

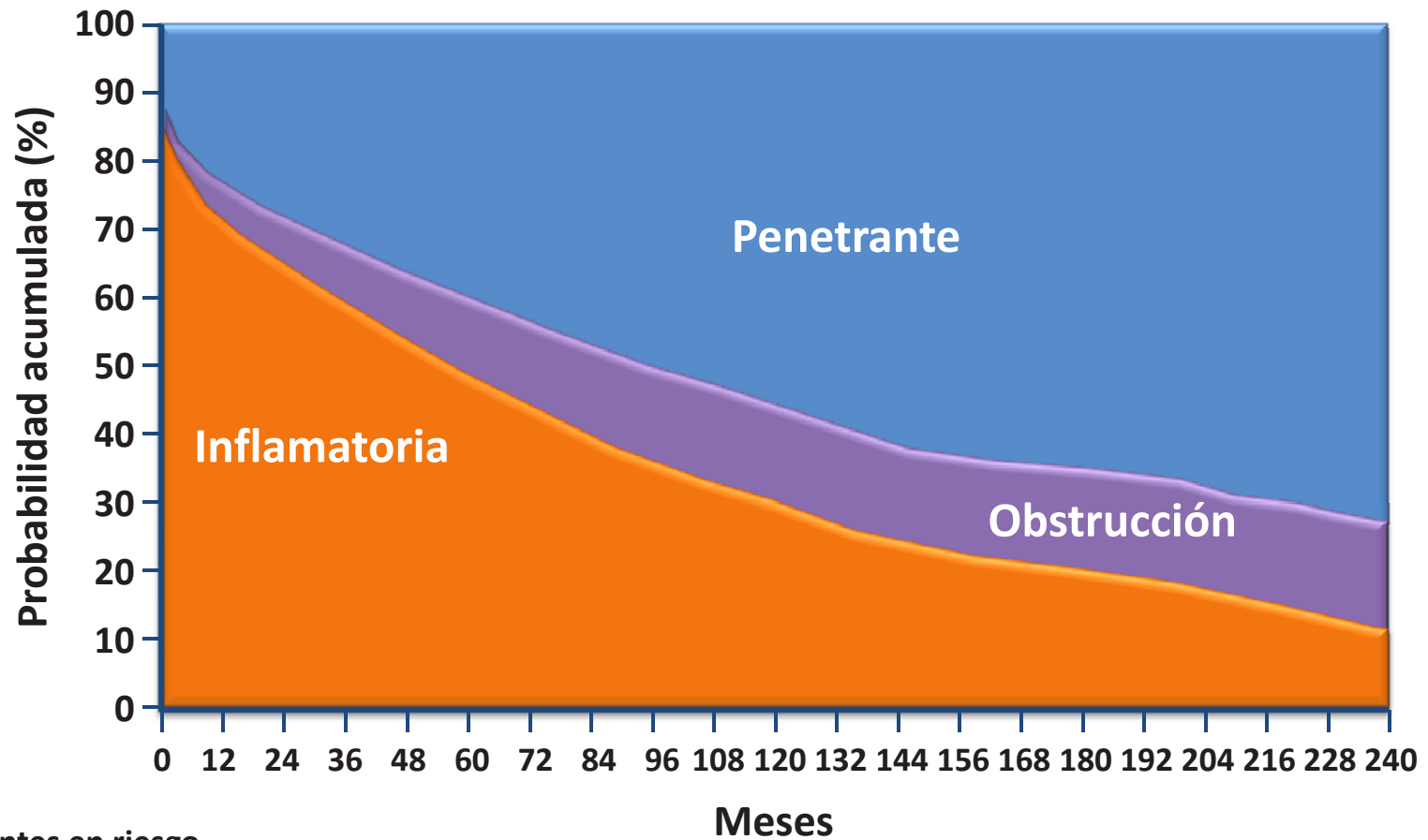
# 6° Congreso Argentino de Gastroenterología Pediátrica

## Abordaje terapéutico de la enfermedad de Crohn temprana

**Dr. Sergio Huernos**  
**Sección Enfermedades Inflammatorias**  
**Intestinales**  
**Hospital de Gastroenterología**  
**“Dr. C. Bonorino Udaondo”**  
**Buenos Aires, Argentina**



