Malattie infiammatorie intestinali

Dr Pietro Cesari
Drssa Teresa Damoc

Unità Operativa di Gastroenterologia
Dipartimento di Medicina e Geriatria
Ospedale Poliambulanza di Brescia

Inflammatory Bowel Disease

- Morbo di Crohn
- Colite ulcerosa
- Colite indeterminata
- Colite microscopica

Morbo di Crohn: 1932 B. Crohn, M. Sinai Hospital, New York

Colite ulcerosa : 1859 S. Wilks, Guy's Hospital, London

IBD le dimensioni del problema

Incidenza maggiore nei paesi Scandinavi, Canada e Nord America

CU: incidenza 2-10 nuovi casi/anno/100.000 ab

prevalenza 35-100 casi/100.000 ab

CD: incidenza 2-4 nuovi casi/anno/100.000 ab

prevalenza 30-50 casi/100.000 ab

Italia: 4-5 nuovi casi/anno/100.000 ab

aumento significativo negli ultimi 20 anni

IBD: picchi di incidenza

- 1° picco tra 15-25 anni
- 2° picco tra 60-70 anni

localizzazione

CD

- bocca: 10%
- esofago : raro
- gastro-duodenale: raro (2-49% nei pz con ileocolite)
- tenue: 75%
- colon: 20-30%

Associazioni !!!

Livelli di gravità

CD

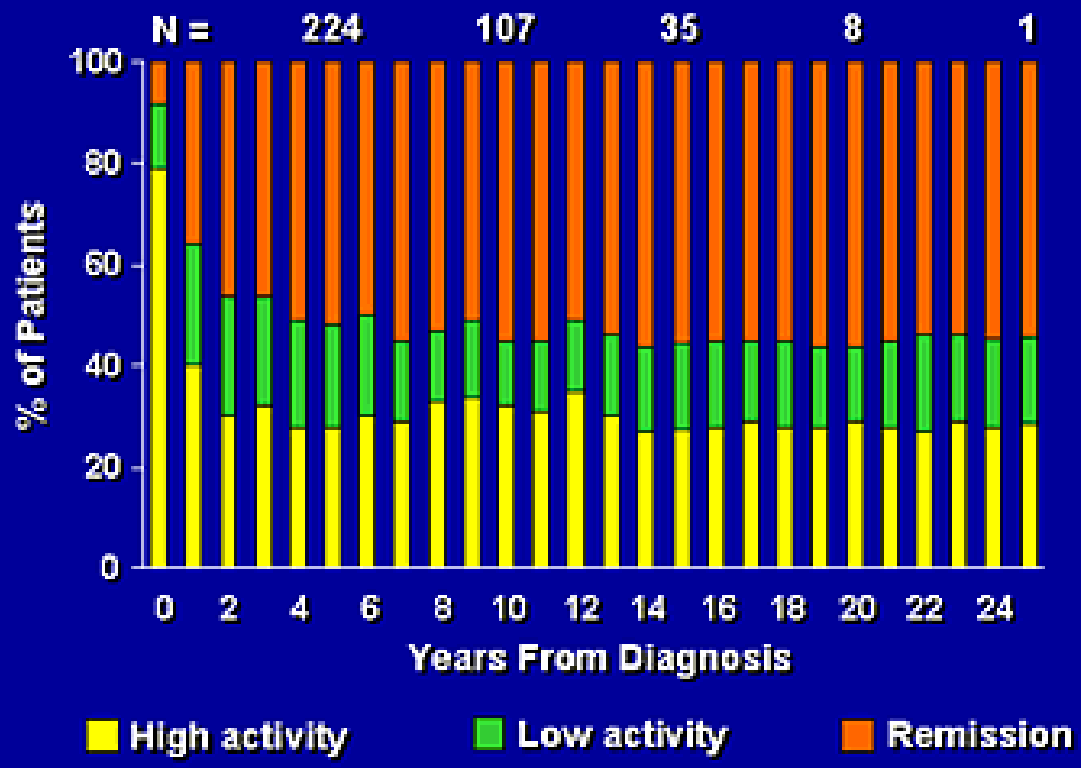
- 20 % asintomatici
- 50% disturbi lievi/moderati
- 20-30% disturbi severi

Evoluzione clinica

CD

- 60-80% pz intervento chirurgico entro 10 aa dall'esordio
- 70% dei casi recidiva a livello anastomosi entro 1 aa
- 40-50% di necessità di secondo intervento
- 10-30% di necessità di terzo intervento

