



UNIVERSITÀ DI PISA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

*La Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale
associata alla Colangite Sclerosante: un'entità distinta in
età pediatrica?*

Relatore

Chiar.mo *Prof. Giuseppe Maggiore*

Candidato

Marta Segreto

Anno Accademico 2011/2012

1. INDICE

1.	INDICE.....	2
2.	RIASSUNTO.....	4
3.	INTRODUZIONE.....	6
3.1	LE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI (MICI) IN ETA' PEDIATRICA.....	6
3.1.1	Colite Ulcerosa.....	7
3.1.2	Malattia di Crohn.....	10
3.1.3	Colite Indeterminata.....	15
3.2	MICI E MALATTIE EPATOBILIARI.....	17
3.2.1	Malattie epatobiliari correlate al danno fisiopatologico delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali.....	17
	<i>Colelitiasi.....</i>	<i>17</i>
	<i>Trombosi della vena porta e ascesso epatico.....</i>	<i>18</i>
3.2.2	MICI e danno epatico farmaco-indotto.....	19
	<i>Sulfalazina.....</i>	<i>19</i>
	<i>Mesalazina.....</i>	<i>20</i>
	<i>Tiopurine.....</i>	<i>21</i>
	<i>TNF-alfa Antagonisti.....</i>	<i>22</i>
	<i>Metotrexato.....</i>	<i>24</i>
	<i>Antibiotici Chinolonici.....</i>	<i>24</i>
	<i>Isoniazide.....</i>	<i>25</i>
3.2.3	Malattie epatobiliari e MICI con un comune meccanismo patogenetico.....	26
	<i>Colangite Sclerosante Primitiva.....</i>	<i>26</i>
	<i>Colangite Sclerosante Primitiva dei piccoli dotti (small-duct PSC).....</i>	<i>36</i>
	<i>Epatite Autoimmune e Sindrome da overlap PSC-AIH.....</i>	<i>36</i>
4.	SCOPO DELLA TESI.....	39
5.	PAZIENTI E METODI.....	40
5.1	PAZIENTI.....	40
5.2	METODI.....	40
5.3	ANALISI STATISTICA.....	41
6.	RISULTATI.....	42
6.1	Quadro epidemiologico.....	42
6.2	Quadro clinico.....	43
6.3	Quadro di laboratorio.....	45

6.4 Quadro infiammatorio cronico intestinale.....	48
6.5 Quadro epatobiliare.....	52
6.6 Terapia.....	54
7. DISCUSSIONE.....	57
7.1 Modalità di presentazione clinica.....	58
7.2 Distribuzione della flogosi intestinale.....	60
7.3 Ileite da reflusso e Risparmio del retto.....	62
7.4 Decorso della malattia infiammatoria intestinale.....	64
7.5 Carcinoma colon-rettale.....	66
7.6 Autoimmunità.....	68
8. CONCLUSIONI.....	70
9. BIBLIOGRAFIA.....	72
RINGRAZIAMENTI.....	74

2. RIASSUNTO

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (Colite Ulcerosa, Malattia di Crohn e Colite Indeterminata) e la Colangite Sclerosante Autoimmune sono condizioni patologiche croniche immunomediate che colpiscono, rispettivamente, l'intestino e i dotti biliari del fegato.

Considerata l'elevata incidenza con cui queste due patologie tendono a manifestarsi contemporaneamente in uno stesso soggetto, ci si è chiesti se queste non siano altro che due aspetti di un'unica entità fenotipica.

In questa tesi è stato valutato un gruppo di 27 pazienti con Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale (MICI) associato a Colangite Sclerosante Autoimmune (PSC) ed è stato confrontato con un gruppo di 20 pazienti con Colite Ulcerosa al fine di poterne descrivere, se presenti, le differenti caratteristiche epidemiologiche, cliniche, bioumorali, endoscopiche e terapeutiche.

I pazienti MICI-PSC giungono alla diagnosi ad un'età più giovane rispetto ai pazienti con sola Colite Ulcerosa e solo nella metà dei casi per sintomi gastrointestinali (diarrea muco-ematica, ematochezia, alvo irregolare). Nel resto dei pazienti MICI-PSC la diagnosi sopraggiunge a causa di un riscontro occasionale e persistente dei livelli di Transaminasi (AST e ALT) e γ GT superiori la norma. Tutti i casi casi-controllo con Colite Ulcerosa hanno esordito con una sintomatologia gastrointestinale che si è dimostrata essere più grave rispetto ai pazienti MICI-PSC.

La componente autoanticorpale (ANA, ASMA e p-ANCA) è stata piuttosto rappresentata nei pazienti MICI-PSC (81%, 63% e 44% rispettivamente) e circa un terzo di questi ha mostrato una patologia autoimmune associata. Nel gruppo CU, invece, nessuno dei soggetti ha presentato una concomitante patologia autoimmune e si è verificata una positività a solo due classi autoanticorpali (ANA e p-ANCA) con una frequenza piuttosto bassa (20% e

5% rispettivamente).

Tutti i soggetti in studio sono stati sottoposti ad un esame endoscopico dell'intestino crasso, che, nei pazienti MICI-PSC, ha rivelato una pancolite nella quasi totalità dei casi (91%), mentre in un terzo dei casi era presente l'ileite da reflusso e il risparmio del retto. Prevalenze nettamente inferiori emergono se si analizzano i casi-controllo CU: questi hanno mostrato una pancolite in circa la metà dei casi (50%), un'ileite da reflusso nel 16% dei casi e nessun caso di risparmio del retto.

Il decorso clinico della malattia infiammatoria intestinale è risultato essere meno grave nei pazienti MICI-PSC rispetto ai pazienti con sola Colite Ulcerosa.

Anche il quadro flogistico intestinale, sia da un punto di vista endoscopico che da un punto di vista istologico, è risultato essere lieve-moderato nella maggioranza dei pazienti MICI-PSC. I casi-controllo con Colite Ulcerosa hanno presentato una maggiore tendenza a sviluppare un quadro infiammatorio moderato.

Tuttavia, occorre segnalare un caso di displasia focale intestinale tra i pazienti MICI-PSC. Nessuno dei casi-controllo con CU, invece, ha sviluppato una simile lesione.

