

# 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**

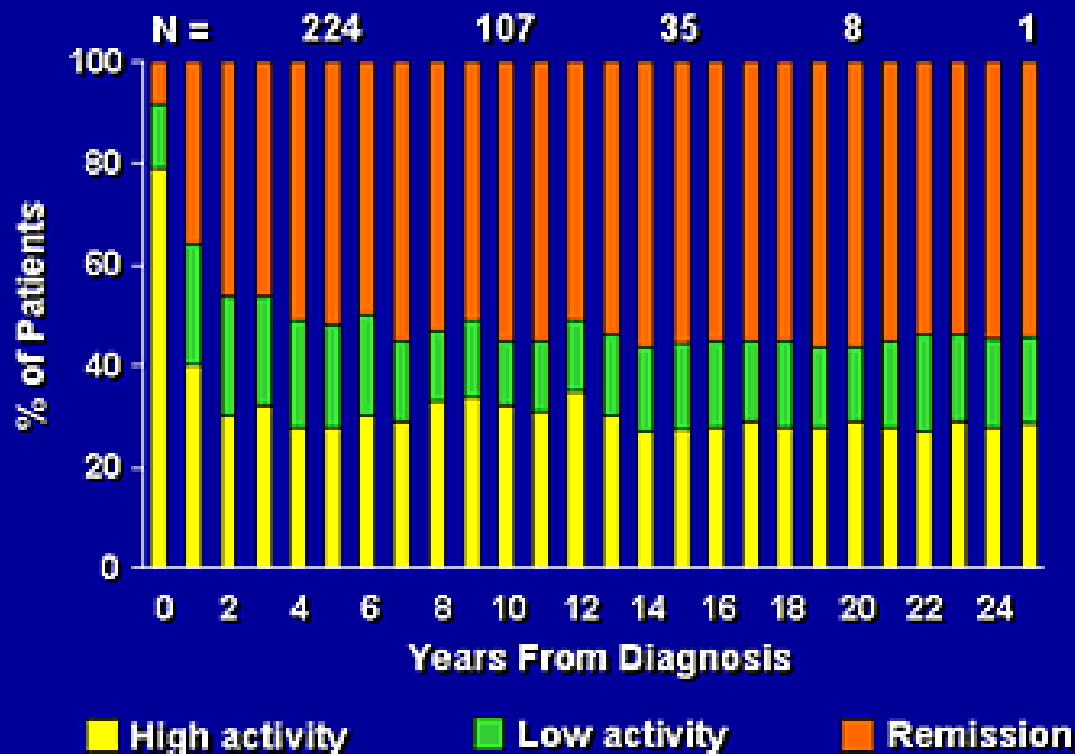
- **20 % asintomatici**
- **50% disturbi lievi/moderati**
- **20-30% disturbi severi**

# 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.



# 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 (bronchiectasie, 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

