



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL GASTROENTEROLOGIE**

**ROLUL VIDEOCAPSULEI ENDOSCOPICE ÎN  
BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE  
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. NEGREANU LUCIAN**

**Student-doctorand:**

**STOIAN (căs. STEMATE) ANA**

**2022**

---

# CUPRINS

---

<b>Listă lucrări publicate.....</b>	<b>5</b>
<b>Abrevieri.....</b>	<b>9</b>
<b>Introducere.....</b>	<b>10</b>
<b><i>Partea generală. Stadiul cunoașterii</i></b>	
<b>1. Bolile inflamatorii intestinale.....</b>	<b>15</b>
1.1. Definiție și epidemiologie.....	15
1.2. Patogeneza bolilor inflamatorii intestinale.....	17
1.3. Diagnosticul clinic al bolilor inflamatorii intestinale.....	19
1.4. Complicațiile intestinale ale bolilor inflamatorii intestinale.....	21
1.5. Manifestările extraintestinale din cadrul bolilor inflamatorii intestinale....	23
1.6. Diagnosticul diferențial al bolilor inflamatorii intestinale.....	24
1.7. Tratamentul bolilor inflamatorii intestinale.....	27
1.8. Monitorizarea evoluției și a tratamentului pacienților cu boli inflamatorii intestinale.....	33
<b>2. Metode de diagnostic paraclinic în bolile inflamatorii intestinale. ....</b>	<b>55</b>
2.1. Metode biologice de diagnostic în bolile inflamatorii intestinale .....	55
2.2. Metode imagistice de diagnostic în bolile inflamatorii intestinale.....	56
2.3. Metode endoscopice de diagnostic în bolile inflamatorii intestinale.....	60
2.3.1. Ileocolonosopia și examenul histopatologic.....	60
2.3.2. Enteroscopia.....	65
2.3.3. Videocapsula endoscopică.....	67
<b><i>Partea originală. Contribuția personală.....</i></b>	
<b>3. Introducere.....</b>	<b>117</b>
3.1. Ipoteză de lucru- Motivație.....	117
3.2. Scopul și obiectivele studiului.....	117
3.3. Materiale și metoda de lucru.....	118
3.3.1. Lotul de studiu.....	118
3.3.2. Metodologie și algoritm de cercetare.....	119
3.3.3. Analiza statistică.....	124

<b>4.</b>	<b>Rezultate.....</b>	<b>126</b>
4.1.	Caracterizarea lotului de pacienți investigați cu videocapsula endoscopică.....	126
4.1.1.	Caracterizarea demografică, clinică și paraclinică a lotului de pacienți investigați cu videocapsula endoscopică.....	126
4.1.2.	Caracterizarea lotului studiat funcție de pregătire, toleranță, vizualizarea completă a tubului digestiv și apariția de complicații la examenul cu videocapsula endoscopică.....	136
4.1.3.	Caracteristicile lotului studiat funcție de caracterul, localizarea leziunilor și de tipul de boală.....	139
4.1.4.	Caracterizarea lotului studiat funcție de tratamentul anterior examinării cu videocapsula endoscopică, atitudinea terapeutică și ajustarea tratamentului.....	142
4.2.	Analiza comparativă a lotului studiat funcție de categoria de vârstă.....	147
4.3.	Analiza comparativă a lotului studiat funcție de leziuni.....	161
4.4.	Corelații între trombocitoză și activitatea endoscopică a bolii Crohn, biomarkerii inflamatori și sindromul anemic.....	175
4.5.	Tipuri de leziuni descoperite cu ajutorul videocapsulei endoscopice la lotul studiat.....	180
<b>5.</b>	<b>Discuții.....</b>	<b>185</b>
5.1.	Discuții privind aspectele epidemiologice ale lotului studiat.....	188
5.2.	Discuții privind aspectele clinice și paraclinice ale lotului studiat.....	190
5.3.	Discuții privind pregătirea, toleranța, vizualizarea completă a intestinului subțire și apariția de complicații la examenul cu videocapsula endoscopică în lotul studiat.....	192
5.4.	Discuții privind caracterul bolii, localizarea leziunilor și tipul de boală în lotul studiat.....	194
5.5.	Discuții privind tratamentul anterior examinării cu videocapsula endoscopică, atitudinea terapeutică post examinare și ajustarea tratamentului.....	196
5.6.	Discuții privind analiza comparativă a lotului studiat funcție de localizarea leziunilor.....	199
5.7.	Discuții privind analiza comparativă a lotului studiat în funcție de categoria de vârstă.....	205

5.8. Corelații între trombocitoză și activitatea endoscopică a bolii Crohn, biomarkerii inflamatori și sindromul anemic.....	209
<b>6. Avantajele studiului. Dificultățile și limitările din cadrul studiului....</b>	<b>212</b>
<b>7. Concluzii și contribuții originale .....</b>	<b>214</b>
<b>Bibliografie.....</b>	<b>216</b>
<b>Anexe.....</b>	<b>270</b>

## Introducere

Întrucât incidența și prevalența bolilor inflamatorii intestinale sunt în creștere de-a lungul timpului, cu afectarea în special a populației tinere, între 15 și 30 ani, studiile au încercat să optimizeze atât tehnicile de diagnostic, de monitorizare cât și terapia.

Ileocolonoscopia cu prelevare de biopsii rămâne metoda de elecție pentru diagnostic, însă în cazuri selecționate, videocapsula endoscopică reprezintă o metodă utilă de diagnostic și de urmărire a bolilor inflamatorii intestinale.

Intestinul subțire este relativ dificil de investigat, fiind inaccesibil endoscopiei convenționale.

Videocapsula endoscopică (VCE) reprezintă una dintre cele mai noi și mai moderne tehnici de investigare a tubului digestiv, aceasta fiind o metodă de diagnostic non-invazivă, care se realizează cu ajutorul unei camere video miniaturală, având o sursă de lumină și un sistem de transmitere a imaginilor, asamblate sub forma unei capsule care va fi administrată pacientului pe cale orală și ulterior va fi eliminată pe cale naturală. Apariția acestei metode în 2001 a revoluționat explorarea tubului digestiv, devenind metoda de elecție pentru investigarea intestinului subțire (1). În timp, această metodă a devenit o unealtă extrem de utilă pentru diagnosticarea și monitorizarea pacienților cu boli inflamatorii intestinale și, recent a fost aprobată capsula panenterică dedicată bolii Crohn.

Videocapsula endoscopică ar putea fi încorporată într-un algoritm treat to target pentru pacienții cu boală Crohn(2). Videocapsula endoscopică ar putea fi utilă pentru clasificarea localizării bolii la momentul inițial, cu un impact asupra prognosticului, în special al leziunilor porțiunii proximale a intestinului subțire, și poate permite, de asemenea, medicilor să evalueze obținerea și monitorizarea menținerii remisiunii endoscopice la pacienții tratați. De asemenea este o metodă utilă pentru a detecta recidiva postoperatorie timpuriu și de a monitoriza pacienții postoperator. Luate împreună, rezultatele revizuirii sistematice a studiilor recente demonstrează că videocapsula endoscopică ar putea fi utilizată pentru monitorizarea atentă și încorporată în algoritmul „tratare la țintă” pentru pacienții diagnosticați cu BC, pentru a evalua în mod regulat activitatea bolii (2).

Videocapsula endoscopică are un impact prognostic important prin avantajul acesteia de a explora întreg intestinul subțire, deoarece s-a demonstrat că leziunile jejunale

sunt asociate cu un risc crescut de complicații și astfel o abordare terapeutică agresivă precoce poate modifica evoluția bolii.