Dai nostri risultati si evidenzia un'effettiva differenza nelle caratteristiche epidemiologiche, cliniche, bioumorali ed endoscopiche tra le due popolazioni in studio. Non è possibile affermare con certezza se la condizione MICI-PSC possa rappresentare una entità fenotipica distinta, ma simili risultati provenienti dai numerosi lavori precedenti in aggiunta ai nostri avvalorano sempre più questo concetto.

3. INTRODUZIONE

3.1 Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) in età pediatrica

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) (Inflammatory Bowel Disease/IBD) sono condizioni patologiche croniche, immuno-mediate a carico dell'intestino e comprendono due entità principali: la Colite Ulcerosa (Ulcerative Colitis-UC) e la Malattia di Crohn (Crohn disease- CD) (1).

EPIDEMIOLOGIA

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali si presentano nell'infanzia e nell'adolescenza in circa il 20% dei casi.

La prevalenza delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali è più alta nei paesi industrializzati, come Nord America, Nord Europa e Gran Bretagna. Tuttavia, con la progressiva modernizzazione, la prevalenza sta aumentando anche nei paesi in via di sviluppo.

Si stima che, in tutta la popolazione con Malattia Infiammatorie Croniche Intestinali (bambini e adulti), l'incidenza della Malattia di Crohn (CD) è aumentata in modo significativo (+ 23%), mentre l'incidenza della Colite Ulcerosa (UC) è diminuita (-17%) (3). In bambini del Wisconsin si riporta un'incidenza di MICI di 7.05/100.000, con un'incidenza della Malattia di Crohn di 4.56, più del doppio rispetto alla Colite Ulcerosa (2.14) (4).

L'età media di insorgenza è di 12,5 anni e sembra che vi sia una lieve prevalenza del sesso maschile nella fascia d'età più giovane.

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali presentano una predisposizione familiare. In un parente di primo grado di un paziente affetto da MICI il rischio di sviluppare la malattia nel corso della vita aumenta del

25% rispetto alla popolazione generale.

Se entrambi i genitori sono affetti da una MICI, ciascun figlio ha la probabilità del 36% di esserne colpito. Negli studi condotti su gemelli, il 58% dei gemelli monozigoti è concordante per la Malattia di Crohn ed il 6% per la Colite Ulcerosa, mentre il 4% dei gemelli dizigoti è concordante per la Malattia di Crohn e nessuno per la Colite Ulcerosa. La localizzazione anatomica e il fenotipo clinico della Malattia di Crohn è inoltre concorde all'interno della stessa famiglia.

3.1.1 La Colite Ulcerosa

Si definisce Colite Ulcerosa una malattia infiammatoria cronica dell'intestino crasso. Le lesioni sono confinate alla mucosa, hanno una caratteristica tendenza emorragipara, interessano primariamente il retto e tendono ad estendersi prossimalmente in senso caudo-craniale in modo continuo e uniforme.

In circa il 40-50% dei casi la malattia è limitata al retto e al sigma, nel 30-40% si estende oltre il sigma, senza comunque interessare tutto il colon, e nel 20% colpisce l'intero colon. L'estensione in senso prossimale è continua senza aree di mucosa intervallate indenni. Quando è interessato tutto il colon, nel 10-20% dei pazienti l'infiammazione può estendersi fino agli ultimi 1-2 cm di ileo terminale e viene definita ileite da reflusso.

DIAGNOSI

Per fare diagnosi di Colite Ulcerosa risultano di fondamentale importanza l'anamnesi e l'esame obiettivo del paziente; a questi faranno seguito le indagini di laboratorio, di imaging ed endoscopiche. Il gold standard per fare diagnosi di certezza di Colite Ulcerosa rimane la colonscopia; questa, infatti, permette l'ispezione visiva della mucosa del colon e di poter effettuare prelievi biotipici rettali o colici da sottoporre a valutazione istologica. Durante l'iter diagnostico è necessario eseguire l'esame parassitologico delle feci e gli

esami coprocolturali al fine di escludere eventuali infezioni batteriche o la presenza di tossina prodotta dal *Clostridium Difficile* che possano simulare un quadro di Colite Ulcerosa (1).

Clinica I sintomi principali della Colite Ulcerosa sono la diarrea, la proctorragia, il tenesmo, la presenza di muco nelle feci e il dolore addominale.

Nelle fasi gravi, i pazienti lamentano l'emissione di feci liquide contenenti sangue e pus. La diarrea è spesso notturna e/o postprandiale.

La gravità dei sintomi è correlata all'estensione della malattia.

Altri sintomi presenti includono anoressia, nausea, vomito, febbre e calo ponderale.

I pazienti pediatrici hanno una maggiore frequenza di coinvolgimento pancolitico, una maggiore probabilità di estensione prossimale della malattia nel tempo ed un più alto rischio di colectomia rispetto al paziente adulto (1-5).

Indagini di Laboratorio Nella Colite Ulcerosa, la malattia in fase attiva è caratterizzata da un aumento degli indici di fase acuta (proteina C reattiva o PCR), del numero delle piastrine e della velocità di eritrosedimentazione (VES), così come da una riduzione dei valori di emoglobina.

I livelli di Calprotectina fecale, una proteina rilasciata dai granulociti neutrofili al momento della loro migrazione nella parete intestinale ed importante marker di flogosi, risultano ben correlati alle lesioni infiammatorie istologiche, preannunciando le recidive. Nelle forme gravi i livelli di albuminemia scendono piuttosto rapidamente.

Si osserva una positività per pANCA (anticorpi anticitoplasma dei neutrofili con pattern di immunofluorescenza di tipo perinucleare) nel 60-70% dei pazienti ed una positività per ASCA (anticorpi anti-*Saccharomyces cerevisiae*) nel 10-15% dei pazienti. La sieropositività è spesso associata a

pancolite, chirurgia precoce e colangite sclerosante (1).

Diagnostica per Immagini Nei pazienti con Colite Ulcerosa svolge un ruolo importante l'esame radiologico mediante clisma con doppio contrasto; esso consente un'accurata valutazione delle lesioni in tutto il colon. La prima variazione radiologica che si osserva è rappresentata dall'aspetto finemente granuloso della mucosa (aspetto a “vetro smerigliato”).