## Evidence-Based Use



# **IBD TERAPIA CHIRURGICA**

**Riservata alle complicanze:**

**CU: forma refrattaria**

**emorragia irrefrenabile**

**megacolon tossico**

**displasia**

**CD: stenosi**

**ascessi**

**fistole**

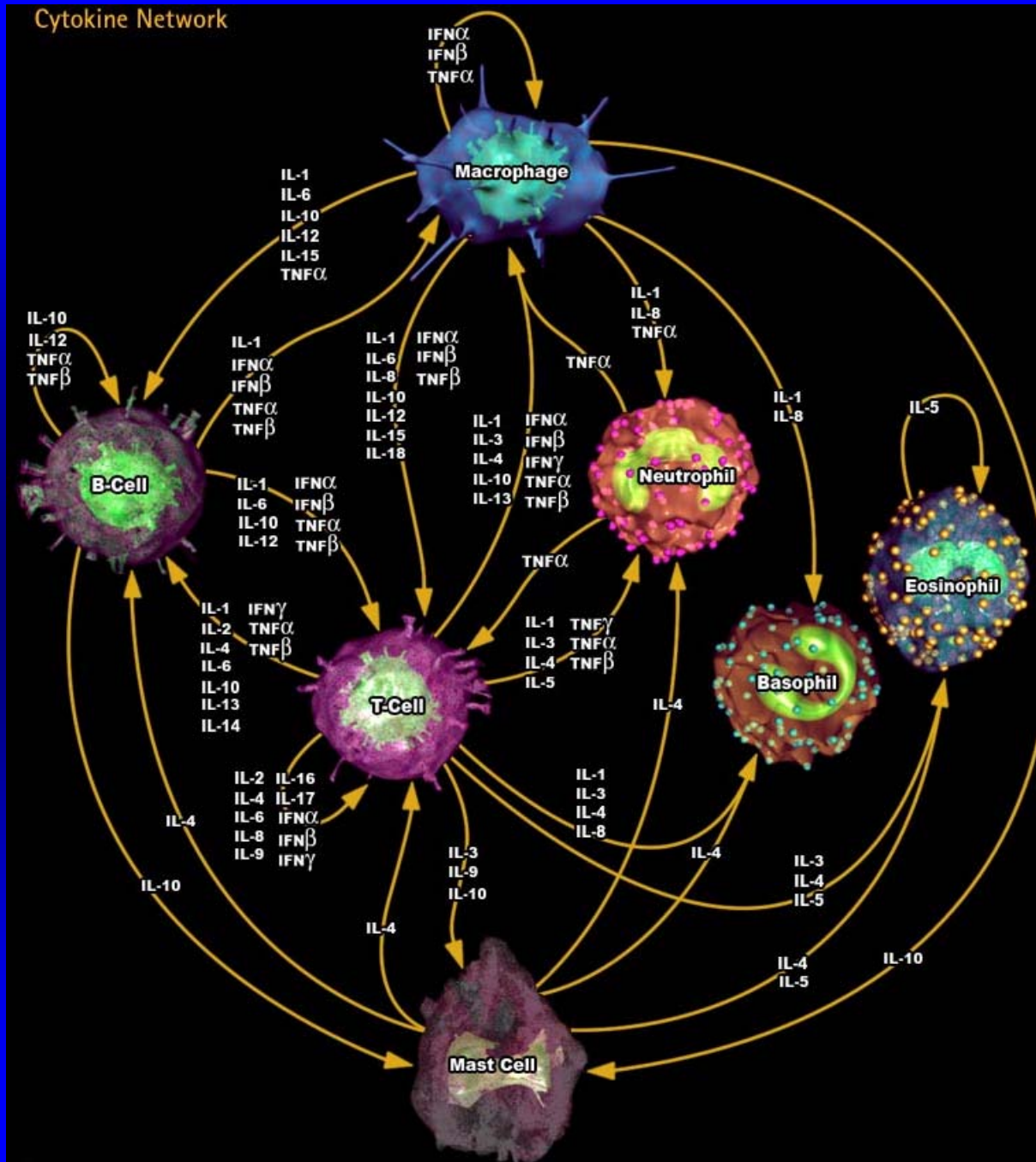
# **IBD TERAPIA IMMUNOMODULANTE**

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

**Rappresentati da:**

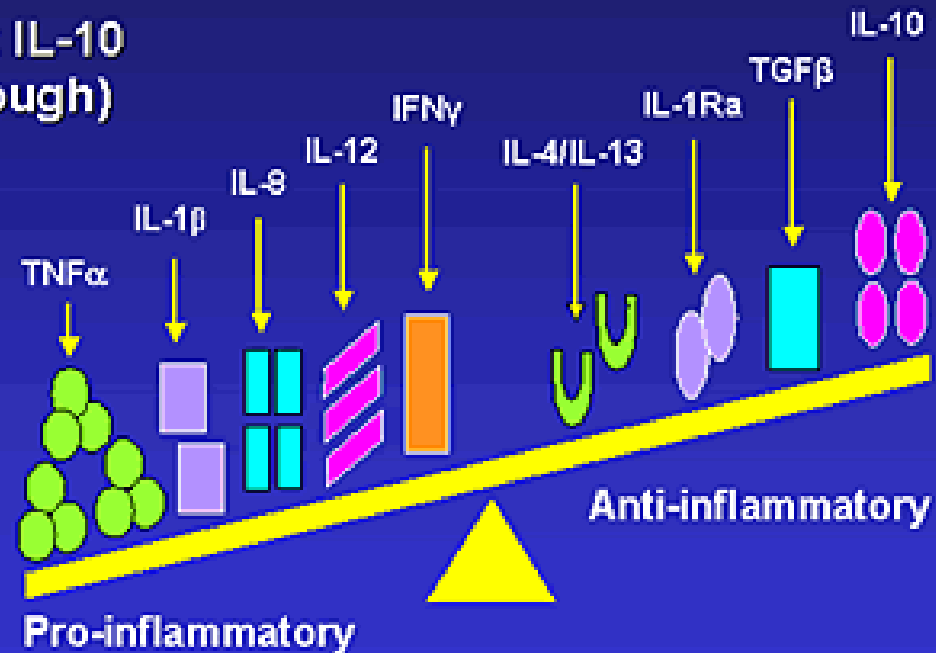
- **AZA, 6 MP, MTX, ciclosporina, talidomide, tacrolimus, micofenolato**