Lucrarea de față are ca scop, pe baza cazuisticii Clinicii Gastroenterologie II (fostă Medicală II) a Spitalului Universitar de Urgență București, obținerea unor concluzii referitoare la o abordare diagnostică și terapeutică optimă în evaluarea și gestionarea pacienților suspecți sau cunoscuți cu boala Crohn.

În această lucrare, sunt descrise detaliat tipurile de videocapsule existente și viitoare capsule robotice, indicațiile acestora și modalitatea de realizare a acestei metode, cât și avantajele și dezavantajele, riscurile și complicațiile acesteia.

S-a realizat și s-a prezentat, în cadrul acestei lucrări, o revizuire exhaustivă a literaturii de specialitate, atât în ceea ce privește paradigma „treat to target” în bolile inflamatorii intestinale, dar în special rolul videocapsulei endoscopice în această abordare de monitorizare și control strâns.

Această analiză are ca scop confirmarea rolului videocapsulei endoscopice în diagnosticarea pacienților cu boală Crohn suspectată pe baza datelor clinice și paraclinice, și de asemenea, de a evalua rolul videocapsulei endoscopice în monitorizarea strictă a pacienților cu boală Crohn și posibilitatea încorporării acestei investigații în algoritmul “treat to target”.

Proiectul subliniază de asemenea complexitatea abordării pacienților cu boli inflamatorii intestinale și a necesității înființării unor centre de tratament supraspecializat, cum este și spitalul nostru, care să reunească pentru același scop specialiști din mai multe domenii, deoarece îngrijirea acestora implică o echipă multidisciplinară formată din asistente medicale dedicate, medici gastroenterologi, chirurghi, radiologi, anesteziști, anatomopatologi și psihologi. De asemenea implicarea și aderența pacientului contribuie pozitiv la rezultate în bolile inflamatorii intestinale, subliniind în continuare rolul emergent al îngrijirii individualizate.

## I. Partea generală. Stadiul cunoașterii

Bolile inflamatorii intestinale (BII) sunt afecțiuni inflamatorii cronice ale tubului digestiv, cu evoluție ciclică, care pot afecta orice segment al tubului digestiv. Bolile inflamatorii intestinale includ două entități majore și anume boala Crohn (BC) și colita ulcerativă (CU), acestea având însă caracteristici clinice, endoscopice și histologice relativ diferite, cu o etiopatogeneză ce rămâne incomplet elucidată (3). În 10-15% din cazuri boala nu poate fi încadrată în una dintre cele două entități, iar această formă de boală inflamatorie intestinală este denumită colită nederminată.

Datorită particularităților anatomice, intestinul subțire este relativ dificil de investigat, fiind inaccesibil endoscopiei convenționale. În trecut, evaluarea intestinului subțire s-a realizat prin tehnici imagistice precum examenul Pansdorf, scintigrafie, angiografie sau prin tehnici invazive precum enteroscopia intraoperatorie și laparotomia exploratorie, însă în timp, s-au înregistrat progrese atât în ceea ce privește imagistica, prin apariția enterografiei CT și enterografiei RM, cât și în ceea ce privește dezvoltarea de noi tehnici endoscopice precum enteroscopia (spirală, cu simplu sau dublu balon) și videocapsula endoscopică. Ultrasonografia intestinală este o altă tehnică care și-a dovedit importanța în investigarea intestinului subțire în ultimii ani.

Până de curând, strategiile terapeutice în cazul bolilor inflamatorii intestinale, se bazuau pe o abordare progresivă și etapizată, de tip step-up, bazată exclusiv pe simptome.

Din cauză că se acumulează din ce în ce mai multe dovezi care demonstrează slaba corelație care există între simptome și activitatea bolii endoscopice la pacienții cu boala Crohn, a apărut paradigma „treat to target” (4). Astfel, paradigma „treat to target” a fost dezvoltată în 2015 și se bazează pe evaluarea activității bolii și ajustarea ulterioară a tratamentului (5). Implică identificarea unei ținte adecvate, selectarea terapiei inițiale în funcție de factorii de prognostic și riscul de progresie a bolii, măsurarea caracteristicilor de bază ale bolii, monitorizarea progresului și optimizarea terapiei pentru a atinge obiectivul convenit. Obiectivul tratamentului a evoluat către un nou concept, care este realizarea și menținerea remisiunii profunde, combinând atât remisiunea clinică, cât și cea endoscopică (2).

Recent, în aprilie 2021, Grupul de lucru STRIDE („Selectarea țintelor terapeutice în bolile inflamatorii intestinale”) al Organizației Internaționale pentru Studiul Bolilor Inflamatorii Intestinale a publicat un update în stabilirea de noi ținte terapeutice în bolile

inflamatorii intestinale-STRIDE II (6). STRIDE II a confirmat ca ținte pe termen lung remisiunea clinică și endoscopică, stabilite de STRIDE I, în 2015 (5,6). La acestea a adăugat ca și recomandări de ținte terapeutice pe termen lung absența dizabilităților, restaurarea calității vieții iar, în cazul copiilor, o dezvoltare normală(6). Țintele pe termen scurt au fost stabilite ca fiind ameliorarea simptomatologiei și normalizarea biomarkerilor inflamatorii serici și fecali(6). Deși remisiunea histologică în CU și vindecarea transmurală în BC nu au fost stabilite ca ținte formale, acestea ar trebui evaluate pentru a monitoriza remisiunea profundă (6).

Capsula endoscopică reprezintă cea mai bună metodă de evaluare a întregului tub digestiv. Pentru suspiciune de boală Crohn, Societatea Europeană de Endoscopie Gastrointestinală recomandă investigarea cu ajutorul capsulei endoscopice ca principală unealtă de diagnostic pentru evaluarea intestinului subțire, în cazul în care ileocolonosopia este necontributivă și nu există stenoze cunoscute sau simptomatologie sugestivă pentru obstrucții, acestea constituind principala contraindicație a acestei investigații.

Capsula endoscopică are un randament diagnostic în BC superior ileocolonoscopiei, enterografieiCT (7) și unele studii arată chiar că este superioară și față de enterografiaRM în evaluarea porțiunii proximale a intestinului subțire și în diagnosticarea bolii incipiente. EnterografiaRM are însă avantajul de depistare a bolii extraluminală și a complicațiilor (8).

Videocapsula endoscopică ce nu decelează leziuni la nivelul intestinului subțire are o valoare predictiv negativă înaltă, făcând improbabil diagnosticul de boala Crohn a intestinului subțire (9).

La pacienții cu boala Crohn, videocapsula endoscopică joacă un rol cheie în evaluarea leziunilor mucosale, putând fi o alternativă bună pentru stricta monitorizare a pacienților cu boală Crohn și de influențare a deciziei terapeutice ulterioare.

Pentru a crește randamentul diagnostic al videocapsulei endoscopice este necesară selecția atentă a pacienților, care să se bazeze pe un indice de suspiciune înalt, pornind atât de la criterii clinice precum dureri abdominale, diaree cronică, scădere ponderală și boală perianală, cât și paraclinice, precum markerii de inflamație și calprotectina fecală care reprezintă un marker sensibil pentru inflamația intestinală (10).

La pacienții cu boală Crohn cunoscută, după investigarea prin metode imagistice (enterografiaCT sau enterografiaRM) pentru evaluarea prezenței stenozelor și a complicațiilor extraluminală, dacă acestea sunt noncontributive, Societatea Europeană de Endoscopie Gastrointestinală recomandă utilizarea investigației cu videocapsula



endoscopică, în special dacă rezultatul acesteia poate influența managementul ulterior al pacientului (11). Aceasta se realizează după o evaluare prealabilă cu ajutorul capsulei de patență pentru a reduce riscul de retenție al capsulei care este de 13% în cazul pacienților cu boală Crohn cunoscută (12).

