

MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Massimo Gallerani

Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara
U.O. Complessa di Medicina Interna Ospedaliera

Ferrara 7 Aprile 2018

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Il termine malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI/IBD) identifica patologie infiammatorie del tratto gastrointestinale ad eziologia sconosciuta, caratterizzate dalla loro cronicità e dalla tendenza ad indurre una significativa morbidità tramite molteplici recidive.

Le IBD sono classificate principalmente in due forme: la colite ulcerosa (CU) e la malattia di Crohn (MC).

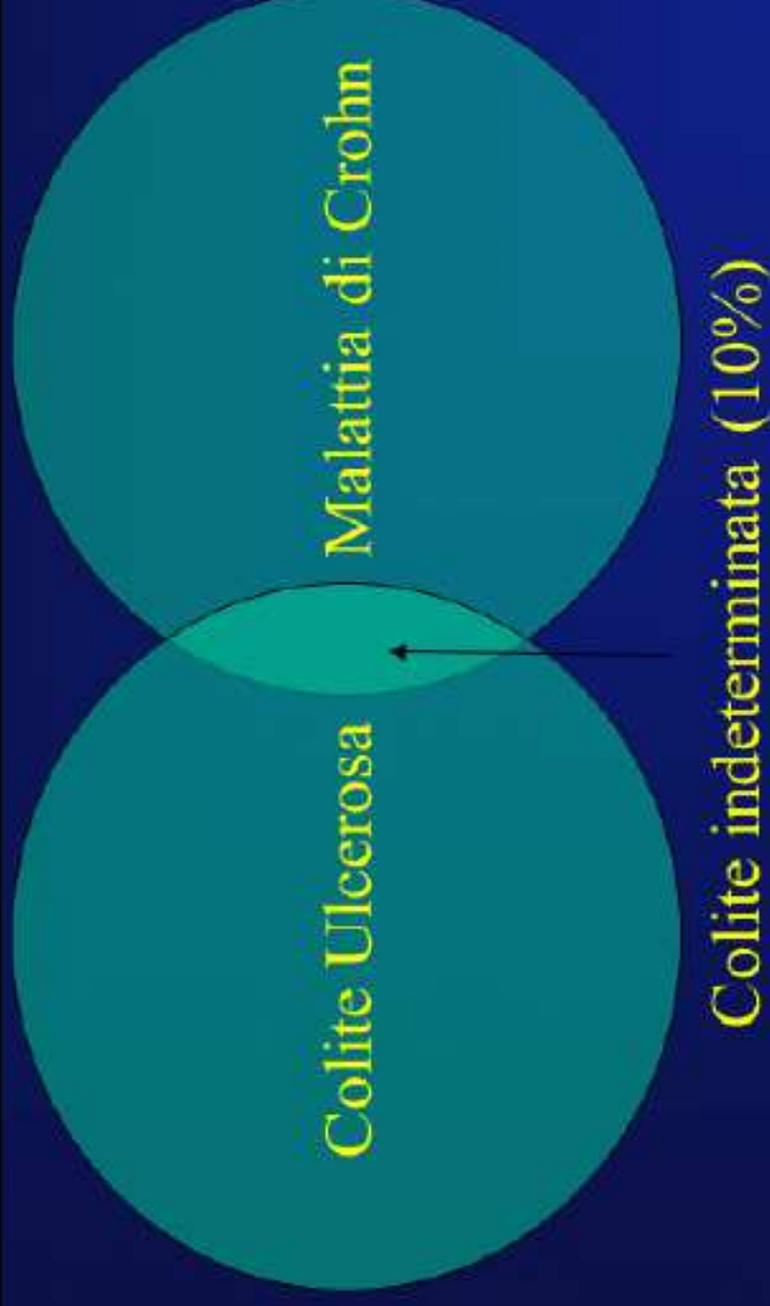
Le due malattie presentano delle caratteristiche comuni, quali il decorso cronico ricorrente, sintomi intestinali e talvolta manifestazioni extraintestinali che presentano severità e decorso variabile, alternati a periodi di remissione.

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Sia nella malattia di Crohn che nella rettocolite ulcerosa, inoltre, le attuali conoscenze supportano il ruolo di una disregolazione della risposta immunitaria geneticamente determinata nella induzione del danno tissutale.

Le due malattie presentano tuttavia caratteristiche anatomopatologiche e di decorso clinico che consentono una diagnosi differenziale nella quasi totalità dei casi; nel 5-10% circa dei casi, tuttavia, non è possibile porre una diagnosi differenziale fra rettocolite ulcerosa e malattia di Crohn del colon, tale forma prende il nome di colite indeterminata.

IBD: Forme Cliniche



Forme meno comuni:

- *Colite microscopica*
- *Colite collagenosica*
- *Colite linfocitica*

IBD: **Rettocolite ulcerosa e Morbo di Crohn**

RCU e MC sono accomunate da:

- **Sintomatologia simile**
- **Familiarità**
- **Incidenza simile**
- **Età di insorgenza (adolescenti, giovani adulti)**
- **Incremento di incidenza negli ultimi anni**
- **Decorso cronico intermittente**
- **Elevata frequenza di manifestazioni extraintestinali**
- **Marcata efficacia del trattamento steroideo**

RCU e MC si distinguono per :

- **Sedi interessate**
- **Distribuzione**
- **Interessamento di parete**
- **Lesioni anatomopatologiche**
- **Caratteristiche genetiche**
- **Evoluzione clinica**
- **Trattamento chirurgico**

Epidemiologia

	Colite ulcerosa	Morbo di Crohn
Incidenza (USA)	11/100000	7/100000
Età di esordio	15-30 e 60-80	15-30 e 60-80
Gruppo etnico	Ebrei>caucasici non ebrei>afroamericani>ispanici>asiatici	
Rapporto M:F	1:1	1,1-1,8:1
Fumo	Può prevenire	Può causare
Contraccettivi orali	Rischio non aumentato	RR: 1,9
Appendicectomia	Protettiva	Non protettiva
Gemelli monozigoti	Concordanza: 20%	Concordanza: 67%
Gemelli dizigoti	Concordanza 0%	Concordanza 8%

Extraintestinal manifestations of IBD

Gastrointestinal	Primary sclerosing cholangitis (PSC)	Musculoskeletal	IBD-related arthropathy	
	PSC–autoimmune hepatitis overlap syndrome		Osteoporosis	
	Drug-induced hepatitis		Osteonecrosis	
	Hepatic steatosis		Osteomyelitis or abscess	
	Hepatic abscess		Hypertrophic osteoarthropathy	
	Portal vein thrombosis		Pulmonary	Large airways disease
	Pancreatitis			Pneumonia*
	Immunoglobulin G4 (IgG4)–associated cholangitis*		Cardiac	Congestive heart failure*
	Primary biliary cirrhosis*		Ocular or orbital	Conjunctivitis
	Cholelithiasis*			Episcleritis
	Autoimmune pancreatitis*		Cutaneous	Orbital pseudotumor*
Urinary	Enterourinary fistulas	Enterocutaneous fistulas		
	Obstructive uropathy	Pyoderma gangrenosum		
	Nephrolithiasis*	Erythema nodosum		

I sintomi extraintestinali possono coinvolgere qualsiasi organo con un possibile impatto dannoso sullo stato funzionale del paziente e sulla qualità della vita.

I sintomi extraintestinali possono essere suddivisi in 2 gruppi: manifestazioni extraintestinali e le complicanze extraintestinali.

Sintomi extraintestinali delle IBD

Le **MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI** si suddividono in:

- reumatologiche
- dermatologiche
- oculari
- epatobiliari

Meno frequentemente, le MEI interessano anche i polmoni, il cuore, il pancreas o il sistema vascolare. In ambito pediatrico si assiste a riduzione della crescita e ritardato sviluppo puberale.

Le **COMPLICANZE EXTRAINTESTINALI** sono causate principalmente dalla malattia stessa e includono condizioni come il malassorbimento con conseguenti carenze di micronutrienti, osteoporosi, neuropatie periferiche, calcoli renali, calcoli biliari e gli effetti collaterali correlati ai farmaci utilizzati nella terapia delle MIC

Le manifestazioni extraintestinali vengono inoltre classificate in base al rapporto con l'attività di malattia della IBD sottostante:

- correlate all'attività di malattia
- indipendenti dall'attività di malattia

- complicanze infiammatorie - metaboliche

Manifestazioni extraintestinali delle IBD correlate all'attività di malattia:

- artropatia periferica tipo I (pauciarticolare)
- eritema nodoso
- episclerite
- ulcere aftose orali
- sindrome di Sweet

MEI delle IBD con potenziale correlate all'attività di malattia:

- Colangite sclerosante primitiva (CSP)
- Pyoderma Gangrenosum

Manifestazioni extraintestinali delle IBD indipendenti all'attività di malattia:

- artropatia periferica tipo II (poliarticolare)
- spondilite anchilosante
- sacroileite
- psoriasi
- uveite anteriore, irite
- colangite sclerosante

