

# **MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI**


**IBD**

**Inflammatory Bowel Diseases**

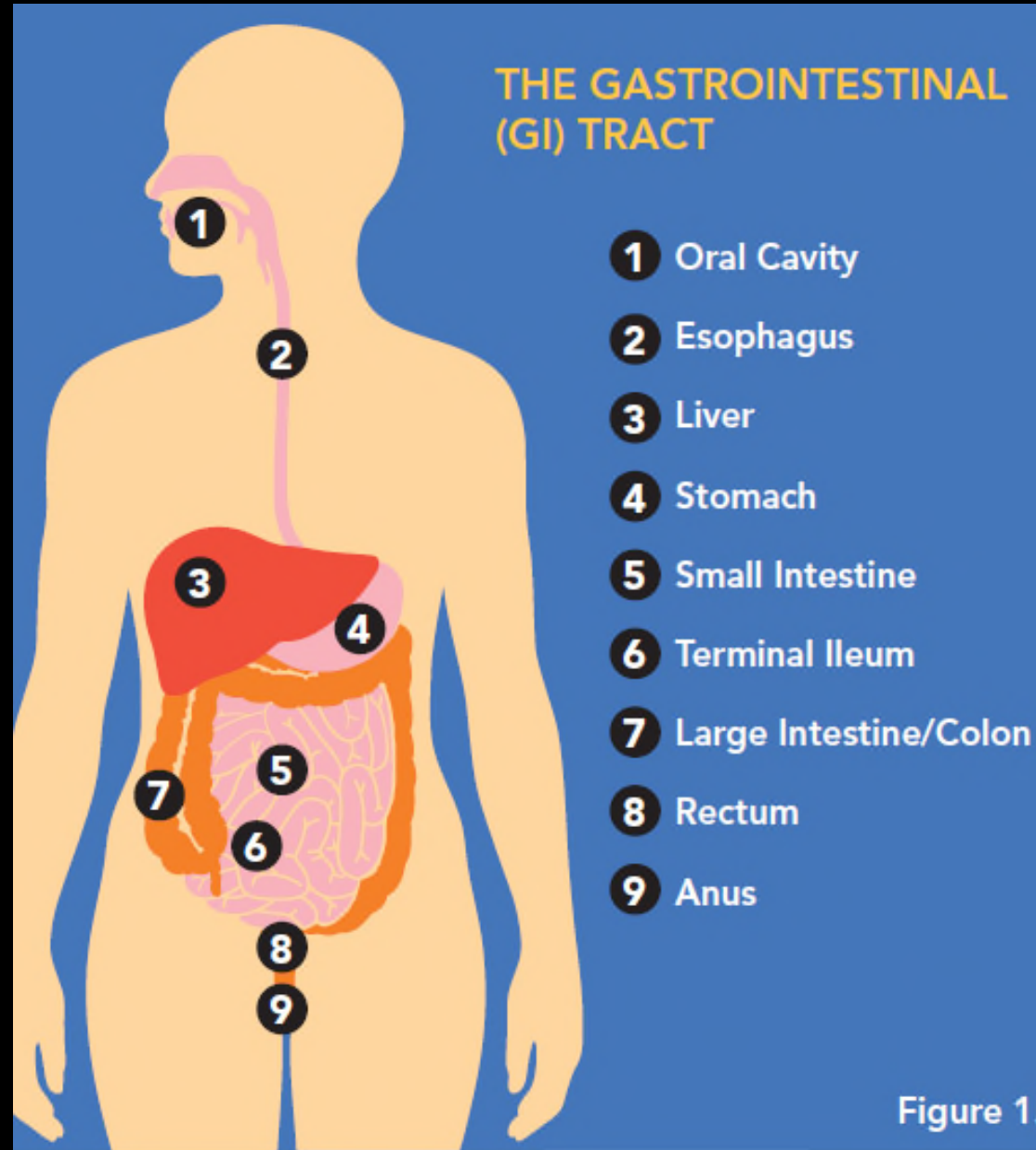


# Definizione

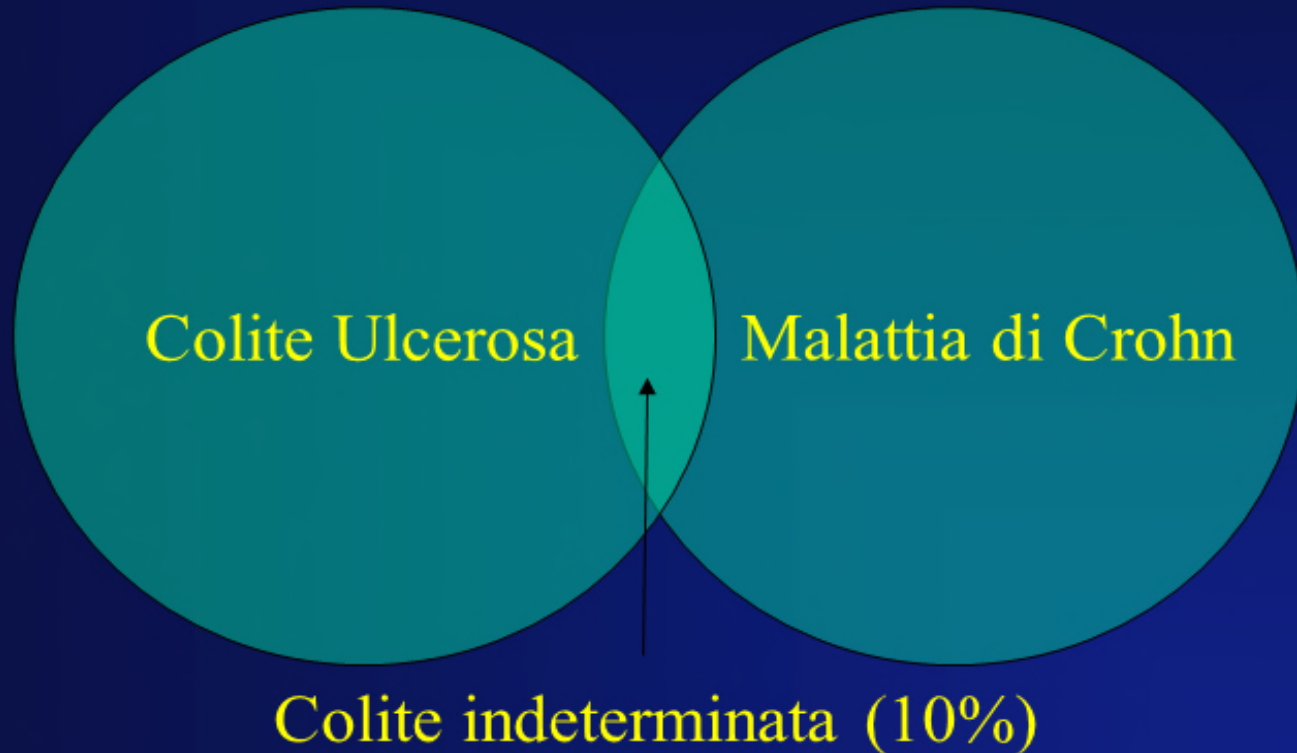
Le IBD comprendono un gruppo di malattie causate da un'inflammatione della parete intestinale con eziopatogenesi non ben definita, andamento cronico con periodiche riacutizzazioni, ma con una sintomatologia tutto sommato analoga



**DIARREA**  
**DOLORI ADDOMINALI**  
**SANGUINAMENTO**  
**RETTALE**  
**PERDITA DI PESO**  
**ASTENIA**



# IBD: Forme Cliniche

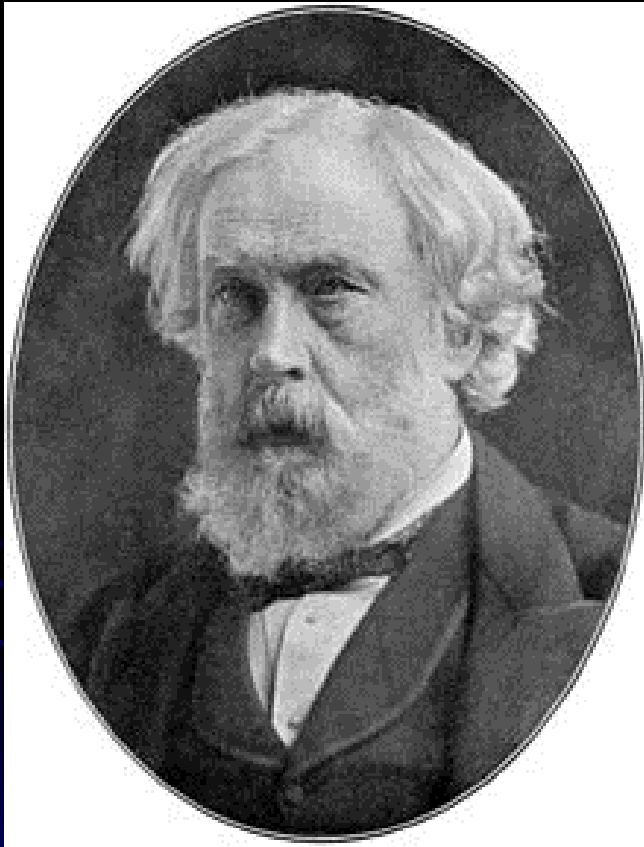


Forme meno comuni:

- Colite microscopica
  - Colite collagenosica
  - Colite linfocitica



# Prima descrizione



**1875 Wilks & Moxon**



**1932 Crohn, Ginzberg e  
Oppenheimer**

# 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

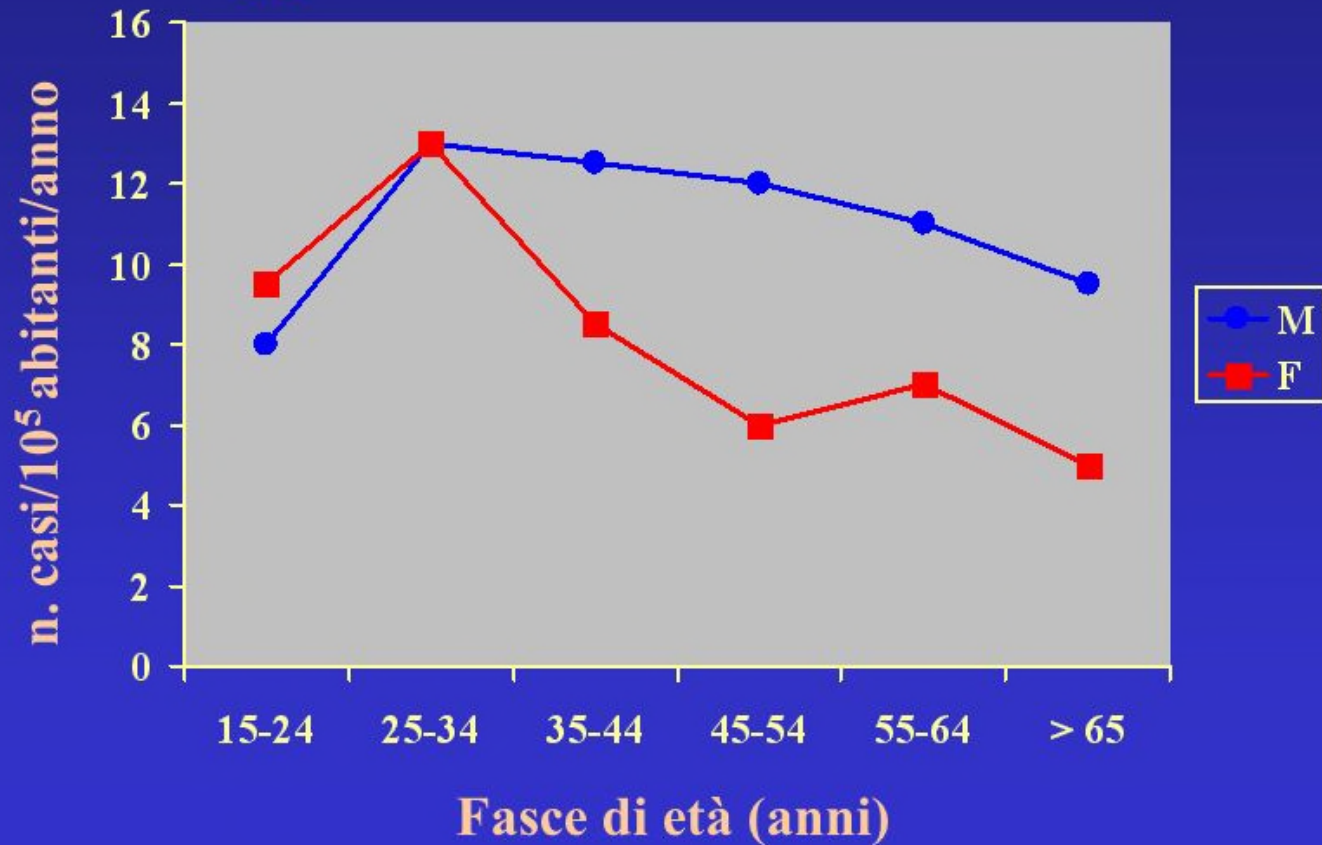
### RCU e MC si distinguono per :

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

# Epidemiologia

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

# INCIDENZA DELLE IBD IN EUROPA IN RAPPORTO ALLE FASCE DI ETÀ' (I)



# Incidenza nel resto del Mondo

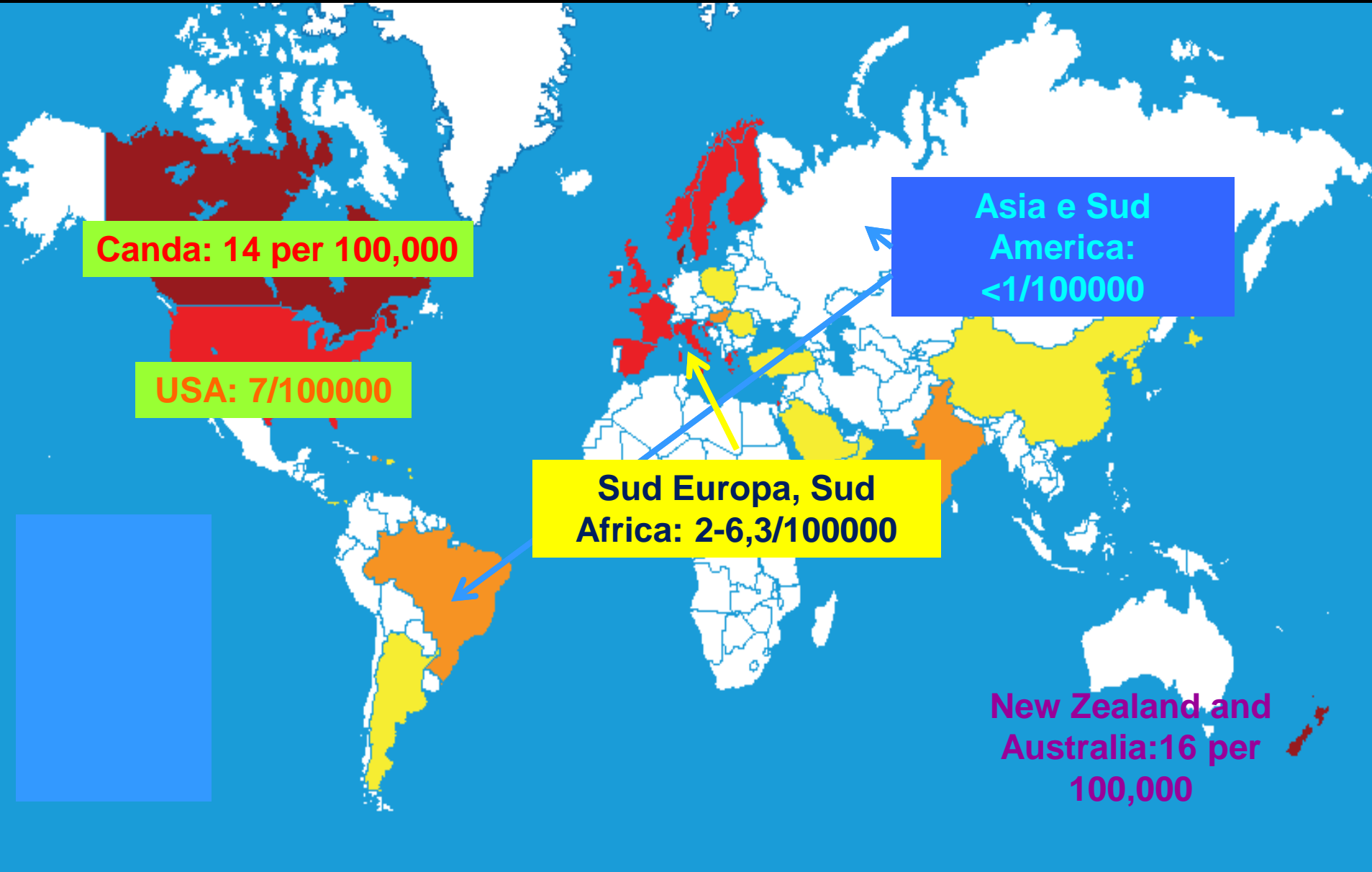
**Canada: 14 per 100,000**

**USA: 7/100000**

**Asia e Sud  
America:  
<1/100000**

**Sud Europa, Sud  
Africa: 2-6,3/100000**

**New Zealand and  
Australia: 16 per  
100,000**



## **Incidenza IBD in Italia (x 100.000ab. x anno)**

<b>Città</b>	<b>RCU</b>	<b>MC</b>
<b>Milano</b>	<b>8.8</b>	<b>3.4</b>
<b>Firenze</b>	<b>9</b>	<b>3.4</b>
<b>Reggio Emilia</b>	<b>8.7</b>	<b>4.3</b>
<b>Modena</b>	<b>3.4</b>	<b>2.4</b>
<b>Bologna</b>	<b>3.4</b>	<b>2.4</b>
<b>Avellino</b>	<b>5.1</b>	<b>2.3</b>
<b>L'Aquila</b>	<b>8.5</b>	<b>2.4</b>
<b>Messina</b>	<b>7.1</b>	<b>1.9</b>
<b>Palermo</b>	<b>10.5</b>	<b>6.6</b>

scanciato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)