# Cytokine Network



# 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**

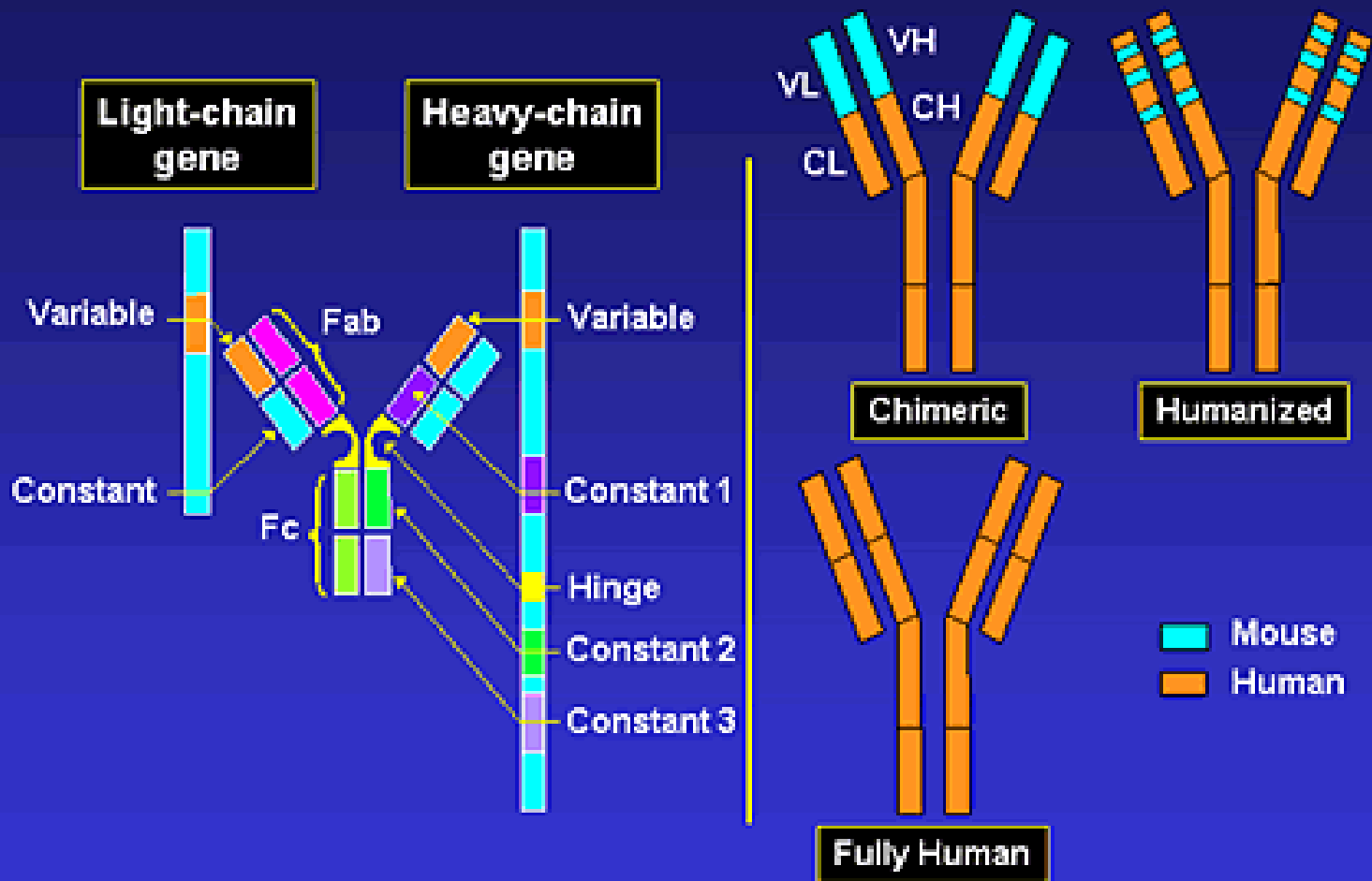
**Rappresentata da: infliximab, natalizumab, adalimumab, CDP 870, IL 10 e 11 ricombinante**