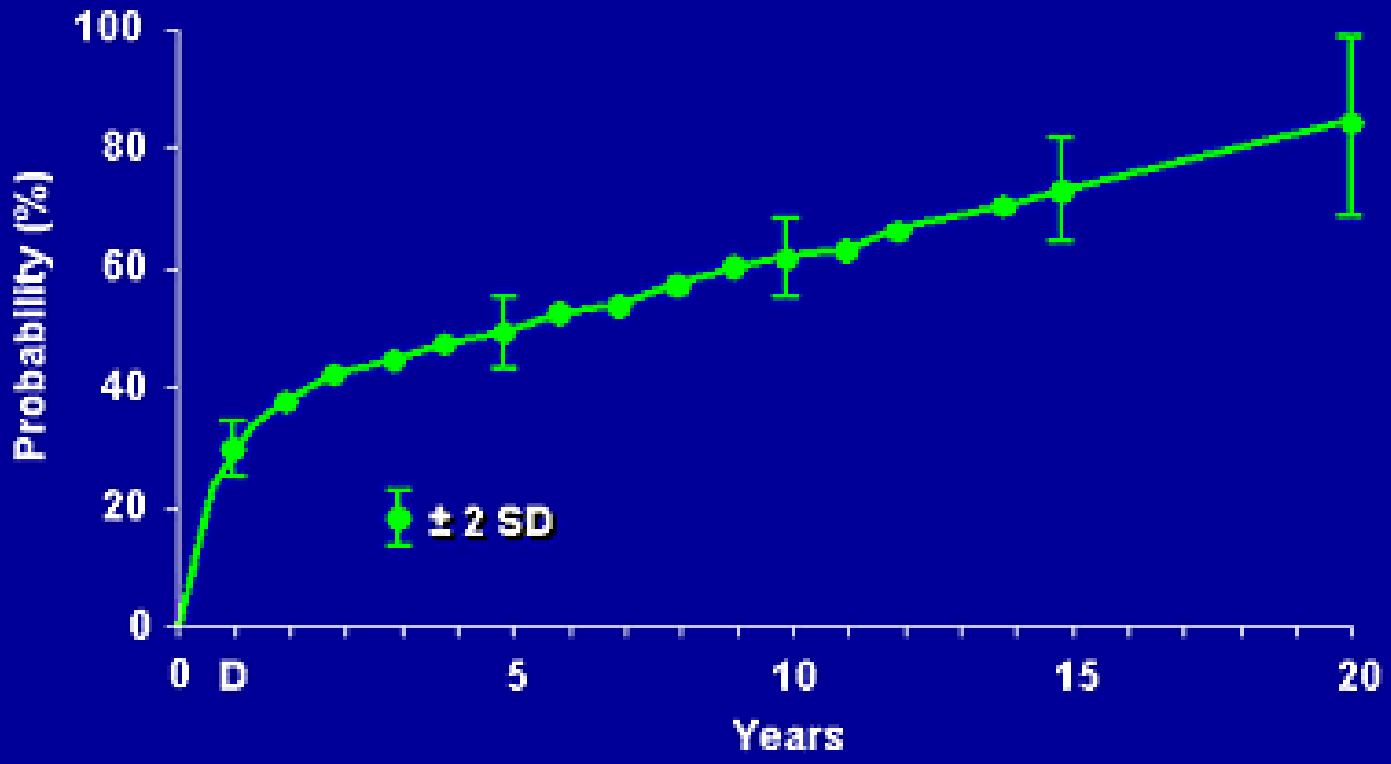
Crohn's Disease Activity Over Time*



* Mean values are given for years 14 to 25.

Munkholm P, et al. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30:699–706.

Cumulative Probability of Surgical Intervention in Crohn's Disease



Munkholm P, et al. *Gastroenterology*. 1993;105:1716–1723.

localizzazione

CU

- colite distale (retto e retto-sigma): 40-50%
- colite sinistra: 30-40%
- pancolite 15-30%

Livelli di gravità

CU

- 60% disturbi lievi
- 25% disturbi moderati
- 15 % severi

Evoluzione clinica

CU

- **50% pz con forma grave intervento chirurgico entro 2 aa dall'esordio**

Indici di attività

CD

(CDAI)

- numero scariche
- dolore addominale
- stato del pz
- reperti intestinali ed extraint (artrite, fistole)
- uso di farmaci antidiarroici
- massa addominale
- variazione peso corporeo

Indici di attività

CU

(Indice di Truelove e Witts)

- numero scariche
- sangue nelle feci
- febbre
- emoglobina
- VES
- frequenza cardiaca
- albumina

Caso clinico

- PM nato nel 1965
- a 19 aa durante frequenza Accademia Militare di Modena esordio di RCU
- pancolite con buona risposta iniziale a terapia medica “convenzionale”
- a 24 aa comparsa di manifestazioni polmonari (bronchiettasie, disfunzione ventilatoria di tipo ostruttivo)
- a 26 anni manifestazioni articolari (sacroileite, dubbio di spondilite anchilosante, artralgie con versamenti articolari)

Caso clinico

- a 28 anni comparsa di edema della papilla con riduzione transitoria del visus
- a 30 aa epatite in corso di terapia con immunosoppressori (Azatioprina)
- a 36 aa osteoporosi
- drop-out sino all'età di 40 aa
- automedicazione con cortisone senza sospensione sino ad allora con peggioramento
- a 40 aa rcu severa (clinicamente ed endoscopicamente), netto peggioramento manifestazioni articolari

Caso clinico

- a 41 aa colectomia con ileostomia e conservazione del moncone rettale
- breve e transitorio miglioramento sintomi extraintestinali
- proctite attiva resistente a terapia topica
- iridociclite
- piastrinosi (900.000)

?

IBD TERAPIA MEDICA

5 CLASSI DI FARMACI

- **derivati di 5 ASA: SASP, mesalazina, olsalazina**
- **Antibiotici: metronidazolo, ciprofloxacina, rifaximina**
- **Corticosteroidi: prednisone, metilprednisolone**

  Nuovi steroidi: budesonide, beclometasone
- **Immunomodulatori**
- **Inibitori biologici: infliximab, natalizumab, adalimumab, CDP 571, CDP 870**

  Categoria a parte: terapia nutrizionale, i probiotici ed i prebiotici

Treatment of Crohn's Disease: From Symptom Control to Disease Control

IBD TERAPIA CHIRURGICA

Riservata alle complicanze:

CU: forma refrattaria
emorragia irrefrenabile
megacolon tossico
displasia

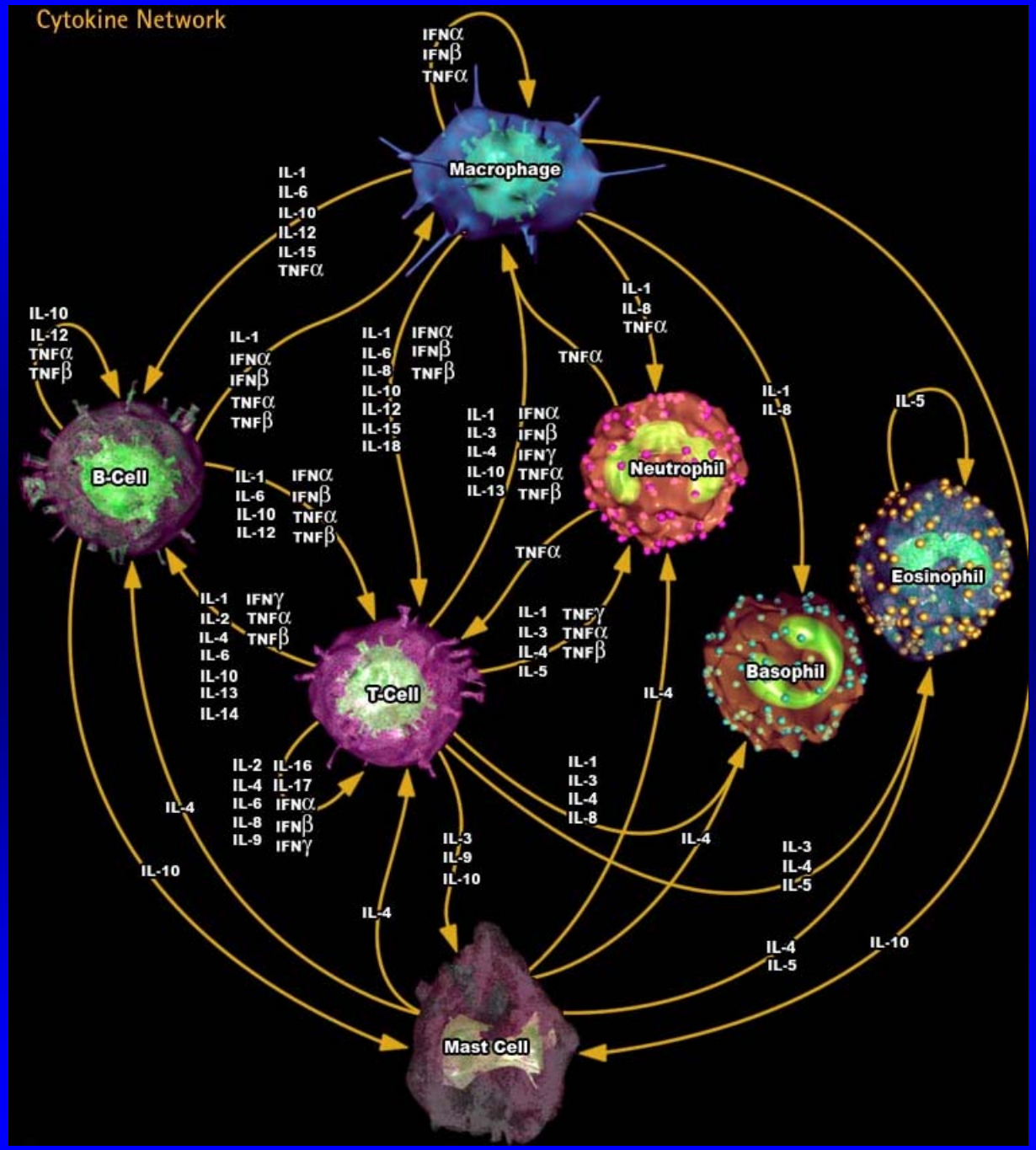
CD: stenosi
ascessi
fistole

IBD TERAPIA IMMUNOMODULANTE

- **Basata sulla soppressione dei vari componenti della cascata immunomediata**
- **Farmaci “adottati” dall’Oncologia o trapianto d’organo**

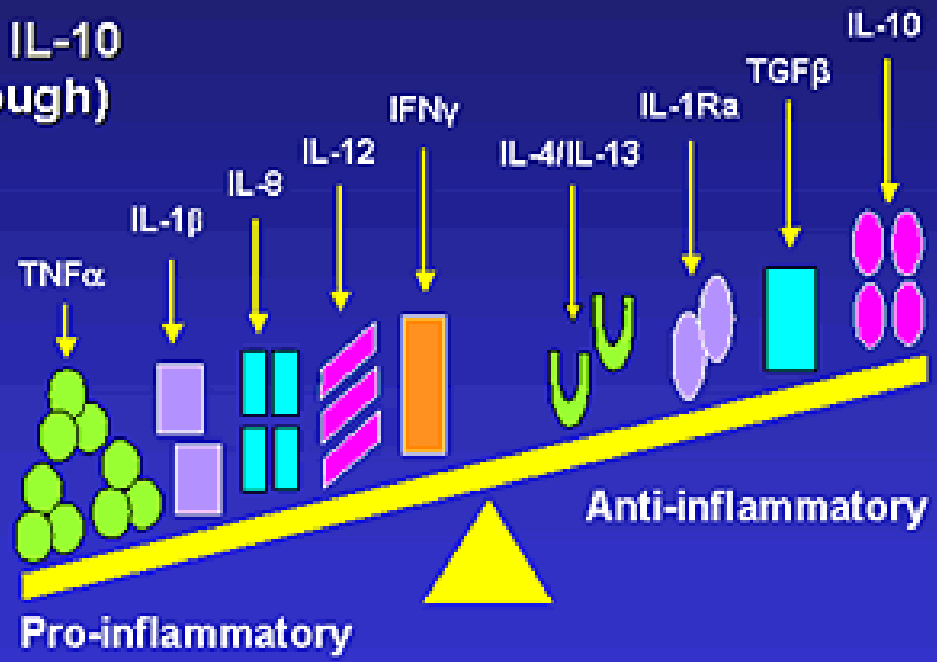
Rappresentati da:

- **AZA, 6 MP, MTX, ciclosporina, talidomide, tacrolimus, micofenolato**


Cytokine Network
IFNα
IFNβ
TNFα
Macrophage
IL-1
IL-6
IL-10
IL-12
IL-15
TNFα
IL-10
IL-12
TNFα
TNFβ
IL-1
IFNα
IFNβ
TNFα
TNFβ
IL-1
IL-6
IL-8
IL-10
IL-12
IL-15
IL-18
IFNα
IFNβ
TNFβ
TNFα
IL-1
IL-8
TNFα
IL-1
IL-3
IL-4
IL-10
IL-13
IFNα
IFNβ
IFNγ
TNFα
TNFβ
IL-1
IL-8
IL-5
B-Cell
IL-1
IL-6
IL-10
IL-12
IFNα
IFNβ
TNFα
TNFβ
Neutrophil
TNFα
Eosinophil
IL-1
IL-2
IL-4
IL-6
IL-10
IL-13
IL-14
IFNγ
TNFα
TNFβ
IL-1
IL-3
IL-4
IL-5
TNFγ
TNFα
TNFβ
T-Cell
Basophil
IL-4
IL-2
IL-4
IL-6
IL-8
IL-9
IL-16
IL-17
IFNα
IFNβ
IFNγ
IL-1
IL-3
IL-4
IL-8
IL-4
IL-4
IL-10
IL-3
IL-9
IL-10
IL-3
IL-4
IL-5
IL-4
IL-4
IL-5
IL-10
Mast Cell

Immunomodulatory/ Anti-inflammatory Cytokines

- Recombinant IL-10 (Schering-Plough)



IBD TERAPIA IMMUNOMODULANTE

Azatioprina ed il suo derivato 6 MP: bloccano il meccanismo di sintesi delle purine indispensabile per la replicazione cellulare

- **Farmaci di scelta nel mantenimento della remissione sia nella CU che nel CD**
- **Latenza 2-4 mesi**
- **Dosaggio: 2-2,5 mg/kg/die per AZA, 1-1,5 mg/kg/die per 6 MP**
- **Eff collaterali: depressione midollare, epatite, pancreatite, artralgie, mialgie (controlli ematici frequenti)**
- **Durata terapia 3-4 anni se tollerata**

IBD TERAPIA IMMUNOMODULANTE

Metotrexate: antimetabolita inibitore dell'acido folico, interferisce con la sintesi del DNA e la replicazione cellulare

- **Farmaco di 2°scelta nel mantenimento della remissione**
- **Dosaggio: 15-25 mg/kg/settimana**
- **Eff collaterali: epatotossicità con sviluppo di fibrosi o cirrosi, fibrosi polmonare, depressione midollare, psicosi, alterazione della funzionalità renale**

IBD TERAPIA IMMUNOMODULANTE

Ciclosporina: immunosoppressione rapida, blocca l'azione dell'IL-1 sulle cell T e previene la produzione di IL-2

Unica indicazione: Rettocolite severa, terapia "bridge" verso l'AZA o 6 MP o chirurgia; controindicata nel mantenimento

Dosaggio: 2 mg/Kg/die ev; 5 mg/Kg/os; range di concentrazione 150-250 mg/dl

Eff collaterali: nefrotossicità reversibile in parte, epatotossicità, ipertensione arteriosa, neurotossicità, iperplasia gengivale, trombocitopenia