Capsula endoscopică pentru intestinul subțire (SBCE), ca și noua capsulă panenterică dedicată bolii Crohn (Pillcam Crohn Capsule), reprezintă metode sensibile de vizualizare a suprafeței mucosale a întregului intestin subțire, detectând leziuni incipiente și astfel permițând schimbarea atitudinii terapeutice și modificând astfel cursul natural al bolii, în special dacă este folosită într-o abordare „treat to target”.

## **II. Partea specială. Contribuții personale**

### **1. Scopul și obiectivele studiului**

Am realizat un studiu analitic, descriptiv, retrospectiv, cu scopul de a evalua rolul videocapsulei endoscopice în diagnosticarea pacienților cu boală Crohn suspectată pe baza datelor clinice și paraclinice, și de asemenea, de a evalua rolul videocapsulei endoscopice în monitorizarea strictă a pacienților cu boală Crohn și posibilitatea încorporării acestei investigații în algoritmul “treat to target”.

#### **Obiectivele studiului**

1. Aprecierea rolului videocapsulei endoscopice în diagnosticarea și evaluarea pacienților cu boală Crohn suspectată sau cunoscută.
2. Aprecierea rolului videocapsulei endoscopice în evaluarea localizării, extensiei, activității și prognosticului bolii.
3. Aprecierea rolului videocapsulei endoscopice pentru evaluarea vindecării mucoșale la pacienții sub tratament și impactul investigației asupra optimizării tratamentului, de tip step up sau step down.
4. Identificarea pacienților fezabili pentru a intra în studiu: suspiciune înaltă de boală Crohn sau boală Crohn cunoscută.
5. Descrierea populației de studiu cu boală Crohn, internată în instituția noastră pe perioada studiului: distribuția în funcție de sex, vârsta la diagnostic, manifestările clinice și rezultatele paraclinice (biomarkeri inflamatori serici și fecali), prin încadrarea acestora conform tipului de boală (Clasificarea Montreal) și activitatea bolii decelată cu ajutorul videocapsulei endoscopice (Scor Lewis).
6. Identificarea posibilelor complicații și limitări ale investigației cu videocapsula endoscopică.
7. Evaluarea profilului de siguranță și tolerabilitate al investigației cu videocapsula endoscopică.
8. Evaluarea impactului investigației cu videocapsula endoscopică asupra strategiei de monitorizare și atitudinii terapeutice.
9. Analiza comparativă a populației de studiu în funcție de localizarea bolii și de vârstă.

10. Stabilirea relației între trombocitoză și activitatea endoscopică a bolii Crohn decelată cu ajutorul videocapsulei endoscopice (Scor Lewis).

## **2. Materiale și metoda de lucru**

### **Lotul de studiu**

Pentru a selecta pacienții care au fost incluși în studiu, am extras din baza de date a Spitalului Universitar de Urgență București, lista cu pacienții internați în clinica Gastroenterologie II (fostă Medicală II) în perioada 2011-2021. Dintre aceștia au fost selectați pacienții eligibili pentru a participa la acest studiu, în conformitate cu criteriile de includere și excludere menționate ulterior. Pentru a putea fi integrați în studiu, fiecare pacient trebuie să aibă semnat consimțământul de informare și respectiv de acceptare, cu privire la administrarea videocapsulei endoscopice precum și pentru utilizarea rezultatelor anonimizate și a datelor anamnestice, biologice și endoscopice fără vreo constrângere.

Am obținut astfel un număr de 62 pacienți cu boală Crohn suspectată sau cu boală Crohn cunoscută, evaluați în cadrul Spitalului Universitar de Urgență București, care au fost incluși în studiul prezent, unii dintre aceștia făcând mai multe examinări cu ajutorul videocapsulei endoscopice.

### **Metodologie și algoritm de cercetare**

#### **Criterii de includere:**

- Pacienți diagnosticați cu boală Crohn sau cu suspiciune înaltă de boală Crohn, pe baza datelor clinice și biologice.

- Pacienți majori (peste 18 ani), capabili să își ofere consimțământul informat, fără a fi constrânși în vreun anumit fel.

- Pacienți care sunt de acord cu investigația cu ajutorul videocapsulei endoscopice și pregătirea pe care aceasta o presupune în prealabil.

#### **Criterii de excludere:**

- Vârsta <18 ani
- Suspiciune/Confirmare stenoze
- Fistule cu debit mare cunoscute
- Tulburări de deglutiție

- Sarcină
- Utilizarea de antiinflamatoare nonsteroidiene în ultima lună
- Alte afecțiuni care pot explica simptomatologia, precum vasculite, limfom
- Infecții intestinale bacteriene (Clostridioides Difficile, TBC intestinal)
- Pacienți cu deficit cognitiv ce nu își pot oferi consimțământul informat

S-au utilizat datele existente în dosarele pacienților (arhiva spitalului) și în dosarele privind investigațiile endoscopice (compartimentul de tehnici endoscopice avansate).

S-au evaluat datele anamnestice (antecedentele personale patologice, antecedentele heredocolaterale, istoricul de utilizare AINS/anticoagulant, statusul fumător/nefumător), datele demografice, datele clinice și paraclinice ale fiecărui pacient (Hemoleucograma, proteina C reactivă, Calprotectina fecală), datele imagistice și rezultatele investigațiilor endoscopice (ileocolonoscopii și videocapsule endoscopice).

Toți pacienții incluși în studiu sunt pacienți care au fost supuși investigației cu videocapsula endoscopică. Pentru toți pacienții, pentru a realiza o examinare completă a intestinului subțire, s-a folosit capsula pentru colon Pillcam Colon2 sau capsula pentru intestin subțire Pillcam SB3, în funcție de disponibilitățile instituției medicale la momentul realizării investigației. Pregătirea pentru administrarea videocapsulei endoscopice a fost similară pregătirii pentru efectuarea endoscopiei digestive inferioare, presupunând repausul digestiv timp de cel puțin 12 ore, atât pentru capsula pentru intestin subțire cât și pentru capsula pentru colon. Suplimentar s-a realizat administrarea de 2 litri soluție macrogol cu 12-16 ore înainte de ingestia capsulei (MOVIPREP) pentru Pillcam Colon2. Pentru îmbunătățirea calității imaginilor înregistrate și facilitarea tranzitului intestinal, s-a administrat și un bolus de soluție macrogol la 2h după ingestia capsulei.

La finalul investigației, dispozitivul de înregistrare a fost preluat și conectat la stația de lucru pentru descărcarea imaginilor înregistrate. Interpretarea imaginilor s-a realizat cu ajutorul softului RAPID 8. După ce imaginile au fost descărcate pe computer, filmele VCE au fost vizualizate în întregime, realizându-se analiza manuală a întregului set de cadre pentru toți pacienții incluși în grupul de studiu de către un endoscopist cu experiență, în scopul de a detecta potențialele leziuni de la nivelul intestinului subțire și colonului.

S-a realizat evaluarea tipului, localizării și numărului leziunilor sugestive descoperite, și anume: ulceratii aftoide, eroziuni, ulcere, stricturi, fistule.

Fiecare pacient a fost încadrat conform clasificării Montreal în funcție de: vârsta la diagnostic (A1: < 17 ani, A2: 17- 40 ani, A3: > 40 ani), localizarea leziunilor (L1: ileală,

L2: colonică, L3: ileo-colonică, L4: tub digestiv superior, p: perianală) și patternului (tipului) leziunilor (B1: non-stenozant, non-penetrant, B2: stenozant, B3: penetrant).