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

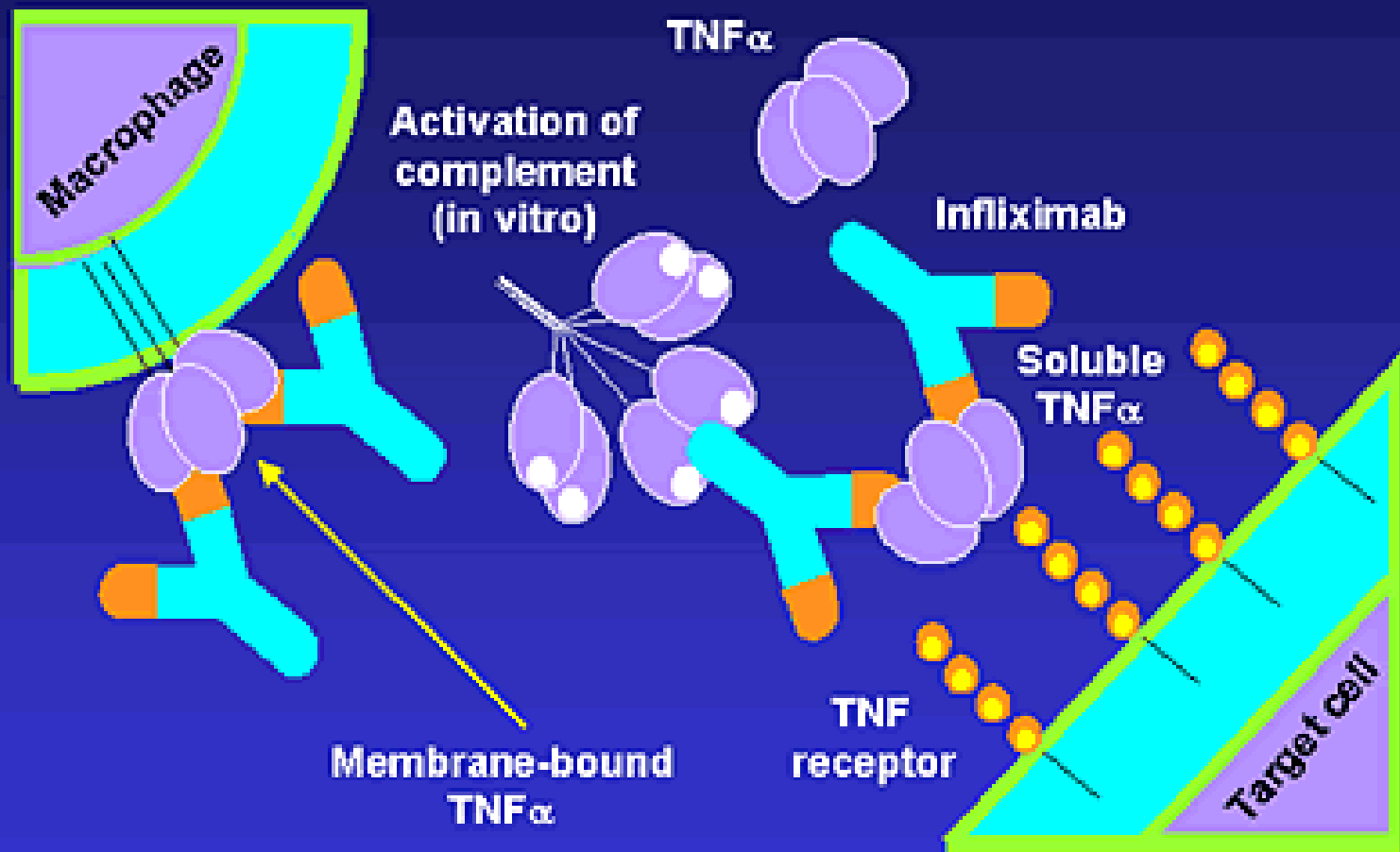
**CDP 870: Anticorpo umanizzato, studi in corso**