IBD TERAPIA BIOLOGICA

TARGETS:

- **l'attivazione delle cellule T**
- **le citochine proinfiammatorie (IL1 e TNF alfa)**
- **cellule T CD4 positive ed i sottogruppi Th1 e Th2**
- **le molecole di adesione ed il reclutamento dei leucociti**
- **i mediatori non-specifici del danno tissutale e della riparazione dello stesso**

IBD TERAPIA BIOLOGICA

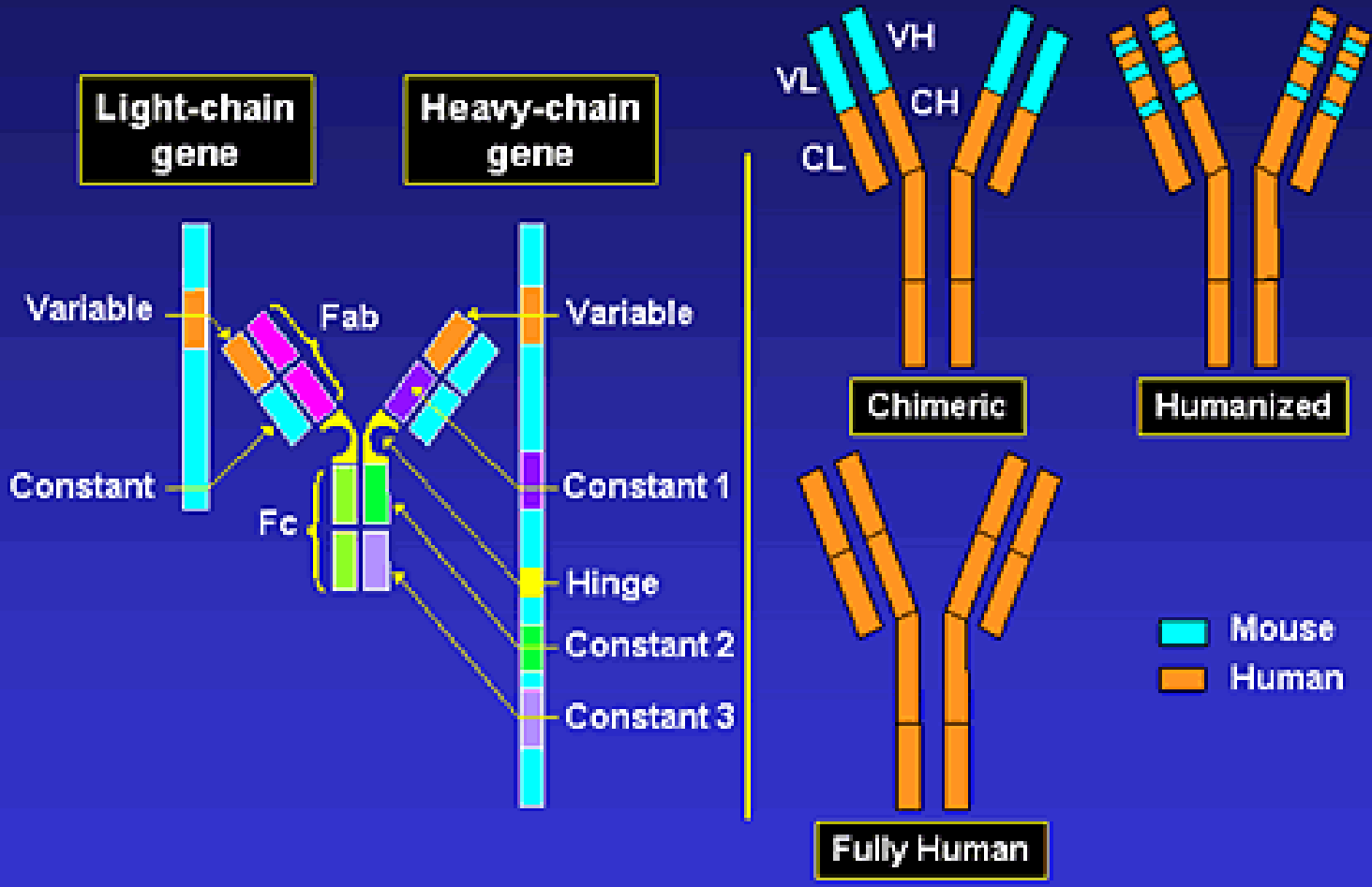
Rappresentata da: infliximab, natalizumab, adalimumab, CDP 870, IL 10 e 11 ricombinante

Infliximab: Anticorpo chimerico costituito 75% di IgG umana e 25% IgG murina; si lega sia al TNF alfa libero che legato alle membrane

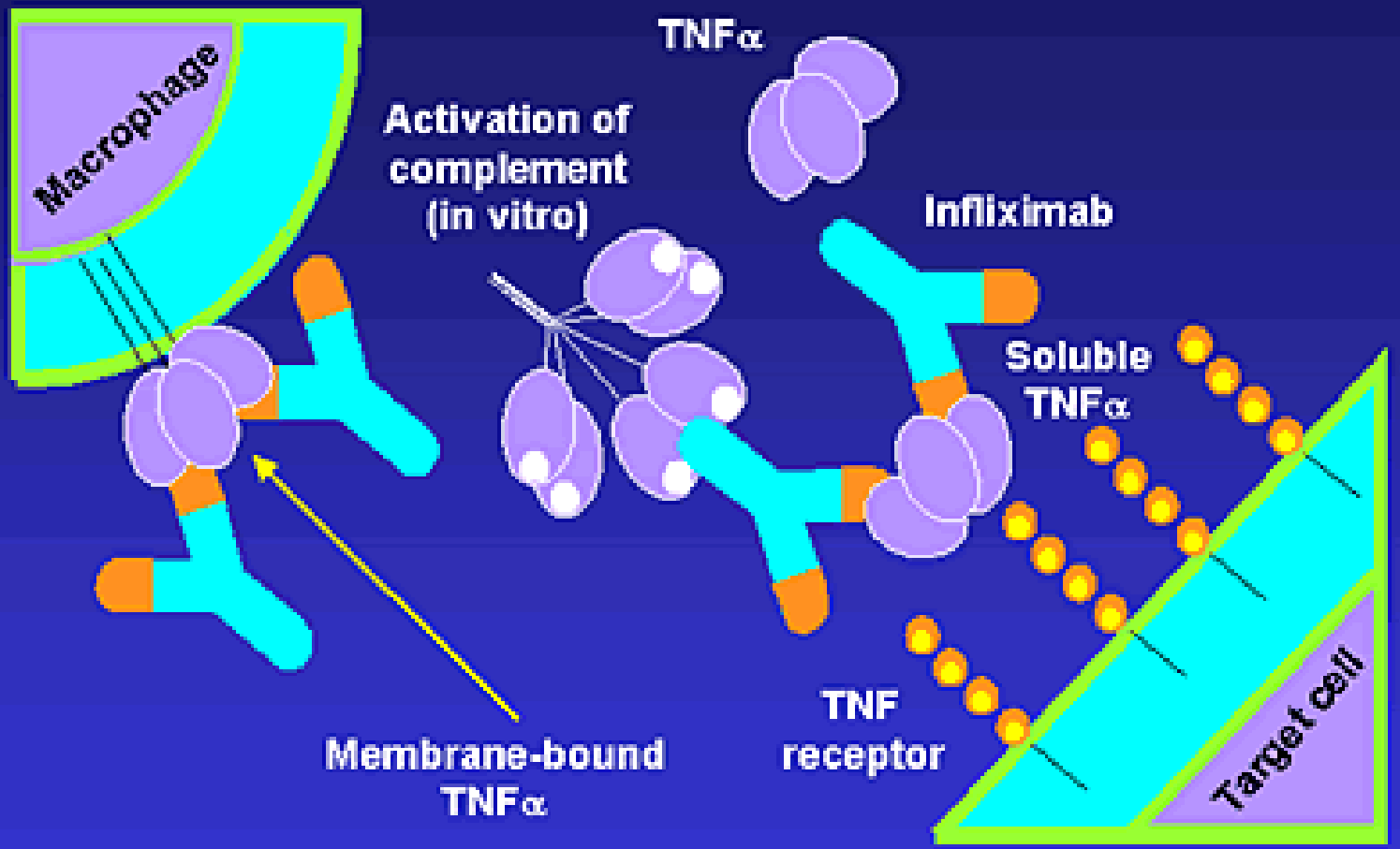
CDP 870: Anticorpo umanizzato, studi in corso