# Epidemiologia

- **Razza Bianca (Nord Europa, Nord America, Australia)**
- **Quasi sconosciuta in sud America, Africa ed Asia**
- **Presente in modo particolare negli Ebrei Ashkenazi**
- **Tendenza alla familiarità**
- **> Incidenza nella aree urbane rispetto alle rurali**
- **Più frequente tra le classi sociali socio-economicamente elevate, con alto grado di istruzione e incarichi di responsabilità**

# Eziologia

- è ancora indefinita, ma molte teorie prevedono il coinvolgimento di fattori ambientali
- ipotesi più accreditata: un agente eziologico esterno determina una risposta immunitaria abnorme, con conseguente danno infiammatorio





# FATTORI GENETICI

## RCU

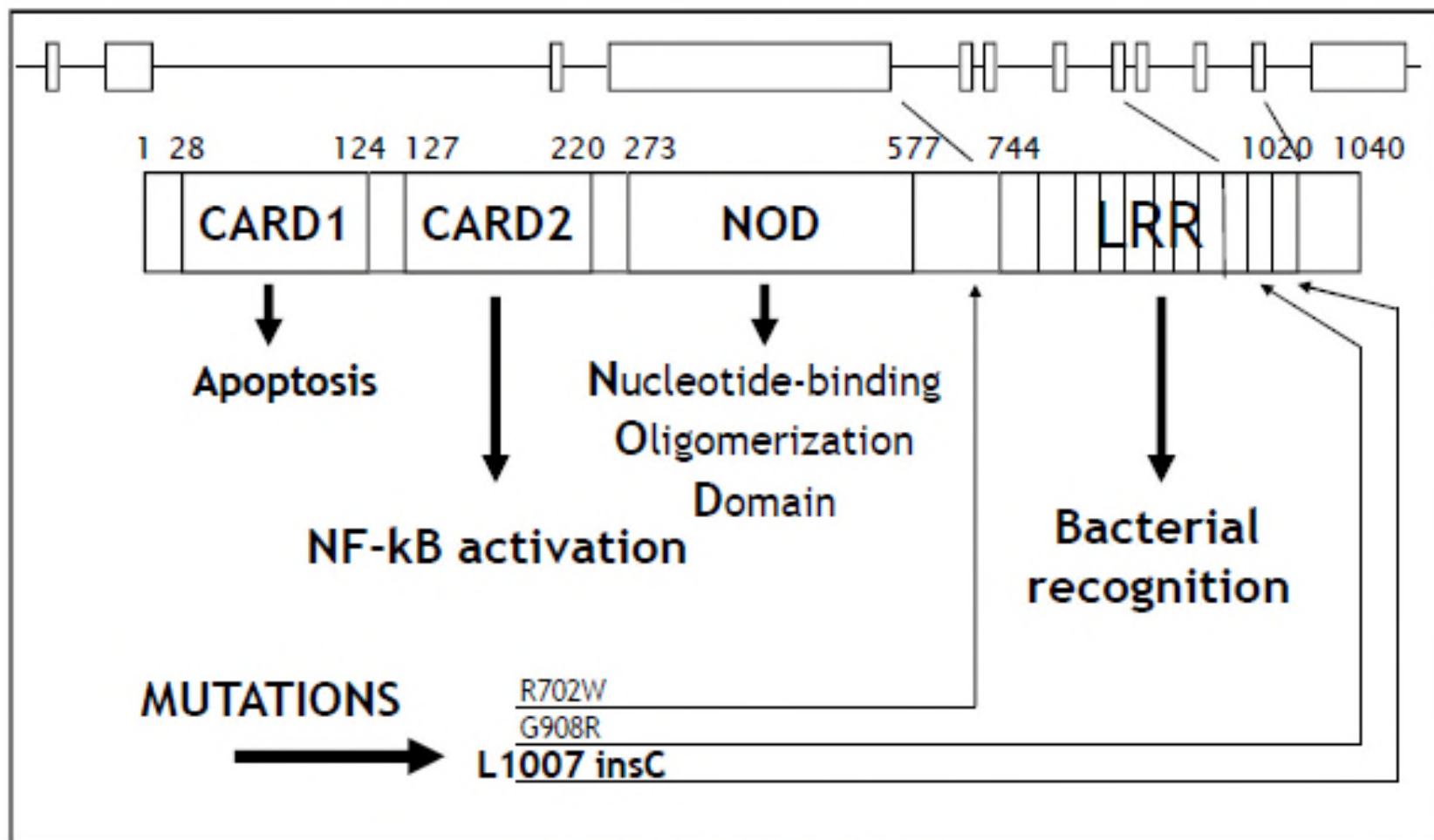
- Storia familiare (alta concordanza nei gemelli)
- HLA –DR2
- Autoimmunità (ANCA)

## MC

- Storia familiare (alta concordanza nei gemelli)
- Loci di suscettibilità in Ch. 1,3, 5, 7,12,16
- HLA-DR5 DQ1,DRB\*0301
- Mutazioni dei geni *NOD2* e *CARD15* sul cromosoma 16

Associazione con sindromi genetiche: sindrome di Turner e sindrome di Hermansky-Podlak, glicogenosi tipo 1b, ipogammaglobulinemia, deficit di IgA, angioedema ereditario

# NOD2/CARD15 GENE



scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Da Ogura Y, JH Cho, Nature 2001, mod.



# FATTORI IINTESTINALI

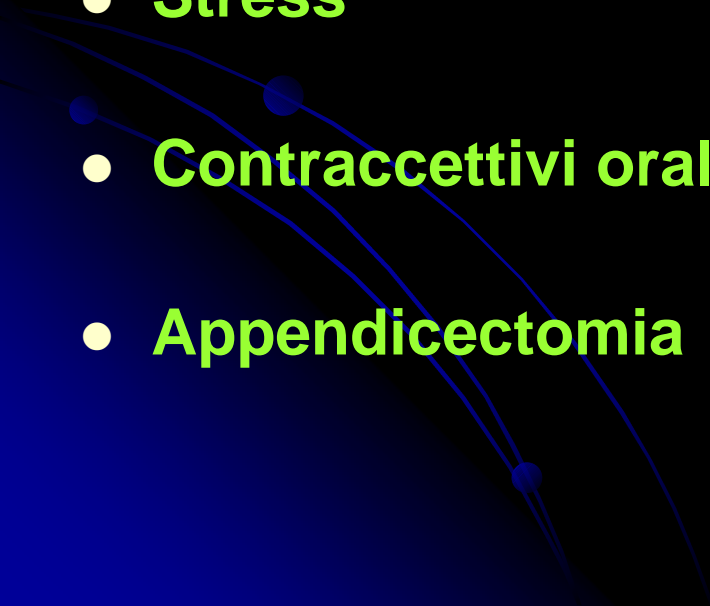
## Luminali

- 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 profilerazione endoteliale.

# FATTORI ESTERNI

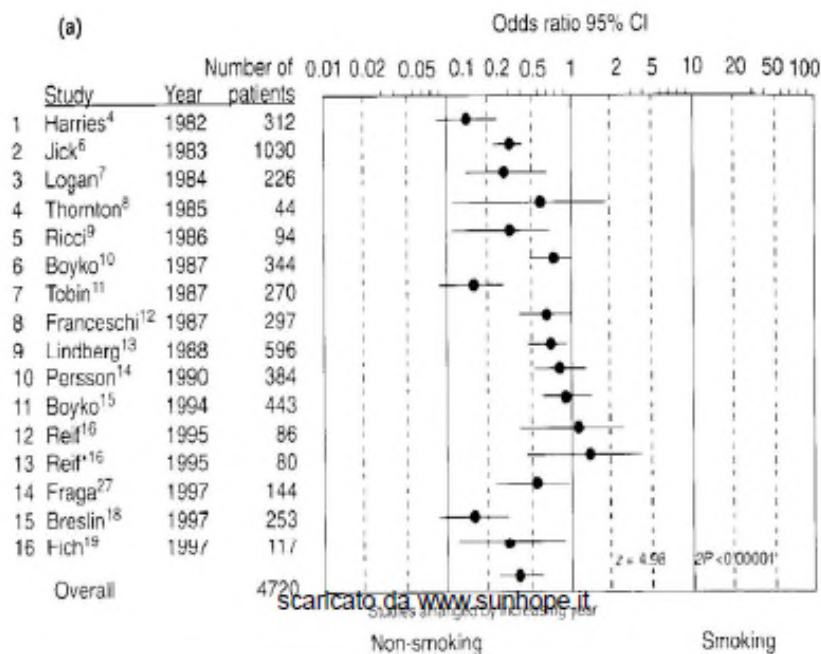
- **Agenti infettivi:** Mycobacterium paratuberculosis, Paramyxovirus, specie di Helicobacter
  - **Fumo** (Morbo Crohn)
  - **Stress**
  - **Contraccettivi orali**
  - **Appendicectomia**
- 

# Abitudine al fumo

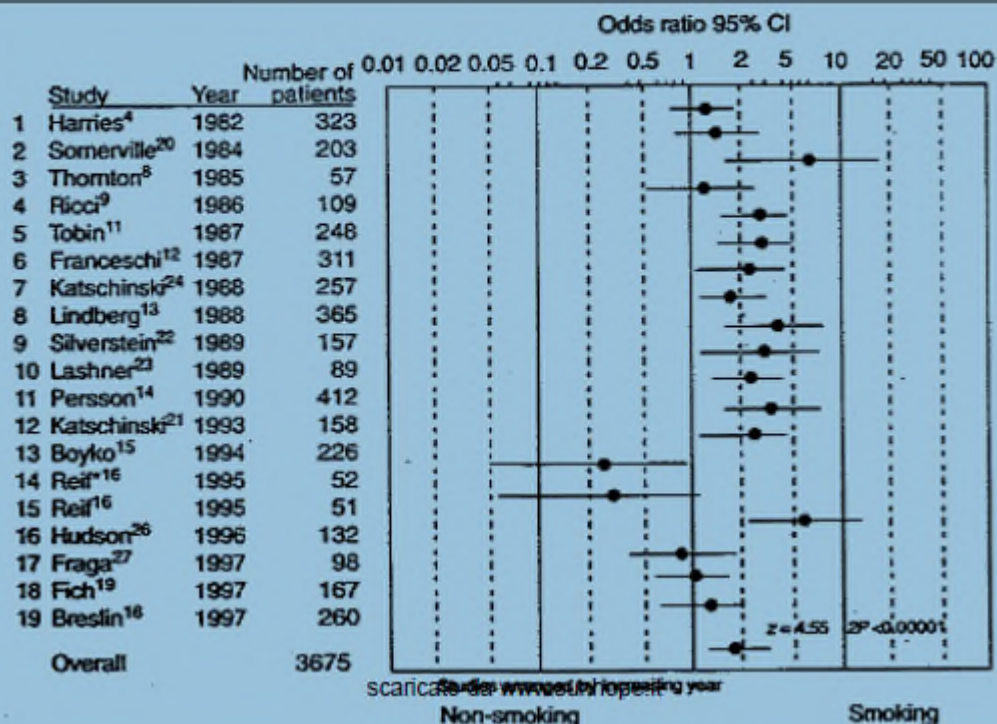
## ABITUDINE AL FUMO METANALISI NELLA RCU

RESEARCH AND CLINICAL FIBROSIS VOL. 20 NO. 1

(a)

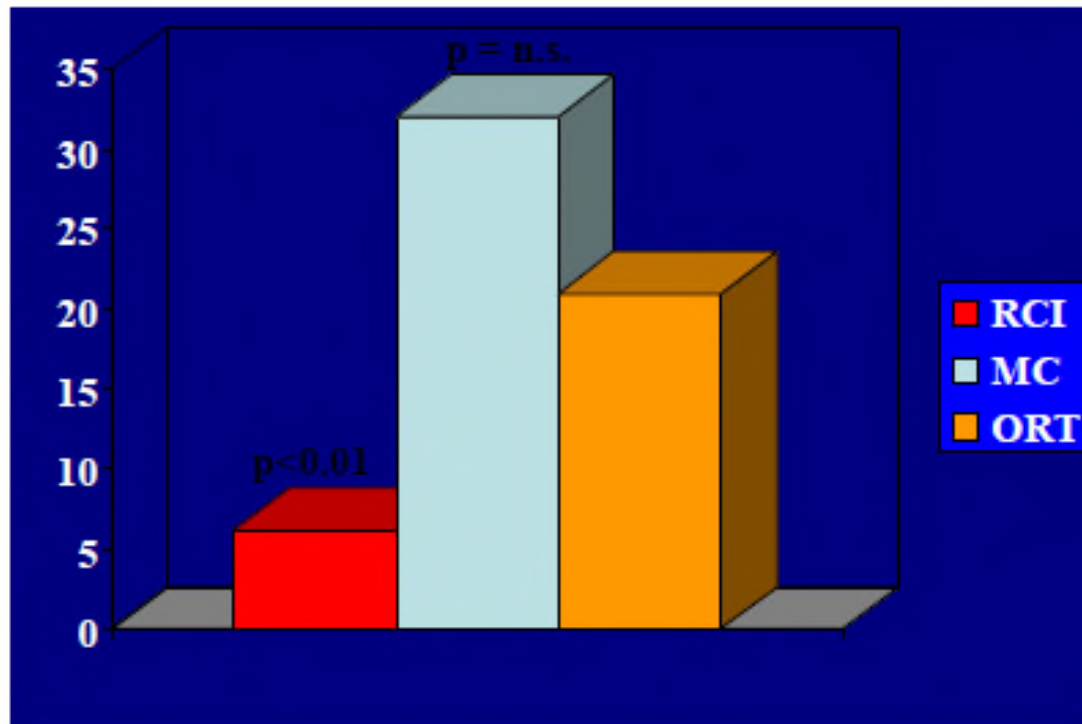


## ABITUDINE AL FUMO METANALISI NELLA MC



# Appendicectomia

**PREVALENZA DI APPENDICECTOMIA  
IN PAZIENTI CON IBD E CONTROLLI**  
*(appendicectomia pre-diagnosi; 128 pair-matched)*



# Fattori Alimentari

	RCU	MC
Coca cola	1,6	2,2
Fast Food	3,4	3,9
Chewingum		1,5



# Personalità

- **Immaturità affettiva**  
**dipendenza**
- **Inibizione reazioni**  
**emotive manifeste**  
**(aggressività)**
- **Ansia (apprensione)**
- **Vulnerabilità a stress**  
**psico-sociali**
- **Tendenza a meticolosità,**  
**perfezionismo, ordine**
- **Scarsa autostima e**  
**tendenza a ritenersi**  
**incapace ad affrontare**  
**nuove condizioni di vita**