La tomografia computerizzata (TC) riveste un ruolo diagnostico meno importante rispetto alla colonscopia e al clisma opaco. Tuttavia, i reperti caratteristici sono: modesto ispessimento murale (<1,5cm), disomogeneità della densità parietale, proliferazione del grasso mesenterico perirettale e presacrale, aspetto tipico del retto e presenza di adenopatia (1-7).

Endoscopia La colonscopia è un esame che ci permette di valutare l'attività, l'estensione e la severità della malattia.

Una Colite Ulcerosa di grado lieve mostrerà una mucosa iperemica ed edematosa; una UC di grado moderato-severo presenterà, invece, una mucosa ispessita con essudati, erosioni, ulcere superficiali e sanguinamento spontaneo. Le ulcere escavate possono assumere l'aspetto a “bottoni di camicia”, indicativo di un interessamento più profondo della mucosa. Le haustra possono rimanere normali nella malattia di grado lieve, ma con il progredire dell'attività diventano edematose e ispessite. I polipi possono essere infiammatori (pseudopolipi), adenomatosi o carcinomatosi (1-7).

TABELLA 1. Gradi di attività endoscopica della Colite Ulcerosa

Lieve	Perdita del pattern vascolare, mucosa iperemica - edematosa
Moderato	Mucosa ispessita e presenza di essudati
Severo	Presenza di erosioni, ulcere superficiali, sanguinamento spontaneo

COMPLICANZE EXTRAINTESTINALI

La Colite Ulcerosa condivide con la Malattia di Crohn le stesse complicanze extraintestinali e consistono nelle complicanze cutanee, reumatiche, oculari, urologiche ed epatobiliari. Verranno, dunque, trattate insieme alle complicanze extraintestinali della Malattia di Crohn.

TERAPIA

Nell'ultima decade sono stati fatti immensi progressi circa il trattamento medico in pazienti pediatrici affetti da Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali. Lo scopo della terapia è quello di indurre e mantenere uno stato di remissione della malattia, prevenire le complicanze, controllare eventuali recidive della malattia dopo intervento chirurgico, mantenere una normale crescita e sviluppo e migliorare la qualità di vita del paziente.

La terapia corrente prevede l'utilizzo di corticosteroidi, FANS (sulfasalazina, mesalazina), antimetaboliti purinici (azatioprina, 6-mercaptopurina), agenti biologici (TNF- α antagonisti), metotrexato e antibiotici chinolonici.

La chirurgia mantiene un importante ruolo terapeutico. Le indicazioni alla chirurgia va ristretta alle forme complicate, ossia: emorragie massive, perforazione intestinale, megacolon tossico, displasia, cancro.

L'intervento di scelta è la proctocolectomia restaurativa che consiste nella rimozione del retto e del colon seguita da un'anastomosi ileo-ano con reservoir a monte dell'anastomosi (pouch ileale).

Poiché la malattia è confinata al solo intestino crasso, la rimozione chirurgica del retto e del colon elimina definitivamente la malattia (2).

3.1.2 La Malattia di Crohn

Si definisce Malattia di Crohn una malattia infiammatoria cronica intestinale che può colpire qualsiasi tratto del canale alimentare dalla bocca all'ano. Le lesioni sono segmentarie e hanno più frequentemente sede nell'ileo terminale

e nel colon. La malattia mostra una marcata eterogeneità clinica e anatomica, i cui fattori principali sono la sede e l'estensione.

Il 30-40% dei pazienti presenta una malattia che interessa esclusivamente il piccolo intestino, il 40-55% ha anche una localizzazione colica ed il 15-25% solo una localizzazione colica. Nel 75% dei pazienti con malattia del piccolo intestino, l'ileo terminale è colpito nel 90% dei casi. Nella Malattia di Crohn il retto è spesso risparmiato, a differenza della Colite Ulcerosa, in cui invece è quasi sempre colpito.

A differenza della Colite Ulcerosa, la Malattia di Crohn è un processo transmurale.

DIAGNOSI

Per fare diagnosi di Malattia di Crohn risultano di fondamentale importanza l'anamnesi e l'esame obiettivo del paziente; a questi faranno seguito le indagini di laboratorio, di imaging ed endoscopiche. Durante l'iter diagnostico è necessario eseguire l'esame parassitologico delle feci e gli esami coprocolturali al fine di escludere eventuali infezioni batteriche o la presenza di tossina prodotta dal *Clostridium Difficile* che possano simulare un quadro di Malattia di Crohn (1).

Clinica I sintomi principali della Malattia di Crohn sono dolore addominale, diarrea, calo ponderale, deficit di crescita, pubertà ritardata, febbre. Il dolore addominale solitamente è di tipo colico, preevacuativo ed alleviato dall'evacuazione. Il calo ponderale è comune ed è conseguente alla diarrea e all'anoressia.

Il deficit di crescita e la pubertà ritardata rappresentano, talora, gli unici segni di presentazione delle MICI e possono precedere qualsiasi sintomo gastrointestinale. Il deficit di crescita è secondario alla malnutrizione; questa condizione si instaura a causa di molteplici fattori, quali: perdite

gastrointestinali, malassorbimento, scarso introito di nutrienti, fattori psicosociali ed effetti legati al trattamento farmacologico.

Indagini di Laboratorio Nella Malattia di Crohn, le principali alterazioni biumorali sono l'aumento della VES e della PCR. Nella malattia grave si riscontrano ipoalbuminemia, anemia e leucocitosi (1-7).

E' presente una positività per gli ASCA (anticorpi anti-*Saccharomyces cerevisiae*) nel 60-70% dei pazienti con Malattia di Crohn e una positività per i pANCA (anticorpi anticitoplasma dei neutrofili con pattern di immunofluorescenza di tipo perinucleare) nel 5-10% dei pazienti.

La positività per gli ASCA è associata ad un aumento del tasso di complicanze precoci con maggiori probabilità di presentare una malattia fibrostenosante che richiede resezione chirurgica (7-8).

