Diculescu , Ion Dina, Cristian Gheorghe, Liana Gheorghe (Grup de Studiu EPIROM)- Al XXXVI-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj-Napoca 2016
2. Tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease under treatment with anti-TNF alpha antibodies: a frequent complication in our geographical area. Roxana Vadan, Monica Cojocaru, Cristian Gheorghe, Mircea Diculescu, Ioana Stanel, Narcisa Zamfirescu, Liliana Gheorghe. Al XXXVI-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj-Napoca 2016
3. Early clinical experience regarding the safety and efficacy of Hemospray for hemostasis in patients with upper digestive bleeding within 72 hours. Monica Cojocaru, Bogdan Cristian Gheorghe, Cotruta, Mihai Ciocarlan, Ion Bancila. Al XXXVI-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj-Napoca 2016
4. Histopathological differential diagnostic criteria between Crohn's colonic disease and ulcerative colitis (pancolitis). Monica Cojocaru, Cristian Gheorghe, Gabriel Becheanu, Liana Gheorghe- The XXXVIIIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Craiova 2018
5. Environmental factors and their impact on IBD in a population exposed to radical lifestyle changes. Ichim Simona, Cojocaru Monica, Balaban Vasile, Gheorghe Cristian and Gheorghe Liana. - The XXXVIIIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Craiova 2018
6. Cojocaru , Teodora Manuc , Bianca Stoica , Cristina Cijevschi , Anca Trifan , Marcel Tantau , Dan Dumitrascu , Adrian Goldis , Daniela Dobru , Eugen Dumitru , Ciprian Brisc , Cora Pop , Liana Gheorghe , Mircea Diculescu , Cristian Gheorghe; Craiova 2018
7. Endoscopic hemostatis using Hemospray- results of a 3-year experience in a tertiary center. Monica Cojocaru, Cristian Gheorghe, Bogdan Cotruta, Ion Bancila , Razvan Iacob. The XXXVIIIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Craiova 2018

8. Histologic normalisation is a new target for therapy, but doesn't represent cure in UC.
Cristian Gheorghe, Anca Dimitriu, Roxana Costache, Monica Cojocaru, Liana Gheorghe,
J Gastrointestin Liver Dis, vol 30 No1:166-173; 2021