COMPLICAZIONI INFIAMMATORIE-METABOLICHE

Scarsa crescita

Osteoporosi-osteopenia

Nefrolitiasi

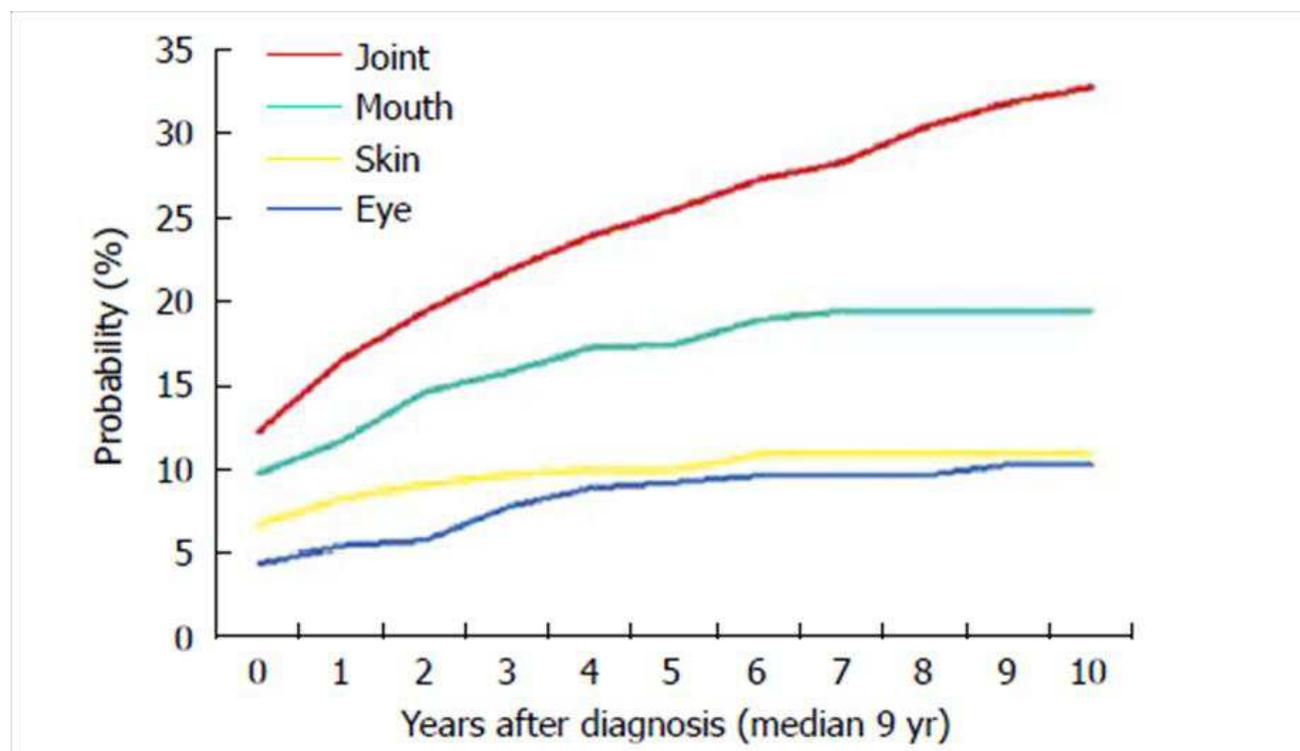
Complicazioni ematologiche e trombo-emboliche

Amiloidosi

Pancreatite iatrogena

Colelitiasi

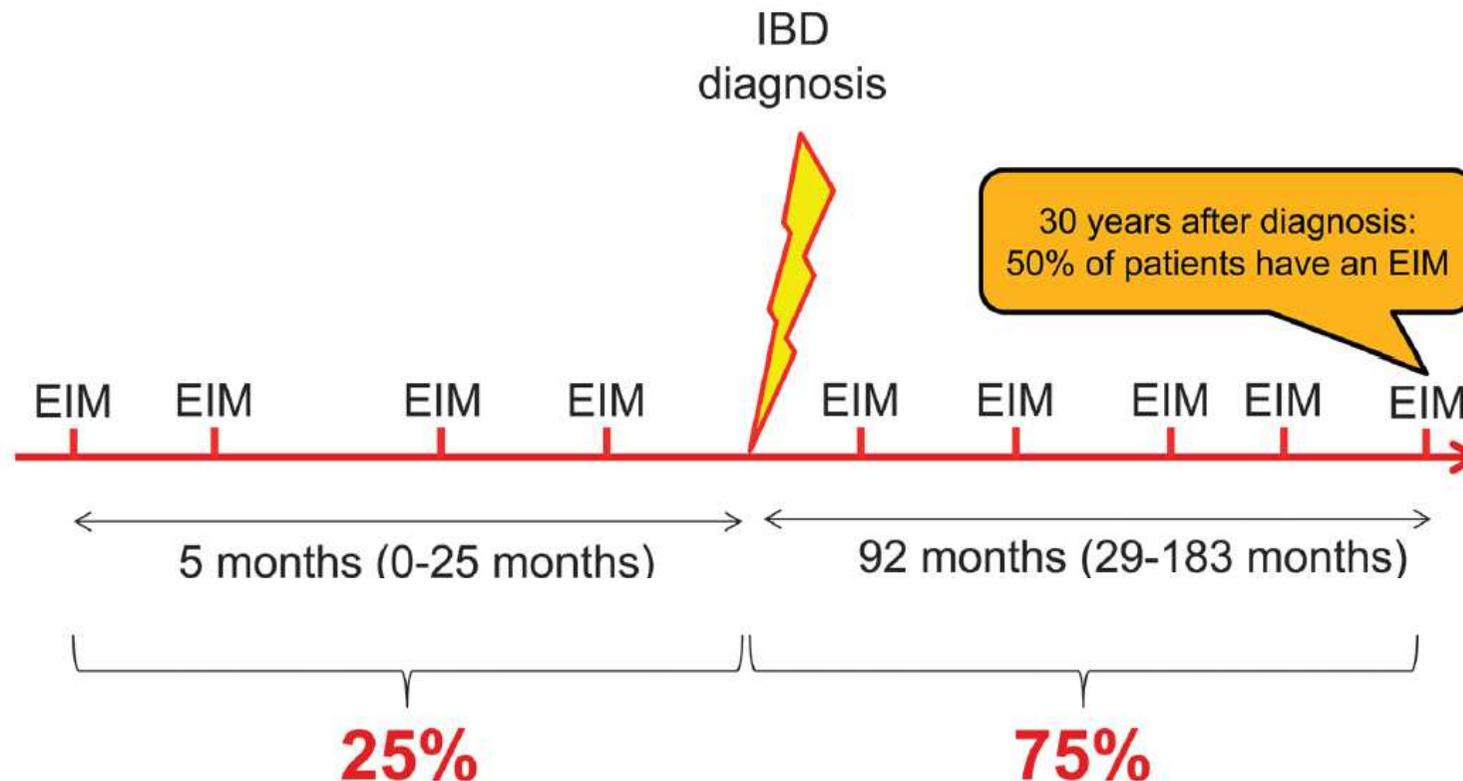
- I precisi meccanismi alla base del legame patogenetico tra le manifestazioni extraintestinali e le IBD non sono chiari, ma sono probabilmente di origine multifattoriale secondari alla genetica, sede anatomica, microbiologia, immunologia ed ai traumi.
- Il verificarsi di una MEI spesso sembra predisporre per altre.



- Per le MEI la cui attività rispecchia l'attività di malattia, il trattamento può essere parallelo a quello della malattia di base.

Insorgenza delle MEI rispetto alla diagnosi di IBD

Vavricka SR et al. *Inflam bow dis* 2015; **21**(8): 1982-92.



Il morbo di Crohn perianale, il coinvolgimento del colon e il fumo di sigaretta aumentano il rischio di soffrire di MEI.

Nella CU è ancora controverso se le MEI sono correlate con l'estensione del coinvolgimento del colon, anche se di solito sono connesse con l'attività della malattia.

Patogenesi delle Manifestazioni extraintestinali

L'esatta eziopatogenesi delle manifestazioni extraintestinali non è ben conosciuta.

Si è ipotizzato che molte manifestazioni extraintestinali siano secondarie a reazioni immunitarie, ciò è sostenuto dalle osservazioni che i disordini immunologici partecipano soprattutto allo sviluppo delle IBD e che i pazienti con IBD hanno un aumentato rischio di malattie autoimmuni.

E' stato ipotizzato che si possa creare una **cross reazione tra epitopi di batteri intestinali ed antigeni presenti a livello extraintestinale**, ad esempio la sinovia.

FATTORI INTESTINALI

Luminali

- **Flora microbica intestinale: le sedi più coinvolte sono quelle a più alta concentrazione di batteri (ileo terminale, colon)**
- **L'infiammazione migliora con la terapia antibiotica e la diversione del contenuto endoluminale.**

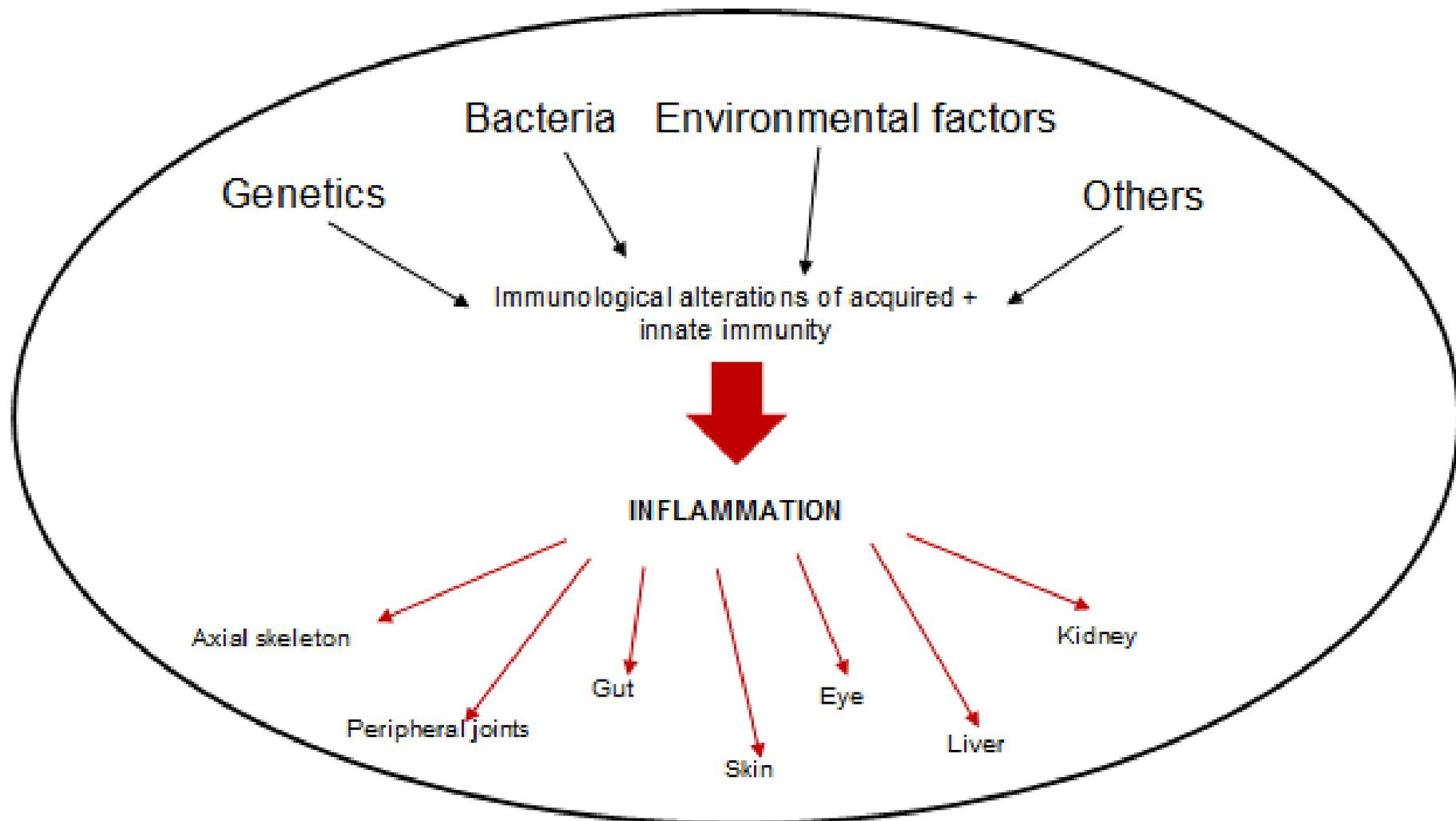
Epiteliali

- **Aumentata permeabilità e alterazione della funzione delle tight junctions intracellulari**
- **Difetto della funzione barriera**
- **Difetto delle cellule di adesione**
- **Difetto di sviluppo e proliferazione endoteliale.**

I batteri traslocati attraverso l'alterata barriera intestinale potrebbero innescare una risposta immunitaria adattativa che non è discriminerebbe tra epitopi batterici ed epitopi articolari o cutanei.