Diagnostica per Immagini Se si ipotizza una Malattia di Crohn si richiede lo studio radiologico di tutto l'intestino (colon e tenue), con mezzo di contrasto per os (somministrazione orale) e per clisma. Gli aspetti radiologici iniziali a carico del piccolo intestino comprendono l'ispessimento delle pliche e le ulcere aftoidi.

Il segno radiografico "a corda" indica la presenza di estese aree di infiammazione circonferenziale e di fibrosi, che portano a tratti substenotici del lume intestinale. La natura segmentaria della Malattia di Crohn si traduce nella presenza di ampie aree di intestino normale o dilatato tra i vari segmenti coinvolti.

Se si sospetta un impegno profondo e la presenza di fistole e/o ascessi si procede con lo studio TC.

La risonanza magnetica (MR) può rivelarsi utile nel dimostrare lesioni pelviche, come pure gli ascessi ischiorettali (1-7).

Endoscopia Gli aspetti endoscopici della Malattia di Crohn comprendono:

assenza di lesioni del retto, ulcere aftoidi, fistole e lesioni a salto (skip lesions). L'aspetto ad “acciottolato” determinato dalle ulcerazioni longitudinali e trasversali interessa più frequentemente il piccolo intestino. Nelle fasi più avanzate si possono riscontrare stenosi, fistole, masse infiammatorie ed ascessi. La colonscopia consente la valutazione, con possibilità di effettuare biopsie, dell'ileo terminale, mentre l'esofago-gastroduodenoscopia è utile quando si sospetta una localizzazione gastroduodenale della Malattia di Crohn nei pazienti che lamentano sintomi del tratto digestivo superiore. L'endoscopia con videocapsula (wireless capsule endoscopy, WCE) consente la visualizzazione diretta della mucosa dell'intero intestino tenue (1-7).

COMPLICANZE EXTRAINTESTINALI

Le complicanze extraintestinali che possono verificarsi nel corso delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali sono: le complicanze cutanee, reumatiche, oculari, urologiche ed epatobiliari.

Le complicanze cutanee sono caratterizzate dall'Eritema nodoso e dal Pioderma Gangrenoso.

L'eritema nodoso (EN) è una malattia della cute contraddistinta dalla presenza di noduli dolenti, caldi e rossi, che misurano 1-5 cm di diametro, localizzati sulla superficie anteriore di gambe, caviglie, polpacci, cosce e braccia. Essa si sviluppa in oltre il 15% dei pazienti con Malattia di Crohn e nel 10% dei pazienti con Colite Ulcerosa (1-5).

Il pioderma gangrenoso (PG), altra malattia cutanea, è, invece, caratterizzata da lesioni comunemente localizzate sulla superficie dorsale dei piedi e delle gambe. L'esordio è sotto forma di una pustola che progressivamente si estende in maniera concentrica interessando rapidamente la cute sana. Il Pioderma Gangrenoso colpisce dall'1 al 12% dei pazienti con Colite Ulcerosa e meno comunemente quelli con Malattia di Crohn (1-5).

Tra le complicanze reumatiche, quelle che si associano più frequentemente

alle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali sono: l'artrite periferica e la spondilite anchilosante.

L'artrite periferica è asimmetrica, poliarticolare e migrante e molto spesso colpisce le grosse articolazioni delle estremità superiori ed inferiori. Essa si manifesta nel 15-20% dei pazienti con MICI, è molto comune nella Malattia di Crohn.

La spondilite anchilosante (SA) è una malattia infiammatoria cronica che interessa lo scheletro assiale e le articolazioni sacro-iliache determinando lombalgia diffusa e rigidità mattutina. L'andamento è continuo e progressivo, con danno scheletrico finale permanente e deformità. Essa si sviluppa nel 10% dei pazienti con Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali ed è molto più comune nella Malattia di Crohn.

Le complicanze oculari più comuni sono la congiuntivite, l'irite/ uveite anteriore e l'episclerite. L'incidenza di queste complicanze nei pazienti con Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali è pari all'1-10%.

Tra le complicanze genitourinarie, quelle che si associano più frequentemente alle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali sono: la nefrolitiasi, l'ostruzione ureterale e le fistole (1).

Infine, le complicanze epatobiliari, di cui si parlerà diffusamente in seguito, sono caratterizzate dalla possibile insorgenza di: Colangite Sclerosante Primitiva (PSC), Colangite Sclerosante Primitiva dei piccoli dotti (small-duct PSC), la sindrome da overlap PSC-AIH (overlap syndrome PSC-AIH); ma, anche, dall'insorgenza di calcolosi biliare, trombosi della vena porta e ascessi epatici (9).

TERAPIA

Anche per i pazienti affetti da Malattia di Crohn, lo scopo della terapia è quello di indurre e mantenere uno stato di remissione della malattia, prevenire le complicanze (come le fistole, stenosi), controllare eventuali recidive della malattia dopo intervento chirurgico, mantenere una normale crescita e

sviluppo e migliorare la qualità di vita del paziente.

La terapia prevede l'utilizzo degli stessi farmaci visti per la Colite Ulcerosa. La terapia chirurgica dovrebbe essere riservata alla gestione delle complicanze. Queste consistono in: ostruzione acuta, perforazione, emorragia massiva, ascessi, fistole esterne ed interne, non responsività alla terapia medica. Talvolta, la resezione chirurgica è usata per trattare l'arresto della crescita.

La procedura chirurgica prevede la resezione segmentale dell'intestino malato (2).

3.1.3 La Colite Indeterminata

Si definisce Colite Indeterminata un'inflammazione cronica del colon con caratteristiche cliniche, radiologiche, endoscopiche ed istologiche non patognomoniche né di Colite Ulcerosa, né di Malattia di Crohn. Tali caratteristiche, quindi, non permettono inizialmente una diagnosi differenziale tra Colite Ulcerosa e Malattia di Crohn.

Nel 13-20% dei casi si tratta di una MICI in uno stadio iniziale.

TABELLA 2. Caratteristiche differenziali della Colite Ulcerosa e della Malattia di Crohn.