# Evolución a largo plazo de la EC



Pacientes en riesgo  
N= 2002

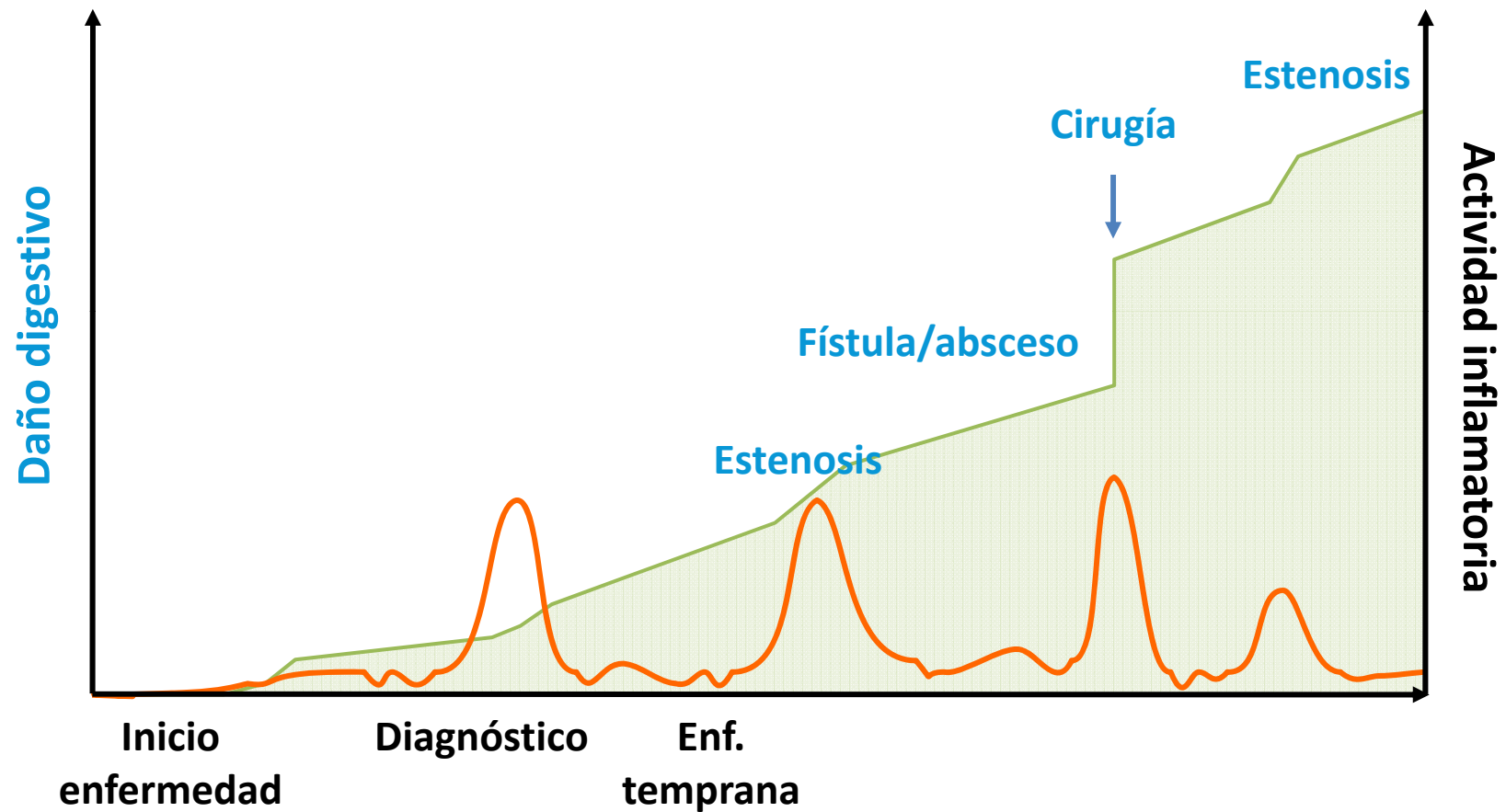
552

229

95

37

# LA FASE TEMPRANA DE LA EC



**¿Cuándo comienza la  
Enfermedad de Crohn?**

Desde fase inicial asintomática a la clínica de la enfermedad

Fase pre-clínica

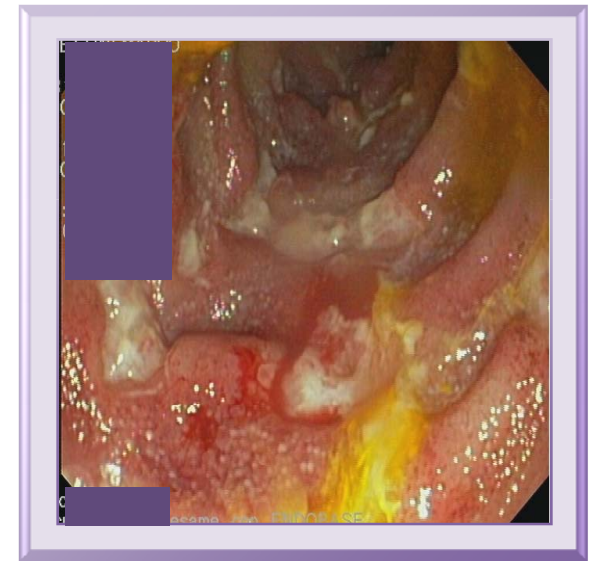
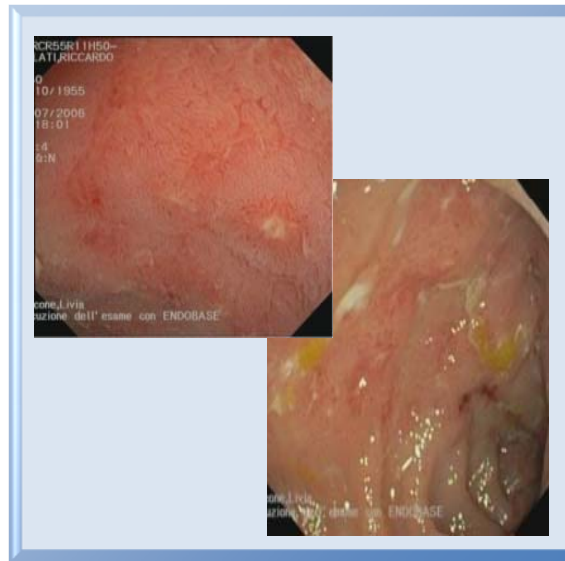
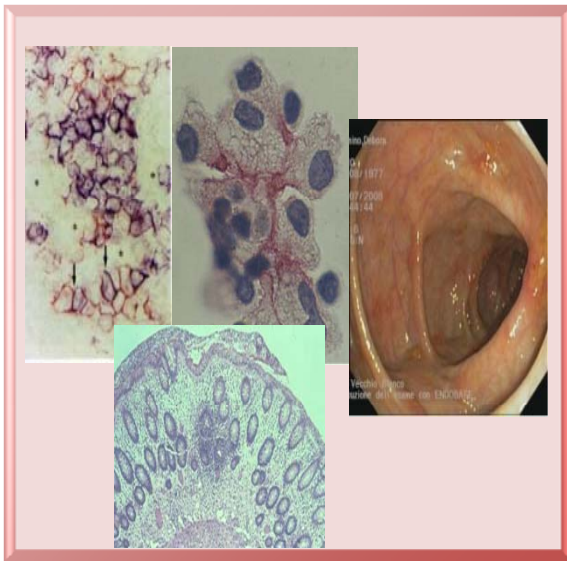
Fase clínica