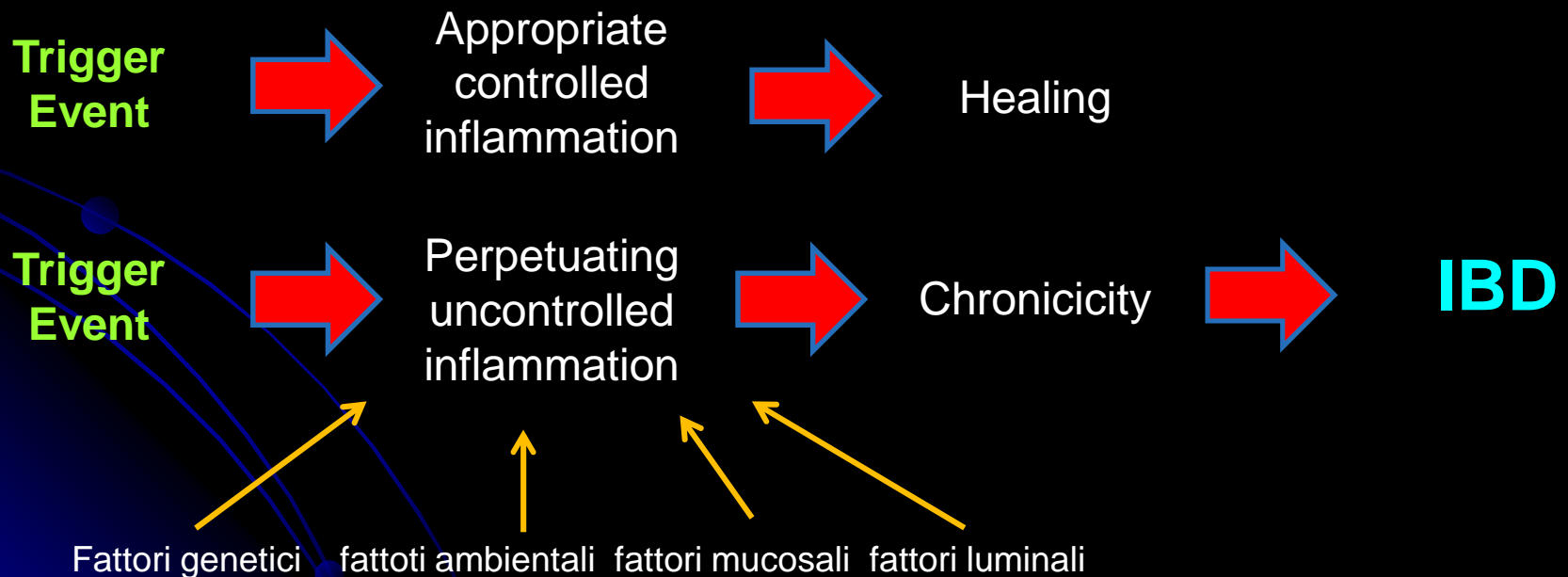




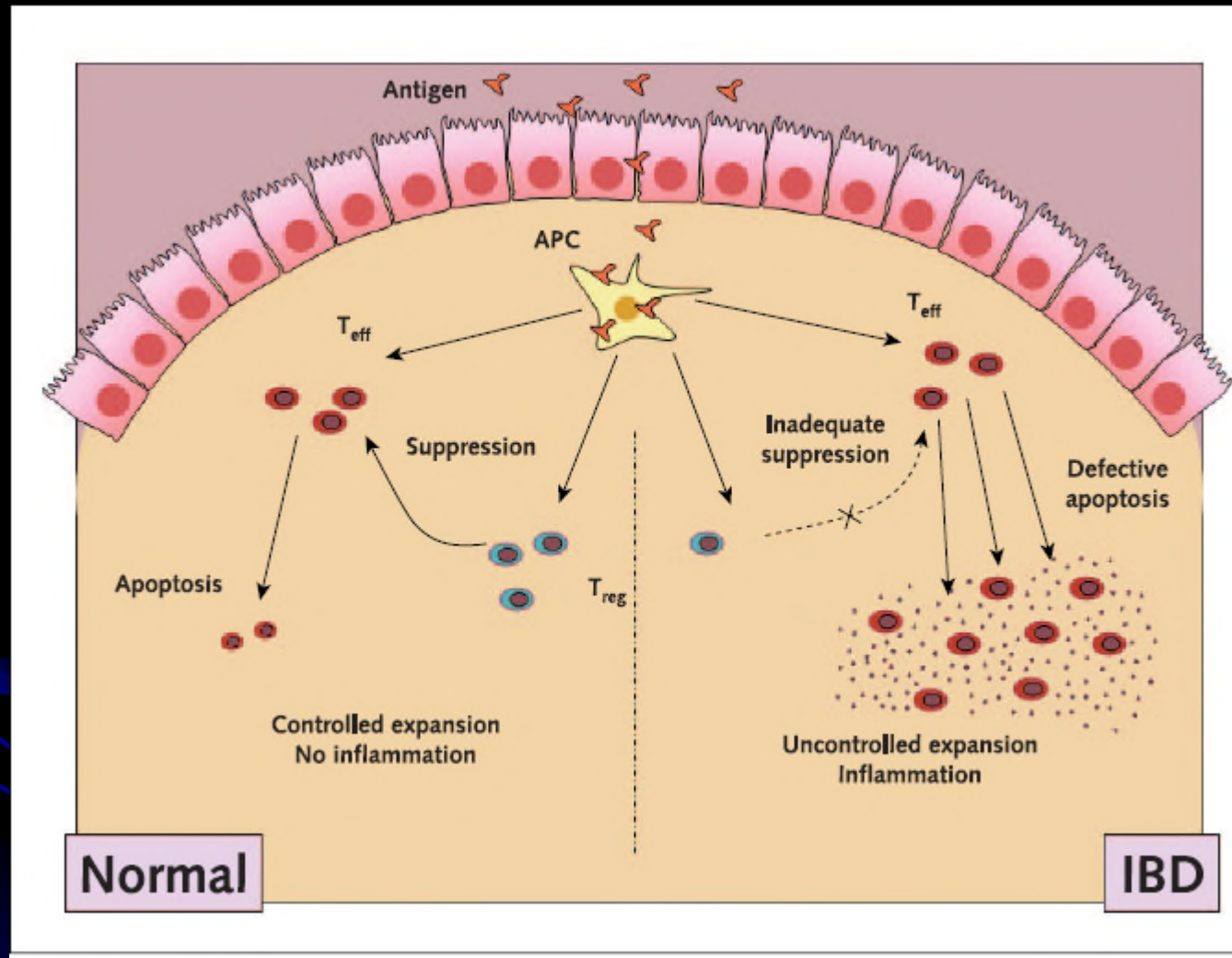
# Eziopatogenesi

In condizioni normali, la mucosa intestinale presenta un infiltrato infiammatorio “fisiologico”.

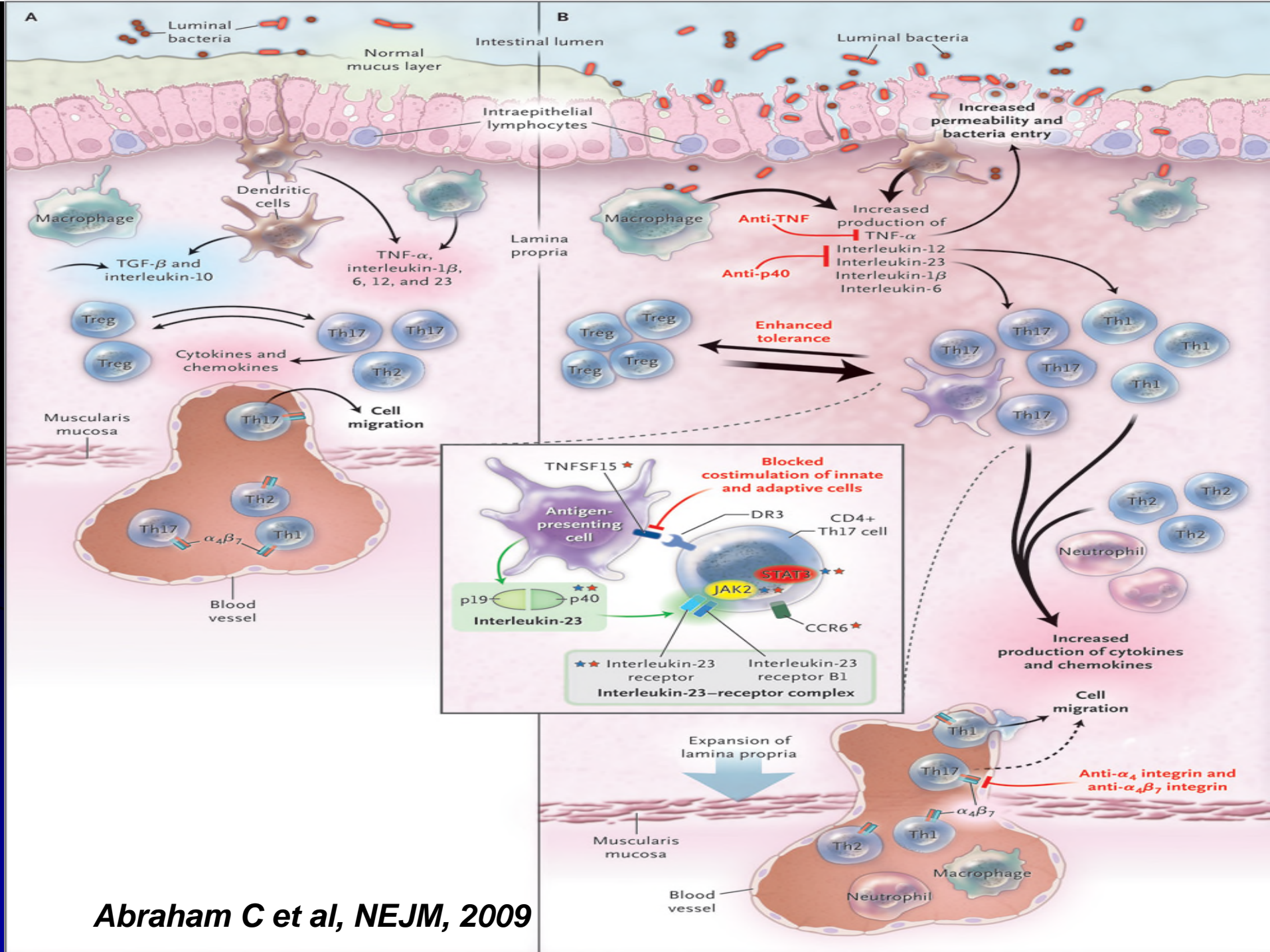
La manifestazione principale e comune alle due malattie è la reazione infiammatoria cronica della parete intestinale, con periodiche remissioni ed esacerbazioni



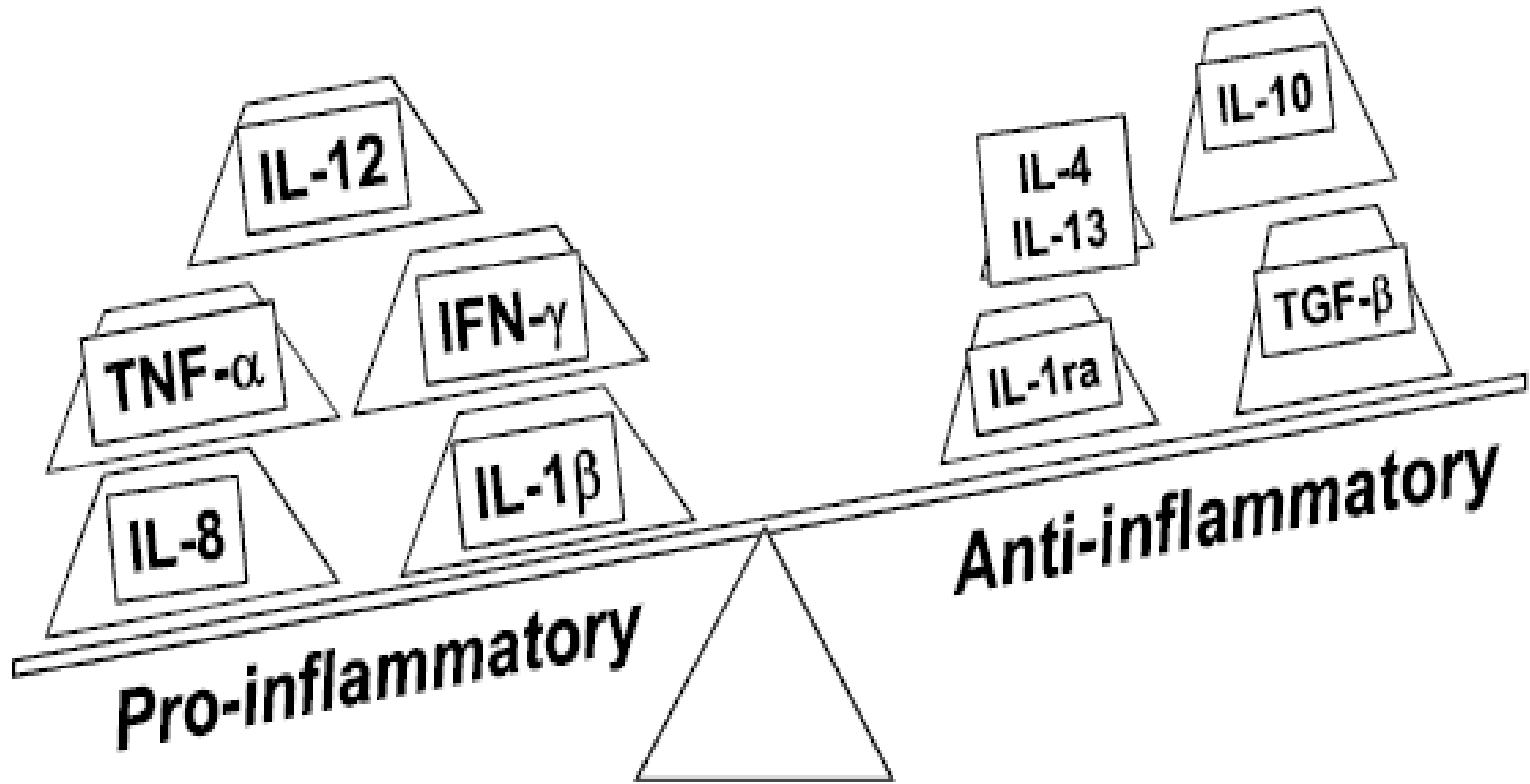
# Eziopatogenesi



*Bamias G et al. Ann Int Med 2005*



# Eziopatogenesi



# **Effetti delle citochine pro-infiammatorie**

- **Promuovono fibrinogenesi**
- **Promuovono produzione di collagene**
- **Promuovono formazione di metallo-proteinasi tissutali**
- **Promuovono la formazione di altri mediatori dell'infiammazione**
- **Attivano il sistema della coagulazione nei vasi sanguigni locali (aumentando la produzione del fattore di von Willebrand)**

# Eziopatogenesi

L'attivazione della risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata induce infiammazione che comporta:

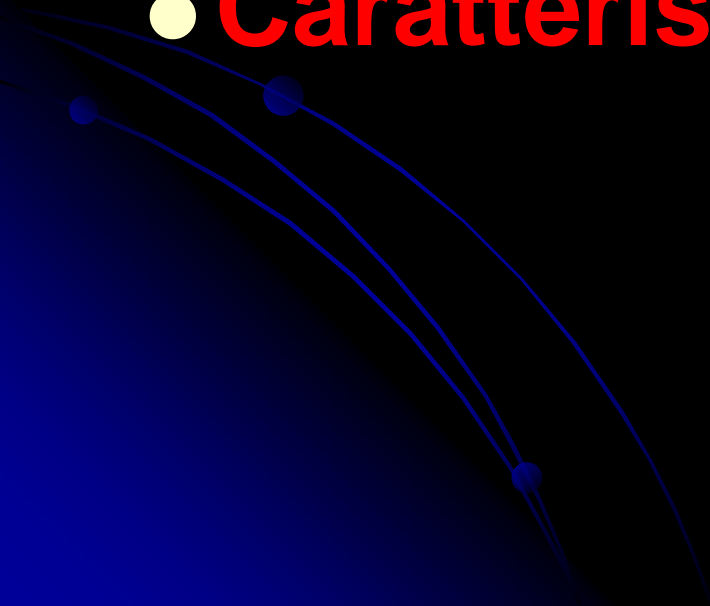
- a livello sistemico:

- un consumo di risorse,
- sintomi correlati all'eccesso di citochine

- a livello locale:

- un danno della parete con perdita della funzione di assorbimento
- la perdita di liquidi e proteine
- l'alterata relazione con la flora batterica
- reazioni istologiche più o meno specifiche delle diverse malattie
  - granuloma, ascesso, fistola (m di Crohn)
  - erosione, ulcera (RCU)
  - danno, cicatrice, stenosi (MC)
  - predisposizione tumorale (spec. RCU)

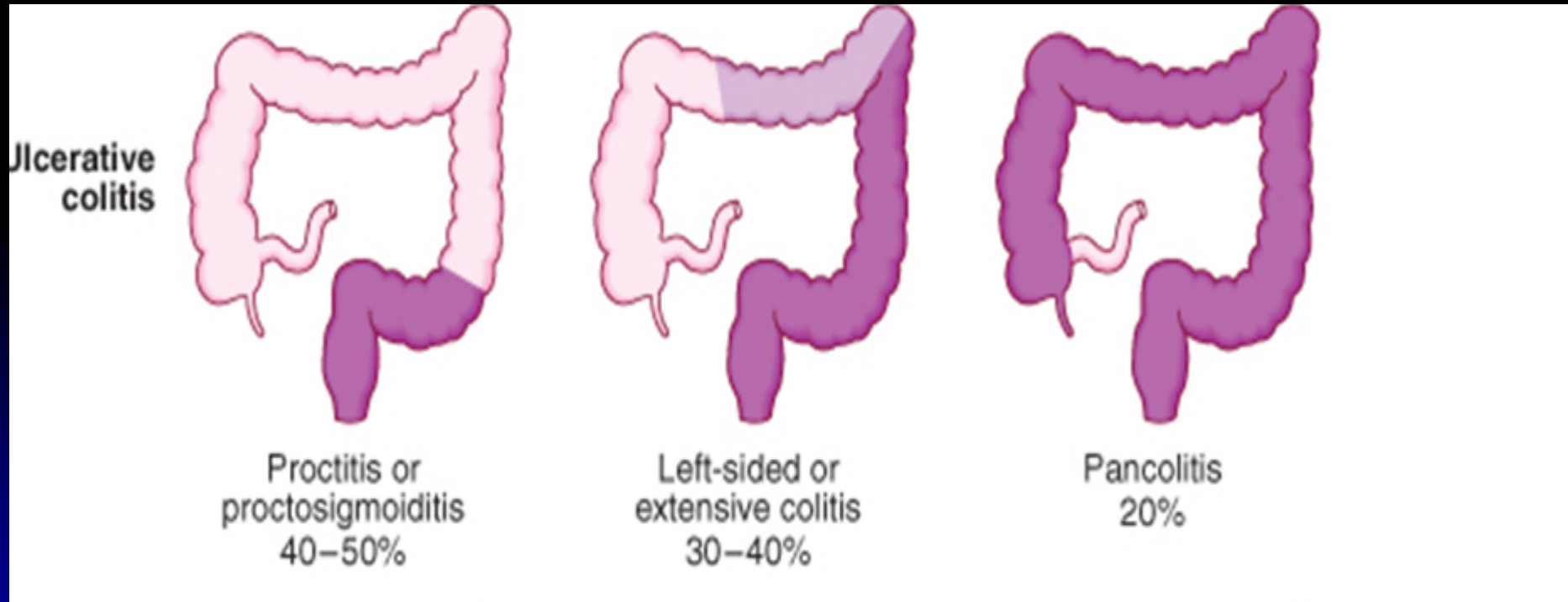
# Anatomia Patologica

- **Caratteristiche macroscopiche**
  - **Caratteristiche microscopiche**
- 



# Caratteristiche macroscopiche

## RCU: Localizzazione



**LESIONI CONTINUE**



# Caratteristiche macroscopiche

## RCU: Lesioni

**Grado lieve:** infiammazione lieve con mucosa iperemica con fini granulosità superficiali.

**Grado severo:** mucosa edematosa, facilmente sanguinante e ulcerata

Malattia di lunga durata possono essere presenti polipi infiammatori (pseudopolipi), risultato della rigenerazione epiteliale



Nel casi di colite fulminante la parete intestinale diventa molto sottile (colite tossica o megacolon tossico), la mucosa è intensamente ulcerata con rischio di perforazione