Pentru fiecare caz a fost calculat scorul Harvey-Bradshaw (HBI), util în evaluarea pacienților în funcție de severitatea puseului de activitate a bolii. În funcție de scorul obținut fiecare pacient a fost încadrat în tipul de activitate corespunzător, astfel:

scor HBI <5, remisiune clinică;

scor HBI = 5-7, activitate ușoară;

scor HBI = 8-16, activitate moderată ;

scor HBI = > 16, activitate severă.

Timpul de tranzit al capsulei, de la prima imagine duodenală până la prima imagine cecală, a fost folosit pentru împărțirea în trei segmente a intestinului subțire și a fost evaluată inflamația intestinală utilizând scorul Lewis: Vindecarea mucosală a fost definită de un scor Lewis mai mic de 135, inflamația ușoară de un scor Lewis între 135 și 790 și inflamația moderată sau severă a fost definită de un scor Lewis mai mare de 790.

În studiul nostru, eroziunea aftoidă, ulcerațiile și stenozele au fost considerate leziuni semnificative, iar denudarea, eritemul și edemul au fost considerate leziuni posibil semnificative.

Anterior examinării cu videocapsula endoscopică, toți pacienții au fost evaluați imagistic cu ajutorul enterografieiCT (metodă disponibilă în Spitalul Universitar de Urgență București), pentru reducerea riscului de retenție a capsulei. Datorită costurilor ridicate, capsula de patență nu a fost disponibilă.

#### **Norme de bioetică:**

Pacienții au semnat consimțământul informat privind prelucrarea datelor pacientului, dar și consimțământul informat pentru folosirea în cadrul studiilor clinice, în scopuri de cercetare în studii observaționale, a probelor biologice și a rezultatelor analizelor și investigațiilor, pe care pacientul și-l exprimă voluntar, în deplină cunoștință de cauză. ( Subpunct 5 Consimțământ informat al pacientului în vederea acordării îngrijirilor medicale și de obținere a acordului privind accesul și prelucrarea datelor confidențiale din cadrul Spitalului Universitar de Urgență București). Confidențialitatea datelor va fi păstrată pe tot parcursul studiului și după terminarea acestuia. Legile și reglementările naționale referitoare la protecția datelor personale vor fi strict respectate.

Studiul a fost aprobat de Comitetul Etic al Spitalului Universitar de Urgență București în conformitate cu Declarația de la Helsinki.

### **Analiza statistică**

Pentru a colecta datele, a realiza baza de date și analiza statistică s-a utilizat programul SPSS (Statistical Program for Social Sciences).

Pentru a determina modul de distribuție a variabilelor cantitative continue, s-a utilizat testul Shapiro-Wilk. În funcție de rezultate, s-au raportat indicatorii de tendință centrală și dispersie, astfel: medie și deviație standard (DS) pentru variabilele cu distribuție parametrică și mediană și interval interquartile (IQR) pentru variabilele cu distribuție non parametrică. În ceea ce privește analiza statistică, pentru *prima categorie de variabile* am utilizat testul T pentru două grupuri independente, iar pentru *variabilele cantitative continue cu distribuție non-parametrică*, am utilizat testul Wilcoxon-Signed Ranks pentru probe pereche și testul Mann-Whitney pentru două grupuri independente. Pentru *variabilele sub forma de proporții* am utilizat testul Chi-Square.

Pentru toate testele de mai sus,  $p < 0.05$  indică o semnificație statistică.

### **3. Rezultate și discuții**

Bolile inflamatorii intestinale reprezintă un grup de afecțiuni cu incidență și prevalență crescută, atât la nivel european cât și în România.

În studiu au fost incluși 62 pacienți dintre care 40 pacienți de sex feminin și 22 pacienți de sex masculin. Vârsta medie a pacienților a fost de 33 ani, vârstele pacienților fiind cuprinse între 20 și 67 ani. A fost remarcată, totuși, o creștere a numărului de pacienți în intervalul de vârstă între 20-30 ani. Dintre cei 62 de pacienți, 37 (59,67%) au avut boală Crohn suspectată pe baza pe simptomatologiei și a biomarkerilor inflamatori și 25 (40,32%) au avut boală Crohn cunoscută.

Fumatul și mediul urban sunt factori de risc cunoscuți pentru boala Crohn. Și în lotul nostru au predominat pacienții fumători ( în procent de 70,97%), iar 67,7% au provenit din mediul urban.

Pentru fiecare caz a fost calculat indexul Harvey-Bradshaw (HBI), util în evaluarea pacienților în funcție de severitatea puseului de activitate a bolii. Dintre pacienții simptomatici, 21(33,9%) pacienți au prezentat puseu de activitate ușoară, 8(12,9%) au prezentat puseu de activitate moderată și 19 (30,6%), puseu de activitate severă, iar 14 (22,6%) au fost în remisiune clinică. Dintre pacienții înscriși în studiu, 47 (75,81%) au prezentat sindrom inflamator, adică valori ale CRP > 5mg/dl și 41 (66,13 %) au prezentat creșterea calprotectinei fecale > 250 microg/g. De asemenea au fost semnificativ statistic

mai mulți pacienți cu anemie feriprivă ( 80,65% vs 19,35%,  $p < 0,001$ ), anterior examinării cu VCE.

Un rezultat extrem de important, concordant cu literatura universală care arată o slabă corelație între simptomatologie și activitatea endoscopică a bolii la pacienții cu boala Crohn, a arătat că, în lotul analizat, dintre pacienții asimptomatici, majoritatea au prezentat leziuni mucosale la examinarea cu VCE. Dintre pacienții în remisiune clinică, 11 (78,57%) au prezentat leziuni semnificative la examinarea cu VCE (13,14).

Randamentul diagnostic al capsulei endoscopice este influențat de o vizualizare completă și optimă a tubului digestiv. O examinare corectă a intestinului impune o pregătire corespunzătoare. Atât pregătirea, cât și toleranța au fost superioare în lotul pacienților cu vârste  $< 40$  de ani față de lotul celor cu vârste  $> 40$  ani, ceea ce a condus la o vizualizare completă la mai mulți pacienți dintre cei mai tineri (67,74 % vs 24,19%).

În ceea ce privește complicațiile, după prima examinare cu VCE, au survenit complicații la 6 (9,68%) dintre pacienți, la 2 (3,2%) survenind retenția capsulei, la 3(4,8%) vizualizarea incompletă datorită depleției bateriei, iar la unul (1,6%) dintre pacienți capsula nu a fost eliminată după  $> 24$ h. Dintre cei 62 de pacienți, 4 au beneficiat și de un al doilea examen cu VCE și de această dată s-a înregistrat o singură complicație, și anume neeliminarea capsulei în mai mult de 72 ore. Doi dintre pacienți au beneficiat chiar de a treia examinare cu VCE, la aceștia neînregistrându-se nicio complicație. În literatură, ratele de retenție a capsulei endoscopice sunt de 2-13% în cazul bolii Crohn cunoscute și de 1,5% în cazul bolii Crohn suspectate (15). O metaanaliză recentă, realizată de *Pasha et al.*, arată că rata de retenție este doar de 4,63% la pacienții cu boală Crohn cunoscută și de 2,35% la cei cu boală Crohn suspectată (16). În studiul nostru rata de retenție a VCE a fost de 3,22%, cu toate că pentru a reduce acest risc toți pacienții, anterior investigației cu VCE, au fost examinați cu ajutorul enterografieiCT, unde nu au fost evidențiate stenoze semnificative, iar pacienții nu prezentau simptomatologie pentru sindrom subocluziv. O altă particularitate în studiul realizat de noi a constat în faptul că cele 2 cazuri înregistrate de retenție a capsulei au fost în lotul de pacienți nediagnosticați anterior cu boala Crohn, fără intervenții chirurgicale abdominale anterioare, în lotul de pacienți cunoscuți cu boala Crohn, neînregistrându-se această complicație. O măsură de prevenție a retenției capsulei ar fi putut fi folosirea capsulei de patență, anterior examinării VCE, însă datorită costurilor ridicate, în lotul nostru, nu am administrat capsula de patență niciunui pacient, suspectat sau diagnosticat cu boala Crohn. În plus, conform recomandărilor Societații Europene de Endoscopie Gastrointestinală, folosirea capsulei de patență nu este indicată la pacienții cu

suspiciune de boală Crohn, în absența stenozei cunoscute sau a simptomatologiei sugestive de sindrom obstructiv (11). O explicație pentru rata mai mare a complicațiilor în grupul pacienților necunoscuți cu boală Crohn la momentul examinării cu VCE, ar putea fi dată de faptul că, în cadrul studiului nostru, au fost selectați mai mulți pacienți cu suspiciune înaltă de boală Crohn.