Inflamación patológica

Sin lesión endoscópica

Lesiones endoscópicas

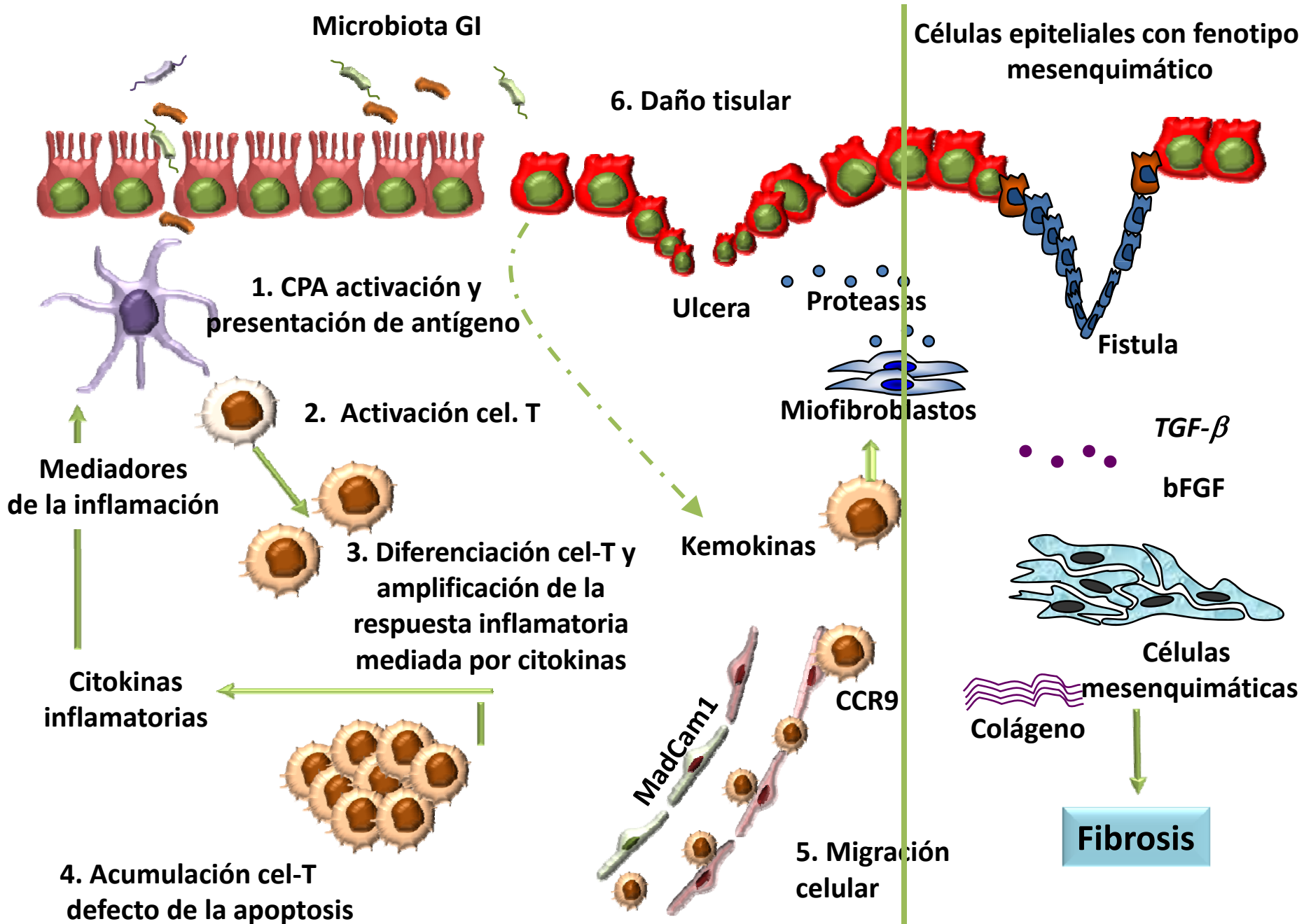
Lesiones endoscópicas



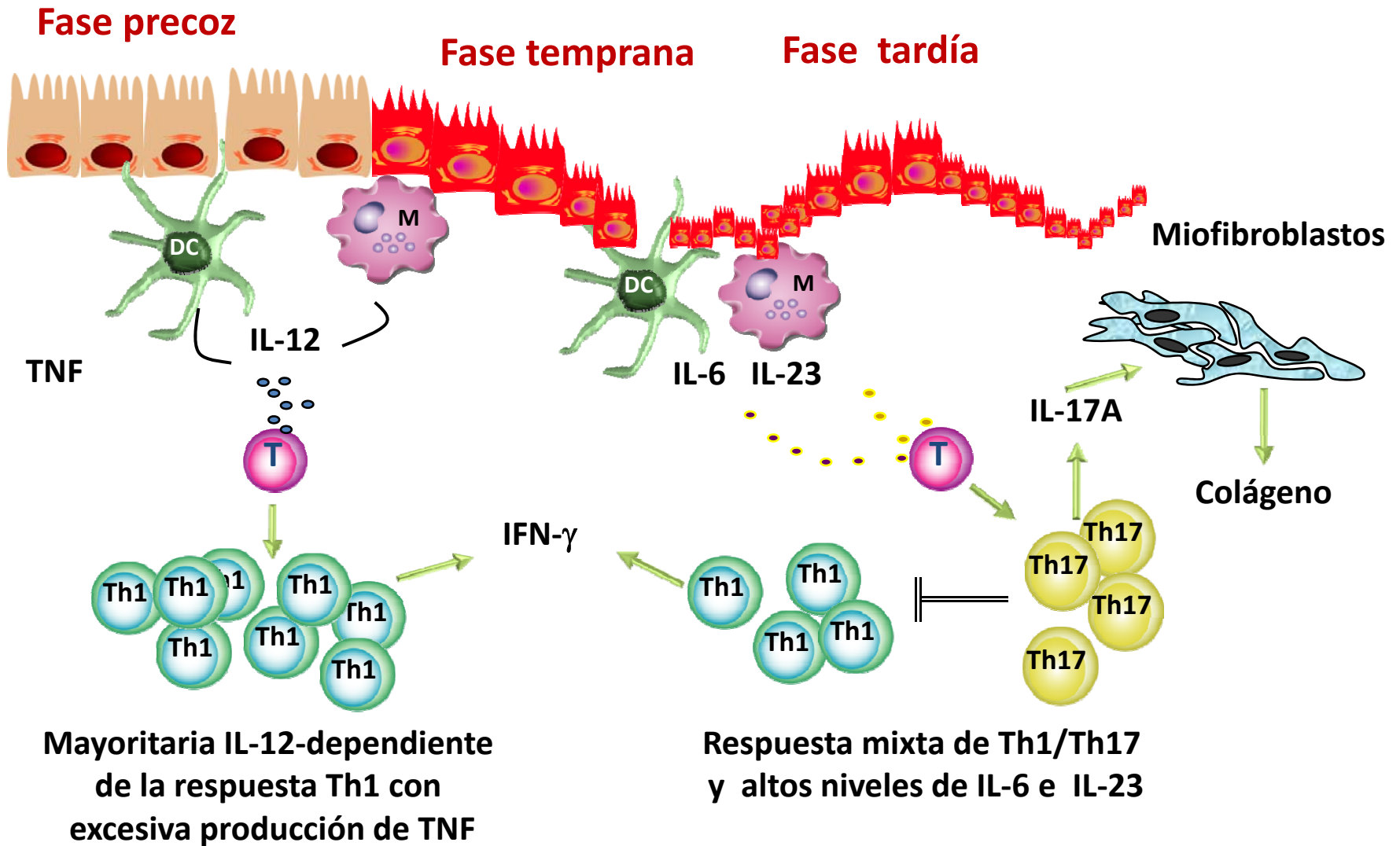
Precoz

Temprana

Establecida

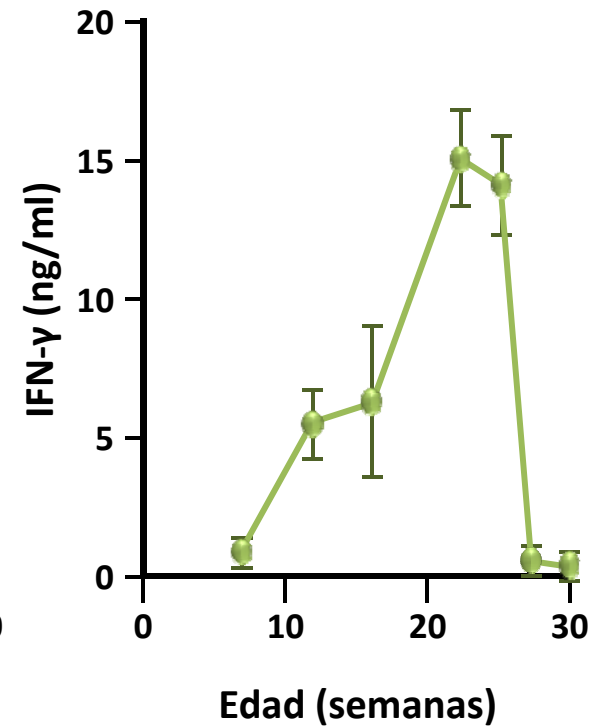
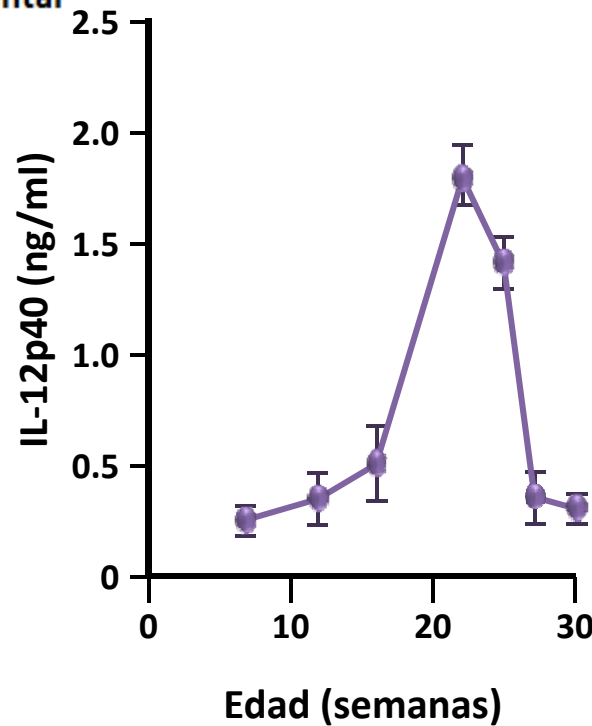
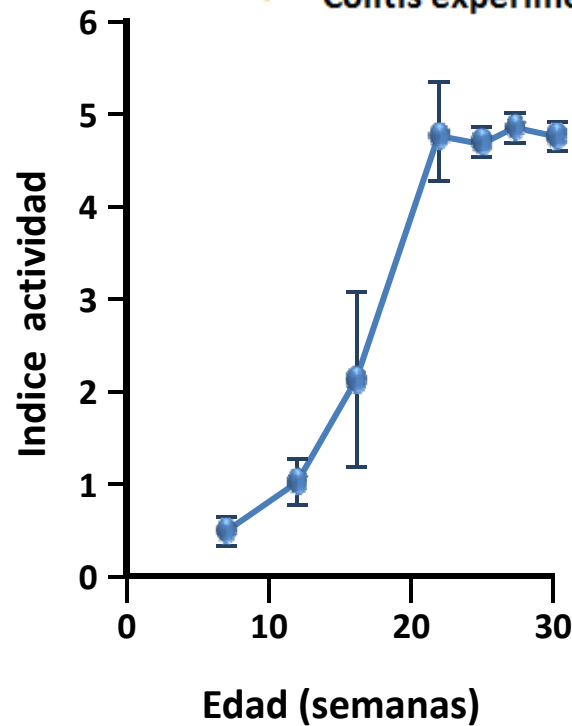
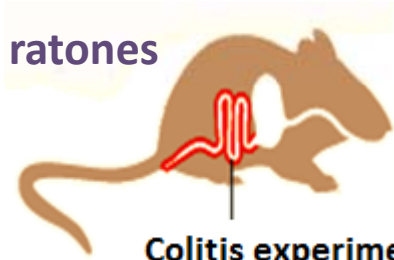