# PSEUDOPOLIPI INFIAMMATÓRIOS

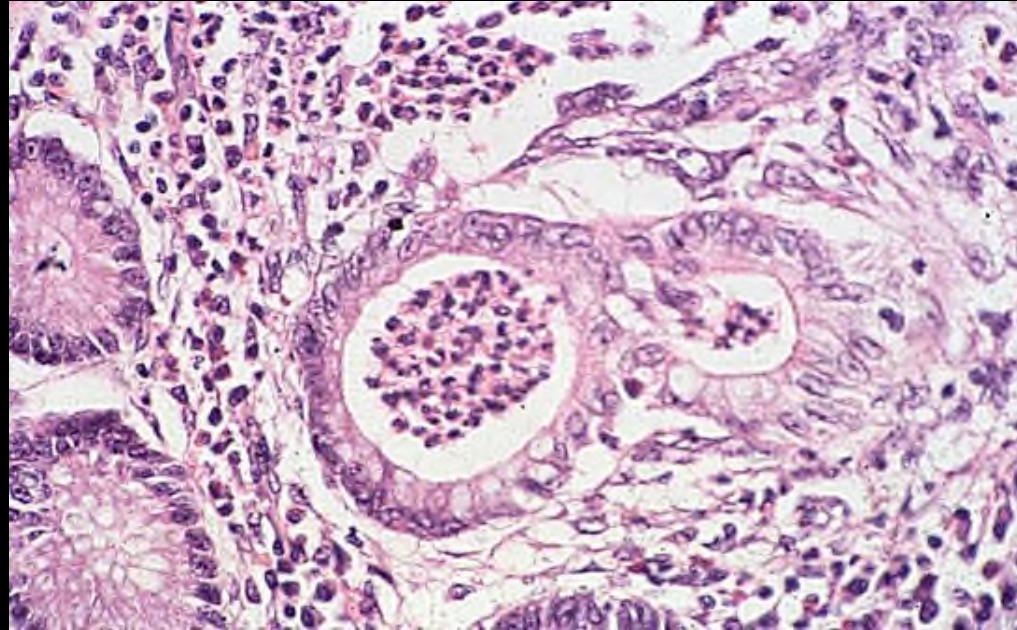




# Caratteristiche microscopiche

## RCU

- **Infiammazione limitata a strati superficiali (mucosa e sottomucosa)**
- **Istologia:** - distorsione delle cripte con invasione dei neutrofili (criptite e ascessi criptici)
- **Aggregati di plasmacellule e multipli aggregati linfoidi basali**
- **Displasia**
- **ipertrofia neuronale**
- **Iperplasia fibromuscolare della muscularis mucosae**



**Nella malattia di lunga durata la parete intestinale può andare incontro ad atrofia**

# Caratteristiche macroscopiche

## Morbo di Crohn: Localizzazione

Crohn's  
disease



Ileal or ileocolonic  
40%



Small intestinal  
30-40%



Crohn's colitis  
c. 20%



Perianal disease alone  
<10%

**LESIONI SEGMENTARIE**

# A confronto.....

Ulcerative colitis



Proctitis or proctosigmoiditis  
40-50%



Left-sided or extensive colitis  
30-40%



Pancolitis  
20%

Crohn's disease



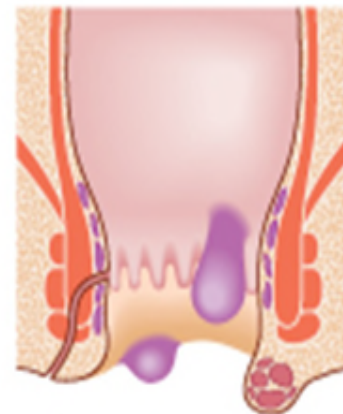
Ileal or ileocolonic  
40%



Small intestinal  
30-40%



Crohn's colitis  
c. 20%

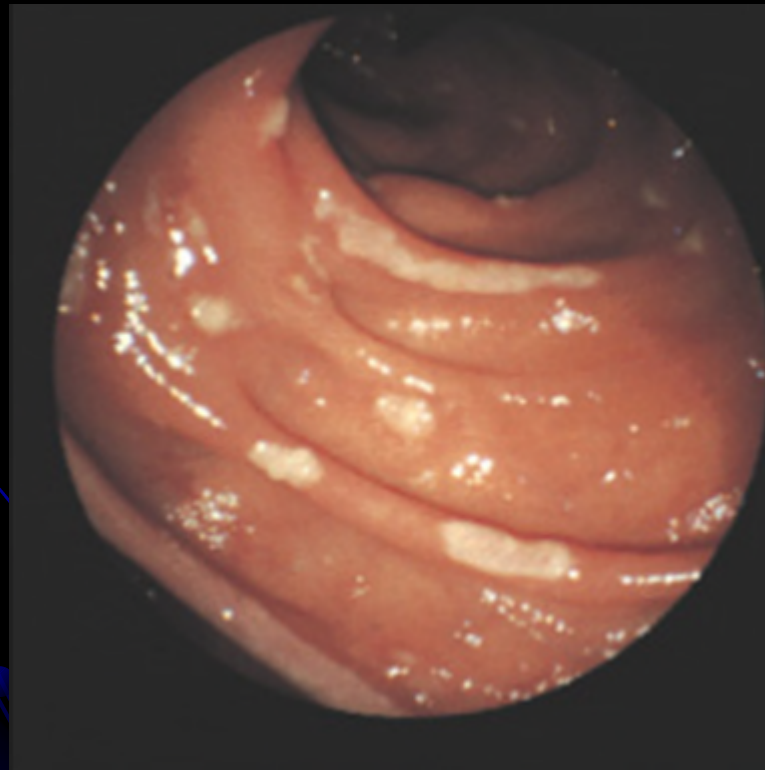


Perianal disease alone  
<10%

# Caratteristiche macroscopiche

## Morbo di Crohn: Lesioni

**Stadio Lieve:** piccole ulcere superficiali o aftoidi

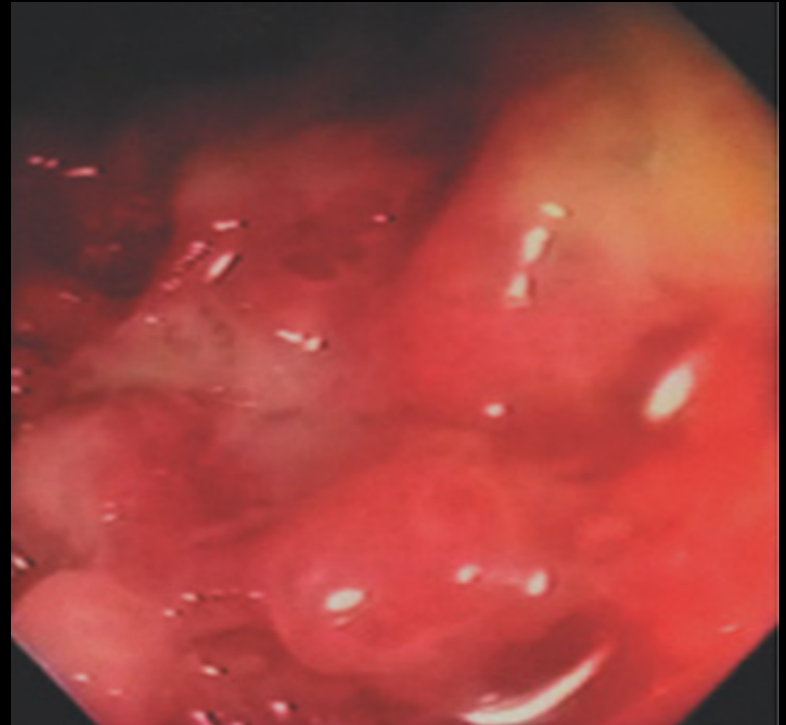




# Caratteristiche macroscopiche

## Morbo di Crohn: Lesioni

**Stadio grave:** ulcere stellate che confluiscono longitudinalmente e trasversalmente in modo da demarcare isole di mucosa normale = 'skip lesions' o Aspetto 'acciottolato'



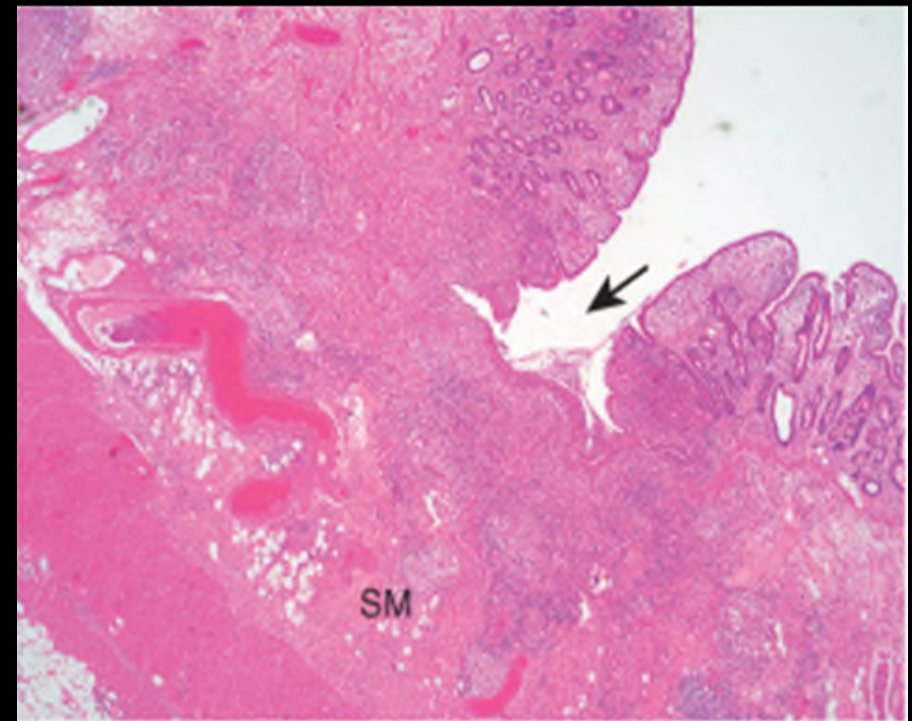
# Caratteristiche macroscopiche

## Morbo di Crohn

L'infiammazione interessa la parete intestinale in tutto il suo spessore (transmurale) con formazione di fistolizzazioni che possono portare alla formazione di tragitti fistolosi o raccolte ascessuali

La parete intestinale si ispessisce e diventa fibro-stenotica, portando a occlusioni croniche ricorrenti o vere stenosi intestinali.

Anche il mesentere si ispessisce (*creeping fat*) e l'infiammazione mesenterica e sierosa promuove la formazione di aderenze e di fistole





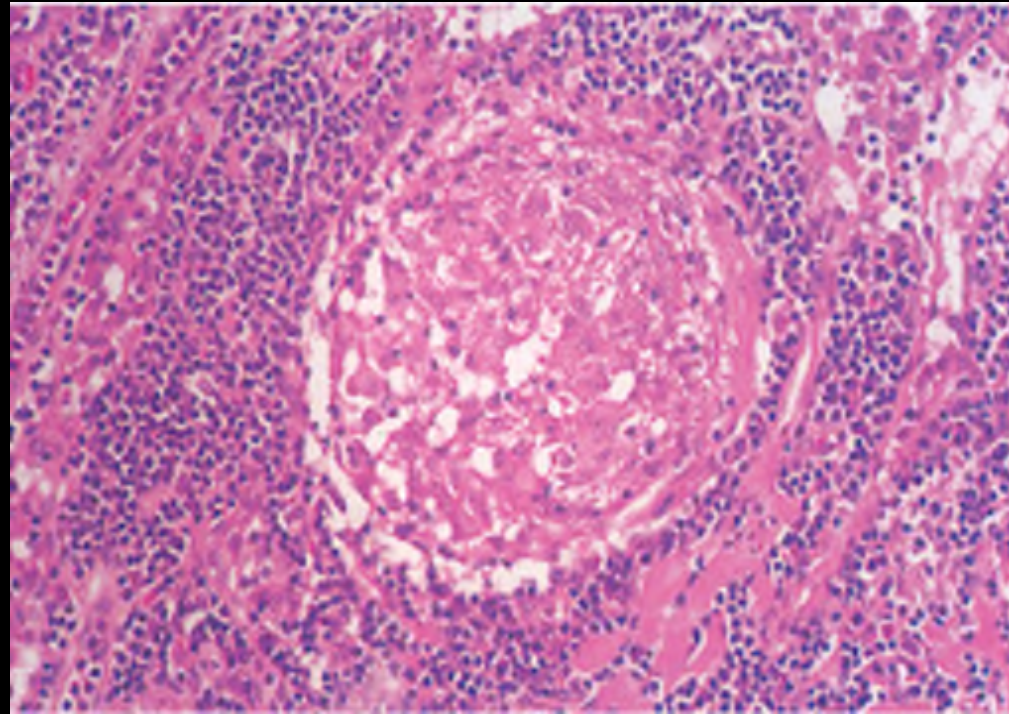
# Caratteristiche microscopiche

## Morbo di Crohn

Infiltrato follicolare  
→ ascessi criptici con  
aggregati sparsi di  
macrofagi → 'GRANULOMI'  
non caseosi in tutti gli  
strati della parete.

Granulomi possono essere  
riscontrati anche nei  
linfonodi, nel mesentere,  
nel pancreas e nel fegato

Aggregati linfoidei sottomucosi o  
sottosierosi al di fuori delle aree  
ulcerate



L'inflammation può  
interessare anche il plesso  
nervoso mioenterico

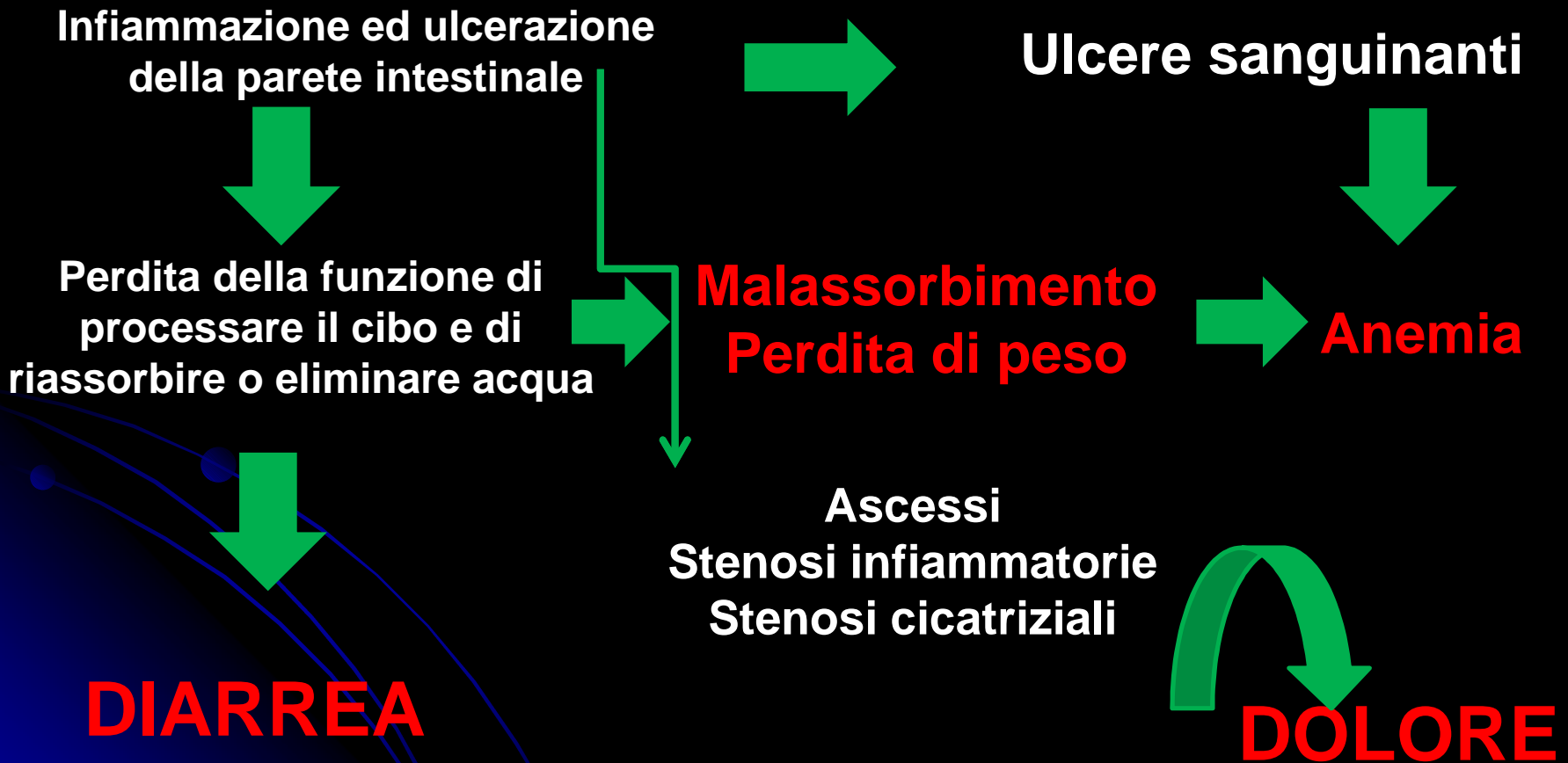
Crohn's	Features	Ulcerative colitis
Normal	Goblet cells	Depleted
Scanty	Crypt abscesses	Common
Preserved	Glandular architecture	Distorted atrophic
Patchy, heavy in places	Lymphocytic infiltrate	Uniformly heavy
Present	Granulomas	Absent
Normal	Muscularis mucosae	Thickened
Disproportionately heavy	Submucosal inflammation	Little

**Figure 11.2** Histological features in the rectal biopsy that helps to distinguish between ulcerative colitis and Crohn's disease (from Misiewicz et al 1994, with kind permission from Blackwell Scientific Publications, Oxford).