IL 10 ricombinante, studi in corso

Monoclonal Antibody Constructs



Infliximab: Mechanism of Action



IBD TERAPIA BIOLOGICA

INFLIXIMAB:

- **M di Crohn in fase attiva, di grado severo, che non ha risposto ad un trattamento completo ed adeguato con steroidi ed immunosoppressori**
- **M di Crohn fistolizzante che non ha risposto alla terapia convenzionale (antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva)**

Per la Colite ulcerosa vi sono degli studi in corso.

Characteristics of Drugs Used for Treating Crohn's Disease

	Short-Term Response	Long-Term Remission	Mucosal Healing	Safety	Altered Natural History
5-ASAs	–	–	–	+	–
Antibiotics	+ / –	+ / –	?	+	?
Budesonide	+	+ / –	–	+	Unlikely
Conventional Steroids	+	–	–	–	–
6-MP/AZA MTX	–	+	+	+*	Possibly
Anti-TNF Biologics	+	+	+	+*	Possibly

*Associated with important but rare adverse events.

IBD TERAPIA BIOLOGICA

INFLIXIMAB:

- **E’ efficace nell’indurre la remissione ?**
- **E’ efficace nel mantenere la remissione ?**
- **E’ efficace nel trattamento delle fistole ?**
- **E’ efficace nel trattamento della CU ?**
- **E’ sicuro ?**

IBD TERAPIA BIOLOGICA

INFLIXIMAB:

- **Sì, ACCENT I, a 54 settimane guarigione della mucosa nel 46%**
- **Mantenimento con immunomodulatori**
- **Sì, ACCENT II, a 54 settimane guarigione delle fistole nel 38%**
- **Studi in corso (ACT 1 e ACT 2)**
- **L'unico scevro da effetti collaterali è il placebo**

Localizzazioni extraintestinali e rapporto con attività IBD

- Correlate all'attività
- Abitualmente correlate
- Non correlate

correlate all'attività

- artropatia periferica
- eritema nodoso
- episclerite
- ulcerazioni aftose
- alterazione esami funzionalità epatica
- trombosi-embolia

abitualmente correlate all'attività

- pioderma gangrenoso
- uveite

non correlate all'attività

- colangite sclerosante
- spondilite anchilosante
- sacroileite

patogenesi

- possibile ruolo della flora batterica nell'attivazione del sistema immunitario
- riconoscimento di una proteina epiteliale colica (CEP) comune anche ad altri organi come maggior "target" dell'attacco autoimmunitario
- predisposizione familiare indice di forte influenza genetica

gastroenterology 1998
gastroenterology 1997

manifestazioni articolari

- le più comuni (7-25%)
- pauciarticolare , asimmetrico, transitorio, migrante
- coinvolgimento assiale da sacroileite sino alla spondilite anchilosante (3%)
- alta incidenza di sacroileite asintomatica (10-52%) e di “mal di schiena” (50%) in assenza di segni radiologici

manifestazioni articolari

tipo 1: pauciarticolare, asimmetrica, associata a riacutizzazione di IBD, dura meno di 10 w, forte associazione con eritema nodoso ed uveite

tipo 2: poliarticolare, spesso piccole articolazioni, problemi persistenti con durata media di 3 aa, associazione con uveite.

manifestazioni articolari

- associazioni con: entesopatie, tenosinoviti
- terapia: FANS, COX2, cortisone locale, SASP, MTX, anti TNF
- proctolectomia con regressione dei sintomi, ma non nella SA e riacutizzazione con pouchite