# Múltiples citocinas inflamatorias son producidas durante cada fase de la evolución de la enfermedad



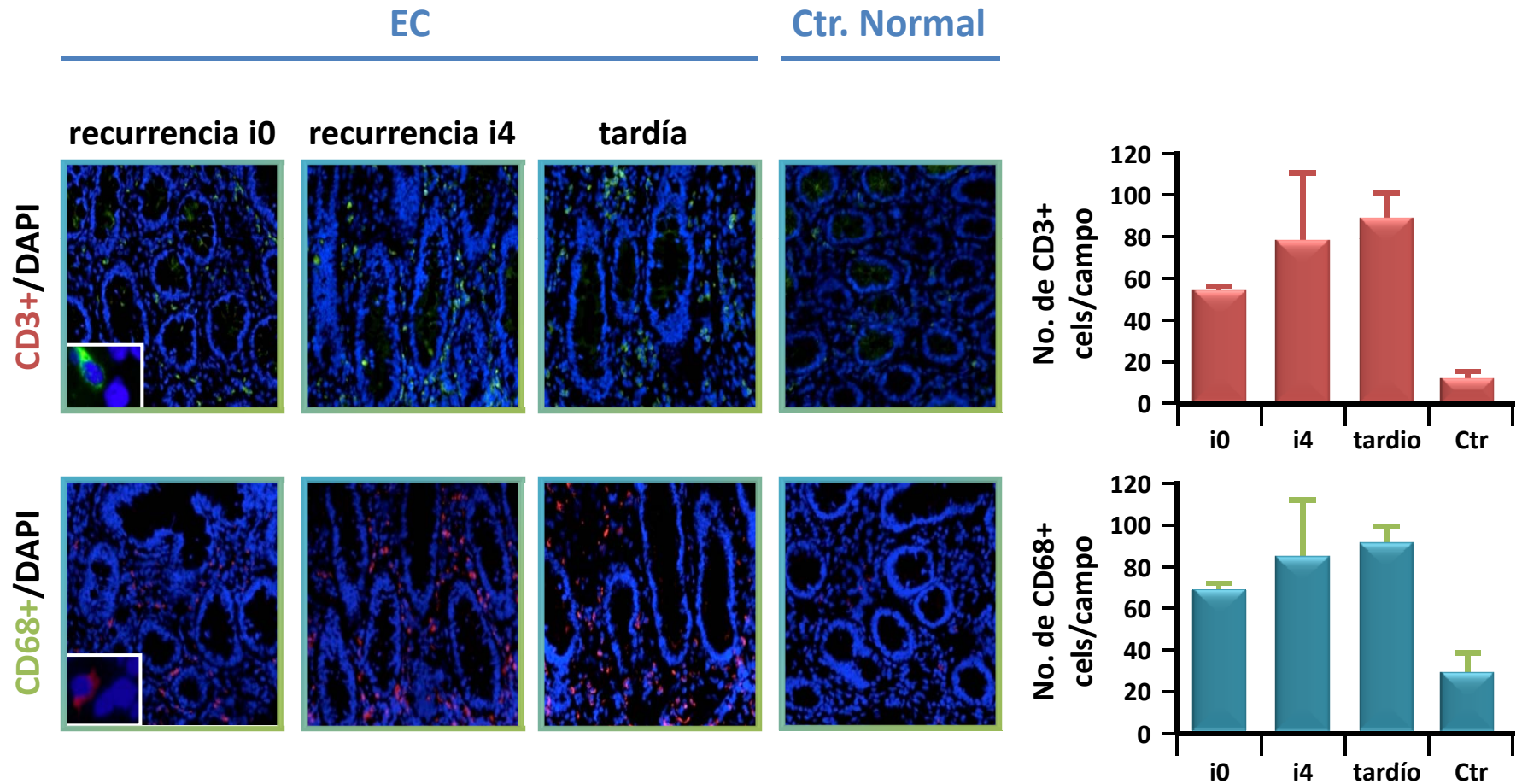
# Aumento de la síntesis de IL-12 e IFN- $\gamma$ durante la fase temprana de la colitis, pero disminuye en la fase tardía de la inflamación

KO IL-10 ratones





# Clones de linfocitos CD3 y CD68 positivos se acumulan en el neo-ileon terminal aún en ausencia de lesiones endoscópicas



## ¿ Son las fases "temprana" y "tardía" de la evolución de la EC inmunológicamente diferentes ?



- **Multiple citokinas inflamatorias son producidas durante cada fase de la evolución de la enfermedad.**
- **El abordaje más efectivo podría ser la combinación de terapias que supriman las múltiples citokinas y/o desconectar las vías proinflamatorias que individualmente contribuyen a las diferentes fases de la EC.**
- **Los beneficios terapéuticos de los anti-TNF en EC sugieren que los principales efectores , los linfocitos T y las CPA deberían ser los mayores objetivos de las nuevas terapéuticas.**

**¿Cómo se define la  
enfermedad de Crohn  
temprana?**

# Definiendo EC temprana: Dónde estábamos en 2010

Leader



EDITOR'S  
CHOICE

## Early Crohn disease: a proposed definition for use in disease-modification trials

Laurent Peyrin-Biroulet,<sup>1</sup> Edward V Loftus Jr,<sup>1</sup>  
Jean-Frederic Colombel,<sup>2</sup> William J Sandborn<sup>1</sup>

### INTRODUCTION

Crohn disease is a chronic condition characterised by intestinal inflammation and progressive bowel damage associated with impaired functioning.

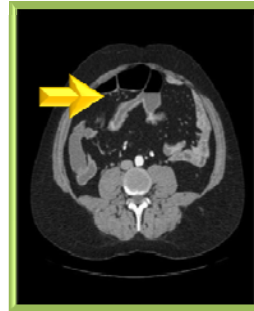
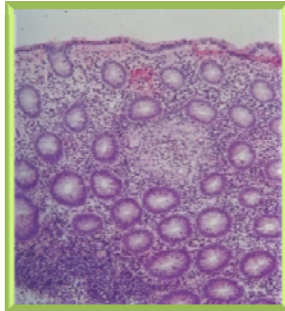
In rheumatoid arthritis, which shares some common aetiological pathways and treatments with Crohn disease, treatment goals no longer include symptom control alone, but also alteration of the biological processes underlying synovial inflammation and progressive structural destruction, thereby preventing structural joint damage and functional decline.<sup>1</sup> Analogous disease-modifying treatment goals for Crohn disease are currently being conceptualised and may include prevention of structural bowel damage (stricture, fistula, abscess) and impaired gastrointestinal physiology (ie, maintaining normal gastrointestinal physiology).<sup>2,3</sup>

Crohn disease change over time with a decreasing frequency of inflammatory (non-stricturing non-penetrating) disease behaviour and an increasing frequency of stricturing and/or penetrating disease behaviour (disease progression).<sup>5,6</sup> Population-based studies have demonstrated that more than 50% of adult patients with Crohn disease develop stricturing or penetrating intestinal complications within 20 years of diagnosis<sup>7</sup> and similarly these complications occur in more than 50% of children after a median follow-up of 84 months.<sup>8</sup> The development of these complications is associated with a need for surgical resection. Recent population-based studies reported that the cumulative risk for first intestinal resection in adults with Crohn disease was 64% at years 30 from diagnosis<sup>9</sup> and in children 34% at 5 years from diagnosis.<sup>8</sup> These data suggest

the host intestinal microbiological flora and the environment, resulting in an increased immunological response towards microbiological and self antigens,<sup>13</sup> followed by the development of subclinical intestinal inflammation that can be considered as the earliest form of Crohn disease<sup>14</sup> (figure 2). In one serum bank study, the presence of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody (ASCA) in asymptomatic Israeli military recruits was associated with a subsequent diagnosis of Crohn disease after a median delay of 38 months.<sup>15</sup> Increased immune reactivity to the intestinal microbiological flora has also been associated with an increased risk of intestinal complications in patients with Crohn disease.<sup>16</sup>

Overall, the preclinical stages of Crohn disease remain unexplored, and the question 'when does Crohn disease start?' remains unanswered. Currently, it is not possible to identify individuals at risk of developing Crohn disease, and current molecular tools, such as genetic markers (nucleotide-binding oligomerisation domain containing (NOD2), interleukin (IL)-23 receptor, etc), do not allow the identification of subclinical intestinal inflammation with accuracy. Thus, at present, the only way to define early Crohn disease is to use clinical, biological, endoscopic and radiological criteria (figure 2).