- L'innesco delle risposte autoimmuni sembra essere influenzato da fattori genetici.
- Il 70% delle coppie di genitori-figli e l'84% delle coppie di fratelli presentano concordanza per MEI.
- Sono state dimostrate associazioni fra le MEI e i complessi maggiori di istocompatibilità.
- Le MEI in pazienti con MC sono più frequentemente osservate nei pazienti con HLA-A2, HLA-DR1 e HLA-DQw5, mentre nei pazienti con CU hanno più probabilità di svilupparsi quando è presente il genotipo HLA-DR103.
- Sono anche stati collegati particolari complessi HLA a specifiche MEI.
- HLA-B8/DR3 è associato ad un aumentato rischio di Colangite sclerosante primitiva nella CU, mentre HLA-DRB1*0103, HLA-B*27 e HLA-B*58 sono associati rispettivamente con MEI a carico delle articolazioni, cute e occhi.

Immune-Mediated Inflammatory Disorders



Manifestazioni reumatologiche

I sintomi articolari sono manifestazioni extraintestinali comuni nelle IBD e si verificano in circa il 20-30% dei pazienti. L'artrite è più comune nella MC che nella CU.

Le manifestazioni reumatologiche possono essere suddivise in:

- artropatia periferica
- artropatia assiale

Artropatia periferica

Classicamente, si presenta come un'artralgia/artrite sieronegativa, che colpisce dal 5% al 10% dei pazienti con CU e dal 10% al 20% dei pazienti con MC.

L'artrite periferica colpisce ugualmente entrambi i sessi e l'età di esordio è tra i 25 e i 45 anni.

Si è osservato un elevato rischio per le artralgie/artriti in pazienti con IBD con coinvolgimento del colon e nei pazienti affetti da malattia perianale, eritema nodoso, stomatite, uveite e pyoderma gangrenosum.

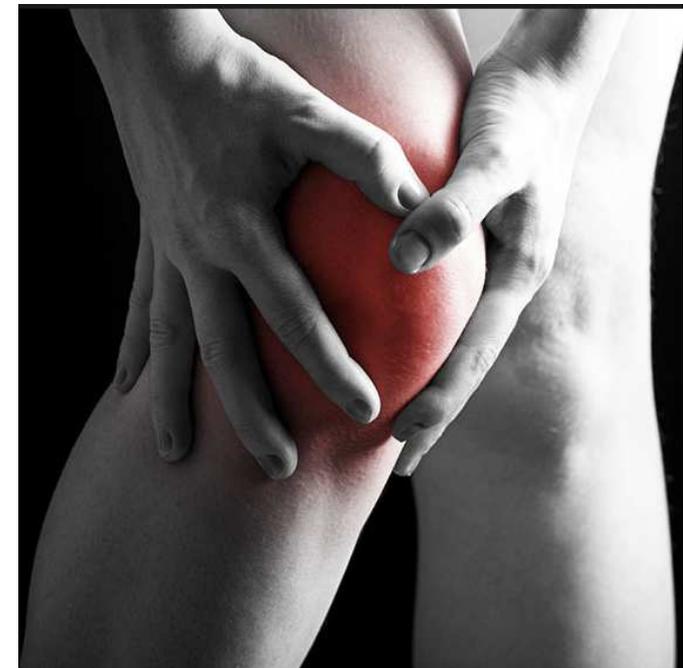
Le artropatie periferiche possono essere clinicamente divise in tipo I, tipo II e artrite periferica (tipo III) che include pazienti con forma assiale e periferica.

Artropatia periferica di tipo I (pauci-oligoarticolare)

Di solito colpisce meno di 5 grandi articolazioni, come le caviglie, ginocchia, fianchi, polsi, gomiti e spalle ed è spesso acuta, asimmetrica e migrante.

Tipicamente è coinvolta l'articolazione del ginocchio. Circa il 20%-40% di tutti i pazienti hanno più di un episodio di artralgia/artrite.

L'artralgia/artrite pauciarticolare è generalmente legata all'attività della IBD ed è autolimitante, con una durata massima di 10 settimane. La terapia medica o chirurgica della sottostante IBD è di solito associata ad un miglioramento dell'artrite di tipo I.



Artropatia periferica di tipo II (poliarticolare)

E' spesso un'artrite simmetrica che coinvolge più di 5 articolazioni più piccole.

Non è in relazione con l'attività della malattia intestinale e può precedere la diagnosi di IBD.

L'artropatia di tipo II può persistere per anni (in media 3 anni).

Le articolazioni più comunemente coinvolte sono le metacarpofalangee.



Classificazione delle artropatie periferiche nelle IBD

Type 1 (Pauciarticular)

Prevalence in UC, 35%

Prevalence in CD, 29%

Less than 5 joints

Mainly large joints

Knee > ankle > wrist >
elbow > MCP >
hip > shoulder

Asymmetric involvement

Parallels intestinal disease activity

Self-limited episodes that last
<10 wk

High frequency of other EIM
(erythema nodosum and uveitis)

Associated with HLA-B27, B35,
and DR103

Type 2 (Polyarticular)

Prevalence in UC, 24%

Prevalence in CD, 20%

Five or more joints

Mainly small joints

MCP > knees > PIP > wrist >
ankle > elbow > shoulder

It can be symmetric or asymmetric,
may be erosive

Clinical course independent of IBD
activity

Persistent inflammation for months
or even years

Associated only with uveitis

Associated with HLA-B44

Artrite periferica di tipo III forma assiale e periferica

L'entesite periferica è un'inflammazione del sito di inserzione del tendine all'osso. I pazienti possono soffrire di forti dolori, indolenzimento e gonfiore.

La prevalenza di entesite nella IBD va dal 5 al 10%.

La dattilite periferica, nota anche come “dita a salsicciotto”, è una caratteristica altamente specifica di SpA (Spondiloartrite).

L'esame clinico mostra una dolorosa e diffusa tumefazione diffusa di tutto il dito a causa di una tenosinovite del flessore ed un marcato gonfiore dei tessuti molli adiacenti.



Diagnosi

La diagnosi è clinica.

L'esame clinico comprende la palpazione delle articolazioni che possono rivelare dolore e gonfiore.



Esami di laboratorio

Entrambi i tipi sono sieronegativi (vale a dire, fattore reumatoide negativo), ma possono presentare entità distinte dal punto di vista immunogenico.

L'artropatia periferica di tipo I è associata con HLA-B27, HLA-B35 e HLADR103, mentre il tipo 2 è associato con HLA-B44.

Esami strumentali

L'artrite periferica nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale di solito non è deformante né erosiva. Pertanto le radiografie di articolazioni periferiche non mostrano erosioni.

L'ecografia articolare è utile per identificare l'impegno articolare periferico dell'entesite in fase precoce.

Studi ecografici e di risonanza magnetica sulla dattilite hanno mostrato una raccolta di liquido nelle guaine sinoviali del flessore (tenosinovite del flessore) ed edema dei tessuti molli.

Artropatia Assiale

E' meno frequente di quella periferica nei pazienti con IBD: 3% - 5% dei pazienti anche se sono state riportate frequenze fino al 25%.

I maschi sono più frequentemente colpiti rispetto alle femmine.

L'artropatia assiale associata alle IBD comprende:

- **sacroileite isolata**
- **spondilite anchilosante.**

L'insorgenza del coinvolgimento assiale spesso precede la IBD, il decorso è indipendente da quello intestinale e la chirurgia intestinale non altera il corso della sacroileite o della spondilite anchilosante

Sacroileite isolata (SI)

La prevalenza di SI nei pazienti con IBD varia ampiamente dal 2 al 32 %.

La sacroileite isolata è un'inflammazione dell'articolazione sacro-iliaca, mono o bilaterale, per lo più asintomatica.

Pazienti sintomatici possono presentare dolore al bacino e/o ridotta mobilità della colonna vertebrale.

La maggior parte dei pazienti con sacroileite sono HLA-B27 negativi e non evolvono verso la spondilite anchilosante; pazienti con caratteristiche radiografiche di sacroileite bilaterale possono però più frequentemente evolvere verso una spondilite anchilosante.

Diagnosi

La diagnosi di sacroileite (spesso asintomatica) oltre che sulla clinica si basa su tecniche di imaging, in cui la radiografia antero-posteriore del bacino.

Le forme di infiammazione avanzata mostrano sclerosi e distruzione della cartilagine, portando infine alla formazione di sindesmofiti e alla parziale/totale anchilosi delle articolazioni sacroiliache.



L'utilizzo della **scintigrafia** è utile; in alcuni casi questa tecnica mostra l'accumulo di tracciante anche in presenza di reperti radiologici negativi, soprattutto a livello sacro-iliaco

La **TC** rivela alterazioni ossee precoci, come erosioni e sclerosi, ma non è in grado di distinguere tra sacroileite attiva e inattiva.

La **risonanza magnetica** può mostrare anomalie del tessuto osseo, cartilagineo e tessuti molli e rileva la sacroileite attiva, in particolare nella fase iniziale della malattia quando non è rilevabile nessuna modifica cronica e quindi è di grande vantaggio diagnostico nella malattia in fase precoce.



Spondilite anchilosante (SA)

Processo infiammatorio a carico delle articolazioni sacroiliache che può estendersi alla colonna vertebrale. La SA nei pazienti con IBD si verifica nel 5 %-10 % dei pazienti ed è principalmente HLA - B27 – positiva.

La SA è la rappresentazione più tipica delle SpA (Spondiloartriti), è una malattia infiammatoria cronica dello scheletro assiale (spondilite, spondilodiscite, spondiloartrite e/o sacroileite) in cui altre parti del corpo possono essere influenzate, ad esempio artriti periferiche ed entesiti.