Caratteristiche	Colite Ulcerosa	Malattia di Crohn
Sede/i della malattia	Retto e Colon	Tutto il canale alimentare
Caratteristiche topografiche	Uniforme progressione rettocolica	Segmentarietà
Distribuzione della flogosi	Uniforme-mucosale	Discontinuo-transmurale
Tipo di flogosi prevalente	Essudativo-emorragico	Granulomatoso-produttivo
Sintomo principale all'esordio	Sanguinamento costante	Non definito
Affezione rettale	Sempre presente	Occasionale
Coinvolgimento ileale	Nessuno	Comune
Affezione perianale	Inusuale	Comune
Fistole-Stenosi	Inusuale	Comune
Recidiva postchirurgica	Assente	Costante

3.2 MICI e Malattie Epatobiliari

Le malattie epatobiliari costituiscono alcune delle più comuni manifestazioni extraintestinali delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali. L'associazione tra le malattie epatobiliari e le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali può manifestarsi in diversi modi:

- malattie epatobiliari che rappresentano la diretta conseguenza del danno fisiopatologico causato dalle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, ed includono: la colelitiasi, la trombosi della vena porta e gli ascessi epatici;
- malattie epatobiliari che insorgono a causa degli effetti avversi dei farmaci utilizzati nel trattamento delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, ed includono: l'epatite farmaco-indotta, la pancreatite, la cirrosi, la riattivazione di un'epatite B ed il linfoma a T-cellule epatosplenico (HSTCL);
- malattie epatobiliari che possono condividere comuni meccanismi patogenetici con le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, ed includono: la Colangite Sclerosante Primitiva (PSC), la Colangite Sclerosante Primitiva dei piccoli dotti (small-duct PSC) e la sindrome da overlap PSC-AIH (overlap syndrome PSC-AIH) (9).

3.2.1 Malattie epatobiliari correlate al danno fisiopatologico delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

COLELITIASI

La colelitiasi è comune nei pazienti affetti da Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, in particolare in quelli con Malattia di Crohn.

L'incidenza di calcoli biliari nei pazienti con Malattia di Crohn si aggira intorno al 13-34%; non sembra esserci, invece, alcun aumento significativo della prevalenza di calcoli biliari nei pazienti con Colite Ulcerosa rispetto alla popolazione generale.

La fisiopatologia dell'aumentata incidenza di colelitiasi nella Malattia di Crohn è ormai ben definita. La presenza del coinvolgimento ileale nella Malattia di Crohn o la resezione ileale possono provocare un'alterato riassorbimento dei sali biliari nell'ileo terminale, formazione di una bile sovrasatura di colesterolo ed un maggior rischio di insorgenza di calcoli biliari; la sovrasaturazione biliare è il prerequisito per la formazione dei cristalli di colesterolo e della loro successiva aggregazione in calcoli. Questi pazienti mostrano livelli aumentati di bilirubina coniugata e non-coniugata nella bile della colecisti e una maggiore circolazione enteroepatica di bilirubina, tutti fattori che contribuiscono alla formazione dei calcoli biliari. I Pazienti con Malattia di Crohn presentano, inoltre, una ridotta motilità della colecisti e pazienti con resezione ileale un ridotto svuotamento della colecisti a causa del digiuno e della nutrizione parenterale totale; la stasi biliare che ne deriva favorisce i processi di aggregazione dei cristalli di colesterolo e la successiva crescita di calcoli. Età, localizzazione della malattia al momento della diagnosi, frequenza delle recidive cliniche, l'estensione della resezione ileale, la durata della degenza ospedaliera, e l'uso della nutrizione parenterale sono tutte condizioni che possono influenzare la formazione di calcoli biliari (9).

TROMBOSI DELLA VENA PORTA E ASCESSO EPATICO

La trombosi della vena porta è una rara complicanza nei pazienti con Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali. La sua incidenza, tuttavia, sembra essere superiore a quella della popolazione generale.

Complicanze tromboemboliche, come la trombosi della vena porta, sono state considerate facenti parte delle manifestazioni extraintestinali associate alle MICI; l'infiammazione intestinale cronica, infatti, può causare anomalie della coagulazione.

Tali pazienti presentano un aumentato numero di piastrine, di livelli dei fattori V e VIII, del fibrinogeno ed una diminuzione dei livelli di antitrombina III;

ognuna di queste condizioni può aumentare il rischio di trombosi. Infiammazione intestinale attiva e sepsi nella fase perioperatoria rappresentano altri fattori di rischio.

L'ulcerazione e la perdita della integrità della barriera della normale mucosa intestinale può provocare un'invasione microbica del parenchima epatico o una sua traslocazione nel sistema venoso portale con conseguente sviluppo di ascessi epatici, pileflebite portale, e trombosi della vena porta. Talora, ascessi epatici piogeni singoli o multipli possono essere la prima manifestazione della Malattia di Crohn.

Il trattamento della pileflebite nei pazienti con MICI prevede l'utilizzo di antibiotici a largo spettro, farmaci anticoagulanti o trombolitici; tuttavia, la modalità terapeutica non è stata ancora standardizzata (9).

3.2.2 MICI e danno epatico farmaco-indotto

Come già precedentemente accennato, il trattamento farmacologico previsto per i pazienti affetti da Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali può essere causa di epatotossicità e lesioni a carico del sistema epatobiliare. I pazienti possono sviluppare malattie epatiche acute o croniche direttamente attribuibili ai farmaci usati per trattare le MICI (sulfasalazina, mesalazina, tiopurine, metotressato, TNF- α antagonisti, antibiotici chinolonici), danno epatico in seguito alla somministrazione di farmaci epatotossici necessari per trattare le complicanze insorte per l'uso di immunomodulatori e TNF- α antagonisti (isoniazide in caso di riattivazione tubercolare), o, ancora, esacerbazione di una sottostante epatite cronica virale B (e possibile epatite C) con infliximab o altri TNF- α antagonisti (10).

SULFASALAZINA

La Sulfasalazina è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo impiegato

nel trattamento dell'Artrite Reumatoide e delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali; essa è composta da una molecola di 5-ASA (acido-5-amminosalicilico) legata ad una molecola di sulfapiridina mediante un legame azoico (N=N). Il 5-ASA è la frazione attiva del farmaco.