# CRITERIOS DE LA EC TEMPRANA



## Fase Preclínica

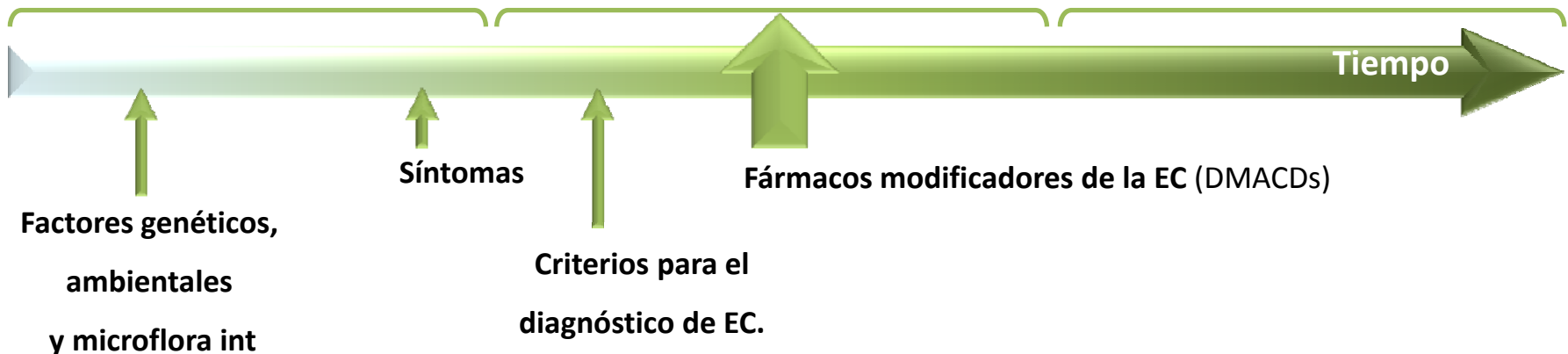
- **Inflamación subclínica** (respuesta inmune y lesiones histológicas)

## EC Temprana < 2 años

- **Inflamación** (evidencia clínica, biológica, endoscópica y radiológica de enfermedad activa)
- **No fistula, absceso o estenosis**

## EC Tardía

- **Daño intestinal** (fístula, absceso, estenosis)
- **Deterioro funcional GI**
- **Cancer colorectal**



# Consenso Internacional de París: Definición de EC temprana para los estudios clínicos de la enfermedad

## Definición de EC temprana

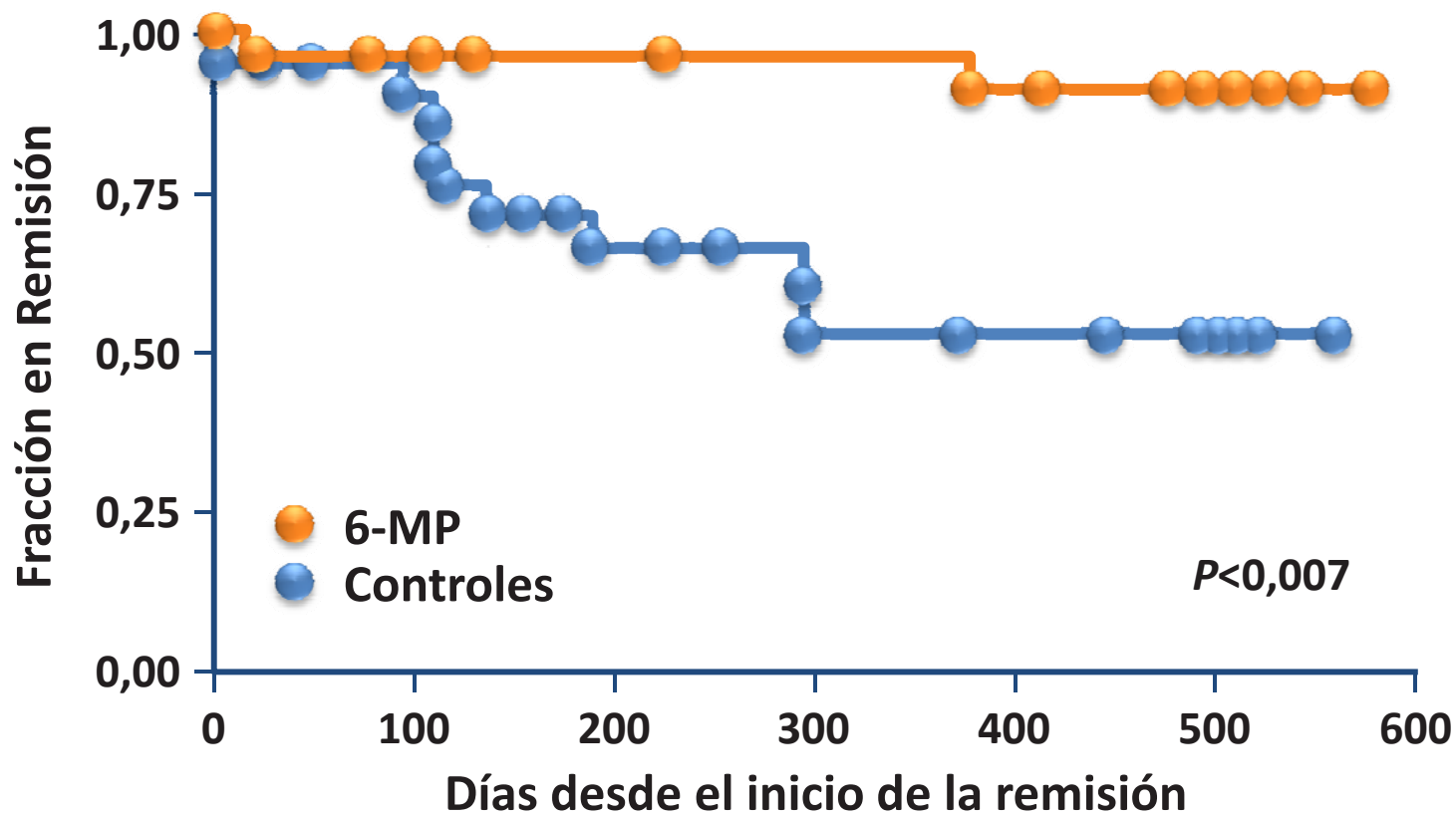
- Duración de la enfermedad <18 meses
- No uso previo de agentes modificadores de la enfermedad (inmunomoduladores, biológicos)

## Covariables

- Daño intestinal
- Uso de corticoides
- Localización de enf.
- Signos objetivos de inflamación
- Síntomas clínicos