La SA colpisce più frequentemente maschi bianchi con esordio tra i 15 e i 40 anni di età e provoca lombalgia con possibile perdita della lordosi lombare e una limitazione della mobilità della colonna vertebrale a causa delle deformità a carico della colonna vertebrale.

Diagnosi: La **lombalgia** è il **principale sintomo clinico** di SA, caratterizzata da un esordio insidioso, migliora dopo l'esercizio, ma non con il riposo ed è associata a rigidità mattutina.

Per la diagnosi di SA è necessario il criterio radiologico associato ad almeno un criterio clinico

Criteri Clinici:

- Lombalgia e rigidità per più di 3 mesi, che migliora con l'esercizio fisico, non alleviato dal riposo
- Ridotta mobilità del rachide sia sul piano sagittale che sul piano frontale
- Ridotta espansione del torace rispetto ai valori normali corretto per età e sesso

Criteri Radiologici:

- Sacroileite bilaterale di grado ≥ 2 o sacroileite monolaterale di grado 3-4

Esami di laboratorio

Esiste una forte associazione tra HLA-B27 e pazienti con SA in cui più del 90 % dei pazienti sono HLA-B27 positivi. La frequenza di HLA-B27 nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale è risultata simile alla popolazione generale; d'altra parte, il 25-78% dei pazienti con IBD con SA sono HLA-B27 positive.

Al contrario, la sacroileite isolata in pazienti con MC non è correlata al HLA-B27.



Sacroileite con segni di spondiloartropatia nella colonna vertebrale toracica e lombare

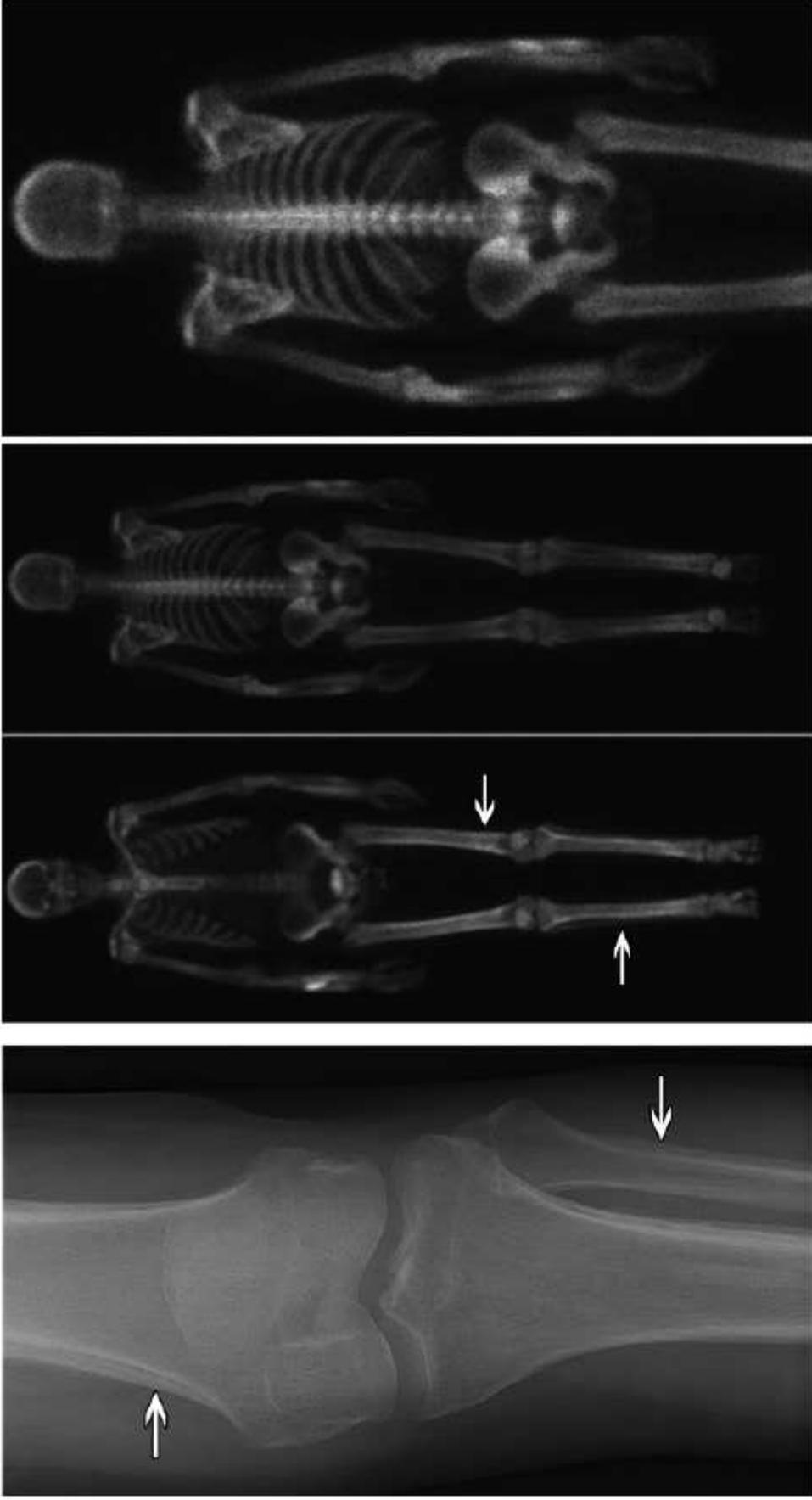
Esami strumentali

La radiografia in fase iniziale può essere normale o mostrare solo una minima sclerosi. Ma il decorso della malattia è generalmente progressivo con permanenti danni scheletrici.

I pazienti affetti da IBD con **spondilite anchilosante avanzata possono mostrare quadratura dei corpi vertebrali, sindesmofiti marginali, proliferazione ossea ed anchilosi, caratteristiche classicamente descritte come spina dorsale a canna di bambù.**

La risonanza magnetica evidenzia sia lesioni di infiammazione acuta che cronica della colonna vertebrale nei pazienti con SpA.





a.

Hypertrophic osteoarthropathy in a 38-year-old man with nonspecific IBD who had left knee pain. (a) Anteroposterior radiograph of the left knee shows smooth linear periosteal reaction involving the long bones (arrows). The right knee (not shown) had similar findings. (b) Left to right: Anteroposterior, posteroanterior, and enlarged posteroanterior images from bone scan obtained with technetium Tc99m medronate show symmetric linear uptake along the cortical bone of the long bones (arrows), findings consistent with hypertrophic osteoarthropathy. Most cases of hypertrophic osteoarthropathy are secondary to thoracic or gastrointestinal disease. Although non-small cell lung cancer is the most common cause, IBD is a known gastrointestinal cause.

b.

Manifestazioni dermatologiche

Le lesioni cutanee associate alle IBD si manifestano nel 15% dei pazienti. Le più comuni manifestazioni cutanee comprendono l'eritema nodoso e il pyoderma gangrenosum.

Eritema nodoso (EN)

Si sviluppa in oltre il 15% dei pazienti con MC e nel 10% dei pazienti con CU.

E' più frequente nel sesso femminile.

EN è frequentemente associato alle manifestazioni oculari, articolari, al coinvolgimento isolato del colon e al pyoderma gangrenosum.

Le lesioni sono caratterizzate **da noduli dolenti, caldi e rossi, che misurano 1-5 cm di diametro, localizzati sulla superficie anteriore di gambe, caviglie, polpacci, cosce e braccia.**

Gli episodi solitamente coincidono con l'attività intestinale.



Malattie associate a eritema nodoso

- Infezioni (Streptococco, Yersinia, tubercolosi)
- Neoplasie (Linfomi Hodgkin e non-Hodgkin)
- Malattie infiammatorie (Behect, sarcoidosi, IBD)
- Farmaci (sulfamidici, estroprogestinici)
- Gravidanza

La diagnosi è stabilita sulla base di giudizio clinico e raramente sono necessarie biopsie cutanee. L'eritema nodoso di solito guarisce senza cicatrici. Il suo esordio coincide con le riacutizzazioni delle IBD ed è spesso autolimitante o migliora con il trattamento della sottostante malattia intestinale.



Pyoderma gangrenosum (PG)

Il PG colpisce dall'1% al 12% dei pazienti con CU e meno comunemente quelli con MC. Viceversa, fino al 50% dei pazienti con pioderma gangrenoso possono presentare sottostanti IBD. Può esserci una correlazione con la gravità della malattia

Colpisce più frequentemente il sesso femminile rispetto a quello maschile ed è correlato con la razza africana, storia familiare di CU e pancolite.

Sebbene solitamente compaia dopo la diagnosi di IBD, il PG può precedere di anni l'esordio dei sintomi intestinali, seguire un decorso indipendente dalla malattia intestinale, rispondere scarsamente alla colectomia e svilupparsi anche dopo anni dalla proctocolectomia.



Pyoderma gangrenosum (PG)

I siti più comuni includono la superficie estensoria delle gambe (tibie) e adiacente ad una stomia post-chirurgica ma può verificarsi ovunque sul corpo, tra cui a livello dei genitali.

Le lesioni possono essere singole o multiple e raggiungere dimensioni fino a 30 cm.

L'esordio è sotto forma di una pustola che progressivamente si estende in maniera concentrica in interessando rapidamente la cute sana. Le lesioni, poi, si ulcerano e sviluppano bordi violacei circondati da un margine eritematoso. Centralmente esse contengono tessuto necrotico con sangue ed essudato. Il materiale purulento è sterile sulla cultura a meno che non si sia verificata un'infezione secondaria.



Sindrome di Sweet

La **sindrome di Sweet, o dermatosi neutrofila febbrile acuta**, è una rara manifestazione dermatologica associata con MC e CU, e può anche essere associata con altre malattie sistemiche come tumori maligni.

C'è una maggior associazione con il sesso femminile, con pazienti con interessamento del colon e con altre manifestazioni extraintestinali.

Si presenta con **placche eritematose o noduli dolenti che interessano braccia, gambe, tronco, mani o viso.**

Manifestazioni sistemiche associate includono artrite, febbre e sintomi oculari come la congiuntivite.

Può decorrere in parallelo con la malattia intestinale o precedere la diagnosi di IBD.



Altri elementi caratteristici della sindrome di Sweet sono la leucocitosi e reperti istologici di un infiltrato neutrofilo.

L'uso di azatioprina è stato implicato nello sviluppo della sindrome di Sweet in pazienti con IBD.