Nel danno epatico farmaco-indotto, la sulfasalazina causa due principali forme di lesioni epatiche: la prima consiste in un danno epatocellulare acuto, la seconda consiste nello sviluppo di un'epatite acuta granulomatosa.

Per quanto riguarda la prima, il danno epatocellulare acuto si sviluppa nell'ambito di una reazione da ipersensibilità generalizzata dovuta alla porzione sulfapiridinica del farmaco. I sintomi che insorgono sono: febbre, rash cutaneo, linfadenopatia, epatomegalia, linfocitosi atipica ed eosinofilia. Questa reazione è relativamente rara, con sei casi per milione di prescrizioni nel Regno Unito (11).

La seconda lesione epatica, invece, consiste nello sviluppo di un'epatite acuta granulomatosa; essa si presenta con febbre alta, malessere e dolore al quadrante superiore destro.

Le anomalie di laboratorio che si riscontrano consistono in aumentati livelli di ALT e bilirubina e normali livelli di fosfatasi alcalina. All'istologia sono presenti granulomi non-caseificanti (10).

MESALAZINA

La mesalazina corrisponde chimicamente al 5-ASA (acido-5-amminosalicilico).

La mesalazina causa raramente un danno epatico acuto, con un'incidenza che si aggira intorno ai 3,2 casi per milione di prescrizioni (11).

Possibili meccanismi di cross-reattività potrebbero essere alla base dell'insorgenza, in certi casi, di una reazione da ipersensibilità alla mesalazina dopo un iniziale trattamento con sulfasalazina, responsabile questa di una precedente reazione da ipersensibilità (10).

TIOPURINE

Le tiopurine sono antimetaboliti purinici con proprietà immunosoppressive. Azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) e 6-tioguanina (6-TG) possono causare: un aumento dei livelli degli enzimi epatici (ALT > 2 xN), una necrosi epatocellulare e una colestasi.

Il danno epatico acuto causato dalle tiopurine non è un evento raro, presenta una prevalenza del 3,4% ed un'incidenza annuale dell'1,4%; esso sembra essere direttamente correlato alla concentrazione dei metaboliti delle tiopurine (10-12).

Tutte e tre le tiopurine sono dei pro-farmaci che devono essere metabolizzati per essere attivi; l'azatioprina è rapidamente convertita in 6-mercaptopurina nel fegato, quest'ultimo può subire l'azione di tre differenti enzimi.

L'enzima TPMT (tiopurina S-metiltransferasi) converte la 6-MP in 6-MMP (6-metil mercaptopurina); la Xantina Ossidasi converte la 6-MP in 6-tiouracile (metabolita inattivo); l'Ipoxantina Fosforibosil Transferasi converte la 6-MP in 6-TIMP (6-tioinosina-5'-monofosfato) ed eventualmente in 6-TG (6-tioguanina).

L'epatotossicità dell'azatioprina o della 6-mercaptopurina è dovuta al suo metabolita, la 6-metilmercaptopurina. L'attività del TPMT è controllata da un polimorfismo genetico; si stima che nell'11% degli individui l'attività dell'enzima sia bassa e nello 0.3% sia trascurabile. In questi individui può svilupparsi una severa mielotossicità a causa degli alti livelli di 6-tioguanina. Al contrario, un'elevata attività del TPMT porta a livelli più bassi di 6-TG provocando una risposta clinica sub-ottimale ed una grave epatotossicità per gli elevati livelli di 6-MMP (10-12).

In aggiunta al danno epatico diretto, le tiopurine possono causare lesioni a carico dell'endotelio vascolare epatico che si manifesta con: dilatazione sinusoidale, iperplasia nodulare rigenerativa (NRH) e sindromi veno-occlusive (sindrome ostruttiva sinusoidale, SOS).

L'iperplasia nodulare rigenerativa sembra essere maggiormente correlata con

l'utilizzo di 6-tioguanina, l'incidenza varia dal 27% al 61.5% (10).

Lo sviluppo dell'iperplasia nodulare rigenerativa appare essere dose-correlato; è raro, infatti, vedere anomalie con dosi di 6-TG inferiori a 20 mg/die.

L'iperplasia nodulare rigenerativa si suppone essere una risposta ipertrofica compensatoria all'atrofia epatocitaria causata dall'obliterazione delle venule portali da aggregazioni piastriniche e/o trombi. Il danno endoteliale porta ad uno stravasamento di globuli rossi nello spazio di Disse che può, infine, restringere il lume delle piccole venule e contribuire all'ipertensione portale; questo processo si caratterizza patologicamente dalla presenza di piccoli noduli epatici (solitamente < 3mm) separato da tessuto atrofico e (a differenza dalla cirrosi) dall'assenza di fibrosi.

Dal punto di vista clinico, questi pazienti sono asintomatici con solo un lieve rialzo delle aminotransferasi e fosfatasi alcalina potenzialmente reversibili.

La biopsia epatica rappresenta il gold standard per la diagnosi di iperplasia nodulare rigenerativa (10).

La sindrome ostruttiva sinusoidale (SOS o sindrome veno-occlusiva) si può presentare come una sindrome di Budd-Chiari con rapida insorgenza di ascite, ittero e insufficienza epatica.

Si pensa che il meccanismo alla base della sindrome veno-occlusiva consista nella marcata deplezione di glutatione nelle cellule endoteliali sinusoidali (10).

TNF-ALFA ANTAGONISTI

I TNF- α antagonisti (adalimumab, etanercept e infliximab) sono anticorpi monoclonali ad azione immunosoppressiva che legano il TNF- α (tumor necrosis factor- α), una citochina proinfiammatoria. L'antagonismo del legame del TNF-alfa al suo recettore sulla superficie delle cellule dell'infiammazione porta alla soppressione di altre citochine infiammatorie, quali IL-1 ed IL-6, di molecole di adesione coinvolte nell'attivazione leucocitaria e della migrazione cellulare con conseguente

immunosoppressione.

Infliximab e Adalimumab sono i due farmaci approvati per il trattamento delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali.