manifestazioni articolari :diagnosi

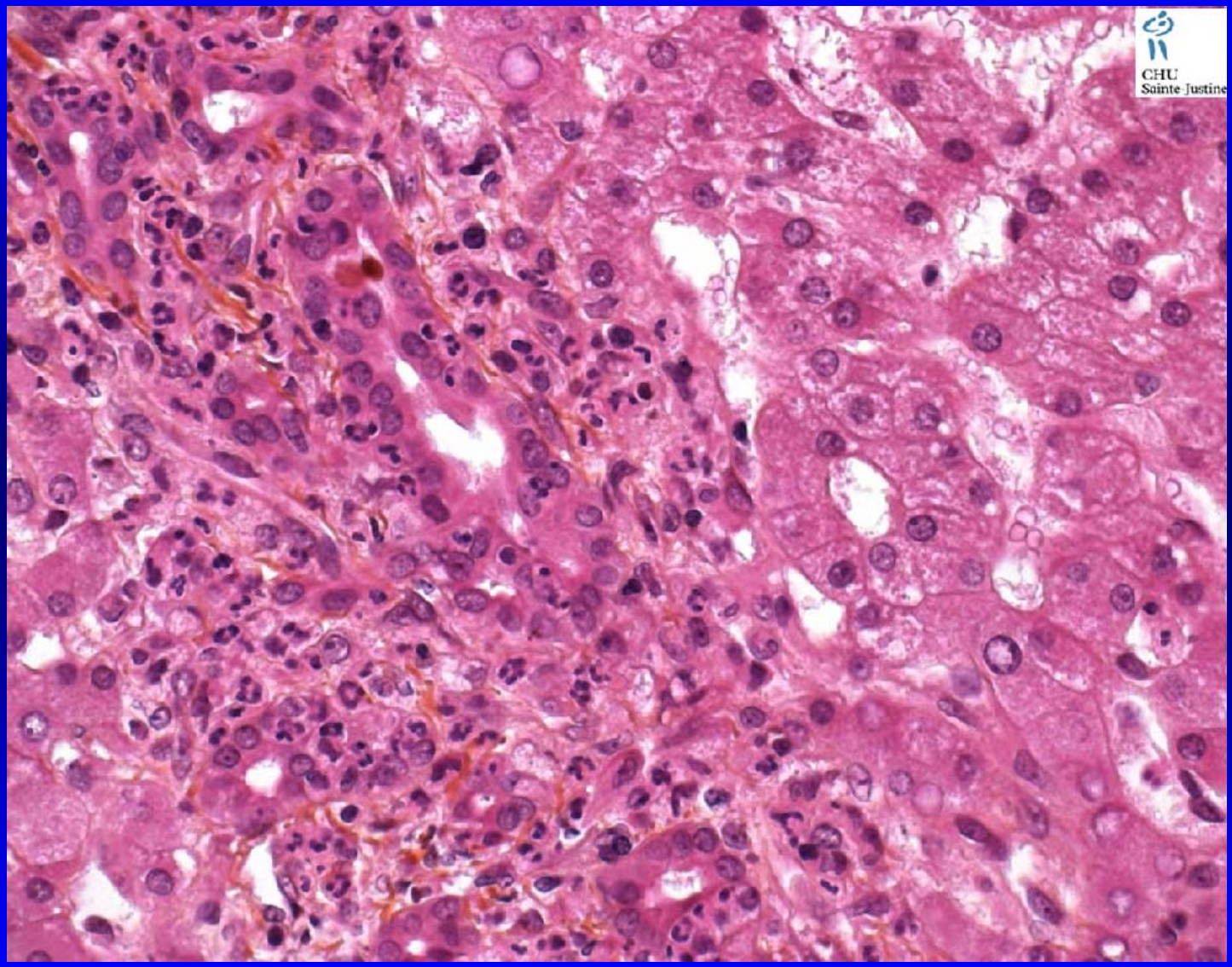
- radiologia convenzionale
- TC più sensibile e ugualmente specifica nella sacroileite
- RM sensibilità maggiore nelle alterazioni osso subcondrale
- scintigrafia ossea (?)

manifestazioni epatobiliari

- malattie biliari
- malattie epatocitarie
- miscellanee

malattie biliari

- colangite sclerosante primitiva (PSC) (2.4-7.5%)
- small-duct PSC (5-80%)
- colangiocarcinoma
- colelitiasi (10%)


CHU
Sainte-Justine

malattie epatocitarie

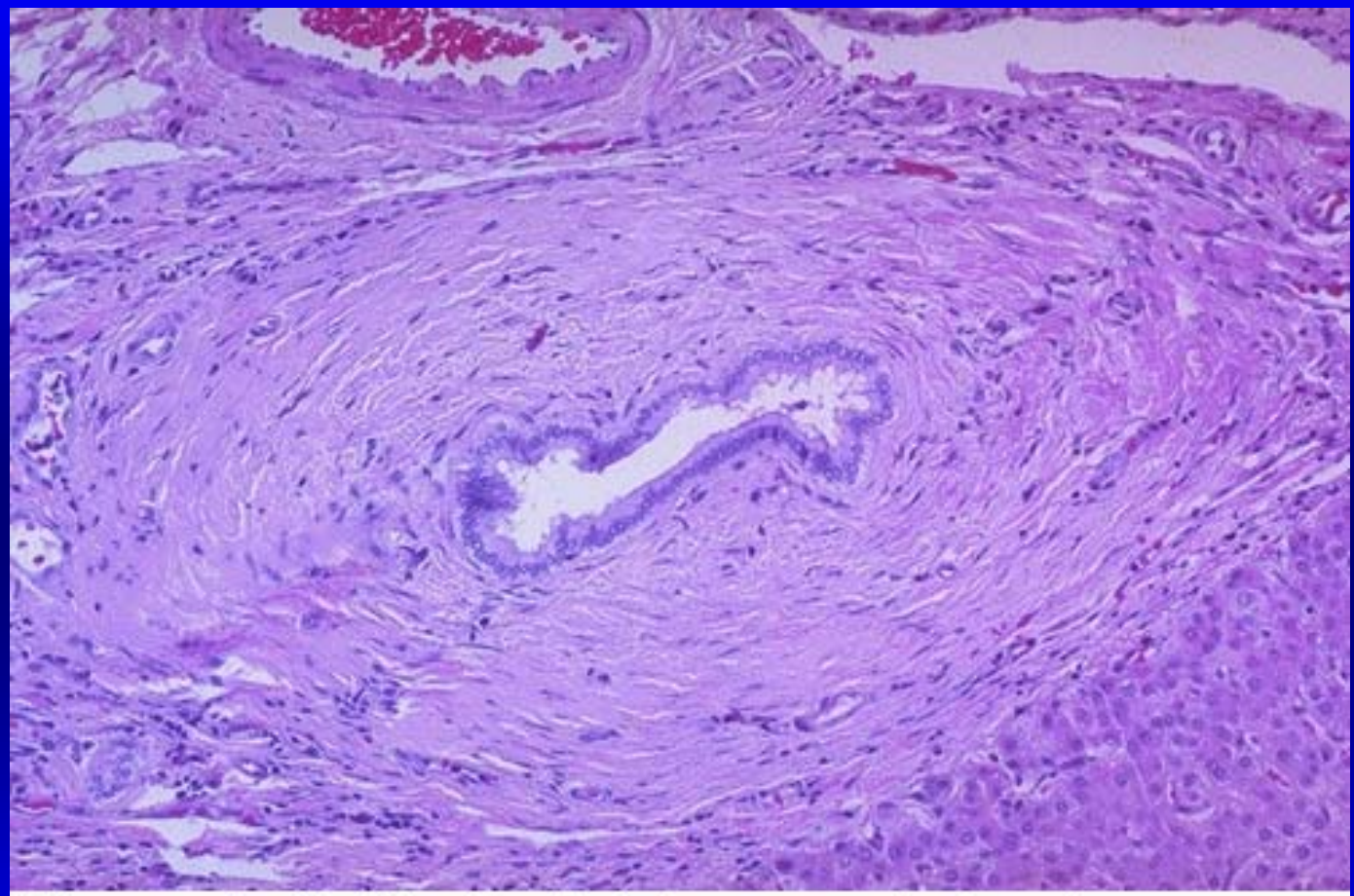
- steatosi epatica (30%)
- epatite cronica (13%)
- fibrosi e cirrosi (1-5%)
- amiloidosi (6%)
- granulomi epatici (1%)

miscellanea

- sarcoidosi
- ascessi epatici
- trombosi portale

colangite sclerosante primitiva

- può precedere anche di aa e insorgere dopo colectomia
- patogenesi: batteriemia portale, metaboliti tossici acidi biliari prodotti dalla flora batterica, infezioni virali croniche, predisposizione genetica
- maschi (70%)
- età alla diagnosi < 40 aa



Microscopically, this bile duct in a case of sclerosing cholangitis is surrounded by marked collagenous connective tissue deposition.