Boala Crohn poate afecta orice segment al tubului digestiv, însă cel mai frecvent afectează ileonul. Fiecare pacient a fost încadrat conform clasificării Montreal. Evaluarea în întregime a intestinului subțire, atât a pacienților suspectați cât și cunoscuți cu boală Crohn, este necesară, deoarece vizualizarea în totalitate a mucoasei intestinului subțire poate avea impact prognostic cu implicații terapeutice. În funcție de localizarea leziunilor, cei mai mulți pacienți, semnificativ statistic (48,39 % vs 0 vs 19,35% vs 32,26 %,  $p < 0.05$ ) s-au încadrat în categoria L1, cu afectare ileală, fiind urmați procentual de cei cu afectare jejunală, L4. Investigația cu videocapsulă endoscopică este extrem de utilă, deoarece extensia bolii la nivelul segmentului proximal al intestinului subțire, care nu poate fi evaluată cu ajutorul colonoscopiei, are implicații prognostice și terapeutice, cum s-a întâmplat și în studiul nostru, având în vedere că majoritatea pacienților au avut afectare de intestin subțire, afectarea jejunală, în special, fiind asociată cu prognostic nefavorabil, ce ne-a permis abordarea tratamentului agresiv precoce, astfel influențând evoluția naturală a bolii. *Lazarev et al.*, care au analizat un lot de mai mult de 2000 pacienți, dintre aceștia 14% având afectare a porțiunii proximale a intestinului subțire, au arătat că în special afectarea jejunală se asociază cu un prognostic nefavorabil, cu mai multe spitalizări și risc de stricturi cu necesitatea intervențiilor chirurgicale, făcând necesară o abordare terapeutică mai agresivă care să prevină aceste complicații (17).

În lotul studiat nu a existat niciun pacient cu afectare colonică izolată, acest rezultat putând fi explicat prin selecția pacienților, majoritatea având leziuni neaccesibile colonoscopiei. Au existat însă și pacienți care au refuzat ileocolonosopia sau au beneficiat de examinare incompletă.

În lotul studiat putem concluziona că, semnificativ statistic, cei mai mulți pacienți (79,00% vs 17.70 % vs 3.20%,  $p < 0.001$ ) au prezentat leziuni de tip non-stenozant non-penetrant. În lotul nostru, procentul pacienților cu complicații precum stenoze sau fistule a fost semnificativ mai mic, deoarece pacienții cu aceste suspiciuni, decelate clinic sau imagistic, nu au fost selectați pentru examinarea cu VCE. Având în vedere evoluția naturală a bolii Crohn și posibilitatea acesteia de a-și modifica patternul, VCE își demonstrează utilitatea și impactul asupra strategiei de monitorizare și atitudinii



terapeutice și implicit asupra modificării evoluției bolii. *Greener et al.*, într-un studiu comparativ între VCE și RMN, au demonstrat că examinarea cu VCE poate reclasifica boala Crohn din punct de vedere al localizării, prin detectarea de noi leziuni ale mucoasei în zone inabordabile prin alte tehnici, în timp ce RMN s-a dovedit superior pentru reclasificarea bolii din punct de vedere al patternului prin evaluarea afectării transmurale, din acest motiv aceste investigații fiind considerate complementare (18).

În ceea ce privește optimizarea tratamentului post VCE, la un număr de 6 (9,68%) pacienți s-a menținut terapia inițială, 7 (11,29%) au făcut step down, iar un procent semnificativ statistic mai mare de pacienți 49 (79,03%) au făcut step up ( $p < 0.001$ ), după prima examinare cu VCE. Dintre cei 62 de pacienți incluși în studiul nostru, 4 au beneficiat și de a doua evaluare cu VCE, iar 2 dintre aceștia au fost investigați de 3 ori cu VCE. Așadar, avem 68 de evaluări în total, în urma cărora s-a realizat ajustarea tratamentului (step up/ step down) de 62 de ori. Practic din numărul total al examinărilor cu VCE s-a modificat tratamentul în 90,32% din cazuri. Dintre acestea, 56 de ajustări au fost făcute după prima examinare cu capsula endoscopică, 4 după a doua și 2 după a treia. În concluzie, în studiul nostru, VCE a avut un impact semnificativ statistic în managementul pacienților, astfel fiind atins unul dintre obiectivele propuse. Acest lucru este susținut și de alte studii precum cel realizat de *Kopylov et al.*, pe un lot de 187 pacienți care, după ce au fost evaluați cu ajutorul VCE, s-a realizat schimbarea terapiei la 52% dintre aceștia (19).

Scopul terapiei, în boala Crohn, este reprezentat de obținerea și menținerea remisiunii profunde, care presupune atât remisiunea clinică, cât și endoscopică.

Pentru a încorpora VCE într-o strategie treat to target și a putea monitoriza răspunsul la terapie, ținta stabilită a fost vindecarea mucosală. Timpul de parcurgere al capsulei a fost folosit pentru împărțirea în trei segmente a intestinului subțire și a fost evaluată inflamația intestinală utilizând scorul Lewis. 13 (21,00%) pacienți au prezentat scor Lewis  $< 135$ , 22 (35,50%) pacienți au prezentat scor Lewis între 135-790, iar 27 (43,50%) au avut scorul cu valori  $> 790$ .

Pentru a vedea dacă există o corelație între Scorul Lewis cu valori crescute și atitudinea terapeutică, în sensul în care la valori ale scorului  $> 790$  au existat mai mulți pacienți la care s-a practicat ajustarea tratamentului de tip step up, s-a realizat testul Chi Patrat, cu  $p < 0.001$ . Așadar, putem concluziona că atitudinea terapeutică de tip step up a fost semnificativ statistic mai frecventă la pacienții cu scor Lewis crescut. Rezultate în concordanță sunt demonstrate și în literatură, chiar la valori mult mai mici ale scorului Lewis, o publicație din 2019 indicând că scorul Lewis este un predictor important al

puseului de activitate și al spitalizării de urgență, iar un cutoff de 264 justifică escaladarea tratamentului (20).