**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**

# **abituamente 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**
- **proctocolectomia con regressione dei sintomi, ma non nella SA e riacutizzazione con pouchite**

# **manifestazioni articolari :diagnosi**

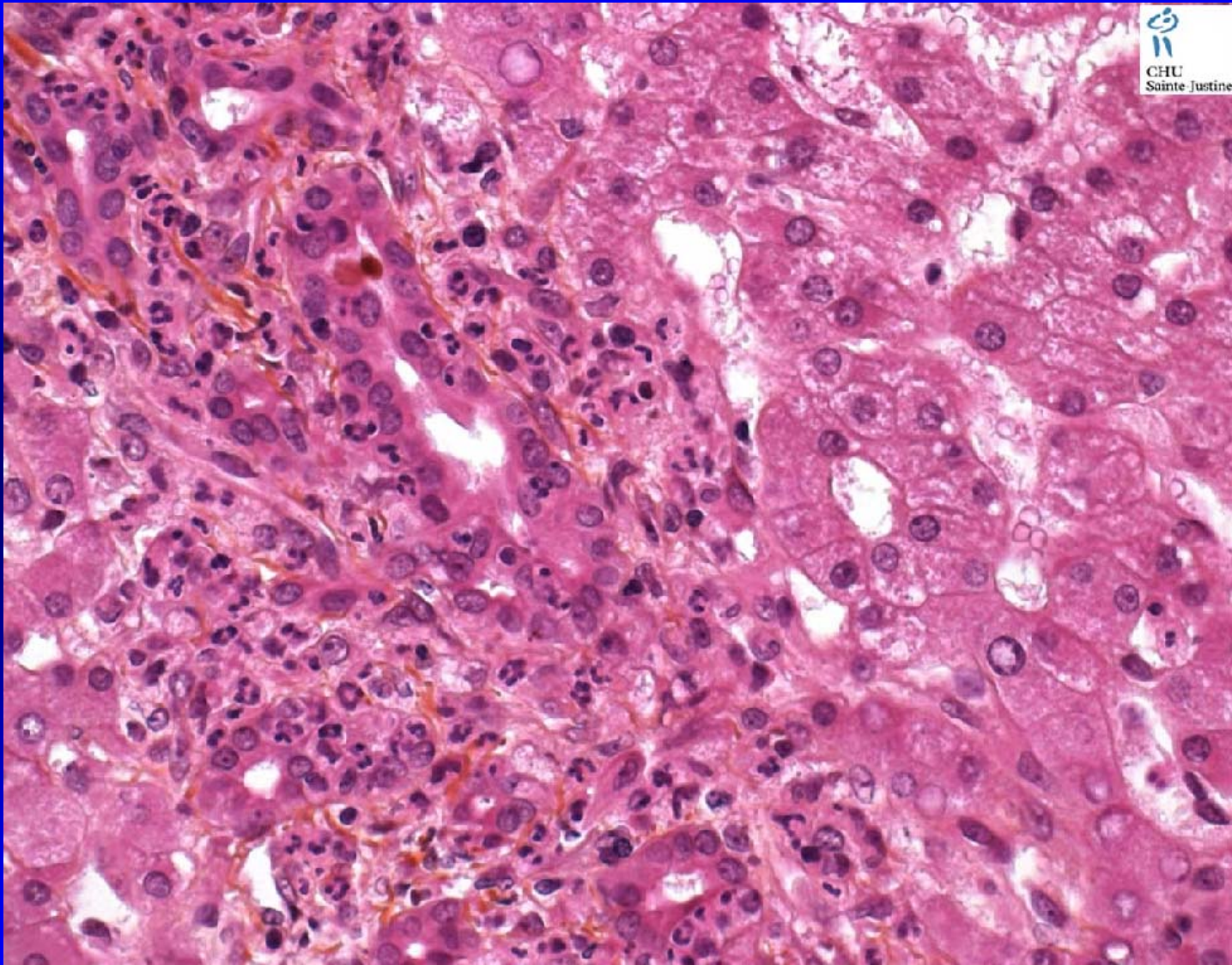
- **radiologia convenzionale**
- **TC più sensibile e ugualmente specifica nella sacroileite**
- **RM sensibilità maggiore nelle alterazioni osso subcondrale**
- **scintigrafia ossea (?)**