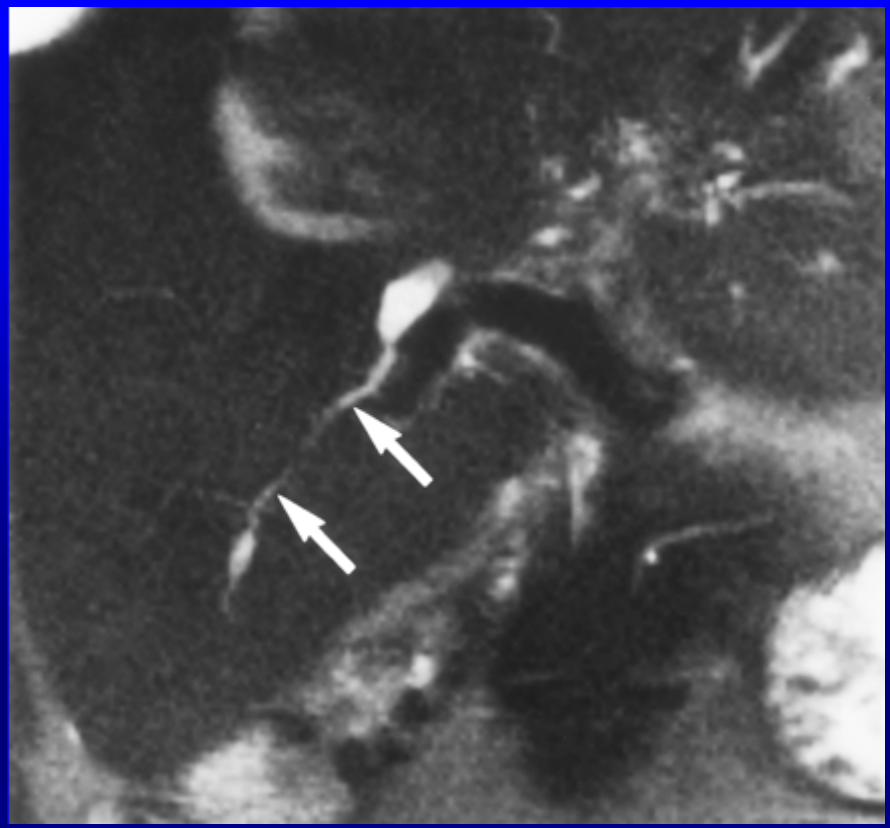
colangite sclerosante primitiva

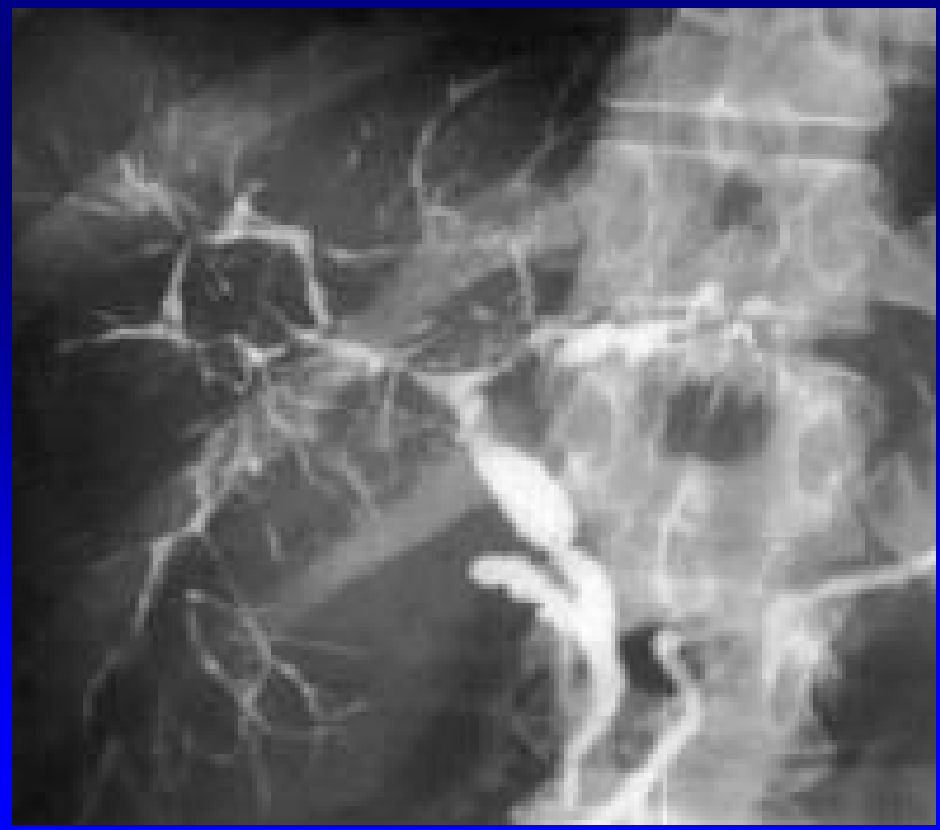
- sintomi e segni in ordine di frequenza: astenia, prurito, ittero, epatomegalia, calo ponderale,febbre, splenomegalia
- da asintomatica a cirrosi biliare secondaria

  secondaria

  si : 12 aa

  stenosi e dilatazioni multifocali, intra ed extra, extra, “a corona di rosario”).





colangite sclerosante primitiva

terapia medica:

- **UDCA ad alte dosi sino a 20 mg/Kg (buono sui test biochimici, non influenza l' outcome)**
- **No: penicillamina, cortisone, MTX, colchicina, tacrolimus, Cyc,nicotina.**

colangite sclerosante primitiva

terapia endoscopica/radiologica:
trattamento stenosi

terapia chirurgica:

- **resezione di stenosi (?)**
- **trapianto epatico**

colangite sclerosante primitiva

- complicanze neoplastiche: vie biliari e colon
- rischio 10 volte
- ca colon non modificato da trapianto epatico
- markers sierologici : Ca19-9 (sensibilità 75-89% specificità 80-86%); combinazione CEA +Ca 19-9 (sensibilità 67% specificità e vpp 100%)

manifestazioni mucocutanee

pioderma gangrenoso

eritema nodoso

sindrome di Sweet

stomatite aftosa

CD metastatico

associazioni: psoriasi, vitiligo

pioderma gangrenoso

1-2 %

dermatosi neutrofila non infettiva

ulcere croniche sulla parete anteriore delle gambe,tronco, addome,collo, volto

fenomeno della patergia

terapia locale e generale (cortisone ed immunosoppressori)