Având în vedere că leziunile jejunale sunt asociate cu un prognostic nefavorabil, am decis realizarea analizei comparative a lotului studiat în funcție de localizarea leziunilor. Pentru a realiza această analiză, am considerat lotul 1 ca fiind compus din pacienții care au prezentat leziuni de tipul L1+L2+L3, iar lotul 2 ca fiind reprezentat de pacienții cu leziuni L4. Lotul 1, compus din pacienții cu leziuni de tipul L1+L2+L3 însumează semnificativ statistic mai mulți pacienți (42- 67,74% vs 20- 32,26 %,  $p < 0.05$ ) decât cel de-al doilea lot, format din pacienții cu leziuni de tip L4. Astfel, putem observa că cei mai mulți pacienți cu activitate endoscopică moderată sau severă (scor Lewis  $> 790$ ) s-au regăsit în lotul 1 (30,65% vs 12,90%), dar raportat la numărul de pacienți din fiecare grup, distribuția a fost similară și anume 45,23% vs 40% în grupul nonL4 respectiv L4. Raportat la numărul de pacienți din fiecare grup, sindromul inflamator a fost prezent la 92,85% din lotul 1 și 40% din lotul 2, la 60% dintre pacienții cu afectare jejunală neconstatându-se prezența sindromului inflamator. De asemenea, calprotectina fecală a prezentat valori mai mari de 250microg/g la 40 din cei 42 pacienți din primul grup și doar la unul dintre cei 20 de pacienți din al doilea grup. Studiile sunt controversate în ceea ce privește corelația între valorile calprotectinei fecale și boala Crohn limitată la nivelul intestinului subțire. *Koulaouzidis et al.* au demonstrat că valorile crescute ale calprotectinei fecale prezic inflamația la nivelul intestinului subțire, demonstrată cu ajutorul capsulei endoscopice, atunci când endoscopia bidirecțională este negativă și chiar sugerează că investigația cu VCE nu ar trebui realizată la cei cu valori ale calprotectinei fecale sub 100microg/g și endoscopie și colonoscopie necontributive (21). Însă, ca și în cazul nostru, există și studii, cum ar fi cel realizat de *Sipponen et al.*, în care calprotectina fecală nu s-a dovedit că se corelează optim cu leziunile endoscopice ale intestinului subțire (22).

Escaladarea terapiei s-a realizat în grupul L4 (lotul 2), la 19 pacienți dintre cei 20 cu afectare jejunală, reprezentând un procent semnificativ statistic de pacienți ( $p=0,028$ ). Unul dintre pacienți a refuzat terapia biologică iar la restul de 19 pacienți, secundar investigației cu VCE, s-a realizat optimizarea terapiei de tip step up, la majoritatea inițiindu-se terapia anti TNF.

Toți pacienții evaluați în cadrul studiului nostru, au fost diagnosticați cu ajutorul VCE. Practic randamentul diagnostic este de 98,38% după prima examinare cu VCE, un singur pacient nefiind diagnosticat după prima examinare cu VCE, însă datorită suspiciunii înalte bazate pe datele clinice și paraclinice, a fost reevaluat cu VCE și au fost depistate

ulcerații aftoide la nivelul jejunului, astfel putând considera, că în studiul nostru, randamentul diagnostic al VCE a fost de 100%. Acest lucru a fost posibil deoarece studiul a fost retrospectiv, iar pacienții selectați pentru a fi evaluați în cadrul studiului erau deja cunoscuți cu boala Crohn la acest moment. Un studiu recent, realizat cu ajutorul capsulei panenterice de către *Yamada et al.*, arată că sensibilitatea și specificitatea VCE în detectarea ulcerelor de intestin subțire sunt de 90.0% și respectiv 87.5% (23).

La cei 25 de pacienți diagnosticați cu boală Crohn anterior examinării cu VCE, dintre care 10 au avut leziuni la nivelul jejunului, VCE și-a dovedit rolul atât în reclassificarea bolii și escaladarea tratamentului, cât și în evaluarea vindecării mucosale la pacienții aflați sub tratament. La pacienții cu boala Crohn operată, care au fost în număr de 5 în studiul nostru, detectarea leziunilor postoperatorii în amonte de anastomoză, a permis o abordare de tip step up a terapiei, astfel permițând controlul strâns al bolii și evoluția mai bună.

În grupul nostru afectarea intestinului subțire a fost mai frecventă în grupul de sub 40 ani, însă diferența nu a fost semnificativă. Această corelare este în concordanță și cu alte studii internaționale. Încă din 1996, *Polito et al.* au arătat că o vârstă sub 20 ani la diagnostic se asociază mai frecvent cu afectarea intestinului subțire, pattern stenoizant, necesarul de intervenții chirurgicale și prevalența istoricului familial de boală Crohn (24).

Pentru a putea evalua dacă există corelație între prezența trombocitozei și activitatea endoscopică a bolii Crohn, am împărțit pacienții studiați în două loturi în funcție de activitatea endoscopică, totalizând pacienții cu activitate endoscopică ușoară (scor Lewis între 135 și 790) și pacienții în remisiune endoscopică (scor Lewis <135) și lotul 2 fiind cuprins din pacienții cu activitate endoscopică moderată și severă (scor Lewis >790). În cadrul lotului cu activitate endoscopică moderată și severă (scor Lewis >790), trombocitoza a fost prezentă la un număr semnificativ statistic de pacienți ( $p < 0,001$ ), și anume la 24 dintre cei 27 de pacienți. Faptul că numărul de trombocite reflectă severitatea bolii Crohn este demonstrat și de *Li et al.* într-un studiu realizat pe 137 pacienți cu boală Crohn, în care aceștia au arătat că numărul trombocitelor se corelează direct proporțional cu activitatea bolii cuantificată cu ajutorul CDAI (25). Asocierea dintre numărul plachetelor și activitatea endoscopică a BII a fost demonstrată încă din 1989, în cadrul studiului realizat de *Holmquist et al.* pe o populație pediatrică. Aceștia au descoperit că trombocitoza este prezentă în cazul colitei severe și extensive atât în cazul colitei din boala Crohn cât și în cazul colitei ulcerative (26).

Din revizuirea personală a literaturii de specialitate, nu există studii similare care să evalueze relația dintre trombocitoză și activitatea endoscopică a bolii Crohn stabilită

secundar investigației cu VCE. Acest obiectiv propus, de a stabili dacă trombocitoza se corelează cu scorul Lewis reprezintă contribuția personală, originală în cadrul acestui studiu, numărul trombocitelor putând fi propus pentru monitorizarea bolii Crohn, precum ceilalți markeri inflamatori, ca proteina C reactiva și calprotectina fecală. De asemenea, în cazul bolilor inflamatorii intestinale, trombocitoza este factor prognostic al bolii, putând avea impact asupra evoluției și monitorizării bolii, cât și asupra conduitei terapeutice.

În lotul analizat, valori crescute peste 450000 trombocite/ml s-au întâlnit la semnificativ statistic mai mulți pacienți care prezintă calprotectină fecală superioară valorii de 250micrograme/gram vs cei cu valori inferioare (48,39 % vs 11,29%,  $p = 0.003$ ). De asemenea, trombocitoza s-a asociat la un procent semnificativ statistic mai mare de pacienți cu sindrom inflamator ( $CRP > 5\text{mg/dl}$ ) și sindrom anemic.

Putem să concluzionăm că trombocitoza, datorită faptului că reflectă severitatea bolii în cazul pacienților cu boală Crohn, poate fi un parametru care influențează pozitiv randamentul diagnostic al VCE, prin coroborarea cu ceilalți parametrii clinici și paraclinici. De asemenea, având impact prognostic, numărătoarea plachetelor ar putea fi înglobată într-o abordare de tip treat to target, pe lângă măsurarea CRP, calprotectinei fecale, activității endoscopice, clinice și monitorizarea calității vieții.

#### **4. Dificultăți și limitări în cadrul studiului:**

- Contraindicația absolută a administrării capsulei endoscopice este reprezentată de existența stenozelor digestive, care ar putea determina blocarea capsulei la un anumit segment al tractului gastrointestinal, însă aceasta poate fi prevenită prin utilizarea capsulei de patență.