# **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%)**



# malattie epatocitarie

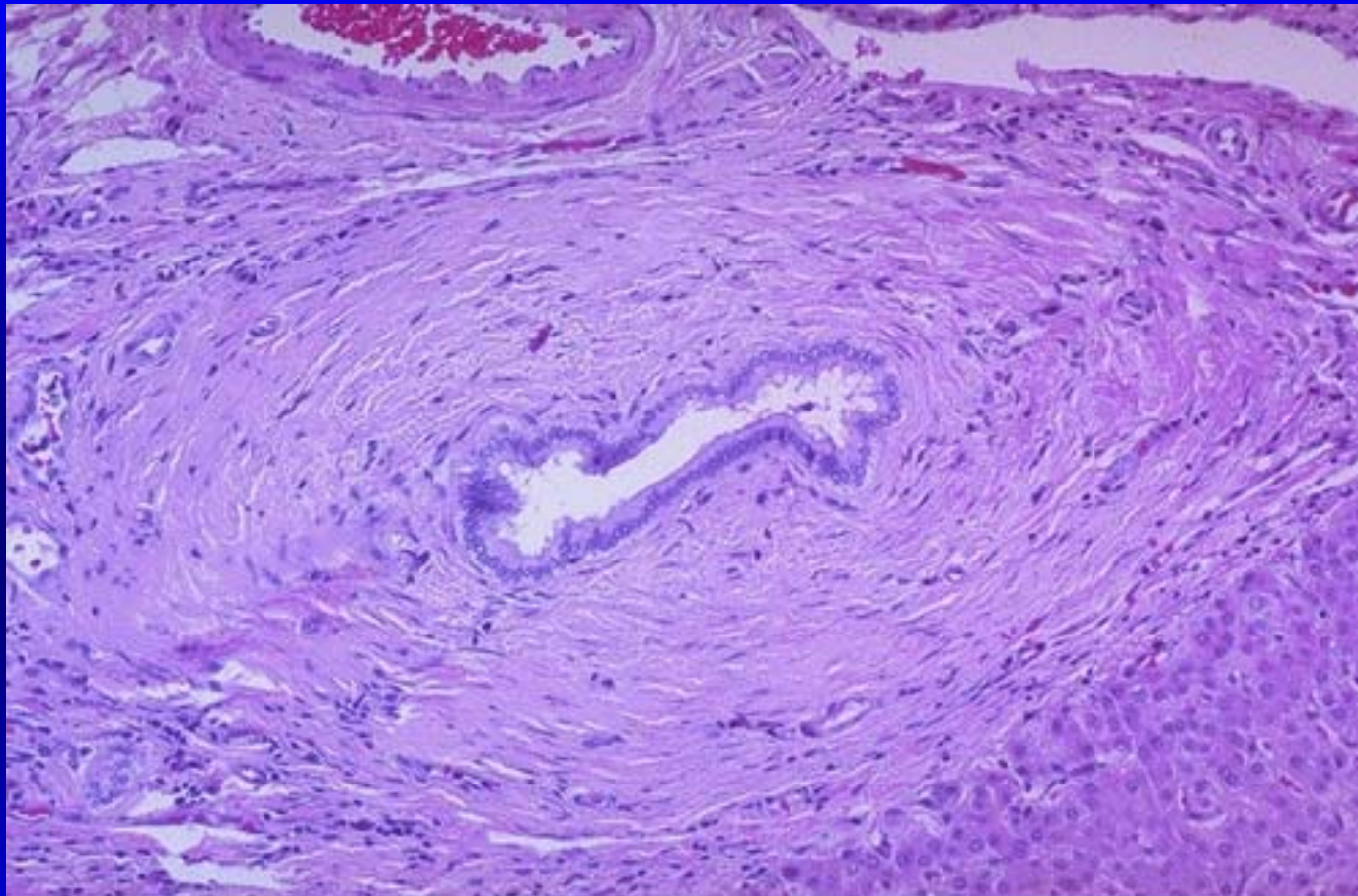
- **steatosi epatica (30%)**
- **epatite cronica (13%)**
- **fibrosi e cirrosi (1-5%)**
- **amiloidosi (6%)**
- **granulomi epatici (1%)**