Psoriasi

La psoriasi è una patologia infiammatoria cronica immunomediata della cute, frequentemente associata con comorbidità come l'artropatia psoriasi. La psoriasi è una malattia immunomediata debolmente associata all'attività di malattia della IBD sottostante.

L'associazione tra psoriasi e IBD potrebbe essere correlato ad un background genetico comune (loci sui cromosomi 16, 6, 4 e 3, n particolare locus 6p21, geni per il recettore IL-23 e IL-12B).

La psoriasi e la MC sono malattie infiammatorie prevalentemente mediate dai linfociti Th1, che producono citochine quali TNF-alpha e IFN-gamma.

La prevalenza riportata in studi epidemiologici è del 3-11% in pazienti con IBD rispetto all'1-2% della popolazione generale.



Psoriasi

E' più frequente nei pazienti con MC rispetto a quelli con CU. **La tipica lesione psoriasica è caratterizzata da macule o papule eritemato-squamose che di solito evolvono in una placca con un bordo fortemente demarcato.**

Le placche, rotonde o ovali, variabili in dimensioni, di solito interessano i gomiti e le ginocchia spesso in modo simmetrico, cuoio, la parte inferiore della schiena, la piega interglutea e la zona ombelicale.



Piodermatite vegetante

Presenza di papule vegetanti a livello delle aree intertriginose come a livello ascellare o cutaneo.



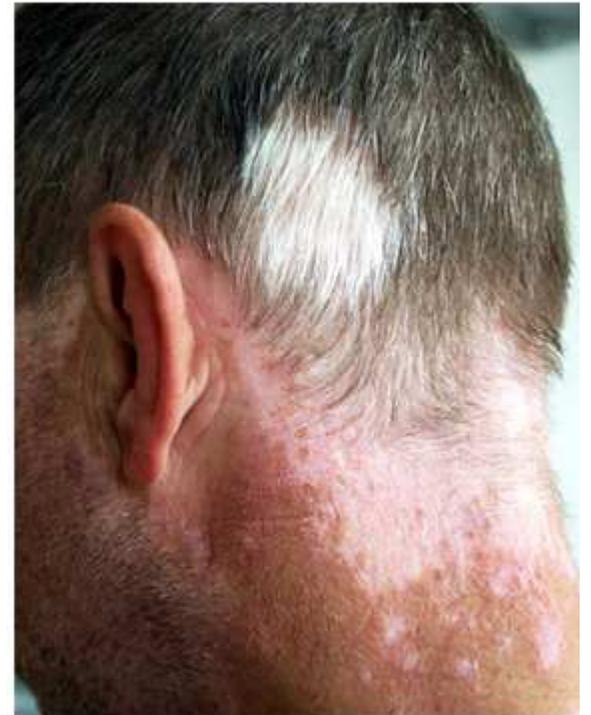
MC metastatica

Rara affezione caratterizzata dalla formazione di granulomi cutanei



Sono state associate alle IBD anche varie malattie cutanee autoimmuni come la vitiligine e l'epidermolisi bollosa.

L'incidenza della **vitiligine** è maggiore nei pazienti rispetto alla popolazione normale ed è superiore nella CU rispetto alla MC. Sebbene il meccanismo fisiopatologico che collega la vitiligine alle IBD non sia chiaro, è stato proposto un legame autoimmune o genetico.



L'epidermolisi bollosa acquisita è più associata frequentemente con la MC. Le reazioni infiammatorie croniche a livello intestinale possono portare allo sviluppo di **autoanticorpi diretti contro il collagene di tipo VII**. *Questi autoanticorpi possono a loro volta attaccare la giunzione dermo-epidermica della cute portando alla formazione di vescicole e bolle.*

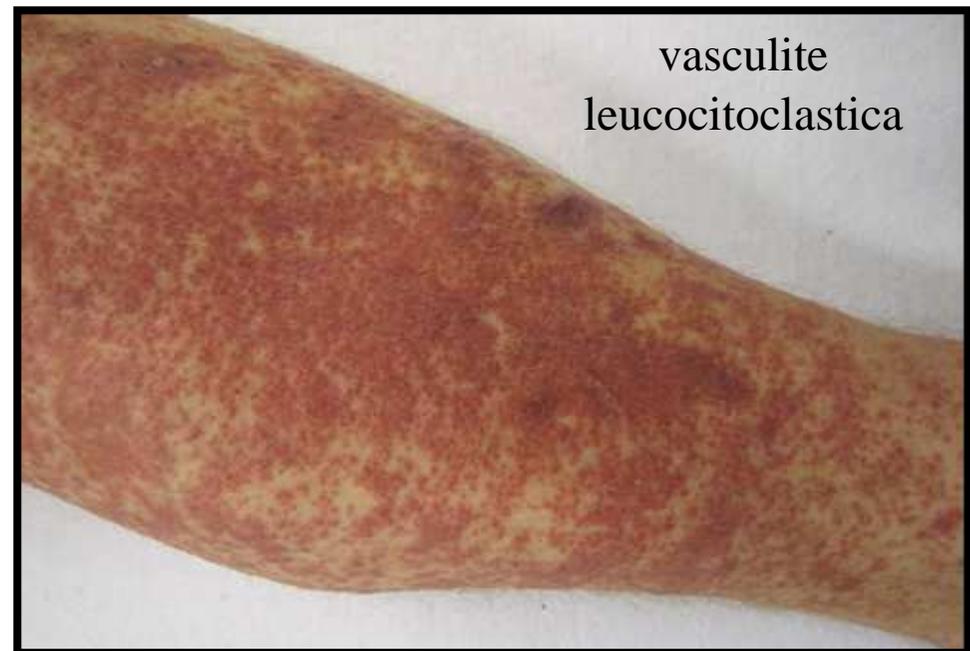


Nonostante non ci sia un legame chiaro fra malattie atopiche e IBD, i pazienti con CU hanno una maggiore predisposizione a sviluppare **dermatite atopica** rispetto ai controlli.

L'elevato grado di infiammazione nel MC può eventualmente causare amiloidosi secondaria, ma questo è un evento raro.

Ci sono anche stati rari casi di linfedema scrotale e penieno e **porpora** come manifestazioni cutanee nella MC.

Anche l'**alopecia areata**, la **rosacea**, la **vasculite leucocitoclastica** e il **lichen planus** probabilmente possono essere associati alle IBD.



Alcuni autori hanno ipotizzato una un'umentata frequenza di neoplasie cutanee e di melanomi nei pazienti con IBD (Kappelmen et al. Danish Study 2014)

Basal Cell Skin Cancer



Squamous Cell Skin CA



Melanoma Skin CA



Forme secondarie a carenze vitaminiche

Poiché le lesioni infiammatorie intestinali possono portare a malassorbimento, in questi pazienti possono anche essere osservate complicanze cutanee legate a squilibri nutrizionali, ad esempio:

acrodermatite enteropatica, pellagra, scorbuto, stomatite, glossite, cheilite angolare, xeroderma, eczema ed anomalie a carico di capelli ed unghie.

Vitamin B ₁₂ / Folate Iron	anemia, glossitis, cheilitis, angular stomatitis, diarrhea*, paresthesias*, ataxia* *Vitamin B ₁₂ only
Vitamin D Calcium / magnesium	osteoporosis, osteomalacia, paresthesias, tetany
Zinc	anorexia, diarrhea, rash, alopecia
Vitamin A	night blindness, dry eyes, hyperkeratosis, diarrhea
Vitamin K	ecchymoses, bleeding
Vitamin E	paresthesias, ataxia, retinopathy

Manifestazioni orali

La cavità orale è spesso interessata nei pazienti affetti da IBD, soprattutto nella MC.

Parodontite, stomatite aftosa e, nei casi più gravi, Piostomatite vegetante si trovano nel 10% dei pazienti con IBD.

Possono seguire il decorso della sottostante malattia intestinale.

Le **lesioni aftose** si trovano normalmente sulla mucosa labiale e buccale ma possono anche interessare la lingua e l'orofaringe.

La **piostomatite vegetante** si manifesta con numerose pustole a volte emorragiche in qualsiasi punto della mucosa orale con aspetto ad acciottolato.



Manifestazioni oculari

All'incirca dal 2% al 5% dei pazienti con IBD sviluppano manifestazioni oculari, in particolare associati a concomitanti manifestazioni articolari.

Le manifestazioni oculari più frequenti sono:

- episclerite
- sclerite
- uveite.

Pazienti con età maggiore a 40 anni sviluppano più frequentemente irite/uveite di quelli con età minore.

Episclerite

E' più comune nella MC che nella CU, e spesso decorre in parallelo con l'attività della IBD sottostante.

E' caratterizzata da iperemia acuta, irritazione, bruciore, e dolorabilità.

Non si associa a diminuzione della visione, fotofobia, o riduzione della risposta pupillare alla luce

L'episclerite può essere auto-limitante, ma di solito risponde a steroidi topici o FANS, semplici analgesici durante il trattamento della IBD sottostante.



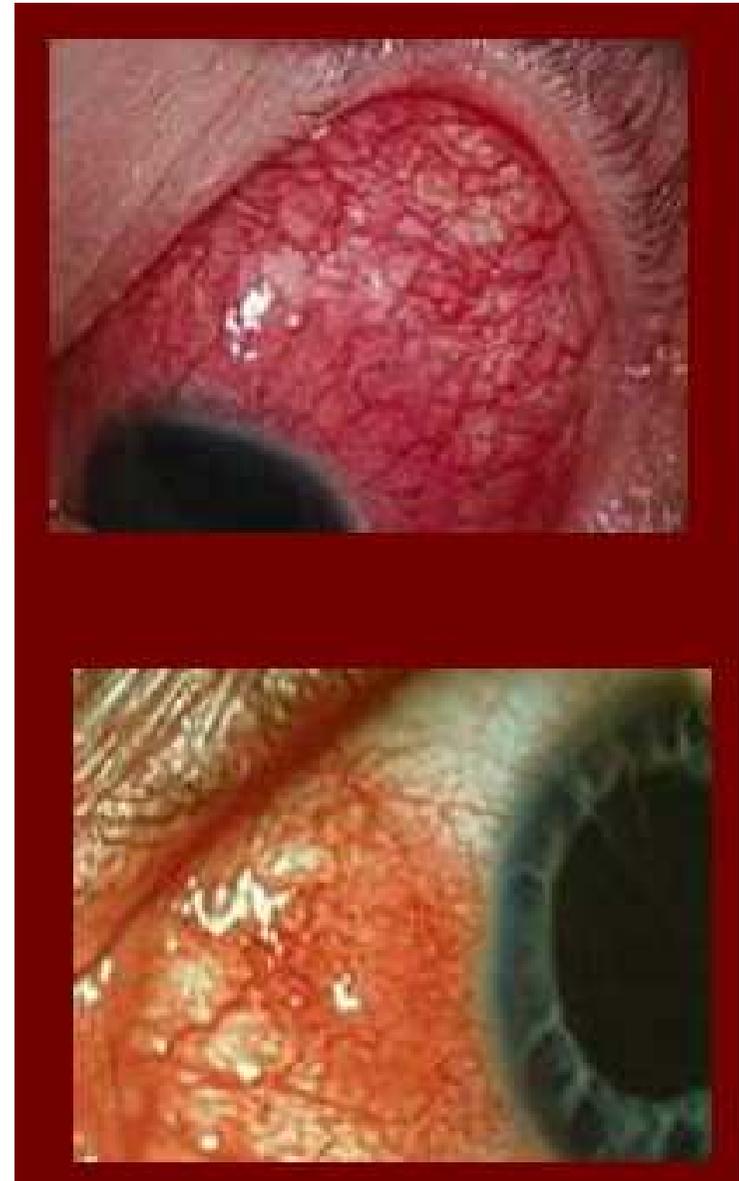
Sclerite

La sclerite **colpisce gli strati più profondi dell'occhio** e può causare problemi alla vista se non diagnosticata in tempo.