- O altă dificultate ar putea consta în timpul alocat de medic pentru vizualizarea și interpretarea capsulei endoscopice, problemă care poate fi diminuată cu ajutorul inteligenței artificiale prin implementarea softului care își propune să ajute examinatorul prin detectarea și clasificarea automată a leziunilor.

- Principala provocare a viitorului o reprezintă transformarea videocapsulei endoscopice dintr-o unealtă diagnostică într-o unealtă terapeutică, cu prelevare de biopsii și eliberare de medicamente.

- Principala limitare în cadrul studiului nostru este reprezentată de un număr scăzut de pacienți înrolați datorită costurilor ridicate pe care le presupune investigația cu videocapsula endoscopică.

▪ O altă limitare a fost reprezentată de lotul neomogen, cuprinzând atât pacienți suspecți, cât și diagnosticați cu boală Crohn.

▪ Studiul este retrospectiv, motiv pentru care nu am putut evalua toți parametrii utili în realizarea cercetării și nici reala eficiență a metodei prin folosirea repetitivă, la intervale prestabilite de timp a acesteia. Impactul cercetării ar fi fost net superior în cazul unui studiu prospectiv, acest proiect reprezentând un obiectiv pentru cercetări personale viitoare.

## **5. Concluzii și contribuții originale**

• Există un interes deosebit în studiile internaționale pentru îmbunătățirea mijloacelor diagnostice și terapeutice privind bolile inflamatorii intestinale.

• VCE este o unealtă importantă în diagnosticul și monitorizarea bolii Crohn, cu impact prognostic și terapeutic, cu rezultate excelente numai dacă este integrată într-o abordare multidisciplinară, prin coroborarea datelor clinice, biologice, imagistice, endoscopice și histopatologice, cu optimizarea resurselor și experienței.

• VCE, după cum am demonstrat și în cadrul acestui studiu, reprezintă o metodă de diagnostic utilă, ușor de acceptat și de tolerat de către pacient, cu o incidență scăzută a complicațiilor, care oferă informații extrem de importante atât la pacienții cunoscuți cu boală Crohn cât și la cei suspecți, cu efect asupra reclasificării bolii, a monitorizării vindecării mucoase ca răspuns la terapie și a stabilirii precoce a recurenței postoperatorii, având atât impact prognostic cât și asupra deciziei terapeutice.

• Videocapsula endoscopică a avut o sensibilitate înaltă (80,65%) în identificarea leziunilor mucoase ale intestinului subțire, care se impun drept cea mai frecventă localizare în studiul nostru. Același randament diagnostic ridicat a fost stabilit și în ceea ce privește decelarea leziunilor mucoasei în scopul diagnosticării bolii Crohn, la pacienții cu grad de suspiciune ridicat.

• În studiul nostru, un procent important de pacienți au prezentat leziuni la nivelul jejunului, despre această localizare fiind cunoscut faptul că se asociază cu o evoluție nefavorabilă și cu complicații ulterioare, astfel investigația cu VCE, dovedindu-și rolul prognostic.

• În medicina actuală, în care ținta în bolile inflamatorii intestinale o reprezintă vindecarea mucosală, capsula endoscopică este o metodă valoroasă, cu sensibilitate mare în detectarea și excluderea leziunilor mucoale, putând fi fezabilă pentru monitorizarea strictă a pacienților cu boală Crohn și încorporarea acestei investigații în algoritmul “treat to target”.

- În studiul nostru, investigația cu VCE a avut un impact semnificativ asupra optimizării terapiei, la majoritatea pacienților realizându-se escaladarea terapiei. Cu toate că evaluarea iterativă cu ajutorul VCE s-a realizat la un număr scăzut de pacienți, după fiecare dintre examinări s-a reconsiderat tratamentul pacienților. Astfel, această investigație a fost folosită pentru monitorizarea pacienților, într-o abordare treat to target.

- Originalitatea acestui studiu constă în abordarea inovatoare pe care am realizat-o prin evaluarea panenterică a pacienților cu boală Crohn cu ajutorul videocapsulei endoscopice, acest studiu fiind început înainte chiar de apariția noii capsule dedicate exclusiv bolii Crohn (Pillcam Crohn's, Medtronic, USA), care își propune același ideal. Prin evaluarea atât a intestinului subțire, cât și a colonului, am stabilit rolul VCE atât în diagnosticul bolii Crohn cât și în monitorizarea vindecării mucosale cu ajutorul VCE, integrarea VCE într-o strategie de tip treat to target de rutină pe viitor putând determina creșterea procentului pacienților cu vindecare mucosală și remisiune profundă, având un impact pozitiv asupra evoluției pacienților și a calității vieții pacienților.

- Conform revizuirii personale a literaturii de specialitate, acesta este primul studiu care arată corelarea trombocitozei cu activitatea endoscopică a bolii Crohn stabilită cu ajutorul VCE, prin scorul Lewis. Număratoarea trombocitelor ar putea reprezenta un parametru simplu, suplimentar pe lângă cei deja folosiți, pentru a evalua periodic activitatea bolii Crohn.

## Bibliografie selectivă

1. Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature*. 2000;
2. Le Berre C, Trang-Poisson C, Bourreille A. Small bowel capsule endoscopy and treat-to-target in Crohn's disease: A systematic review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2019 Aug 21;25(31):4534–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31496630>
3. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life* [Internet]. 2019;12(2):113–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31406511>
4. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel J, et al. Treat to Target: A Proposed New Paradigm for the Management of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 Jun 1;13(6):1042-1050.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.006>
5. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Off J Am Coll Gastroenterol | ACG* [Internet]. 2015;110(9). Available from: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2015/09000/Selecting\\_Therapeutic\\_Targets\\_in\\_Inflammatory.18.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2015/09000/Selecting_Therapeutic_Targets_in_Inflammatory.18.aspx)
6. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. 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* [Internet]. 2021 Apr 1;160(5):1570–83. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031>
7. Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, et al. Capsule Endoscopy Has a Significantly Higher Diagnostic Yield in Patients With Suspected and Established Small-Bowel Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *Off J Am Coll Gastroenterol | ACG* [Internet]. 2010;105(6). Available from: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2010/06000/Capsule\\_Endoscopy\\_Has\\_a\\_Significantly\\_Higher.6.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2010/06000/Capsule_Endoscopy_Has_a_Significantly_Higher.6.aspx)
8. Lahat A, Kopylov U, Amitai MM, Neuman S, Levhar N, Yablecovitch D, et al.

- Magnetic resonance enterography or video capsule endoscopy - what do Crohn's disease patients prefer? *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2016 Jun 8;10:1043–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354774>
9. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2010 Feb 1;4(1):7–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.003>
  10. Ayling RM, Kok K. Chapter Six - Fecal Calprotectin. In: Makowski GSBT-A in CC, editor. *Advances in Clinical Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2018. p. 161–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065242318300404>
  11. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(4):352–76.
  12. Höög CM, Bark L-Å, Arkani J, Gorsetman J, Broström O, Sjöqvist U. Capsule Retentions and Incomplete Capsule Endoscopy Examinations: An Analysis of 2300 Examinations. Pennazio M, editor. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2012;2012:518718. Available from: <https://doi.org/10.1155/2012/518718>
  13. Yablecovitch D, Lahat A, Neuman S, Levhar N, Avidan B, Ben-Horin S, et al. The Lewis score or the capsule endoscopy Crohn's disease activity index: which one is better for the assessment of small bowel inflammation in established Crohn's disease? *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2018 Jan 1;11:1756283X17747780. Available from: <https://doi.org/10.1177/1756283X17747780>
  14. Kopylov U, Yablecovitch D, Lahat A, Neuman S, Levhar N, Greener T, et al. Detection of Small Bowel Mucosal Healing and Deep Remission in Patients With Known Small Bowel Crohn's Disease Using Biomarkers, Capsule Endoscopy, and Imaging. *Off J Am Coll Gastroenterol | ACG* [Internet]. 2015;110(9). Available from: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2015/09000/Detection\\_of\\_Small\\_Bowel\\_Mucosal\\_Healing\\_and\\_Deep.17.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2015/09000/Detection_of_Small_Bowel_Mucosal_Healing_and_Deep.17.aspx)
  15. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis*.