# **miscellanea**

- **sarcoidosi**
- **ascessi epatici**
- **trombosi portale**

# **colangite sclerosante primitiva**

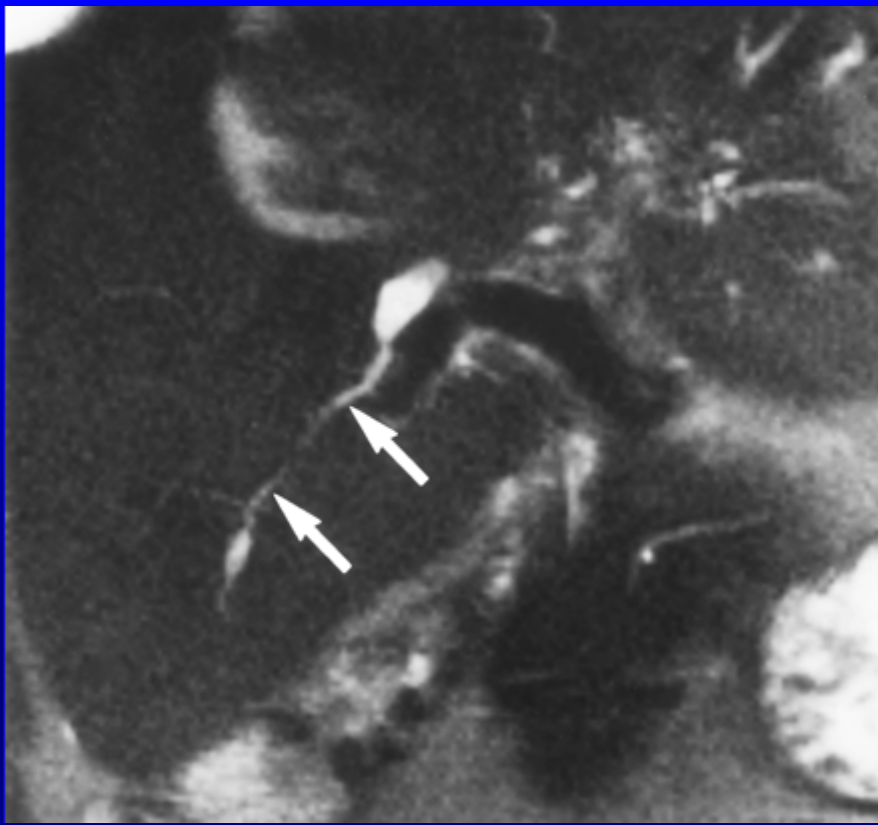
- **può precedere anche di aa e insorgere dopo colectomia**
- **patogenesi: batteriemia portale, metaboliti tossici acidi biliari prodotti dalla flora batterica, infezioni virali croniche, predisposizione genetica**
- **maschi (70%)**
- **età alla diagnosi < 40 aa**