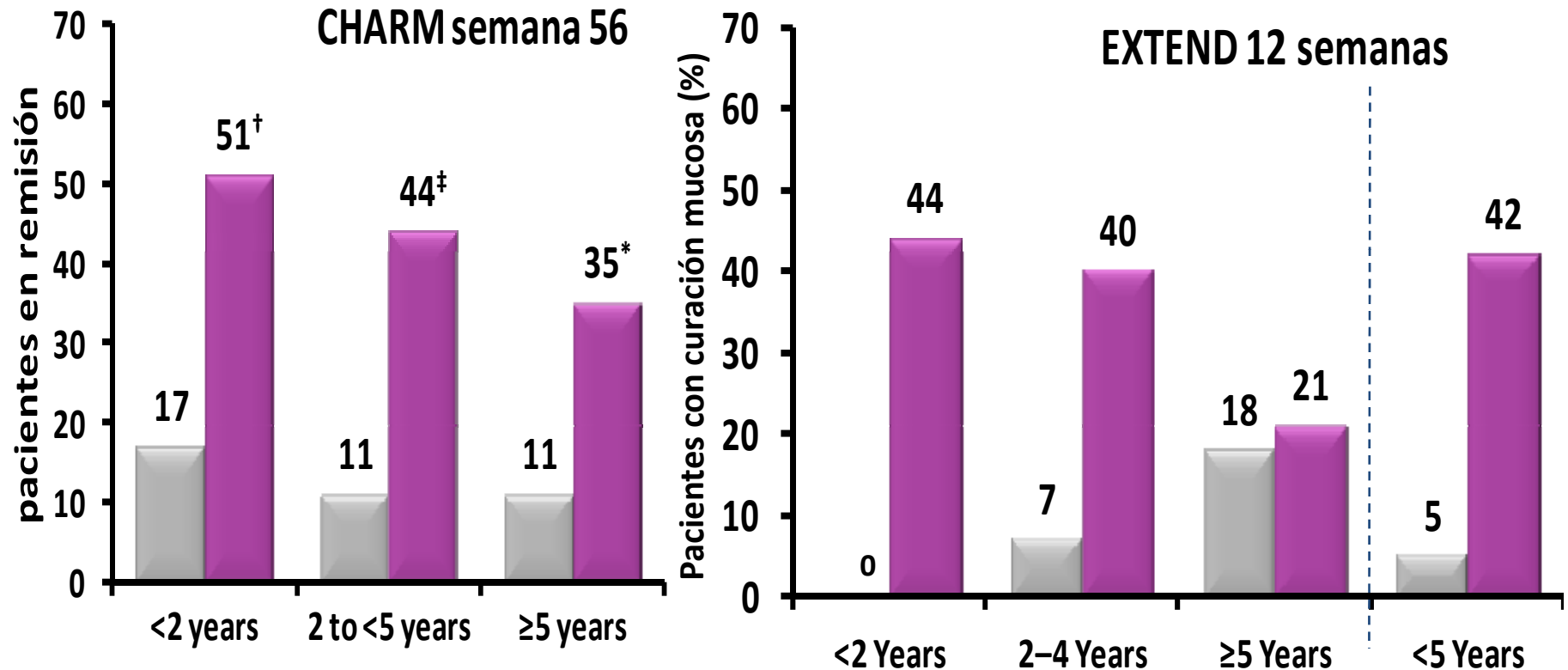
**¿Cómo podemos usar estas observaciones para optimizar las estrategias terapéuticas?**

## Inicio precoz de los IM: efecto de MP sobre la remisión en niños con EC recientemente diagnosticada





# EC TEMPRANA MUESTRA ALTOS NIVELES DE REMISION Y CURACION MUCOSA CON ADALIMUMAB



\* $p < 0.001$ ; <sup>†</sup> $p = 0.014$ ; <sup>‡</sup> $p = 0.001$ ; todos vs placebo

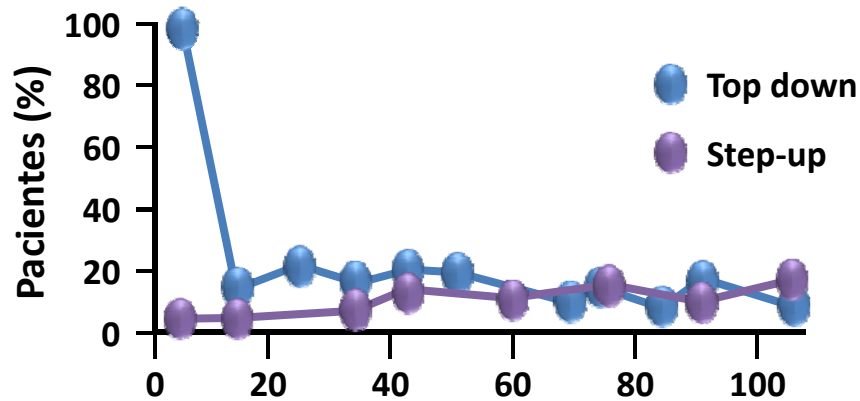
NRI. N=123 pacientes con úlceras al momento de la randomización

<2 años: PBO n=23, HUMIRA n=39; 2 to <5 años: PBO n=36, HUMIRA n=57;  
 ≥5 años: PBO n=111, HUMIRA n=233

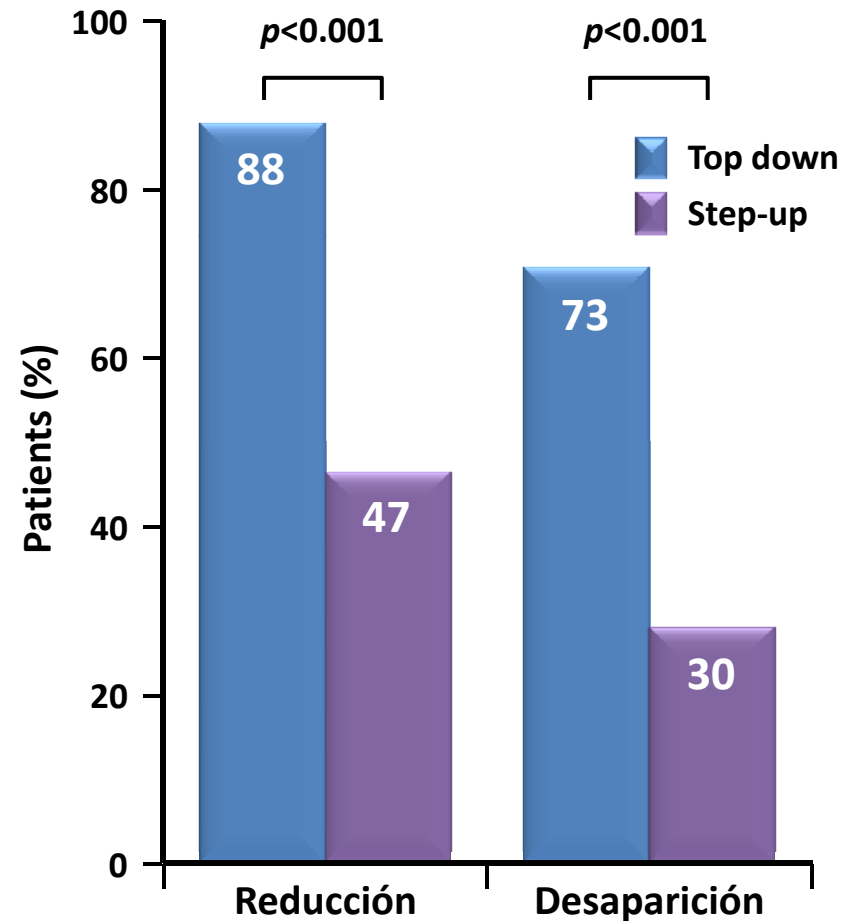
Sandborn WJ, et al. Gastroenterology 2010;138(Suppl 1):S-164. Poster DDW 2010, Nueva Orleans, USA; Sandborn WJ, et al. J Crohns Colitis Suppl 2010;4:S36-S37. Poster P060 ECCO 2010, Praga, Rep. Checa.