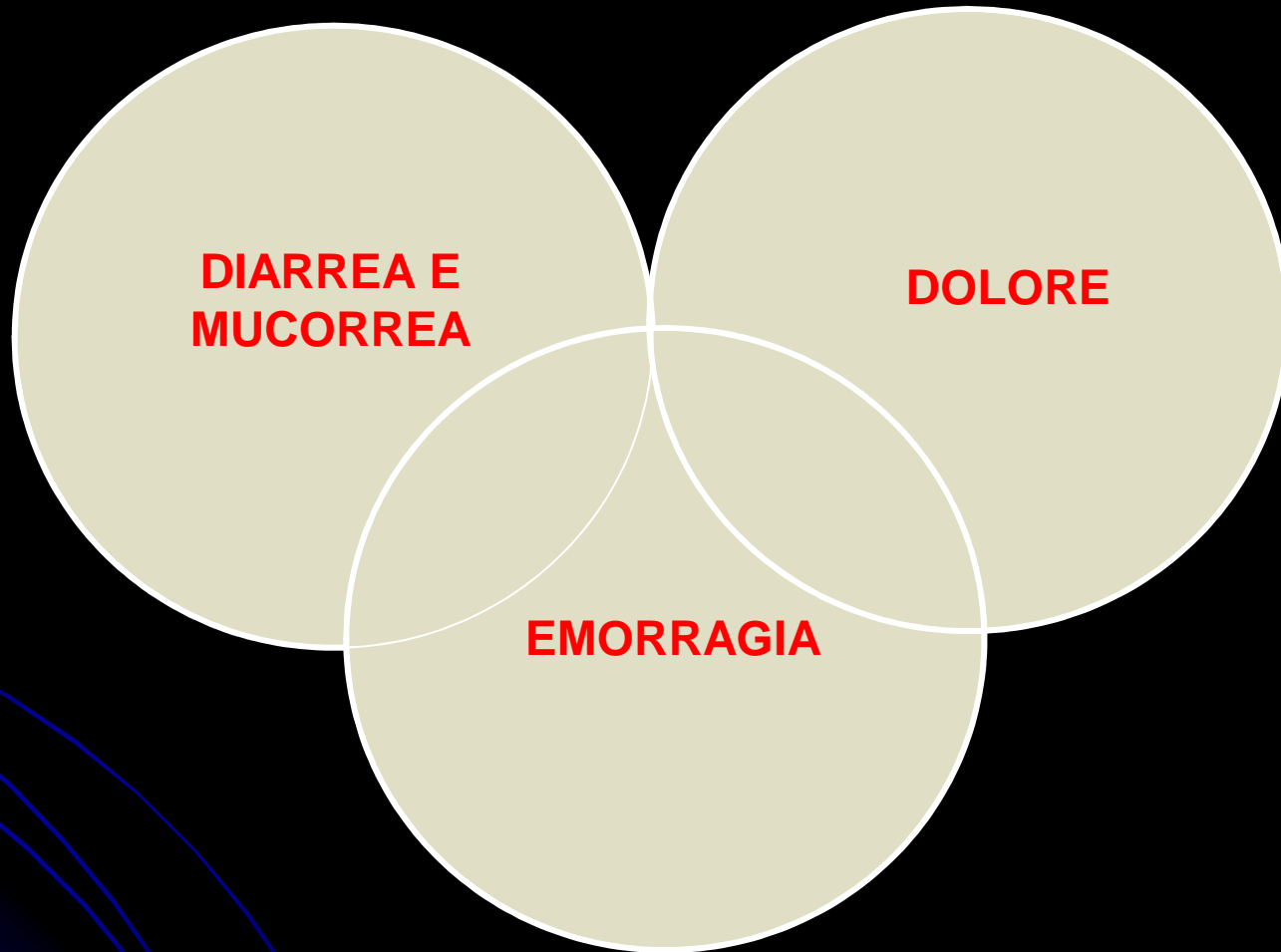
# Manifestazioni Cliniche

Symptoms related to inflammation of the GI tract:	General symptoms that may also be associated with IBD:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diarrhea</li><li>• Abdominal pain</li><li>• Rectal bleeding</li><li>• Urgent need to move bowels</li><li>• Sensation of incomplete evacuation</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fever</li><li>• Loss of appetite</li><li>• Weight loss</li><li>• Fatigue</li><li>• Night sweats</li><li>• Loss of normal menstrual cycle</li></ul>

# Meccanismi responsabili della sintomatologia



# Presentazione clinica





# RCU: Clinica

- Gravità correlata ad estensione
- Sintomi presenti da settimane o mesi (rara la forma acuta)
- Sintomi:

**Diarrea:** emissione di feci di consistenza ridotta, aumento della frequenza delle scariche e della quantità delle feci (>200 g). Specie notturna o postprandiale.

**Proctorragia:** emissione di sangue rosso vivo dal retto (sia frammisto alle feci che sangue che vernicia le feci)

**Tenesmo:** spasmo doloroso a livello anale, con sensazione di bisogno impellente di defecare o evacuazione incompleta.

**Presenza di muco nelle feci**

**Dolore addominale**

**Transito accelerato**

**Anoressia**

**Nausea**

**Vomito**

**Febbre**

**Calo Ponderale:** solo in forme molto gravi conseguente a alterato apporto nutrizionale e deficit alimentare

# RCU: Classificazione

	LIEVE	MODERATA	GRAVE
N° Evacuazioni	< 4/die	4-6/die	> 6/die
Ematochezia	Lieve	Moderata	Grave
Febbre	Assente	< 37,5°C	> 37,5°C
Tachicardia	Assente	< 90 bpm	> 90 bpm
Anemia	Lieve	> 75%	< 75%
VES	< 30 mm		> 30 mm
Aspetto Endoscopico	Eritema, ridotta trama vascolare, fine granulosità	Marcato eritema, granulosità dense, disegno vascolare assente, facile sanguinamento al tocco, ulcere assenti	Sanguinamento spontaneo, ulcerazioni

# RCU: Diagnosi

- **Anamnesi ed esame obiettivo**

- **Esami Laboratoristici:**

Incremento Indici di flogosi: PCR, VES, leucocitosi,

Aumento delle piastrine

Anemia microcitica

Esami coprocolturali e parassitologico feci con ricerca tossina Clostridium difficile

Positività p-ANCA (60-70% paziente RCU)

- **Esame endoscopico con prelievo bioptico rettale e colico (esame istologico)**

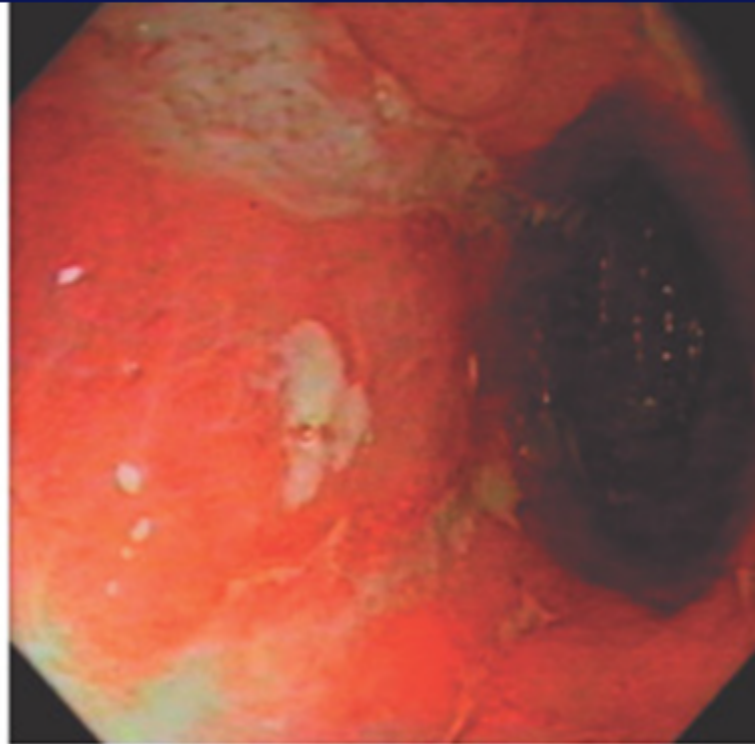
- **Esame radiologico contrastografico: aspetto a 'bottoni di camicia' delle ulcere che nelle fasi più gravi interessano la mucosa in profondità. Perdita della normale austratura. Colon accorciato e di calibro ridotto**



# Aspetto endoscopico nella CU

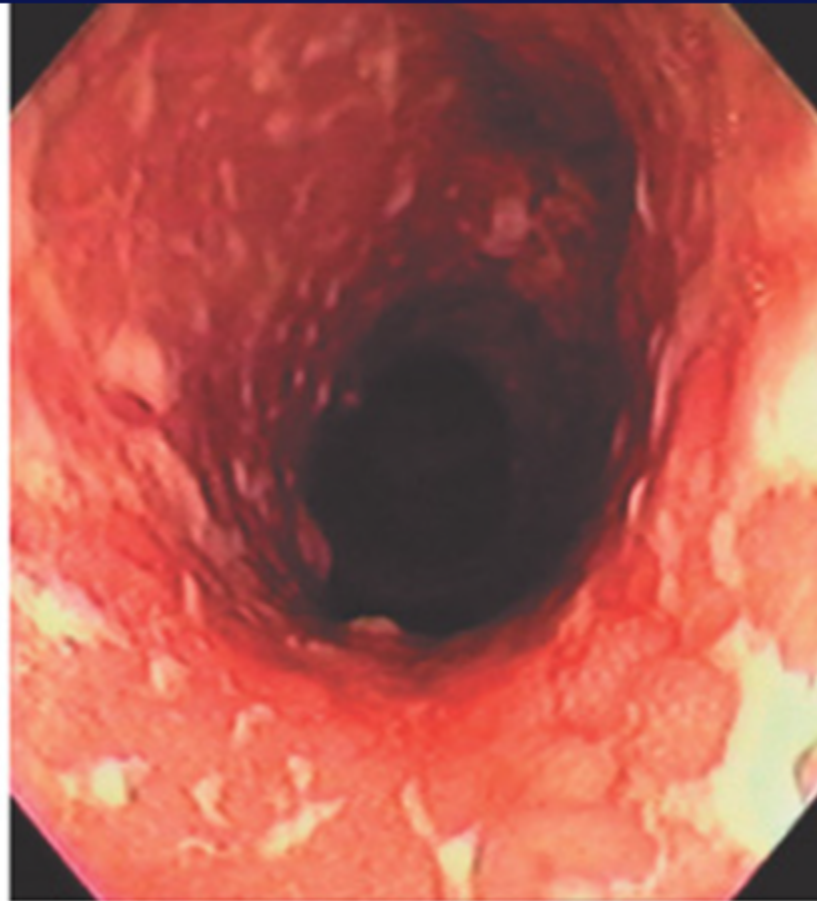
- Lesioni continue
- Eritema
- Edema
- Scomparsa del reticolo vascolare
- Facilità al sanguinamento dopo contatto della mucosa con lo strumento
- Erosioni
- Presenza di muco-pus nel lume
- Ulcere profonde
- Pseudopolipi

# Aspetto endoscopico: ulcere lineari

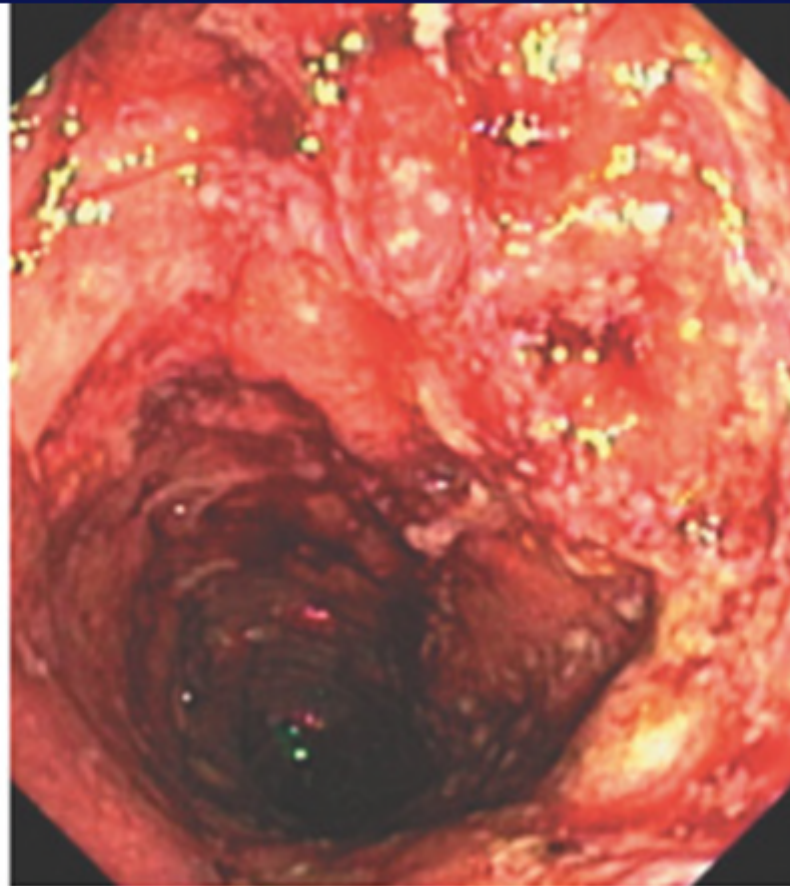


© 2005 Elsevier Ltd. Forbes et al: Atlas of Clinical Gastroenterology 3e

# Aspetto endoscopico

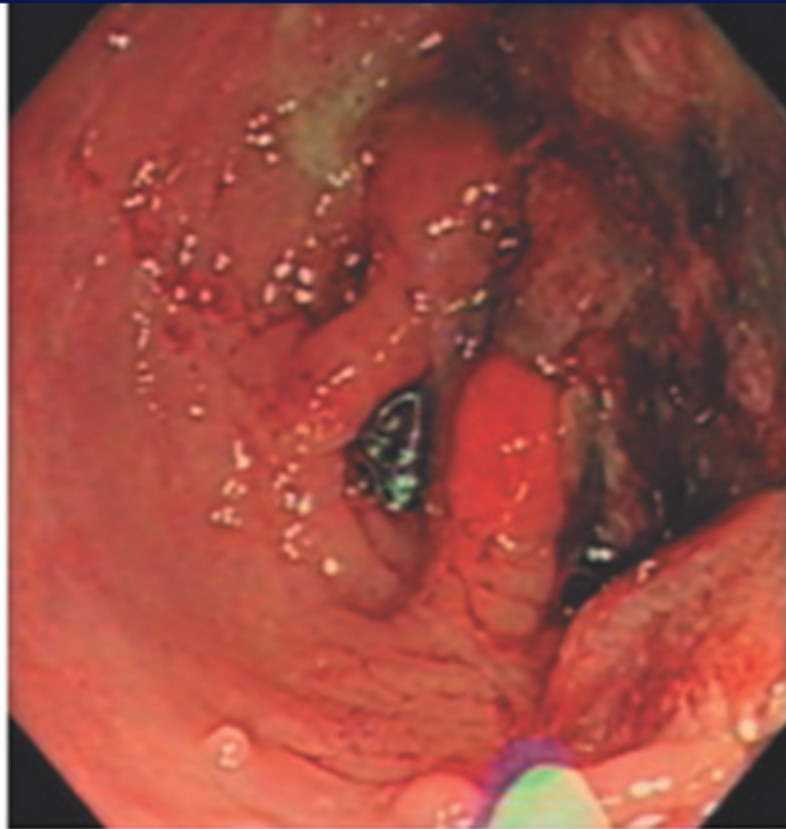


# Aspetto endoscopico grave





# Aspetto endoscopico: pseudopolipi



© 2005 Elsevier Ltd. Forbes et al: Atlas of Clinical Gastroenterology 3e

# Manifestazioni extraintestinali

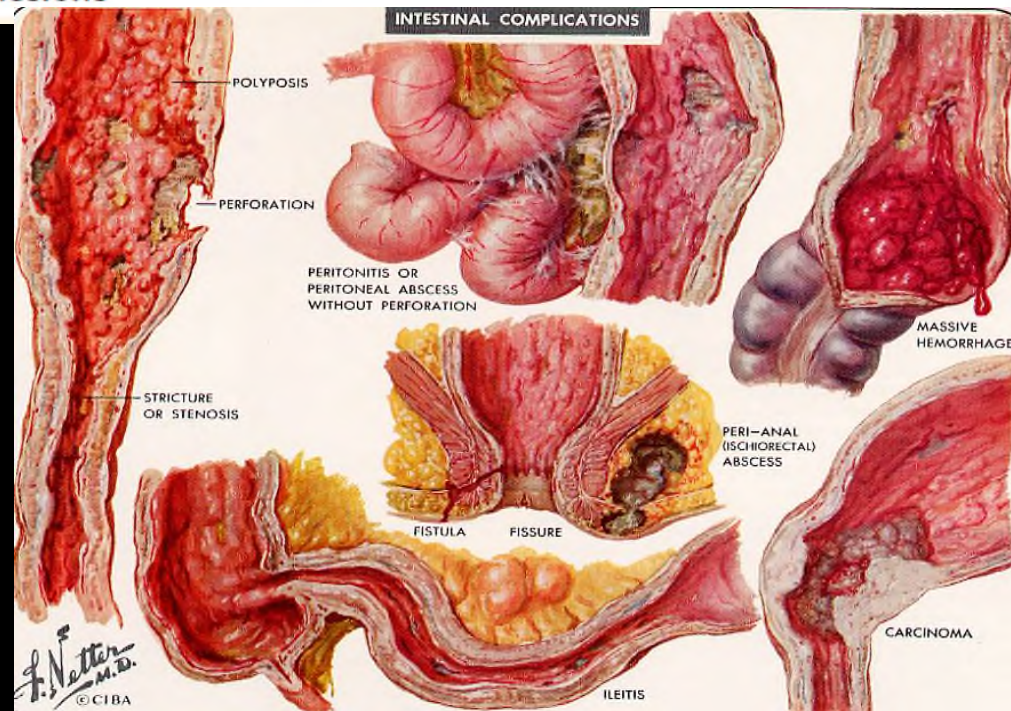
## RCU

- Oculare: Uveiti, irite
- Dermatologico: Eritema nodoso, pioderma
- Muscoloscheletrico: artriti e spondiliti
- Colangite sclerosante
- Amiloidosi
- Litasi renale e colecistica
- Tromboembolie
- Stress



# RCU: Complicanze Intestinali

Complication	Comments
<b>Intestinal involvement</b>	
Bleeding	Common; becomes severe in approximately 10% of patients; frequent cause of iron-deficiency anemia
Toxic or fulminant colitis	Usually develops in extensive colitis with severe inflammation; may cause paralytic ileus with abdominal distention; perforation is possible
Toxic megacolon	Severe colonic distention (6 cm or more) accompanied by fever, pain, tenderness, and intense leukocytosis; perforation may occur, with high risk of death; can be caused by endoscopy in patients with severe or fulminant colitis
Stricture	Uncommon; when present, investigation to rule out cancer must be aggressive
Dysplasia or colorectal cancer	A concern in any patient with disease of more than 8 years' duration, particularly in those with extensive colitis and pancolitis; may be multifocal and arise in flat lesions