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**





# **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

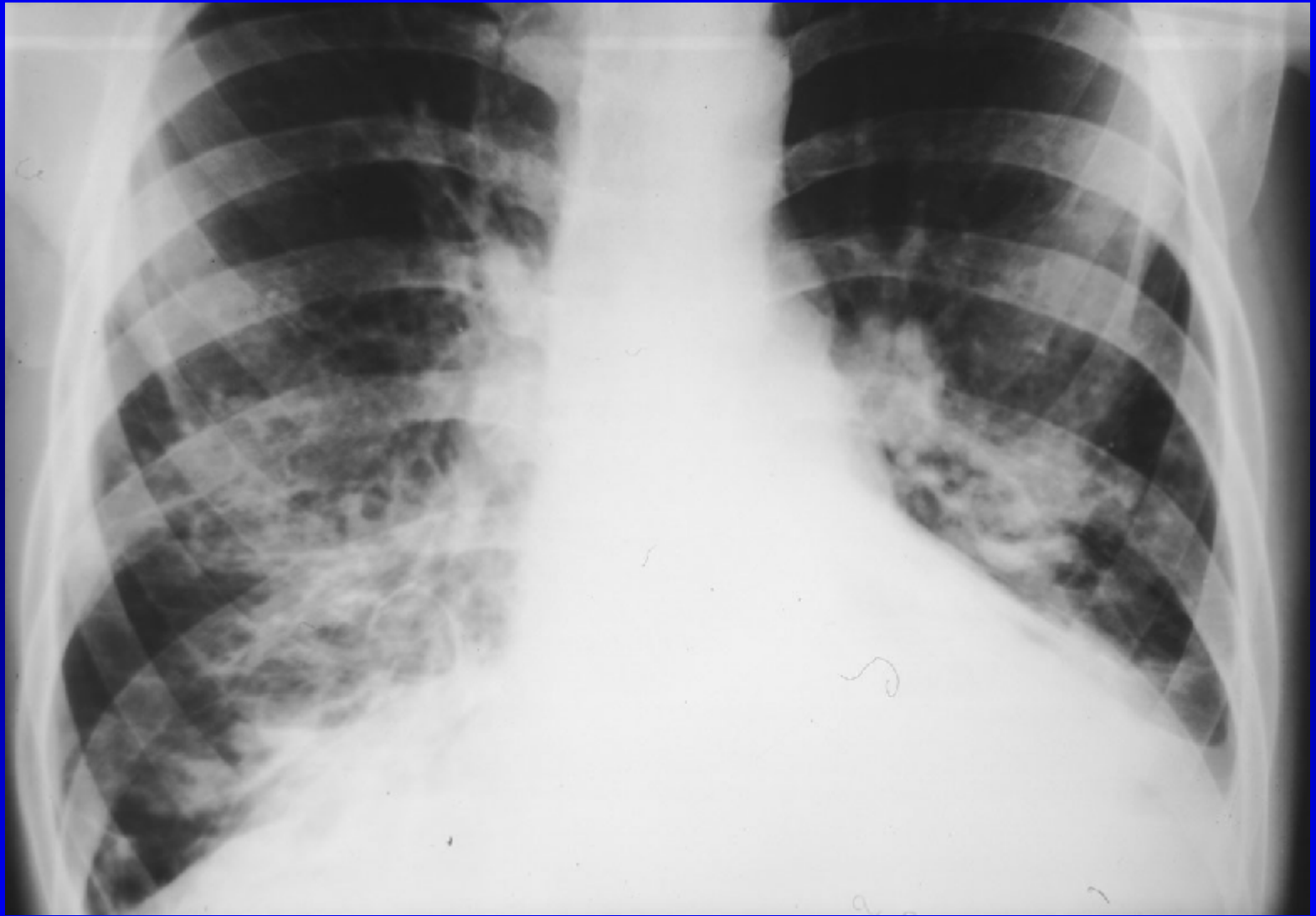
- alterazioni subcliniche nel 40-60%
- funzionalità polmonare dipendente da attività di IBD
- manifestazioni polmonari dopo inizio di malattia IBD (>80%)
- coinvolgimento polmonare più severo dopo colectomia: shift del processo infiammatorio ?

# **manifestazioni polmonari**

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

# manifestazioni polmonari

<u>patologia</u>	<u>frequenza relativa</u>
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 eosinofili 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.



**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](mailto: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**