# Estudio Top-down versus step-up : Resultados clínicos a 2 años

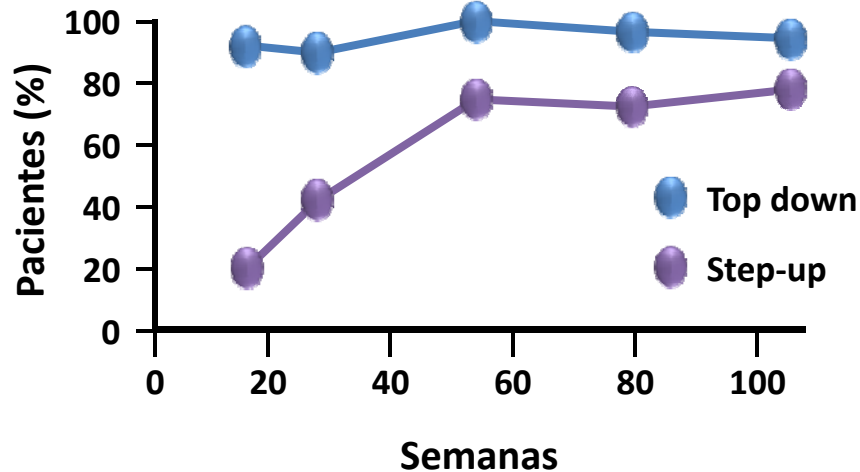
### Pacientes en tto con infliximab



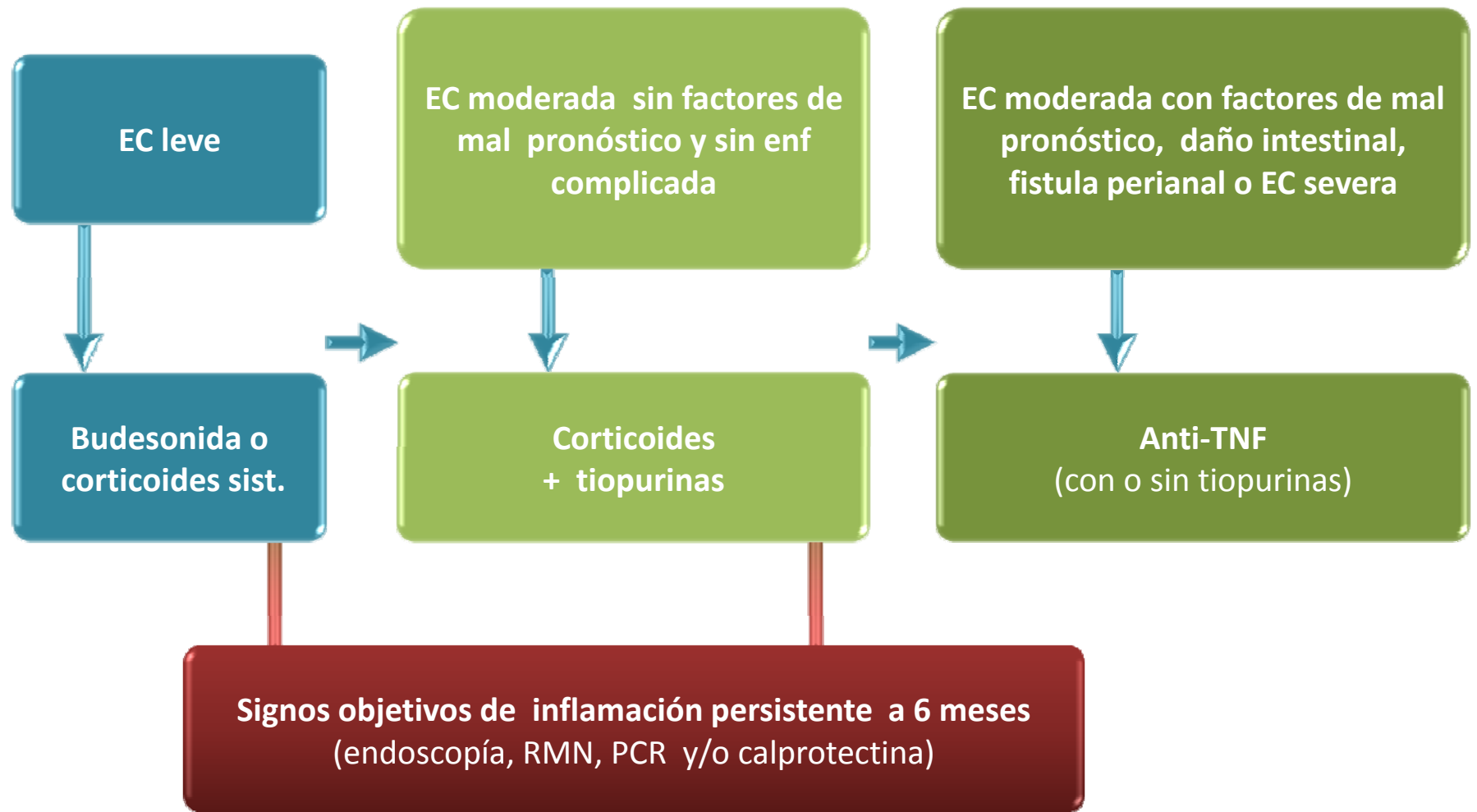
### Disminución y curación de úlceras



### Pacientes en tto con IS



# ¿Quiénes deberían recibir anti-TNF como terapia de primera línea en EC?



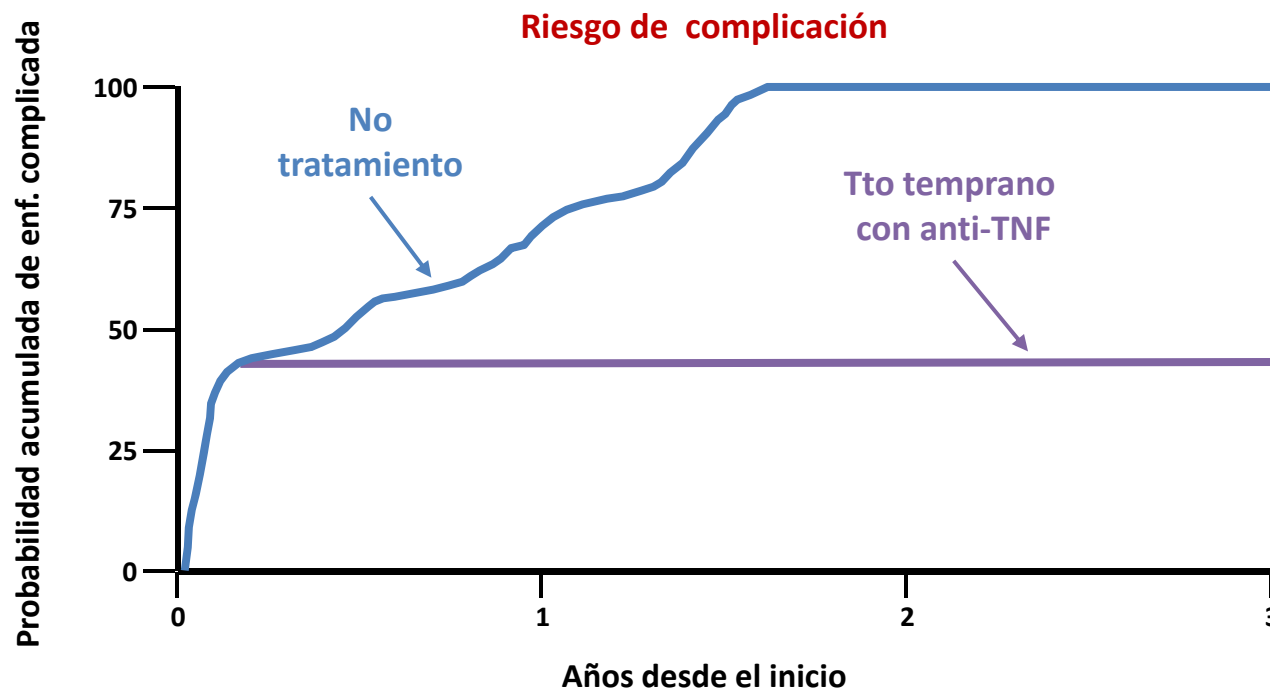
# Factores de mal pronóstico

<b>Factores clínicos de riesgo para EC complicada</b>	
<b>Enf. de Crohn</b>	
<b>Enfermedad ileal</b>	
<b>Compromiso del tracto gastrointestinal alto</b>	
<b>Tabaco</b>	
<b>Comportamiento complicado (estenosante o penetrante)</b>	
<b>Edad joven al diagnóstico</b>	
<b>Enfermedad perianal</b>	