Sono stati segnalati pochi casi di danno epatico con questi farmaci biologici. Si presume che l'epatotossicità sia di natura idiosincrasica, mediata da un'aberrante risposta immune indotta dal blocco del TNF- α in un ospite suscettibile (il TNF- α è considerato un importante fattore nel mantenimento della tolleranza- self).

L'epatite correlata all'utilizzo di infliximab, sebbene rara, assume i caratteri di un'epatite autoimmune; questi pazienti, infatti, presentano una positività agli Anticorpi anti- nucleo (ANA), anti- muscolo liscio (ASMA) e agli Anticorpi Anti- DNA a doppia elica. Questa epatite tende a manifestarsi maggiormente nel sesso femminile.

L'utilizzo di Natalizumab (tysabri), somministrato nelle forme gravi di MICI, può essere causa di danno epatico severo. Si sono verificati casi di epatotossicità caratterizzati da un'innalzamento dei livelli sierici di aminotransferasi e bilirubina dopo una singola infusione del farmaco (10).

Questi farmaci, inoltre, sono stati associati ad un' aumentata incidenza di Linfoma a T-cellule epatosplenico; tale linfoma tende a manifestarsi con un innalzamento degli enzimi epatici, epatosplenomegalia, malessere, febbre e trombocitopenia (10).

I pazienti con Malattia Infiammatorie Croniche Intestinali in trattamento con TNF- α antagonisti, infine, sono a rischio di riattivazione di un'Epatite virale B o C. Numerosi casi clinici hanno descritto una riattivazione dell'Epatite virale in questi pazienti.

E' raccomandata una terapia antivirale profilattica in tutti i pazienti a rischio di riattivazione di epatite B, che prevede l' utilizzo di entecavir o tenofovir. (10).

METOTREXATO

Il Metotrexato appartiene alla classe degli antimetaboliti ed è un antagonista dell'acido folico; viene utilizzato nel trattamento di alcune neoplasie e patologie auto-immuni.

Il Metotrexato inibisce in modo competitivo e reversibile la Diidrofolato Reduttasi (DHFR), un enzima importante nelle vie biosintetiche delle timidina e delle purine. Questo enzima catalizza la conversione del diidrofolato in tetraidrofolato; una sua inibizione, quindi, interromperà la sintesi ex novo di timidilato, nucleotidi purinici, serina e metionina con blocco della sintesi di DNA, RNA e proteine e azione immunosoppressiva.

Dosi basse di Metotrexato hanno dimostrato essere molto efficaci contro l'Artrite Reumatoide, la Malattia di Crohn e la Psoriasi. Tuttavia, alle basse dosi usate nel trattamento delle patologie infiammatorie intestinali (12-25 mg a settimana), gli effetti antiproliferativi possono non essere evidenti.

Esso agisce, invece:

- interferendo con l'azione proinfiammatoria dell'IL-1;
- stimolando il rilascio di adenosina, un autocoide endogeno con attività antiinfiammatoria;
- inducendo apoptosi e morte dei linfociti T attivati.

Il Metotrexato è stato collegato con lo sviluppo di grave fibrosi e cirrosi; insorgono più frequentemente nel corso del trattamento dell'Artrite Reumatoide e Psoriasica piuttosto che in quello per le MICI, a causa delle più alte dosi utilizzate. Si è valutato specificamente l'uso di Metotrexato nei pazienti con Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali e il danno epatico si manifesta solo con un tasso del 5- 11% (10).

ANTIBIOTICI CHINOLONICI

Gli antibiotici chinolonici sono chemioterapici attivi su una varietà di batteri Gram-positivi e Gram-negativi. I chinoloni bloccano la sintesi del DNA batterico inibendo la topoisomerasi II (DNA girasi) e la topoisomerasi IV dei batteri.

Gli antibiotici chinolonici (per esempio ciprofloxacina) sono frequentemente utilizzati in pazienti con Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali nel trattamento di ascessi e infezioni. Questa classe raramente è stata causa di danno epatico acuto (spesso di natura colestatica) (10).

ISONIAZIDE

L'isoniazide è il principale antibiotico antitubercolare; è un farmaco battericida e agisce inibendo la sintesi degli acidi micolici, componenti essenziali della parete cellulare del batterio *Mycobacterium tuberculosis*.

E' fatto conosciuto che la riattivazione di una tubercolosi latente è una complicanza della terapia con anti-TNF α e l'isoniazide (INH) è comunemente utilizzata nel trattamento della tubercolosi riattivata o indotta dai farmaci biologici. Essa stessa, però, può essere causa di un danno epatico.

L'isoniazide produce un danno epatocellulare acuto età-dipendente che può risultare fatale o condurre ad un trapianto di fegato; si verifica raramente sotto i 20 anni, nello 0.3% dei pazienti tra i 21 e i 35 anni, nell'1,2% fra 36 e 50 anni e nel 2,3% sopra i 50 anni.

L'epatite indotta dall'isoniazide è il più frequente dei suoi principali effetti tossici. Essa può essere contraddistinta da lievi aumenti delle amminotransferasi epatiche (fino a 3-4 volte i valori normali) che non richiedono l'intervento di terapia o da un'epatite clinica caratterizzata da perdita di appetito, nausea, vomito, ittero, dolorabilità al quadrante superiore destro che può essere letale se il farmaco non viene prontamente sospeso. All'esame istologico sono stati riscontrati danno e necrosi epatocellulari.

In termini di danno epatico farmaco-indotto che richiede trapianto, l'isoniazide è secondo soltanto all'acetaminofene (10).

3.2.3 Malattie epatobiliari e MICI con un comune meccanismo patogenetico

COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA

Si definisce Colangite Sclerosante Primitiva (PSC) una malattia cronica colestatica del fegato caratterizzata da un processo di infiammazione e fibrosi dei dotti biliari intra- e/o extraepatici che porta alla formazione di stenosi multifocale del dotto biliare.

La Colangite Sclerosante Primitiva è, verosimilmente, un disordine progressivo immuno-mediato che evolve con il tempo in cirrosi, ipertensione portale e scompenso epatico nella maggior parte dei pazienti.

Nei bambini con Colangite Sclerosante Primitiva, il processo autoimmune tende ad interessare principalmente i dotti biliari intraepatici (small-duct PSC) (13).