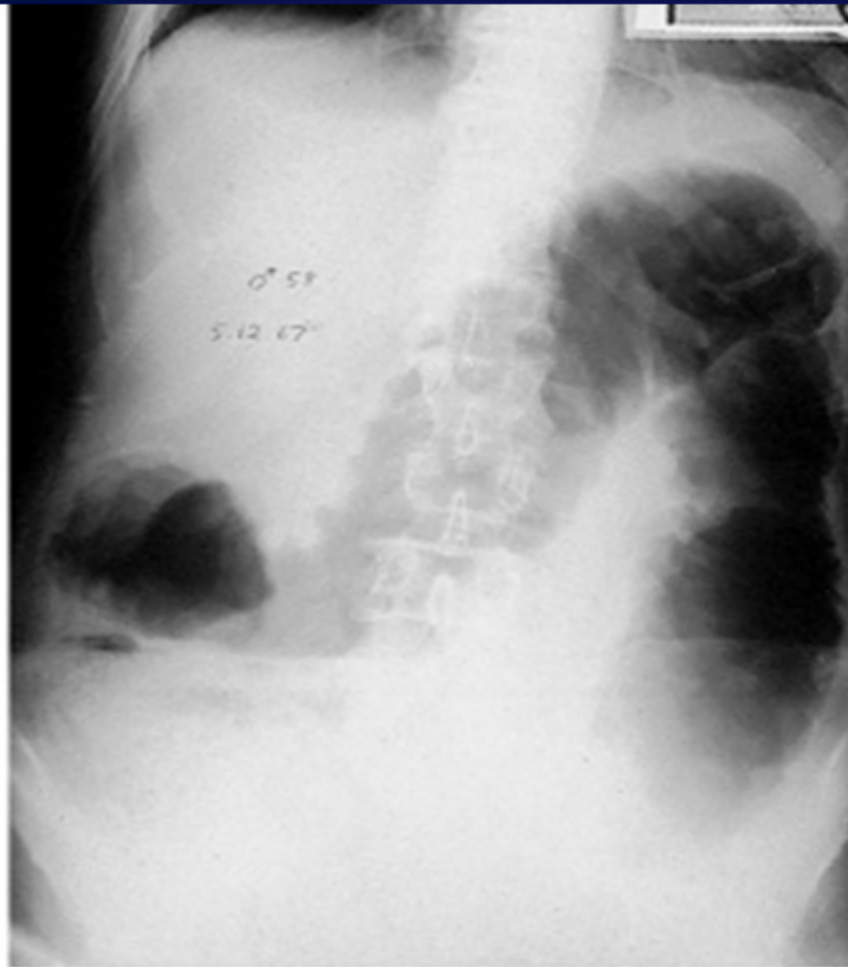
# MEGACOLON TOSSICO



• **1% dei casi. Sindrome drammatica causata dalla dilatazione acuta di tutto il colon o di parte di esso. Caratterizzata da: febbre elevata, stato confusionale, tachicardia, disidratazione, dolori crampiformi, addome disteso globoso, all'ascoltazione scomparsa di rumori peristaltici, segni di perforazione colica, batteriemia da G-, necrosi tubulare acuta (da shock, sepsi, disidratazione). Mortalità complessiva 12-30%.**



# Aspetto rx: megacolon tossico



edematous  
wall of colon

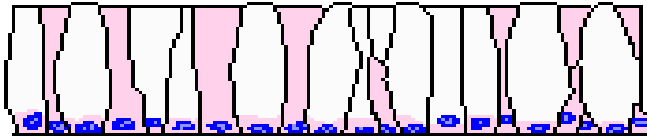
dilated colon

mucosal islands

# Displasia

## Dysplasia in Ulcerative Colitis

### No Dysplasia

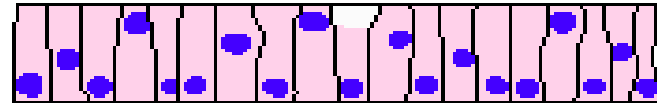


### Low-Grade Dysplasia

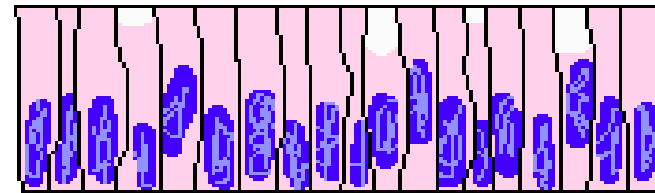


Less mucin; mild nuclear atypia

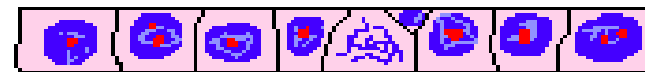
### High-Grade Dysplasia



Nuclei in upper halves of cells



Cigar nuclei



Obviously malignant nuclei

Più frequente nel caso di RCU di lunga durata e con insorgenza giovanile. Le lesioni displastiche non sono polipi adenomatosi ma displasie piane divise in basso grado e alto grado.

- E' necessaria una sorveglianza endoscopica stretta

# Carcinoma

- E' una diagnosi endoscopica difficile perché insorge su un colon spesso pseudopolipoide
- Insorge da displasia piatta o leggermente rilevata o da lesione a massa (DALM)
- Clinicamente il sanguinamento rettale è un sintomo confondente
- E' biologicamente più aggressivo dell'adenocarcinoma sporadico

# CU e adenocarcinoma del colon

- Incidenza statisticamente più elevata rispetto alla popolazione generale
- Rischio proporzionale all'estensione, alla attività e alla durata (> 8-10 anni)
- Preceduto da lesioni precancerose (displasia)
- Spesso multifocale, più aggressivo
- Rischio maggiore nei pazienti con familiarità o con colangite sclerosante
- Utile prevenzione con mesalazina
- Utile programma di sorveglianza endoscopica

# Fattori di rischio per il CRC nella colite ulcerosa

**Durata della malattia** ↑

**Estensione** ↑

**Età all'esordio** ↑

**Attività della malattia** ↑

**Colangite sclerosante primitiva** ↑

**Sorveglianza** ↓

**Terapia farmacologica** ↓



# Differenze tra Ca sporadico e ca associato a RCU

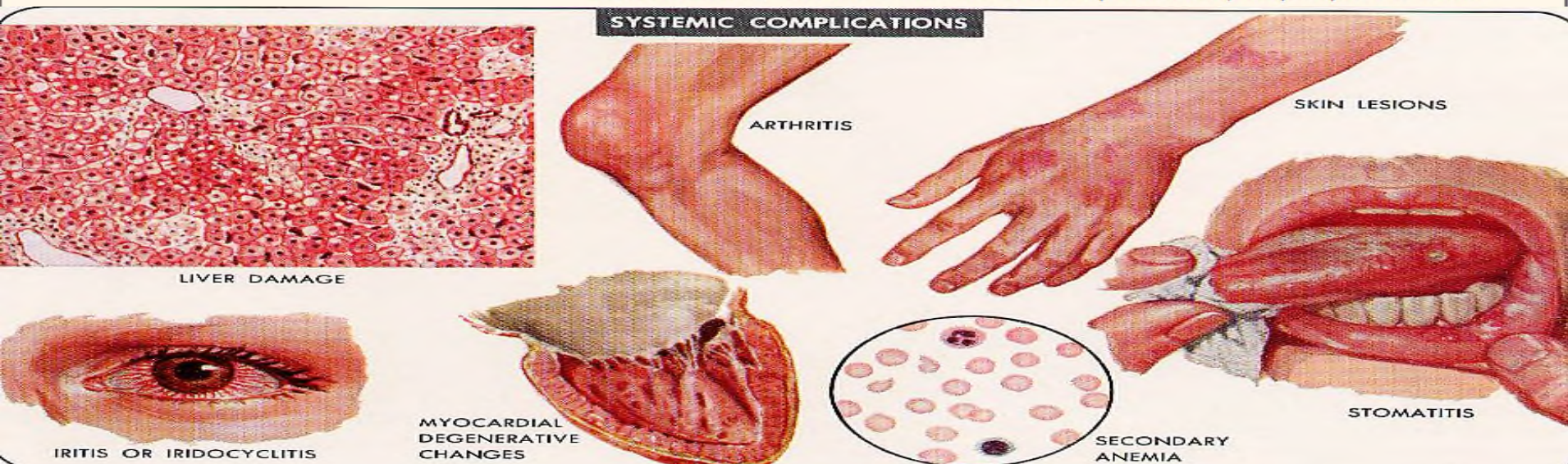
- Origina da polipo adenomatoso
- Tumori sincroni multipli si osservano nel 3-5% dei casi età media 60 anni
- Predilige il colon di sinistra
- Origina da displasia insorta su mucosa piatta o da una massa o lesione associata a displasia
- Tumori sincroni multipli si osservano nel 12% dei casi
- Età media 30 anni
- Distribuito uniformemente lungo il colon
- Più frequentemente mucinoso e anaplastico
- Mutazioni p53 più precoci
- Mutazioni APC più tardive



# RCU: Complicanze Extraintestinali

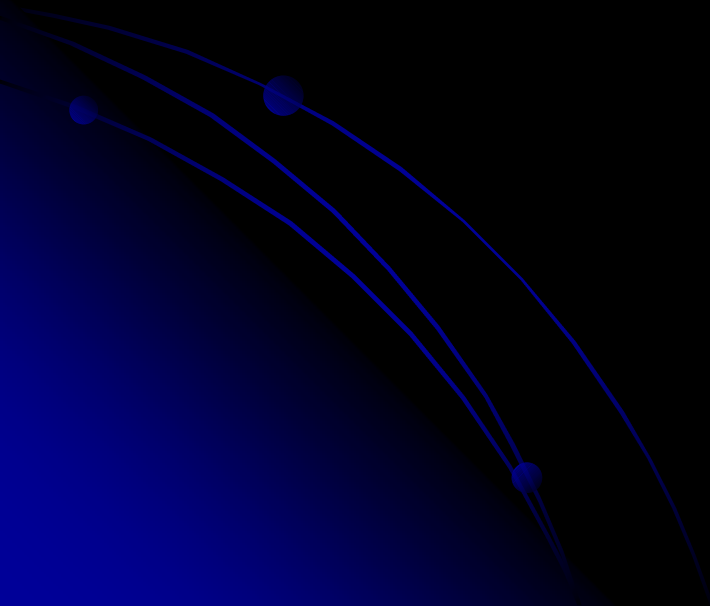
## Extraintestinal involvement

Musculoskeletal system complications	Peripheral arthritis: most commonly migratory, nondestructive arthritis of large joints, which usually parallels disease activity; axial arthritis: ankylosing spondylitis and sacroiliitis (often HLA-B27-positive), which is usually independent of disease activity; osteoporosis, osteopenia, osteonecrosis, fractures
Skin complications	Erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, oral ulcers
Hepatobiliary system complications	Primary sclerosing cholangitis (risk of cholangiocarcinoma), fatty infiltration, autoimmune liver disease
Ocular conditions	Most common in the anterior chamber: episcleritis, scleritis, uveitis, iritis, conjunctivitis
Hematopoietic system complications	Anemia of chronic diseases, iron-deficiency anemia, anemia of mixed origin
Coagulation system complications	Clotting abnormalities, abnormal fibrinolysis, thrombocytosis, endothelial abnormalities; thromboembolic events, particularly in peripheral veins



# **Morbo di Crohn**

## **CLINICA**



**Intensità del processo  
flogistico**

**Localizzazione**

**Complicanze specifiche  
intestinali ed extraintestinali**

**Presentazione clinica  
della M. di Crohn**

**Dolore addominale  
Diarrea**

**Sangue occulto  
nelle feci  
Sanguinamento  
macroscopico  
(raro)**

**Calo ponderale  
Febbre  
Anoressia, nausea,  
vomito  
Anemia**



# Frequenza (%) dei principali sintomi di presentazione clinica nel Crohn

	<u>Ileite</u>	<u>Ileocolite</u>	<u>Colite</u>
<b>Diarrea cronica intermittente</b>	37	50	59
<b>Irregolarità dell'alvo</b>	40	35	30
<b>Dolore addominale ricorrente</b>	72	75	80
<b>Dimagrimento</b>	40	51	30
<b>Sanguinamento macroscopico</b>	3	22	47
<b>Lesioni anali e perianali</b>	22	37	39
<b>Manifestazioni extraintestinali</b>	5	12	17

# M. di Crohn: presentazioni cliniche abituali

**ILEITE con frequente  
interessamento del CIECO**

**COLITE  
(raramente PROCTITE)**

**MALATTIA PERIANALE**

# SEDI DI ASSORBIMENTO DELLE SOSTANZE ALIMENTARI

## Intestino tenue

- *Proximale: lipidi, carboidrati, peptidi, aminoacidi, ferro, ac. folico, calcio, acqua, elettroliti*
- *Medio: carboidrati, peptidi ed aminoacidi, calcio, acqua, elettroliti*
- *Distale: sali biliari, vit.B12, acqua, elettroliti*

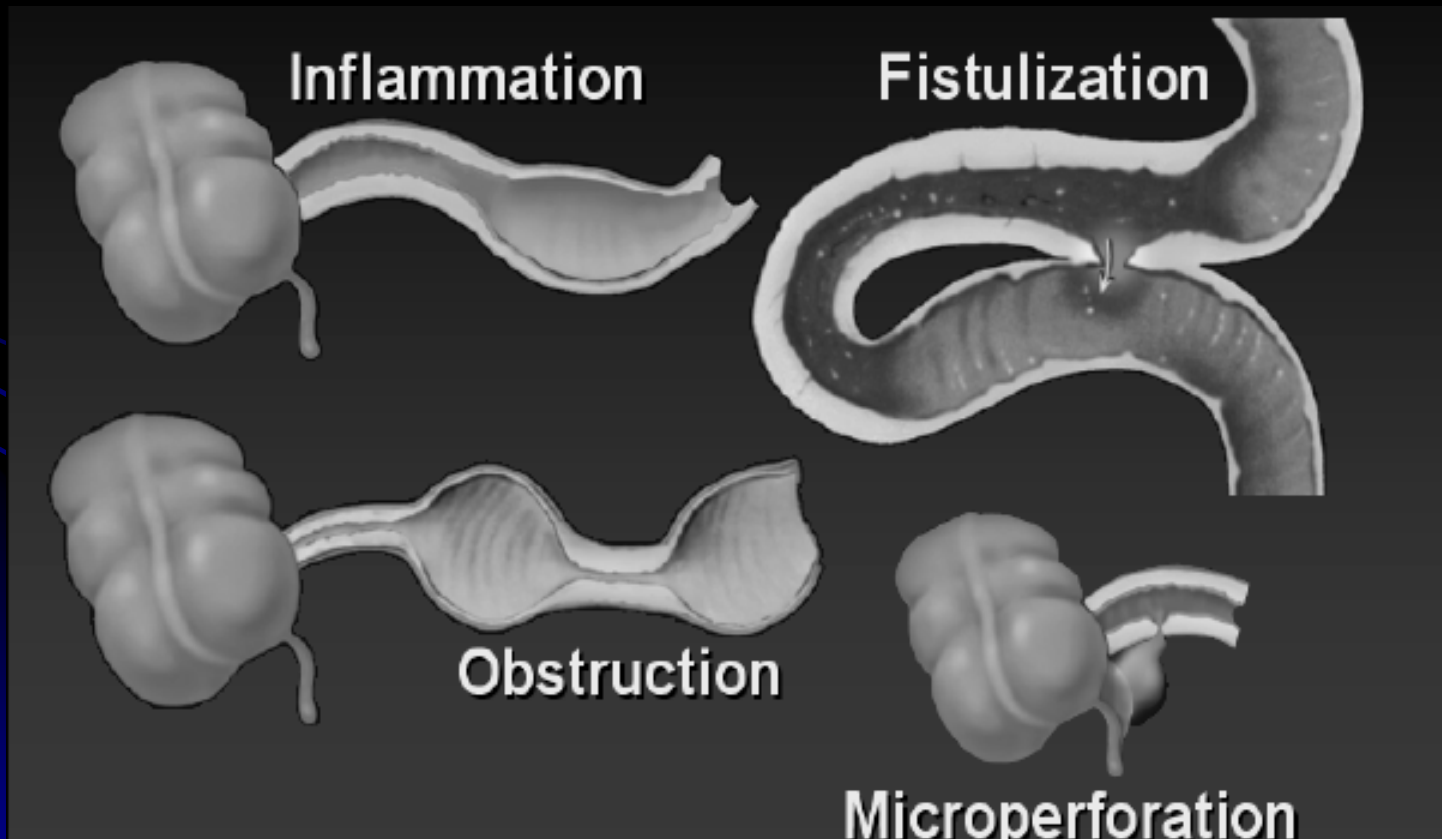
## Colon

*acqua ed elettroliti*



# Morbo Crohn: Ileocolite

Dolore ricorrente in fossa iliaca dx, solitamente prevacuativo, alleviato dall'evacuazione. Febbricola. Calo ponderale. Complicanze: pseudostruzione, stenosi.



# Morbo Crohn: Digiunoileite

Perdita di superficie digestiva e di assorbimento → malassorbimento e steatorrea.