**Y lesiones severas endoscópicas**

# ¿Qué podemos aprender de un modelo de intervención temprana?

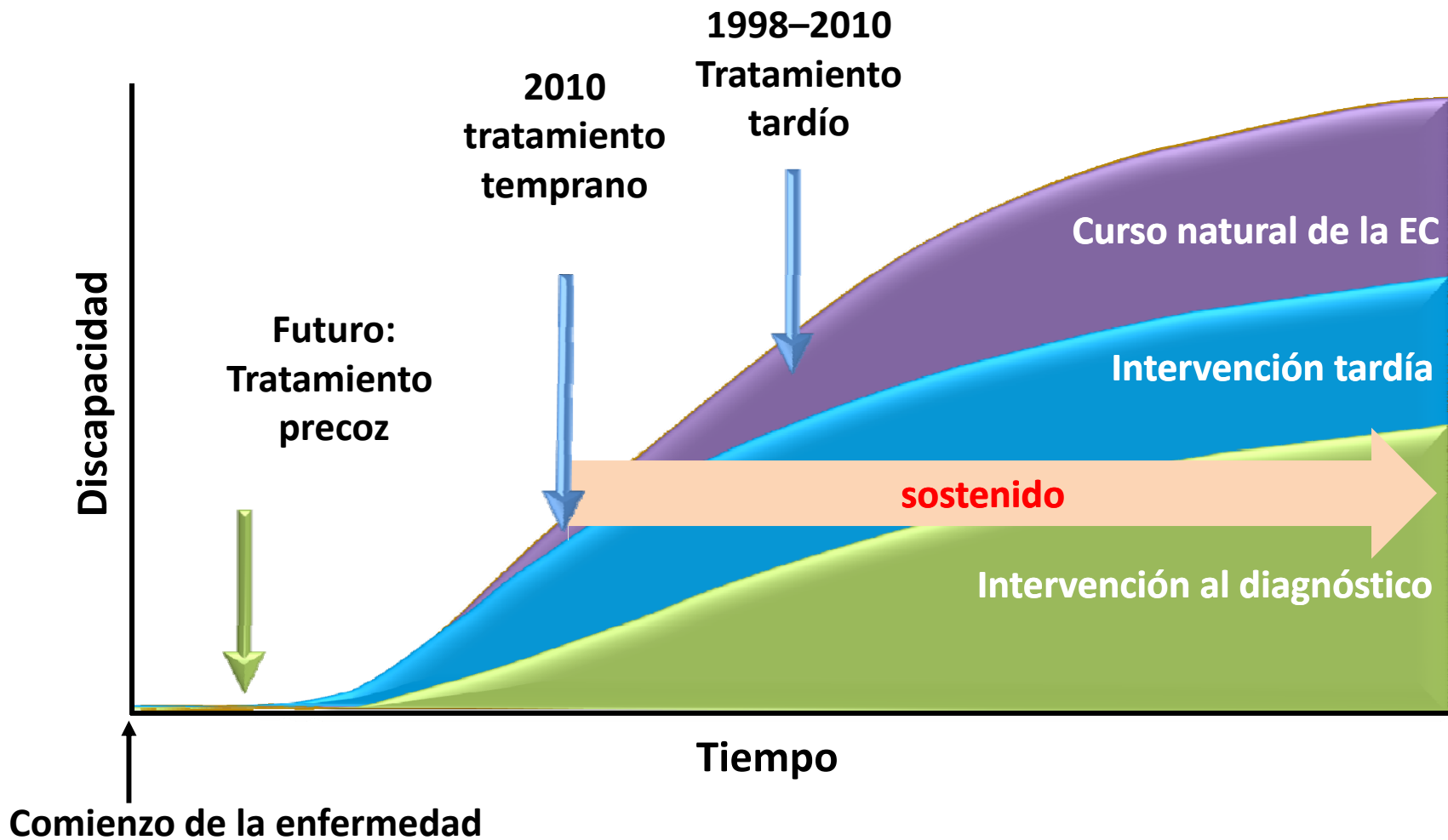
- Modelo de un paciente de alto riesgo que muestra su probabilidad de enfermedad complicada del 100% a 1.5 año
- El tratamiento temprano con anti-TNF actúa como freno y demuestra como el riesgo es atenuado con esta terapéutica.



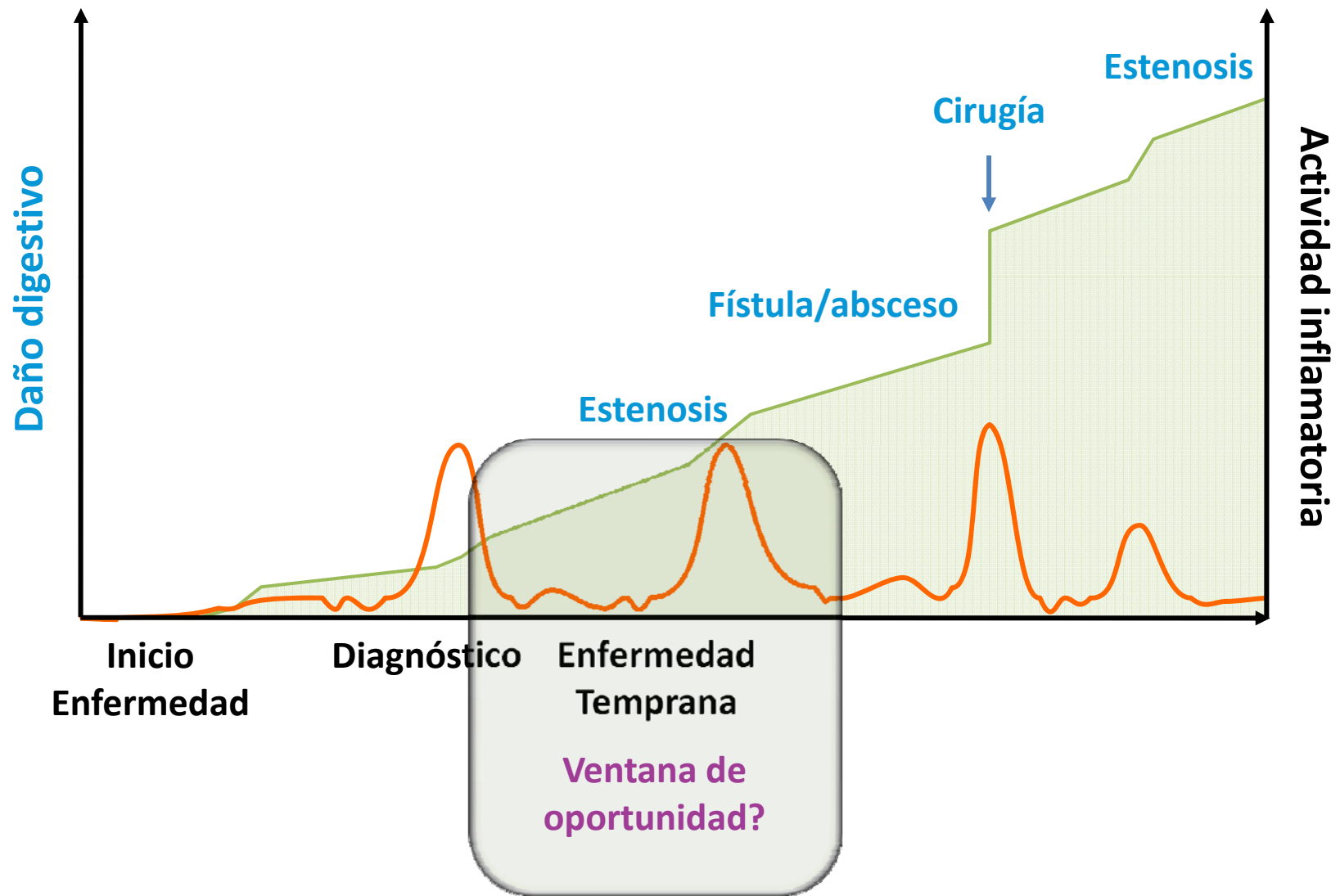


**CONCLUSIONES**

# Impacto del diagnóstico y tratamiento de la EC temprana



# La fase temprana de la EC





# Conclusiones

- Recientemente, un Consenso internacional propuso “La definición de París para EC temprana”: diagnóstico de EC < 18 meses y no uso previo de agentes modificadores de la enfermedad(DMAIDs)
- El concepto de una ventana de oportunidad para el tratamiento temprano evitaría futuras complicaciones como daño intestinal, discapacidad, estenosis , fístulas y la necesidad de cirugías.
- Los predictores de mal pronóstico deberán incluirse en todos los algoritmos de tratamiento.
- Todos los criterios mencionados pueden identificar a los pacientes que se beneficiarán de un tratamiento de inicio agresivo.



*Gracias por su atención*