- 2019;13(2):144–64.
16. Pasha SF, Pennazio M, Rondonotti E, Wolf D, Buras MR, Albert JG, et al. Capsule Retention in Crohn’s Disease: A Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2020 Jan 1;26(1):33–42. Available from: <https://doi.org/10.1093/ibd/izz083>
  17. Lazarev M, Huang C, Bitton A, Cho JH, Duerr RH, McGovern DP, et al. Relationship between proximal Crohn’s disease location and disease behavior and surgery: a cross-sectional study of the IBD Genetics Consortium. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012/12/11. 2013 Jan;108(1):106–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23229423>
  18. Greener T, Klang E, Yablecovitch D, Lahat A, Neuman S, Levhar N, et al. The Impact of Magnetic Resonance Enterography and Capsule Endoscopy on the Re-classification of Disease in Patients with Known Crohn’s Disease: A Prospective Israeli IBD Research Nucleus (IIRN) Study. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2016/01/08. 2016 May;10(5):525–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26748404>
  19. Kopylov U, Nemeth A, Koulaouzidis A, Makins R, Wild G, Afif W, et al. Small Bowel Capsule Endoscopy in the Management of Established Crohn’s Disease: Clinical Impact, Safety, and Correlation with Inflammatory Biomarkers. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2015 Jan 1;21(1):93–100. Available from: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000255>
  20. Nishikawa T, Nakamura M, Yamamura T, Maeda K, Sawada T, Mizutani Y, et al. Lewis Score on Capsule Endoscopy as a Predictor of the Risk for Crohn’s Disease-Related Emergency Hospitalization and Clinical Relapse in Patients with Small Bowel Crohn’s Disease. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2019 Mar 3;2019:4274257. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30944562>
  21. Koulaouzidis A, Douglas S, Rogers MA, Arnott ID, Plevris JN. Fecal calprotectin: A selection tool for small bowel capsule endoscopy in suspected IBD with prior negative bi-directional endoscopy. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2011 May 1;46(5):561–6. Available from: <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.551835>
  22. Sipponen T, Haapamäki J, Savilahti E, Alftan H, Hämäläinen E, Rautiainen H, et al. Fecal calprotectin and S100A12 have low utility in prediction of small bowel Crohn’s disease detected by wireless capsule endoscopy. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Jul 1;47(7):778–84. Available from: <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.677953>

23. Yamada K, Nakamura M, Yamamura T, Maeda K, Sawada T, Mizutani Y, et al. Diagnostic yield of colon capsule endoscopy for Crohn's disease lesions in the whole gastrointestinal tract. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2021;21(1):75. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01657-0>
24. Polito 2nd JM, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: Influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* [Internet]. 1996 Sep 1;111(3):580–6. Available from: <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8780560>
25. Li L, Xu P, Zhang Z, Zhou X, Chen C, Lu C. Platelets can reflect the severity of Crohn's disease without the effect of anemia. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2020/07/10.2020;75:e1596–e1596. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667493>
26. Holmquist L, Åhren C, Fällström SP. Relationship Between Results of Laboratory Tests and Inflammatory Activity Assessed by Colonoscopy in Children and Adolescents with Ulcerative Colitis and Crohn's Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 1989;9(2). Available from: [https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/1989/08000/Relationship\\_Between\\_Results\\_of\\_Laboratory\\_Tests.10.aspx](https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/1989/08000/Relationship_Between_Results_of_Laboratory_Tests.10.aspx)

## Articole publicate

• **Stemate A**, Spătaru T I, Negru-Voda D, Negreanu L. Thrombocytosis – a Valuable Parameter for Assessing Severity of Crohn Disease Patients *ModernMedicine*2021;28(3):301-306 CNCISB+ISSN-print1223-0472 IF0,75

DOI: 10.31689/rmm.2021.28.3.301

• **Stemate A**, Filimon AM, Tomescu M, Negreanu L. Colon capsule endoscopy leading to gastrointestinal stromal tumor (GIST) diagnosis after colonoscopy failure. *BMC Res Notes*. 2015;12;8:558 doi: 10.1186/s13104-015-1444-x. PMID: 26458989; PMCID: PMC4603919. ISSN: 1756-0500 IF 1,66 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26458989/>

• Negreanu L, Filimon A, **Stemate A**, Voiosu T, Mateescu B. (autori cu contribuții egale) The Role of Capsule Endoscopy in Obscure GI Bleeding: Experience of a Tertiary Center in Romania. *ModernMedicine*2016;23(2):103-108 CNCISB+ISSN-print1223-0472 IF0,75 <https://www.medicinamoderna.ro/res/pdf/2016/2016-02-103.pdf>

• Busegeanu C, Filimon A, **Stemate A**, Negreanu L. (autori cu contribuții egale) A series of images of digestive cancers using Pill Cam COLON2 video capsule endoscopy. *J Med Life*. 2014 Oct-Dec;7(4):529-32. PMID:25713615;PMCID:PMC4316132 ISSN 1844-3117 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4316132/>

• Goran L, Negreanu AM, **Stemate A**, Negreanu L. (autori cu contribuții egale) Capsule endoscopy: Current status and role in Crohn's disease. *World J Gastrointest Endosc* 2018; 10(9): 184-192 anul 2018 ISI, revistă inclusă în Master Journal List, science citation expanded, fără factor de impact; [PMID: 30283601 DOI: 10.4253/wjge.v10.i9.184]

• Yung DE, Rondonotti E, Giannakou A, Avni T, Rosa B, Toth E, Lucendo AJ, Sidhu R, Beaumont H, Ellul P, Negreanu L, Jiménez-García VA, McNamara D, Kopylov U, Elli L, Triantafyllou K, Shibli F, Riccioni ME, Bruno M, Dray X, Plevris JN, Koulaouzidis A; And the Capsule Endoscopy in Young Patients with IDA research group, Argüelles-Arias F, Becq A, Branchi F, Tejero-Bustos MÁ, Cotter J, Eliakim R, Ferretti F, Gralnek IM, Herrerias-Gutierrez JM, Hussey M, Jacobs M, Johansson GW, McAlindon M, Montiero S, Nemeth A, Pennazio M, Rattahalli D, **Stemate A**, Tortora A, Tziatzios G. Capsule endoscopy in young patients with iron deficiency anaemia and negative bidirectional gastrointestinal endoscopy. *United European Gastroenterol J*. 2017 Nov;5(7):974-981. doi: 10.1177/2050640617692501. Epub 2017 Feb 1. PMID: 29163963;

PMCID: PMC5676544. ISSN:2050-6406 IF3,28

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2050640617692501>

• Ana Maria Negreanu, **Ana Stemate**, Teodora Spătaru, Lucian Negreanu Early Atherosclerosis and Acute Vascular Events in Ulcerative Colitis Patients – a Case Series ModernMedicine2022;29(2):123-127CNCISB+ISSN-print1223-0472 IF0,75  
<https://medicinamoderna.ro/wp-content/uploads/2022/06/Early-Atherosclerosis-and-Acute-Vascular-Events-in-Ulcerative-Colitis-Patients-%E2%80%93-a-Case-Series.pdf>