L'occhio è molto più rosso che nell'episcleroite con aree rosa tra i vasi ematici dilatati (mentre nell'episclerite sono aree bianche)

La sclerite ricorrente può portare a scleromalacia, distacco della retina o edema del nervo ottico.

In caso di compromissione della vista, deve essere sospettata la presenza di sclerite ed è obbligatoria una immediata valutazione oculistica per il rischio di perdita della vista.



Uveite

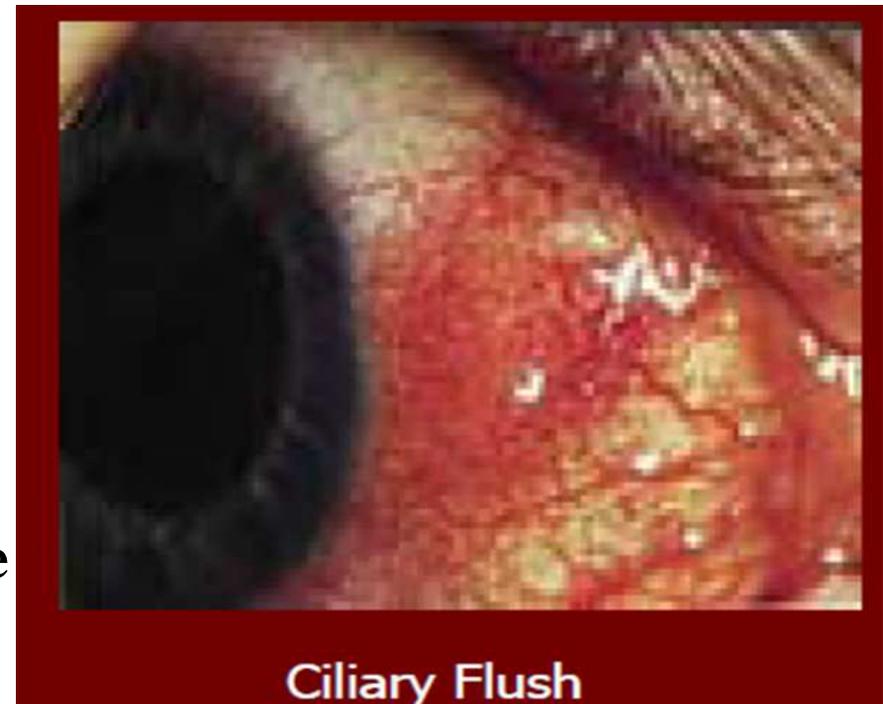
E' un'inflammatione della camera centrale dell'occhio.

Si verifica nello 0,5%-3% dei pazienti con IBD.

E' associata sia alla CU sia al MC, può essere riscontrata anche durante i periodi di remissione e può svilupparsi anche nei pazienti sottoposti a resezione intestinale.

Quando è associata a CU è spesso bilaterale, subdola all'esordio e di lunga durata, e si verifica indipendentemente dall'attività della malattia.

Si presenta in genere con dolore, fotofobia, occhi rossi e iperemia della congiuntiva paracorneale (flush ciliare o iniezione limbare) che possono essere associati con visione sfocata o corpi mobili.



Uveite



L'uveite si presenta con edema perilimbico e svasatura infiammatoria nella camera anteriore.

La diagnosi tempestiva e il trattamento con corticosteroidi topici e sistemici sono necessari per prevenire la progressione verso la cecità. I casi refrattari agli steroidi sono trattati con ciclosporina A.

In pazienti con MC, uveite e sacroileite potrebbe essere efficace l'utilizzo di infliximab.

Manifestazioni epatobiliari

Le malattie epatiche e delle vie biliari sono comuni manifestazioni extraintestinali sia per la MC che per la CU e in genere non si correlano con l'attività intestinale.

In questi pazienti è maggiore il rischio sia di colangiocarcinoma che di cancro al colon.

La manifestazione più frequente è la **Colangite sclerosante primitiva (CSP)**, e le condizioni meno comuni sono:

- *sindrome di sovrapposizione epatite autoimmune/CSP*
- *colangiopatia IgG4-associata*
- *cirrosi biliare primaria*
- *amiloidosi epatica*
- *epatite granulomatosa*
- *colecistiti*
- *trombosi della vena porta*
- *ascesso al fegato*
- *steatosi epatica non alcolica*

Colangite sclerosante primitiva (CSP)

E' caratterizzata **dall'infiammazione e dalla fibrosi dei dotti biliari intraepatici ed extraepatici**, frequentemente evolve verso la cirrosi biliare e l'insufficienza epatica.

Solo l'1-5% dei pazienti con IBD ha una CSP, ma il 50-70% dei pazienti con CSP presenta una IBD.

Più frequente nei maschi, nella CU e nei giovani e di mezza età.

Sebbene venga solitamente riconosciuta dopo la diagnosi di IBD, la CSP può essere diagnostica più precocemente o anche dopo anni dalla proctocolectomia.

L'andamento della IBD non è correlato a quello della CSP.

La maggior parte dei pazienti non ha sintomi al momento della diagnosi. Quando i sintomi sono presenti consistono in astenia, ittero, dolore addominale, febbre, anoressia e malessere.

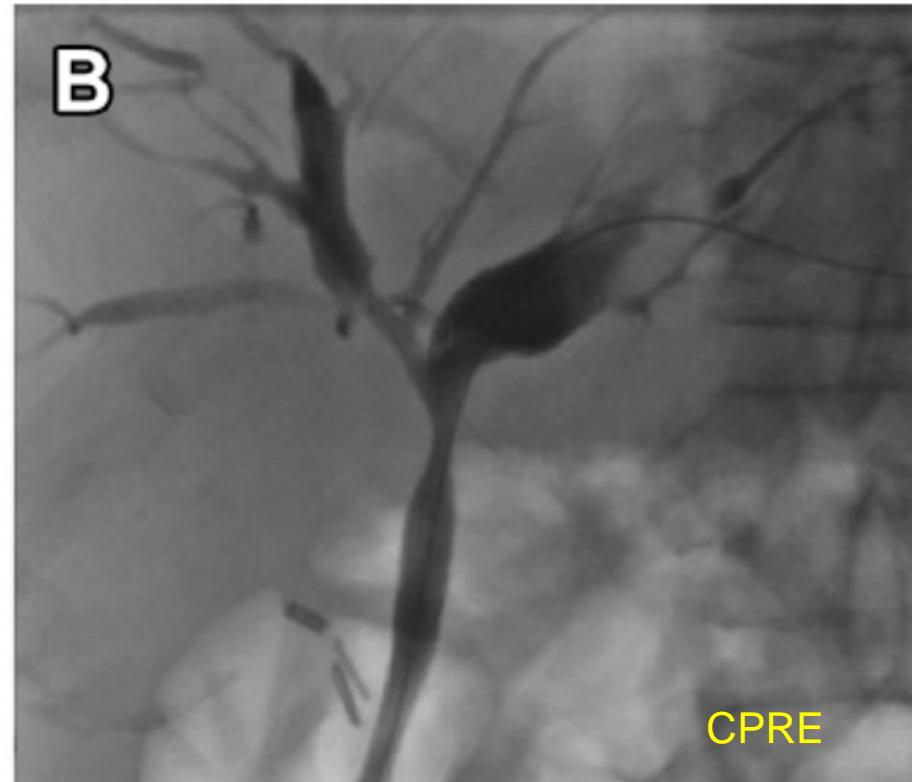
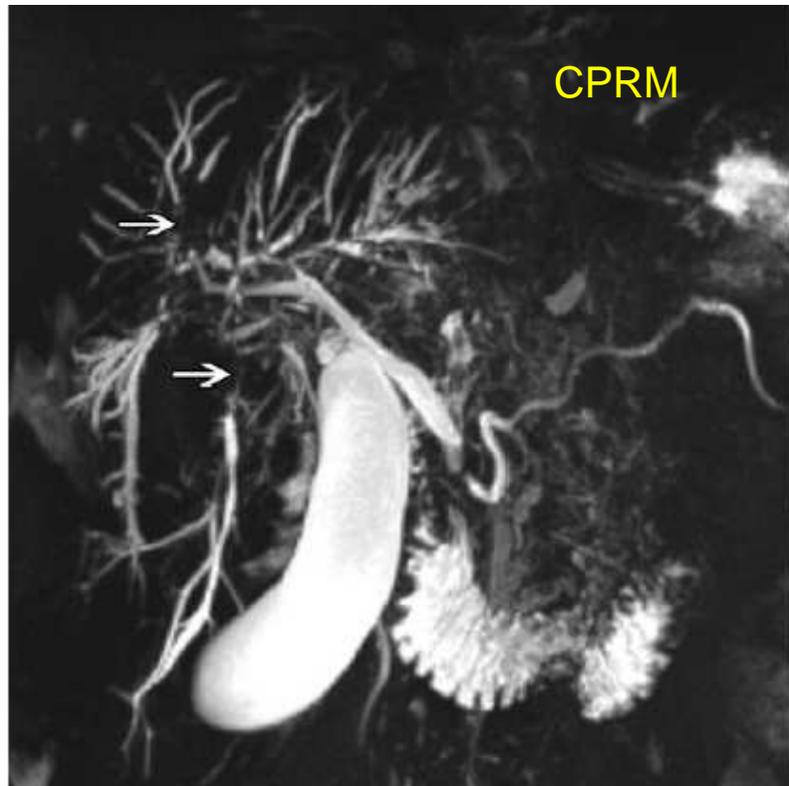
Si può complicare con una colangite nel 10-15%.