Effect of Treatment With Infliximab on CD-Related Pyoderma Gangrenosum

Baseline

2 weeks post infliximab

8 weeks post infliximab

Regueiro M, et al. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1821–1826.

eritema nodoso

lesione cutanea più frequente : 15%

panniculite con noduli rossi, caldi

superficie tibiale

terapia con steroidi

manifestazioni oculari

incidenza fra il 6 ed il 13%

su base immunitaria (episclerite, uveite, malattie della cornea)

su base farmacologica (cataratta, glaucoma)

uveite : più aggressiva può portare a cecità

Figura 4
Quadro di episclerite

manifestazioni tromboemboliche

- incidenza da 1.2 a 6.1%; più frequente durante attività
- vene profonde e polmoni
- non in relazione con sesso o tipo di IBD
- condizione di ipercoagulabilità: alterazione delle piastrine, iperomocisteinemia, fattore V di Leiden, S. da Ab antifosfolipidi

manifestazioni polmonari

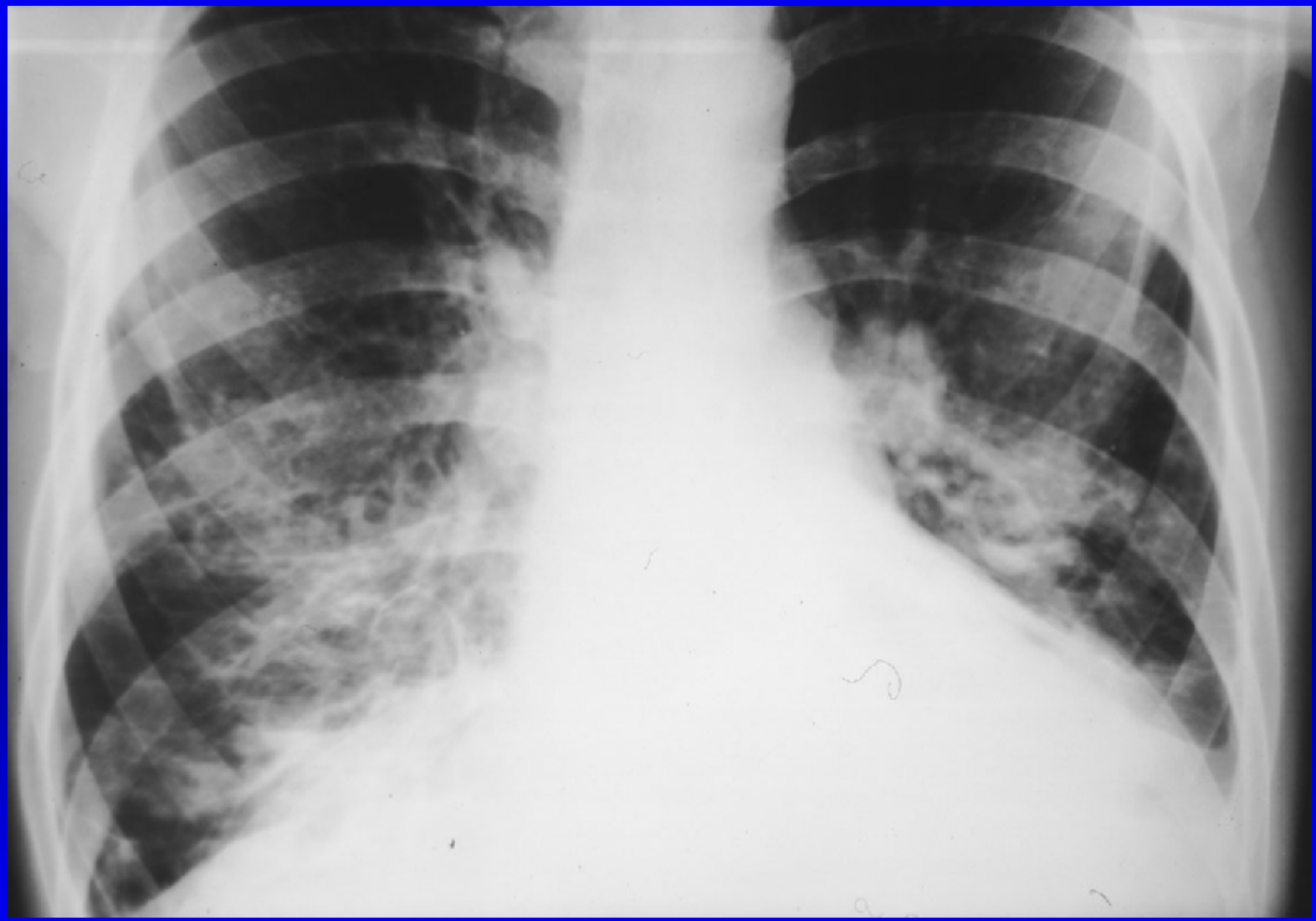
- alterazioni subcliniche nel 40-60%
- funzionalità polmonare dipendente da attività di IBD
- manifestazioni polmonari dopo inizio di malattia IBD (>80%)
- coinvolgimento polmonare più severo dopo colectomia: shift del processo infiammatorio ?

manifestazioni polmonari

- patologie delle vie aeree ed interstiziopatie
- patologie farmaco-dipendenti

manifestazioni polmonari

patologia	frequenza relativa
bronchite cronica	20.3%
stenosi subglottica	6.7%
bronchite cronica suppurativa	7.8%
bronchiectasie	22.6%
bronchiolite cronica	3.4%
bronchiolite obliterante polmonite	12.4%
interstiziopatia	17.9%
infiltrati eosiniofili polmonari	3.3%
noduli necrotici	5.6%



manifestazioni polmonari farmaco dipendenti

- **sulfasalazina:**

  infiltrati eosinofili polmonari, interstiziopatie, bronchiolite polmonare con polmonite.

- **mesalazina: polmonite eosinofila**

1: Otol Neurotol. 2005 Jul;26(4):809-14.

LWWonline
Lippincott Williams & Wilkins

The deafness of Ludwig van Beethoven: an immunopathy.

Karmody CS, Bachor ES.

Department of Otolaryngology, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA. colkarmody@aol.com

cd nell'anziano

- incidenza dopo i 60 aa 5-8 % (picco nella VII/VIII decade)
- non differenze m/f
- maggiormente interessato il tratto colico
- terapia: cautela con steroidi
- tasso di mortalità sovrapponibile