**Deficit nutrizionali:**

Ipoalbuminemia

Ipocalcemia → fratture

Ipomagnesiemia

Deficit fattori coagulazione → Coagulopatie

Iperossaluria → nefrolitiasi

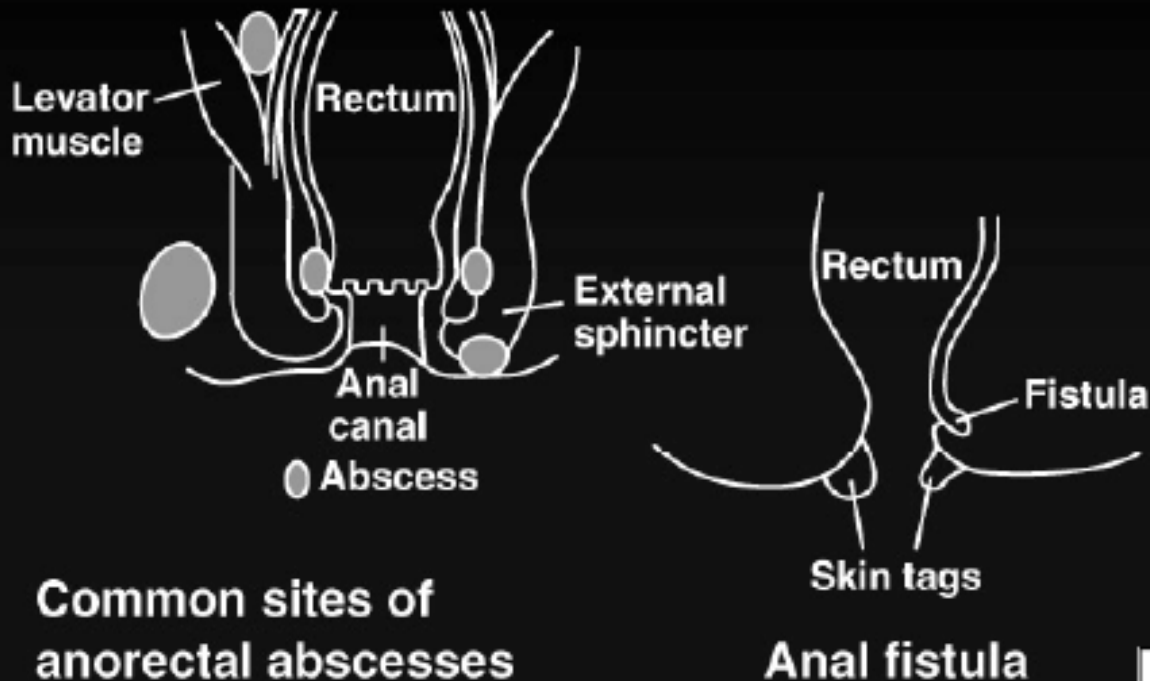
Deficit vit D → fratture

Deficit vit PP (niacina) → pellagra

Deficit vit B12 → anemia megaloblastica, sintomi neurologici

# Morbo Crohn: Colite e malattia perianale

Febbricola, malessere, diarrea, dolore addominale crampiforme ed ematochezia. In questo caso si possono verificare stenosi, fistole, ascessi.



# Morbo Crohn: Presentazioni Rare

**ESOFAGITE: < 2%**

**GASTRODUODENITE**

**APPENDICITE**

**Nausea, vomito,  
epigastralgia,  
ostruzione gastrica  
nelle fasi avanzate**

# Carcinoma

**Fattori di rischio per lo sviluppo di ca:**

- **Storia clinica**
- **Localizzazione**
- **Lunga durata**

**Per malattia estesa e di lunga durata:  
rischio uguale a RCU e  $>$  di 6 volte rispetto  
all'individuo sano**

**Sorveglianza endoscopica: annuale o  
biennale**



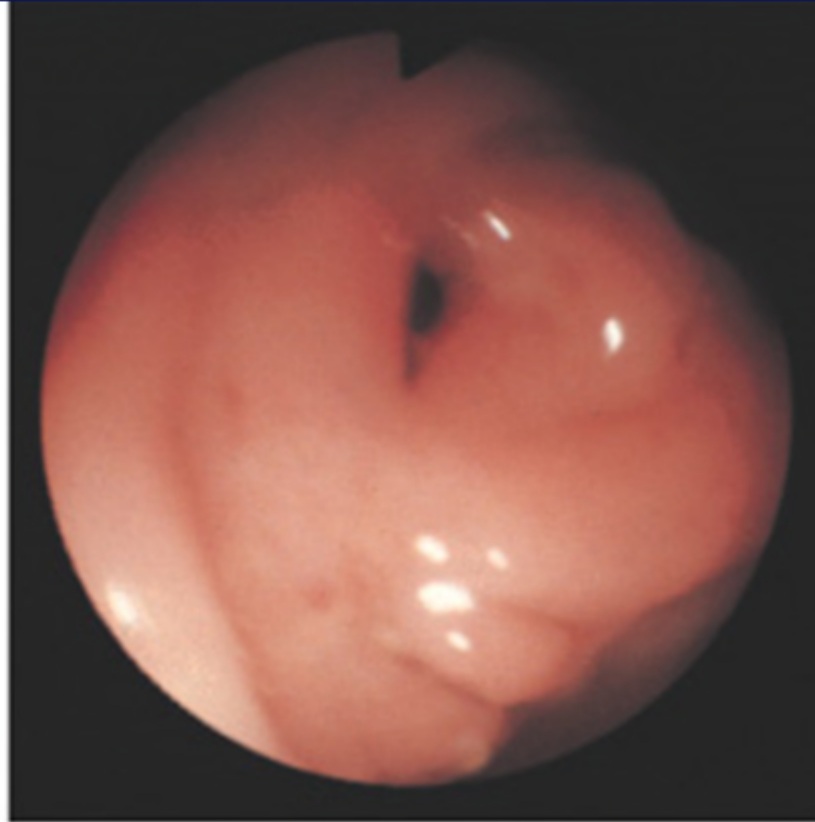
# Morbo di Crohn: Diagnosi

- **Anamnesi ed esame obiettivo**
- **Esami Laboratoristici:**
  - Incremento Indici di flogosi: PCR, VES, leucocitosi, Ipoalbuminemia
  - Anemia microcitica/macrocitica
  - Positività ASCA (60-70% pazienti con Crohn)
- **Esame endoscopico con prelievo bioptico rettale e colico (esame istologico)**
- **Esame radiologico: di utilità per identificare le stenosi**

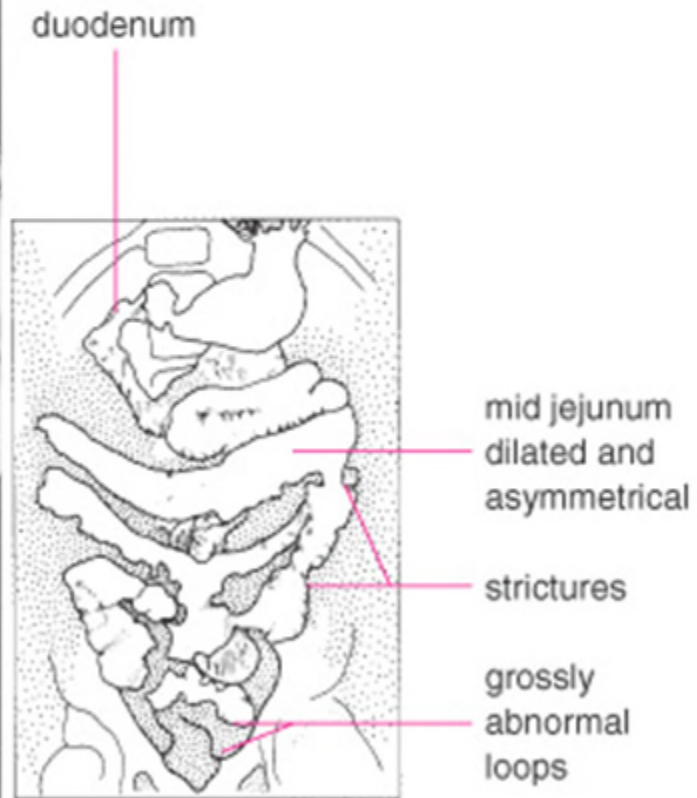
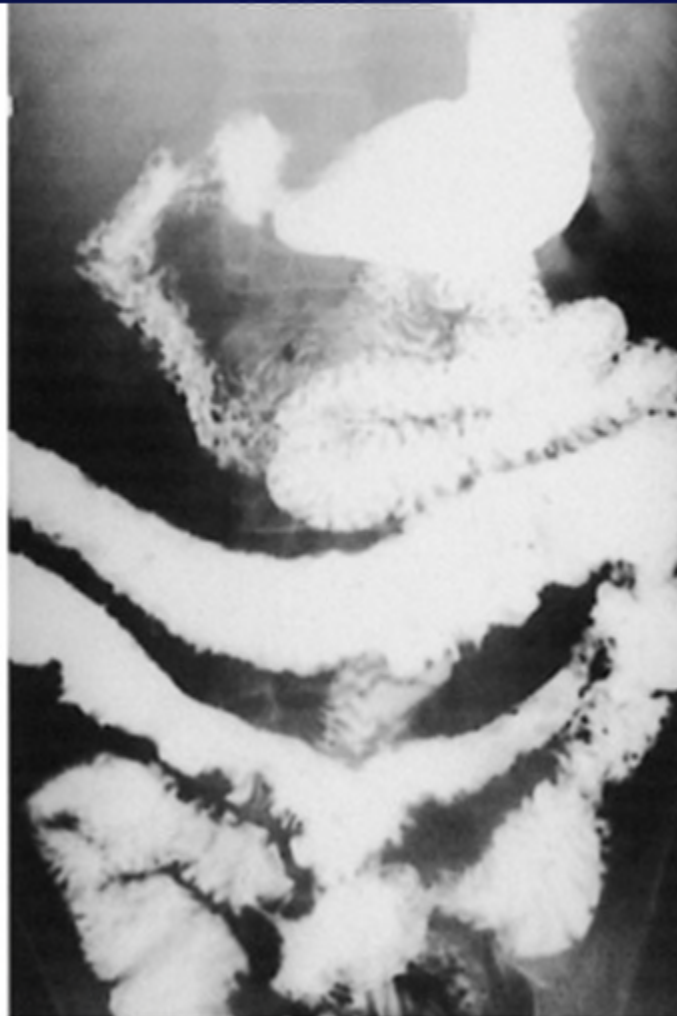
# Ileite terminale di Crohn



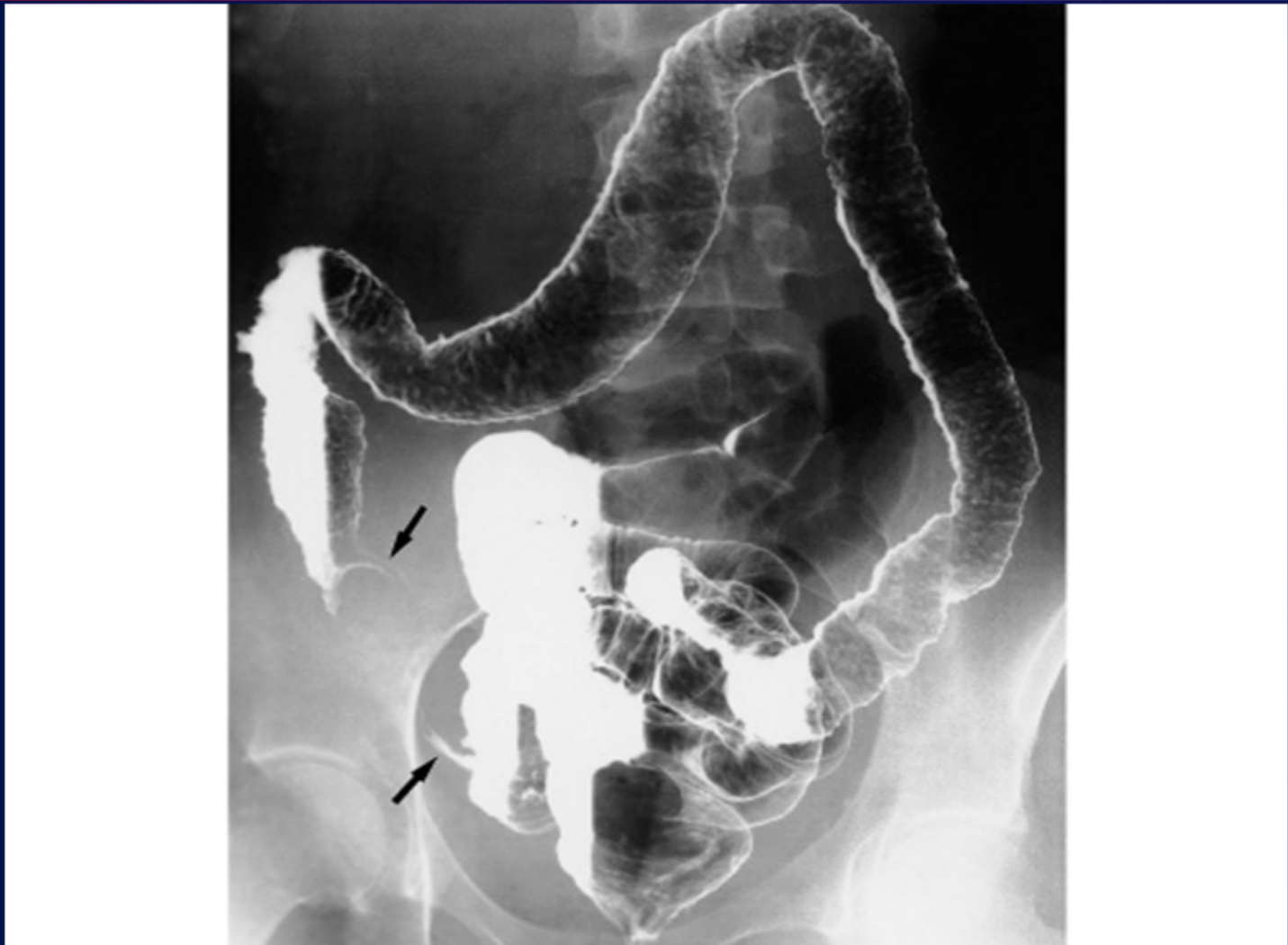
# Aspetto endoscopico: stenosi fibrosa



# Rx clisma del tenue

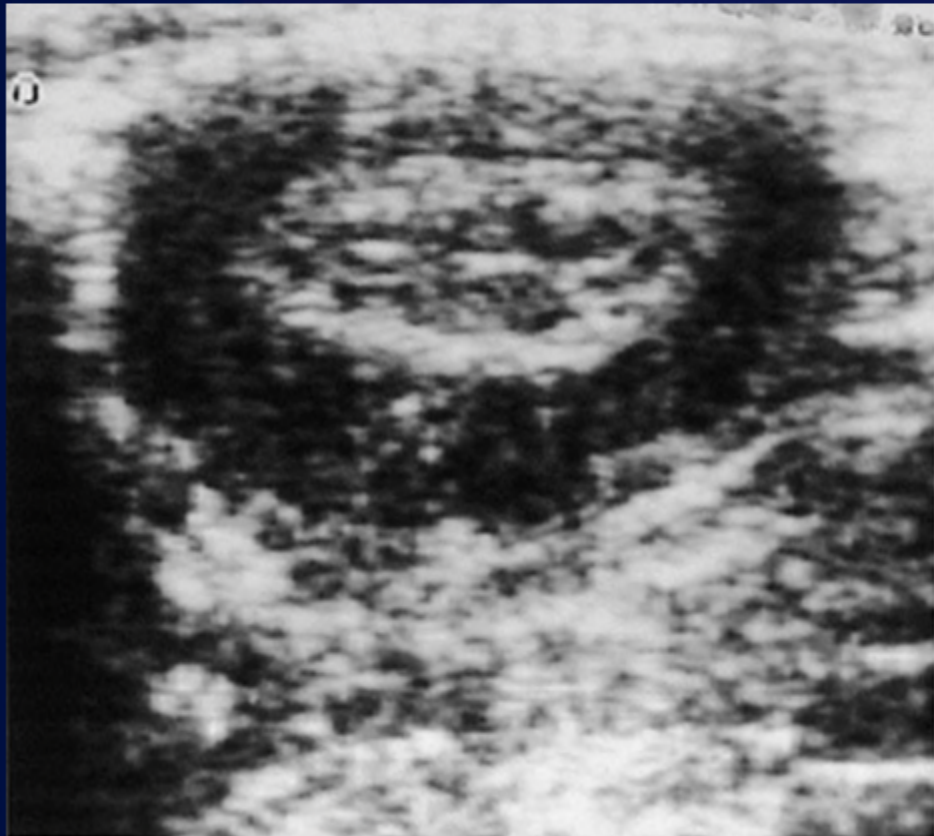


# Aspetto radiologico: stenosi ileo terminale





# Aspetto ecografico



# Manifestazioni extraintestinali della malattia di Crohn

## M. muscoloscheletriche

- Artrite asimmetrica e/o migrante
- Spondilite anchilosante
- Sacroileite

## M. oculari

- Sclerite ed episclerite
- Uveite

## M. epatobiliari

- Litiasi della colecisti
- Pericolangite

## M. cute e mucose

- Pioderma gangrenoso
- Eritema nodoso
- Ulcere aftoidi della bocca

## M. renali

- Litiasi (urati e ossalati)

# Stomatite aftosa



# Differenze cliniche, radiologiche, endoscopiche delle IBD

	Ulcerative Colitis	Crohn's Disease
<b>Clinical</b>		
Gross blood in stool	Yes	Occasionally
Mucus	Yes	Occasionally
Systemic symptoms	Occasionally	Frequently
Pain	Occasionally	Frequently
Abdominal mass	Rarely	Yes
Significant perineal disease	No	Frequently
Fistulas	No	Yes
Small intestinal obstruction	No	Frequently
Colonic obstruction	Rarely	Frequently
Response to antibiotics	No	Yes
Recurrence after surgery	No	Yes
ANCA-positive	Frequently	Rarely
ASCA-positive	Rarely	Frequently
<b>Endoscopic</b>		
Rectal sparing	Rarely	Frequently
Continuous disease	Yes	Occasionally
"Cobblestoning"	No	Yes
Granuloma on biopsy	No	Occasionally
<b>Radiographic</b>		
Small bowel significantly abnormal	No	Yes
Abnormal terminal ileum	No	Yes
Segmental colitis	No	Yes
Asymmetric colitis	No	Yes
Stricture	Occasionally	Frequently

**Abbreviations:** ANCA, antineutrophil cytoplasm antibody; ASCA, anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody.