Ha un rischio aumentato di evolvere in colangiocarcinoma 5-10%.

Diagnosi della malattia deve essere presa in considerazione per anomalia dei test biochimici epatici, con profilo di colestasi e con marcata elevazione della fosfatasi alcalina sierica.

Il “gold standard” per la diagnosi è la colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CRPE), ma anche la colangiopancreatografia a RM (CPRM) è sensibile e specifica.

Nei pazienti con CSP sia la **CPRE** che la **CPRM** evidenziano **stenosi multiple delle vie biliari, alternate a segmenti relativamente normali.**



Colangite sclerosante primitiva dei piccoli dotti

La CSP dei piccoli dotti è caratterizzata da reperti di laboratorio ed istologici simili alla CSP, ma con colangiografia normale.

E' necessaria la presenza di coesistente IBD per la diagnosi di questa entità.

In un ampio studio multicentrico, l'80% dei pazienti con CSP dei piccoli dotti aveva una concomitante IBD. E' stata osservata una progressione da CSP dei piccoli dotti alla CSP nel 12-23% dei casi.

Sindrome da overlap epatite autoimmune (EAI)/CSP

E' stata descritta in pazienti con IBD, soprattutto con CU. La diagnosi viene sospettata quando sono presenti nello stesso paziente caratteristiche sia di EAI che di Colangite sclerosante primitiva (CSP), il che richiede una diagnosi definitiva basata su markers epidemiologici, istologici e di laboratorio.

La terapia convenzionale con corticosteroidi, da soli o in combinazione con UDCA (13-15 mg/kg al giorno) è stata variabilmente efficace, ed in pazienti selezionati sono stati utili la ciclosporina, il micofenolato mofetile, e il budesonide.

Colangiopatia associata alle IgG4 (CAI)

È stata descritta in pazienti con concomitante CU. E' una malattia delle vie biliari dal meccanismo immunopatogenetico sconosciuto.

E' indistinguibile dalla CSP in base alle caratteristiche colangiografiche, ma mostra reperti istologici distinti.

I criteri diagnostici clinici per le malattie legate alle IgG4 richiedono il coinvolgimento sistemico degli organi, **elevati livelli sierici di IgG4 ($\geq 135\text{mg/dL}$) e reperti istopatologici.**

L'identificazione dell'infiltrazione di plasmacellule IgG4 nel dotto biliare e in altri organi è determinante nel raggiungere la diagnosi.

Clinicamente i pazienti con CAI sono più anziani al momento della diagnosi rispetto ai pazienti con CSP. L'ittero ostruttivo può essere il primo sintomo, mentre raramente è presente in CSP.

Gli steroidi sono la prima scelta.

Cirrosi biliare primitiva (CBP)

La CBP accompagna spesso varie malattie autoimmuni, tra cui la sindrome di Sjögren, la tiroidite cronica e l'artrite reumatoide, raramente le IBD.

La presentazione clinica varia dalla forma classica di CBP; colpisce più frequentemente il sesso maschile, viene diagnosticata in età più giovane e nelle fasi più precoci della CBP è di solito associata con una lieve CU sul lato sinistro diagnosticata precedentemente.

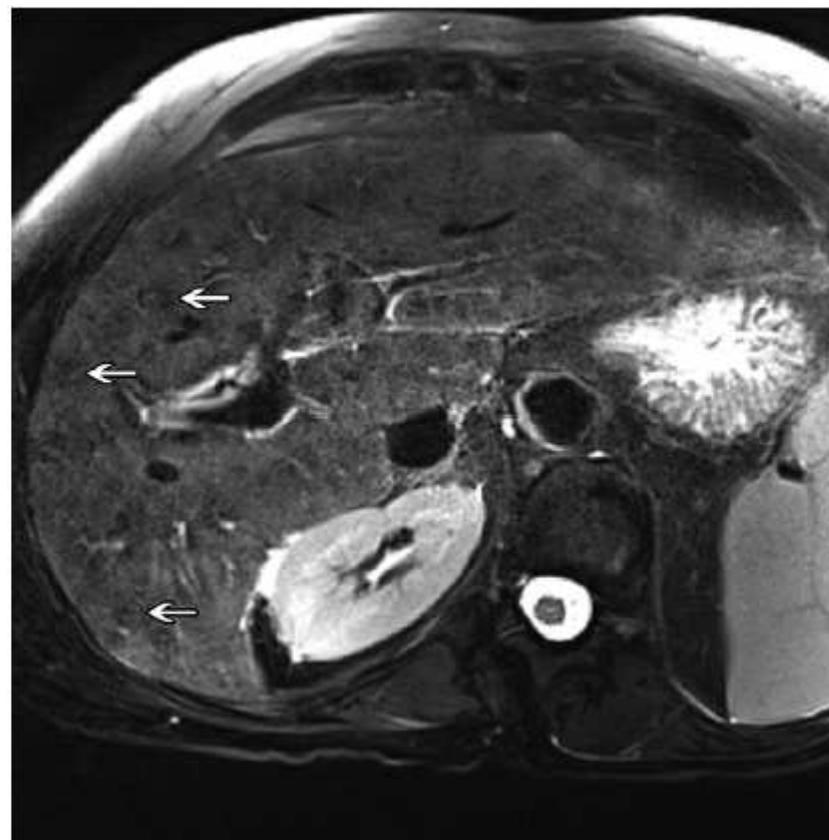


Figure 12. Primary biliary cirrhosis in a 68-year-old man with chronic ulcerative colitis. Axial T2-weighted fat-saturated MR image shows mild hepatomegaly with diffuse parenchymal nodularity. Scattered areas of decreased signal intensity (arrows) surround the portal veins, findings consistent with the periportal halo sign.

Amiloidosi epatica

L'amiloidosi sistemica è una rara complicanza della IBD, con una prevalenza di circa 0,5%.

Colpisce maggiormente i pazienti con MC dove la prevalenza varia dallo 0,9 % al 3%.

Interessa principalmente il rene (con proteinuria), ma sono state descritte alcune localizzazioni epatiche.

I pazienti sono per lo più di sesso maschile, spesso hanno manifestazioni extraintestinali e una più grave malattia intestinale.

La patogenesi rimane poco chiara.

Il trattamento si basa sul controllo dell'infiammazione intestinale, diminuendo in tal modo il rilascio del reagente della fase acuta, amiloide sierica A.

Epatite granulomatosa

L'epatite granulomatosa è un'altra complicanza rara della MC, che è caratterizzata da granulomi alla biopsia epatica.

La manifestazione principale è un aumento degli enzimi colestatici come la fosfatasi alcalina.

L'epatite granulomatosa è spesso secondaria a diversi farmaci, tra cui sulfasalazina.

Sono stati utilizzati nel trattamento farmaci corticosteroidi e immunosoppressori.

Colelitiasi

I pazienti con MC hanno un rischio di colelitiasi doppio rispetto ai controlli liberi da IBD, mentre nella CU non è associato un aumento del rischio.

Fattori di rischio associati sono la situazione della MC al momento della diagnosi, la chirurgia e l'estensione della resezione ileale.

Altri fattori includono l'età del paziente, la frequenza delle recidive, la durata della degenza ospedaliera e l'uso della nutrizione parenterale totale.

La formazione dei calcoli biliari è causata dal malassorbimento degli acidi biliari con conseguente deplezione del pool di sali biliari e secrezione di bile litogenica. Inoltre è stata descritta nel MC la riduzione della motilità della colecisti ed è stato identificato nei pazienti con anastomosi ileoanale un aumento delle concentrazioni dei calcoli biliari di colesterolo.

Ascesso epatico

L'ascesso epatico è una rara complicanza delle IBD. Sembra essere più frequente nel MC. È raramente una manifestazione iniziale.

Gli ascessi tendono ad essere molteplici, sono principalmente nel lobo destro del fegato con occasionale coinvolgimento anche del lobo sinistro.

Sono stati identificati diversi fattori di rischio tra cui ascessi intra-addominali, malattia fistolizzante, perforazione intestinale, chirurgia addominale, corticosteroidi e malnutrizione.



Figure 9. Hepatic abscess in a 48-year-old man with PSC and ulcerative colitis. Axial contrast-enhanced CT image shows diffusely dilated biliary ducts within the anterior segment of the right hepatic lobe (black arrow). A focal area of decreased attenuation (*) is seen within the caudate lobe, a finding consistent with abscess. Vague scattered areas of decreased attenuation (white arrow) are seen within the posterior segment of the right hepatic lobe, findings consistent with a developing abscess.

Steatosi epatica non alcolica

Una steatosi epatica si riscontra in circa la metà delle biopsie epatiche patologiche dei pazienti con CU e MC.

Solitamente i pazienti presentano epatomegalia.

La steatosi epatica risulta dall'associazione della malattia cronica debilitante con la malnutrizione e la terapia a base di glucocorticoidi.

Manifestazioni cardiopolmonari

Le manifestazioni cardiopolmonari più comuni sono **l'endocardite, la miocardite, la pleuropericardite e la polmonite interstiziale.**

Altri disturbi polmonari che sono stati associati con le IBD comprendono la **vasculite polmonare, la fibrosi apicale, le bronchiectasie, la bronchite, la bronchiolite e malattia polmonare granulomatosa.**

I sintomi respiratori possono essere presenti in più del 50% dei pazienti con IBD, ma sono spesso lievi attribuiti al fumo o ignorati.

I farmaci tra cui sulfasalazina, mesalazina e metotrexato possono causare una **polmonite.**

I sintomi respiratori nei pazienti in terapia anti-TNF non dovrebbero mai essere ignorati perché possono indicare l'insorgenza di una grave infezione opportunistica.

Disturbi tromboembolici

I pazienti con IBD presentano un aumento del rischio di trombosi sia arteriosa che venosa, indipendentemente dall'attività di malattia.

I fattori responsabili di questo stato di ipercoagulabilità includono: *alterazioni dell'interazione piastrina-endotelio, iperomocisteinemia, alterazioni della cascata della coagulazione, alterazioni del sistema della coagulazione da parte di autoanticorpi e, infine, predisposizione genetica.*

E' stato altresì descritto uno spettro di vasculite dei vasi di piccolo, medio e grosso calibro.