# Complicanze Intestinali Acute

## RCU

- Emorragie intestinali massive
- Stenosi
- Megacolon tossico
- Perforazione intestinale

## Morbo di Crohn

- Stenosi e occlusioni
- Fistole (perianali, entero-cutanee, entero-viscerali)
- Malassorbimento

# Complicanze Intestinali Croniche

## RCU

- **Displasia (DALM)**
- **Carcinoma colorettaie**

## MC

- **Stenosi croniche**
- **Fistole croniche**
- **Linfomi intestinali**
- **Carcinoma colorettaie**



# Complicanze Extra-Intestinali

Oltre 1/3 dei pazienti con IBD ne presenta almeno 1. Rischio più elevato per MC.

- **Complicanze Cutanee**
- **Complicanze Reumatologiche**
- **Complicanze Oculari**
- **Complicanze ematiche e biliari**
- **Complicanze nefrologiche e urinarie**
- **Complicanze trombo-emboliche**
- **Complicanze ossee**
- **Complicanze cardiopolmonari**
- **Pancreatite**

# Complicanze Cutanee

## Eritema nodoso

**Compare in occasione delle riacutizzazioni della malattia, nel 15% dei pazienti affetti da MC e nel 10% dei pazienti con RCU. Noduli dolenti, caldi, eritematosi di 1-5 cm di diametro sulla faccia anteriore delle gambe, caviglie, polpacci, cosce e braccia**



# Complicanze Cutanee

## Pioderma gangrenoso

1-12% dei pazienti con RCU, più  
raro nel MC.

Lesioni sulla superficie dorsale  
dei piedi, delle gambe, delle  
braccia, torace e viso.

Pustola che si estende  
concentricamente, si ulcera e  
sviluppa bordo violaceo  
circondato da eritema



# Complicanze Cutanee

**Pioderma vegetante:** nelle aree di intertrigine

**Piostomatite vegetante:** interessa le membrane mucose

**Sindrome di Sweet:** dermatosi neutrofilica

**Malattia di Crohn metastatica:** formazione di granulomi cutanei

**Psoriasi:** 5-10% dei pazienti con IBD; non associata a riacutizzazioni intestinali

# Complicanze Reumatologiche

**Artrite periferica:** 15-20% dei pazienti con IBD. Frequente nel MC e peggiora con le riacutizzazioni. Asimmetrica, poliarticolare e migrante. Colpisce grosse articolazioni degli arti

**Spondilite anchilosante:** 10% dei pazienti con IBD: più comune nel MC che nella RCU. 2/3 dei pazienti sono HLA-B27 positivi. Non coincide con attività intestinale. Scarsa risposta alla terapia. Andamento continuo e progressivo con deformità permanenti.

**Sacroileite:** Analoga frequenza in MC e RCU. Simmetrica. Spesso asintomatica. Non correlata all'attività intestinale.

**Osteoartropatia ipertrofica**

**Osteomielite pelvica o femorale**

**Policondrite recidivante**

# Complicanze Oculari

1-10% dei paziente affetti da IBD

**Congiuntivite**

**Episclerite:** 3-4% dei pazienti con IBD. Bruciore oculare

**Irite**

**Uveite:** può comparire anche nei periodi di remissione.

Dolore oculare, fotofobia, offuscamento visus, cefalea.





# Complicanze Ematiche e biliari

**Steatosi epatica:** causata dall'associazione della malattia cronica con la malnutrizione e la terapia steroidea.

**Colelitiasi:** Più comune nel MC (10-35% dei pazienti con ileite o resezione ileale). Causata dal malassorbimento degli acidi biliari con conseguente deplezione del pool di sali biliari e secrezione di bile litogena.

**Colangite sclerosante primitiva:** infiammazione e fibrosi dei dotti biliari intraepatici e extraepatici. 1-5% dei pazienti con IBD. Astenia, ittero, dolore addominale, febbre, anoressia e malessere. Pazienti con malattia sintomatica vanno incontro a cirrosi e insufficienza epatica.

# Complicanze Nefrologiche e urinarie

**Nefrolitiasi:** specie nel MC sottoposto a resezione. Causata dall'iperossaluria che deriva dall'aumentato assorbimento di ossalato alimentare.

**Ostruzione ureterale**

**Fistole**



# Complicanze Vascolari

**Objectives:** Chronic inflammatory diseases are associated with an accelerated atherosclerotic process. Recent studies have discussed whether inflammatory bowel diseases (IBDs) can predict early atherosclerosis. We investigated this possibility.

**Methods:** The study consisted of IBD cases (group 1, n = 40) and healthy persons (group 2, n = 40). The IBD group was selected so as not to have vascular disease or the presence of established major cardiovascular risk factors.

**Results:** Group 1 cases showed a significant increase in carotid intima media thickness (cIMT;  $P = .01$ ). Carotid artery stiffness was impaired in group 1 ( $P = .03$ ) and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), and homocysteine (Hyc) were higher in group 1 patients ( $P = .02$ ,  $P = .03$ ,  $P = .05$ ).

**Conclusions:** **Inflammatory bowel disease patients have an increased risk of early atherosclerosis** as shown by greater values of cIMT, carotid artery stiffness, Hyc, hsCRP, and insulin resistance.

# Complicanze Vascolari

Una spiegazione a tale accelerazione del processo aterosclerotico sembra fornita dal deficit di vit B12 e acido folico, derivante dal malassorbimento, con conseguente incremento di omocisteina.

*Cattaneo et al, Thromb Haemost 1998*  
*Oldenburg et al, Am J Gastroenterol 2000*

# Complicanze: Tromboembolismo

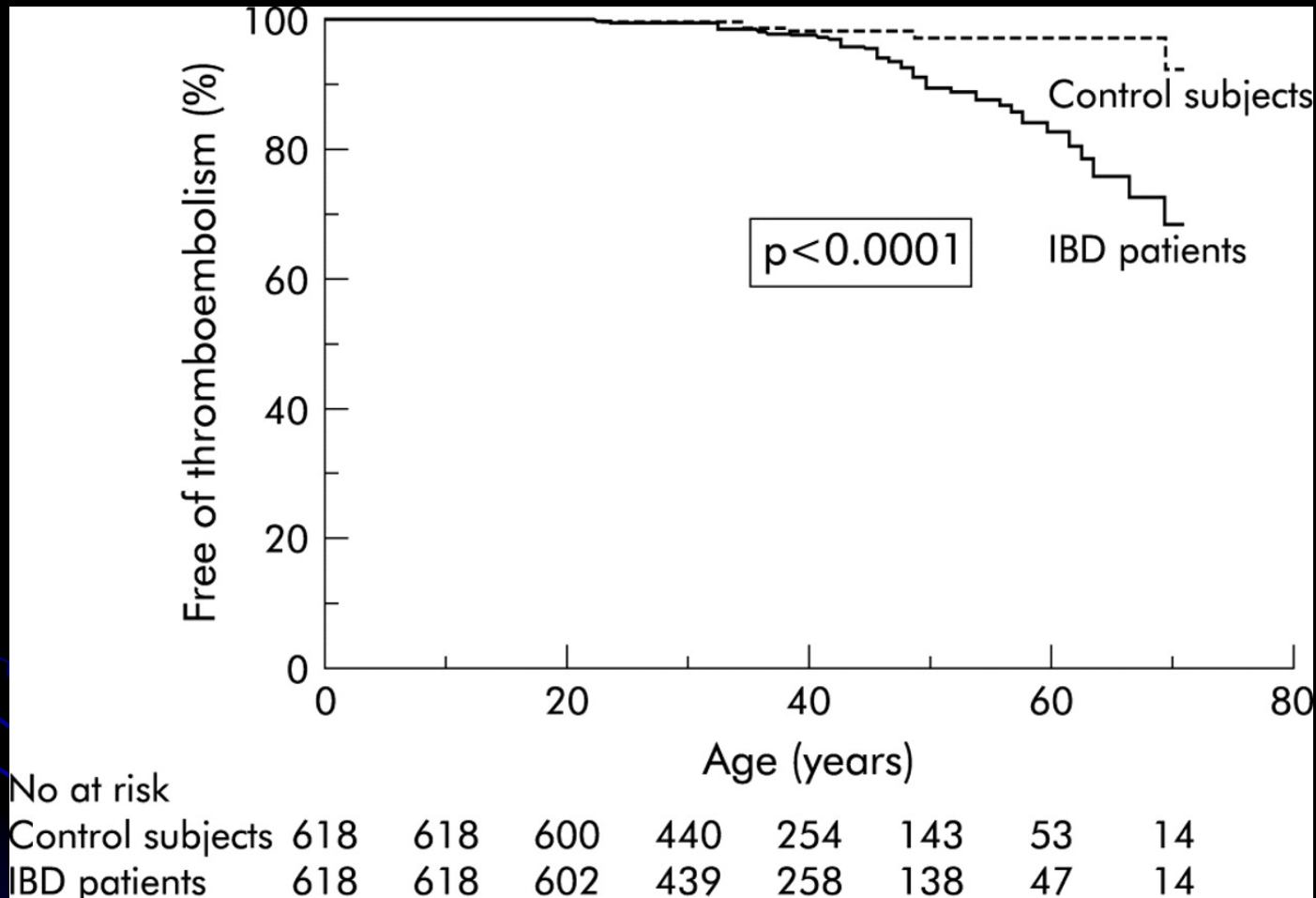
Pazienti con IBD presentano un rischio di TEV incrementato (prevalenza: dati non univoci: 1.2-6.7% in studi clinici, fino al 39% in studi autoptici); non è però chiaro se questo incremento rappresenti una caratteristica specifica delle IBD o sia invece associato ad una condizione di malattia infiammatoria cronica.

*Talbot et al, Mayo Clin Proc 1986*

*Grip et al, Scand J Gastroenterol 2000*

*Miesler et al, Gut 2004*

# Complicanze: Tromboembolismo



*Miesler et al, Gut 2004*



# Complicanze: Tromboembolismo

Numerosi studi hanno indagato la prevalenza di trombofilia (resistenza proteina C attivata e al fattore Leiden, polimorfismo per fattore II, deficit di antitrombina III, deficit di proteina C e S), con esito **negativo**

*Novacek et al, Am J Gastroenterol 1999*

*Jackson et al, Q J Med 1997*

*Guedòn et al, Am J Gastroenterol 2001*

*Vecchi et al, Dig Dis Sci 2000*

*Koutrobakis et al, Am J Gastroenterol 2000*

# Complicanze: Tromboembolismo

E' pertanto stata formulata un'altra ipotesi che considera una azione da parte di endotossine su interleukina 1 e TNF $\alpha$ , con conseguente attivazione della cascata della coagulazione. L'aggiunta di endotossine a campioni di sangue di soggetti affetti da IBD induce la formazione di microtrombi.

*Juhlin et al, Scand J Gastroenterol 1980*

# Complicanze ossee

**Osteoporosi e osteomalacia:** secondarie a deficit di vit D, conseguente al malassorbimento di calcio, all'uso di corticosteroidi e alla stessa infiammazione intestinale

# Complicanze cardiopolmonari

**Endocardite**

**Miocardite**

**Polmonite interstiziale**



# Diagnosi Differenziale

## Infectious Etiologies

### Bacterial

*Salmonella*  
*Shigella*  
Toxicogenic  
*Escherichia coli*  
*Campylobacter*  
*Yersinia*  
*Clostridium difficile*  
Gonorrhea  
*Chlamydia trachomatis*

### Mycobacterial

Tuberculosis  
*Mycobacterium avium*

### Parasitic

Amebiasis  
*Isospora*  
*Trichuris trichiura*  
Hookworm  
*Strongyloides*

### Viral

Cytomegalovirus  
Herpes simplex  
HIV

### Fungal

Histoplasmosis  
*Candida*  
*Aspergillus*

## Noninfectious Etiologies

### Inflammatory

Appendicitis  
Diverticulitis  
Diversion colitis  
Collagenous/  
lymphocytic colitis  
Ischemic colitis  
Radiation colitis/  
enteritis  
Solitary rectal ulcer  
syndrome  
Eosinophilic  
gastroenteritis  
Neutropenic colitis  
Behçet's syndrome  
Graft-versus-host  
disease

### Neoplastic

Lymphoma  
Metastatic  
carcinoma  
Carcinoma of the  
ileum  
Carcinoid  
Familial polyposis

### Drugs and Chemicals

NSAIDs  
Phosphosoda  
Cathartic colon  
Gold  
Oral  
contraceptives  
Cocaine  
Chemotherapy

*Abbreviation:* NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

# Terapia

## 1932 - 1950

**Malattia a trattamento chirurgico**

**Unici farmaci utilizzati: sulfamidici (gli unici antimicrobici disponibili a quel tempo)**

**... molto più tardi (1979!!!) si capirà che l'unico farmaco attivo (la sulfasalazina o salazopirina) agisce con diverso meccanismo**



# Terapia RCU

## TERAPIA IN FASE DI ATTIVITA'

- 1) CORTISONE
- 2) MESALAZINA

per bocca o per via rettale

- sospensione dell'alimentazione per os
- NPT con 2500 di liquidi, 2500 Kcal, proteine 100 gr, Na 200 mEq, K 130 mEq
- cortisone e.v. (metilprednisolone 60 mg)
- antibiotici e.v. (ciprofloxacina)
- eventuali emotrasfusioni



# Terapia Morbo di Crohn

## TERAPIA SINTOMATICA NELLA FASE ACUTA

- farmaci antidiarroici (loperamide)
- farmaci analgesici (paracetamolo)

## TERAPIA SPECIFICA Nella fase acuta

■ SALAZOPIRINA

■ MESALAZINA (5-ASA) acido 5-aminosalicilico 800 mg x3

cortisone (40 mg di PREDNISONE die)

antibiotici (METRONIDAZOLO)

immunosoppressori (azatioprina), da utilizzare in un ristretto numero di pazienti

# Composti di acido 5-aminosalicilico

Inducono remissione sia nella RCU che nel Crohn; la mantengono nella RCU.

Capostipite: **salazopirina**: usata inizialmente per la sua azione antibatterica e antinfiammatoria sul tessuto connettivo delle articolazioni e sulla mucosa del colon.

Abbandonata per gli effetti collaterali

**Mesalazina**: rilascia maggiori quantità di farmaco attivo nel sito della malattia attiva, esercitando minore tossicità sistemica. Azione: inibizione NF-kB

# Glucocorticoidi

L'efficacia della terapia cortisonica riflette l'ampio spettro della sua azione:

- inibizione della attivazione delle cellule endoteliali
- riduzione delle citochine
- riduzione del rilascio di granuli citoplasmatici da parte dei granulociti

**Prednisone** 40-60 mg/die ev

**Idrocortisone** 300 g/die ev

**Metilprednisolone** 40-60 mg/die ev

**Budesonide** 9 mg/die

Efficaci nell'ottenere la remissione nel 60-70% di MC.  
Nessuna efficacia nelle fasi di mantenimento

# Antibiotici

Non hanno nessun ruolo nel trattamento delle IBD, ma possono essere efficaci nel trattamento delle complicanze: fistole, pouchite, perforazione

**Ciprofloxacina** 500 mg x 2

**Metronidazolo** 15-20 mg/Kg/die ripartita in tre somministrazioni



# Immunomodulatori/Immunosoppressori

**Azatioprina e 6-mercaptopurina:** analoghi della purina.  
Attive dopo 3-4 settimane dalla prima somministrazione.  
Utili nella terapia di mantenimento

**Metotrexato:** altera la sintesi del DNA e riduce la produzione di IL-1 inducendo effetto antinfiammatorio. Dose 25 mg/settimana: induce remissione della malattia e riduce la corticodipendenza. Dose 15 mg/settimana: consente mantenimento della remissione del MC in fase attiva

**Ciclosporina:** inibitore della risposta T cellulare → inibisce la produzione di IL-2 da parte delle Th; riduce il sequestro delle Tcitotossiche e blocca IL-3, IL-4, INF $\alpha$ , TNF

# Terapia dei deficit nutrizionali

## RIPOSO INTESTINALE

### NUTRIZIONE PARENTERALE (NPT)

- \* stenosi organiche, fistole
- \* intestino corto per resezioni multiple
- \* grave enterorragia

### NUTRIZIONE ENTERALE

da preferire appena le condizioni dell'intestino lo consentono



# Nuove terapie mediche

**Anticorpi anti-fattore di necrosi tumorale:** TNF = citochina infiammatoria e mediatore infiammazione intestinale la cui espressione è aumentata nelle IBD. Infliximab è anticorpo monoclonale diretto contro TNF: blocco del TNF e distruzione macrofagi produttori di TNF. Buona risposta per MC

**Nuovi agenti immunosoppressivi: tacrolimus:** meccanismo d'azione simile a ciclosporina. Efficace nei bambini con IBD refrattaria e in adulti con malattia estesa del piccolo intestino.

**Mofetil micofenolato:** immunomodulatore efficace in pazienti resistenti a 6-MP o azatioprina

**Talidomide:** inibisce la produzione di TNF dai monociti e da altre cellule.

**Natalizumab:** anticorpo monoclonale umanizzato specifico per le integrine: previene la migrazione dei leucociti nel parenchima e blocca la loro attivazione nelle sedi di infiammazione

# Terapia Chirurgica

**Colite ulcerosa:** Circa il 50% dei pazienti viene sottoposta a intervento chirurgico entro 10 anni dall'inizio della malattia

**Morbo di Crohn:** la maggior parte dei pazienti, necessita, nell'arco dell'esistenza di un intervento chirurgico. Ricorso alla chirurgia è correlato alla localizzazione e alla durata della malattia: 80% malattia del piccolo intestino e 50% malattia del colon

**TABLE 295-8** Indications for Surgery

Ulcerative Colitis	Crohn's Disease
Intractable disease	Small intestine:
Fulminant disease	Stricture and obstruction unresponsive to medical therapy
Toxic megacolon	Massive hemorrhage
Colonic perforation	Refractory fistula
Massive colonic hemorrhage	Abscess
Extracolonic disease	Colon and rectum:
Colonic obstruction	Intractable disease
Colon cancer prophylaxis	Fulminant disease
Colon dysplasia or cancer	Perianal disease unresponsive to medical therapy
	Refractory fistula
	Colonic obstruction
	Cancer prophylaxis
	Colon dysplasia or cancer

***‘.....la malattia non viene  
guarita ne' dalla terapia  
medica ne' da quella  
chirurgica.....’***