Trombosi della vena porta (TVP)

La IBD è associata ad un aumentato rischio di complicanze vascolari, arteriose e tromboembolismo venoso, che sono considerati manifestazioni extraintestinali.

La trombosi portale è una rara complicanza ma potenzialmente pericolosa per la vita, con un'incidenza nei pazienti con IBD superiore a quella della popolazione generale.

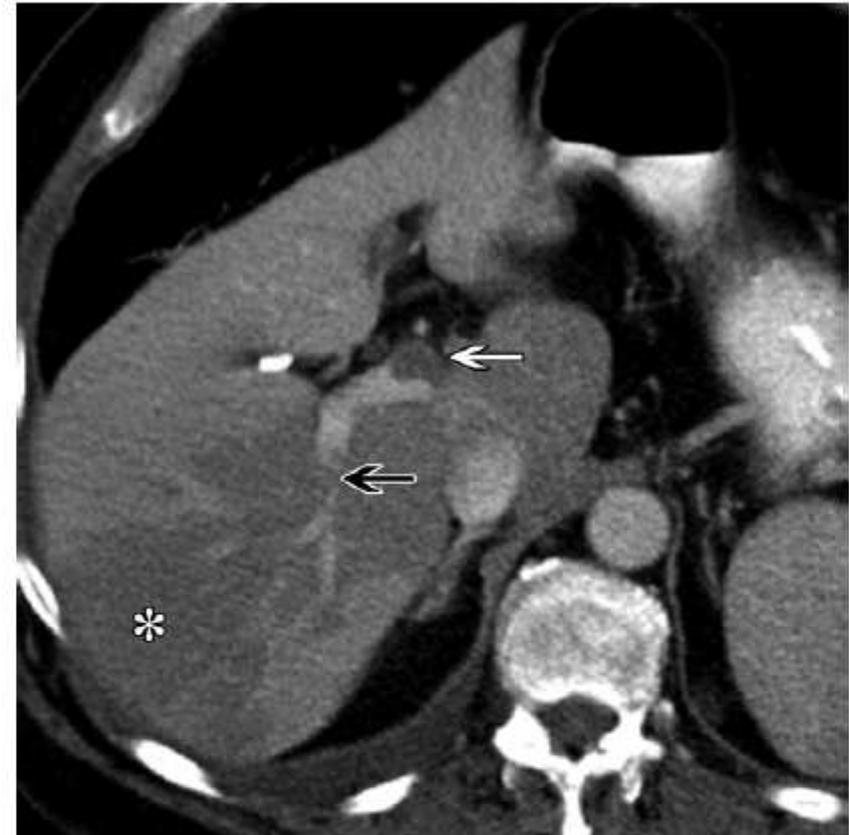
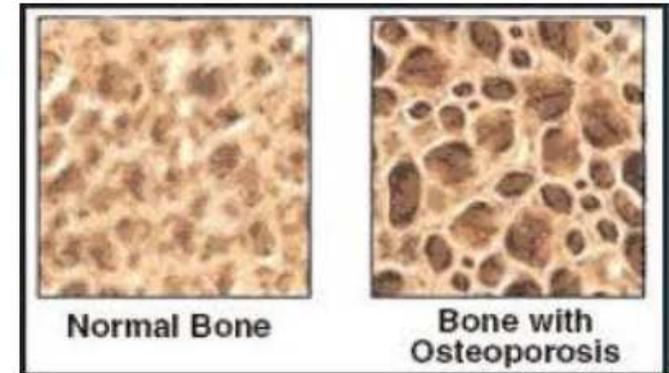


Figure 10. Portal vein thrombosis in a 59-year-old woman with chronic ulcerative colitis. Axial contrast-enhanced CT image shows partially obstructive thrombus (white arrow) within the main portal vein, with poorly organized thrombus (black arrow) in the posterior branch of the right portal vein. An area of geographic decreased attenuation (*) is seen within the posterior segment of the right hepatic lobe, a finding consistent with segmental hepatic steatosis from altered lipid metabolism in the setting of segmental portal vein thrombosis.

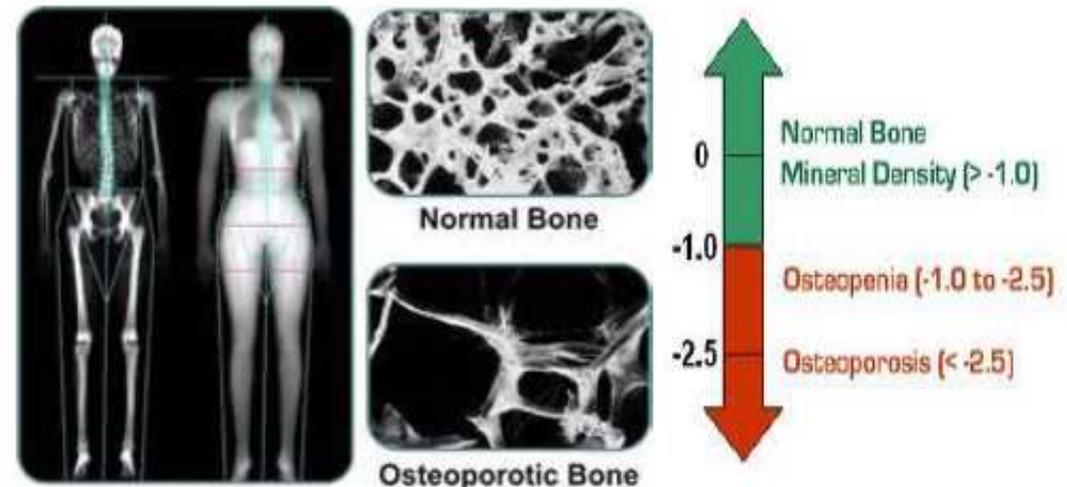
Malattie metaboliche dell'osso

I pazienti con IBD presentano una ridotta massa ossea nel 3-30% dei casi.



La **causa della riduzione di massa ossea è multifattoriale** e potrebbe essere il risultato di citochine circolanti che aumentano il riassorbimento osseo, malassorbimento di calcio e vitamina D, uso di corticosteroidi, fumo di sigaretta e scarsa attività fisica. Si è osservata un' aumentata incidenza di fratture dell'anca, del polso, vertebrali e costali: 36% nella MC e 45% nella CU.

Fino al 20% della massa ossea può essere persa ogni anno in seguito all'utilizzo cronico di glucocorticoidi e l'effetto è dose-dipendente.



Complicanze genitourinarie

Le più frequenti complicanze genitourinarie sono la nefrolitiasi, l'ostruzione ureterale e le fistole.

La più alta frequenza di nefrolitiasi (10-20%) si riscontra nei pazienti con MC sottoposti a resezione intestinale.

La nefrolitiasi è dovuta alla formazione di calcoli di ossalato di calcio o di acido urico.

La formazione dei calcoli di ossalato di calcio è secondaria all'iperossaluria che deriva da un aumentato assorbimento di ossalato alimentare.

I pazienti con una ileostomia sono inclini a formazione di calcoli di acido urico causa delle frequenti disidratazioni.

L'ostruzione ureterale è associata con l'estensione retroperitoneale del processo infiammatorio flemmonoso che coinvolge l'ileo terminale e il cieco e può provocare un'idronefrosi abbastanza grave da causare ipertensione.

Pancreatite

La pancreatite può essere associata sia con CU che con MC. **La causa più comune è iatrogena e prevede la sensibilità ai farmaci usati per trattare la IBD** (3% dei pazienti) tra cui sulfasalazina, mesalazina, 6-mercaptopurina e azatioprina.

La pancreatite nei pazienti con IBD si può presentare come sintomatica (nel 2%) o più comunemente asintomatica (8-21 %). La diagnosi è confermata dalla tomografia computerizzata con mezzo di contrasto, dalla risonanza magnetica (RM) o dalla colangiopancreatografia endoscopica retrograda.



Complicanze ematologiche

Sebbene possano essere presenti alterazioni che coinvolgono tutte le linee cellulari ematopoietiche, **l'anemia** è la manifestazione ematologica più comune delle IBD (5% dei pazienti con CU e 70% con la MC).

I fattori che contribuiscono allo sviluppo delle varie forme di anemia includono sanguinamento gastrointestinale cronico, l'inadeguato apporto o assorbimento di ferro nella dieta, malassorbimento di vitamina B12 secondario alla malattia ileale terminale o alla resezione ileale, deficit di folati dovuto all'interessamento del piccolo intestino o alla terapia con sulfasalazina, o l'emolisi autoimmune.

La **leucocitosi** e la **trombocitopenia** sono di solito dovuti a trattamenti immunosoppressori o con sulfasalazina.

Complicanze neurologiche

I disturbi neurologici associati alle IBD non sono frequenti, sono stati segnalati nel 3% dei pazienti, ma spesso rappresentano una causa importante di morbidità e un problema diagnostico rilevante. Disturbi neurologici centrali e periferici comprendono **neuropatie periferiche, miopatie, difetti del sistema nervoso centrale focali, convulsioni, episodi confusionali, meningite, sincope, neurite ottica e il deficit neurosensoriale.**

Sono stati proposti meccanismi autoimmuni per il coinvolgimento con le IBD. Dovrebbero essere indagate carenze nutrizionali associate con manifestazioni neurologiche, come la carenza di vitamina B12.

Farmaci per il trattamento delle IBD inoltre sono associati ai difetti neurologici.

IBD and Fertility

- Evidence shows that females with Crohn's have somewhat impaired fertility
 - Mechanisms vary – (dyspareunia, perineal disease, impaired ovulation, etc)
- Males with Crohn's may have reversible infertility due to sulfasalazine
- No difference in fertility in UC patients

Pregnancy and IBD

- Patients in remission are likely to remain in remission throughout the pregnancy
- Patients with active disease at the time of conception have poorer outcomes
- EGD, ERCP, flex sig safe in pregnancy if needed (with lead protection) – c-scope should be avoided unless life threatening situation

Depression Screening

- Affects 15%-35% of IBD patients
 - Relapsing nature of disease
 - Chronic pain
 - Steroids
- American College of Preventive Medicine/USPSTF recommend screening

SCREENING QUESTIONS

1. Over the past month, have you felt down, depressed, or hopeless?
2. Over the past month, have you felt little interest or pleasure in doing things?

Take Home Points

1. EN, PG, Episcleritis and Peripheral Arthropathy (large joint > small joint) parallel disease activity
2. Axial arthropathy, Uveitis, and PSC are independent of bowel activity
3. EIMS are more common with colonic disease
4. PG exhibits pathergy
5. Refer painful, red eyes +/- vision changes for ophthalmologic evaluation