Epidemiologia

La Colangite Sclerosante Primitiva nei bambini è relativamente infrequente.

E' stato stimato in Canada, un tasso di incidenza nei bambini di 0,23/100.000 persone-l'anno rispetto ad 1,11/100.000 persone-l'anno negli adulti. L'incidenza di Colangite Sclerosante Primitiva è in aumento; questo potrebbe essere secondario all'incremento dei programmi di screening nei pazienti asintomatici, specialmente quelli con Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali.

L'età media di insorgenza è di 13 anni e tende a manifestarsi più frequentemente nel sesso maschile.

L'associazione tra la Colangite Sclerosante Primitiva e le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali è stata descritta per la prima volta nel 1965 e si è visto come la PSC rappresenti la più comune manifestazione delle MICI.

Circa il 70-80% dei pazienti con Colangite Sclerosante Primitiva ha una concomitante Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale e l'1,4-7,5% dei pazienti con MICI svilupperà la PSC durante il decorso della malattia (14).

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi della Colangite Sclerosante Primitiva non è stata ancora ben definita (15).

Un disordine del sistema immunitario sembra giocare un ruolo importante nella genesi della PSC; la sua associazione con le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali e altri disordini autoimmuni, come il Diabete Mellito di tipo I, il Morbo di Graves, la Celiachia ha stimolato la ricerca verso fattori genetici e immunologici.

Sono stati segnalati molteplici loci genetici di suscettibilità che includono: HLA-B8, HLA-DRB1*0301 (DR3), HLA-DRB3*0101 (Drw52a), E HLA-DRB1*0401 (DR4).

Sono stati rilevati un'ampia varietà di autoanticorpi nei pazienti con Colangite Sclerosante Primitiva, ed includono: gli ANA (anticorpi anti-nucleo) nel 24-53%; gli ASMA (anticorpi anti-muscolo liscio) nel 13-20%; e i pANCA (anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili tipo p -diretti contro la regione perinucleolare del neutrofilo-) nel 65-88% dei pazienti. Si è visto, però, come la Colangite Sclerosante Primitiva non sia associata a nessun anticorpo specifico e come questa non risponda bene alla tradizionale terapia immunosoppressiva.

Un meccanismo di natura infettiva potrebbe fornire importanti indizi per spiegare la correlazione esistente tra la PSC e le MICI.

Una traslocazione batterica o un assorbimento di endotossine batteriche nel circolo portale attraverso un intestino cronicamente infiammato, come nelle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, potrebbe provocare e mantenere una costante attivazione delle cellule del Kupffer responsabile dello sviluppo della Colangite Sclerosante Primitiva. Le cellule del Kupffer

rilasciando citochine, infatti, attiverebbero una risposta flogistica con reclutamento di macrofagi, linfociti, neutrofili e fibroblasti nel tratto portale. La fibrosi concentrica che ne deriva causerebbe ischemia e atrofia colangiocitica con progressiva colestasi, fibrosi e cirrosi biliare secondaria. Una recente identificazione di un autoantigene per ANCA atipico avvalora l'ipotesi di un' eziologia di natura infettiva nello sviluppo della PSC; questo studio ha identificato l'isotipo 5 della beta-tubulina (TBB5) come autoantigene ANCA.

La TBB5 umana ha dimostrato di condividere un alto grado di omologia strutturale con la proteina batterica di divisione cellulare FtsZ, un precursore evolutivo della beta-tubulina presente nei batteri e altamente conservata in una vasta gamma di specie batteriche viste nella microflora intestinale. La condivisione di epitopi tra microbi e autoantigeni umani potrebbe, quindi, far pensare ad un meccanismo di mimetismo molecolare alla base della Colangite Sclerosante Primitiva (15).

Diagnosi

La diagnosi di Colangite Sclerosante Primitiva si basa sulla combinazione di anomalie cliniche, biochimiche, radiologiche e istologiche. E' importante escludere le cause secondarie di PSC, come: l'Istiocitosi a cellule del Langerhans, Immunodeficienze primarie e secondarie e la Fibrosi Cistica (9).

Clinica La presentazione clinica è variabile.

La maggior parte dei pazienti sono asintomatici al momento della diagnosi. In questo caso, la diagnosi viene fatta incidentalmente quando i test di funzionalità epatica mostrano segni persistenti di colestasi.

In alcuni pazienti, la malattia si presenta in maniera insidiosa con sintomi aspecifici come affaticamento, prurito, perdita di peso, e, raramente, ittero.

Talora, invece, la diagnosi è suggerita dalla presenza di sintomi suggestivi

di PSC come, dolore al quadrante superiore destro, febbre e iperbilirubinemia diretta.

Episodi di colangite (con febbre e brividi) sono infrequenti al momento della presentazione.

La malattia può causare deficit di crescita e pubertà ritardata nei pazienti in età pre-puberale.

L'esame fisico è anormale in circa la metà dei pazienti sintomatici al momento della diagnosi; ittero, epatomegalia, e splenomegalia sono le anomalie più frequentemente riscontrate (9).

MICI nella PSC- clinica La distribuzione della flogosi intestinale nei pazienti con PSC/MICI è tipicamente pancolitica (87%) con risparmio del retto. L'infiammazione tende ad essere più severa nel lato destro del colon (52%) ed è frequentemente associata ad una ileite da reflusso (51%). Sebbene la colite tenda ad essere moderata ed a seguire un decorso relativamente quiescente, il rischio di una neoplasia colica sembra essere incrementata rispetto ai pazienti con sola MICI.

Indagini di Laboratorio Le indagini di laboratorio mostrano, solitamente, segni di colestasi (aumento degli indici di AST, ALT e γ GT).

L'innalzamento dei livelli di fosfatasi alcalina sierica (ALP) è la più comune anomalia biochimica presente nella Colangite Sclerosante Primitiva; tuttavia, tale alterazione è mal interpretabile nei bambini a causa del loro accrescimento osseo. Elevati livelli di gamma-glutamyl transpeptidasi (γ GT) sono più sensibili come marker di malattie delle vie biliari nei bambini.

Nella maggior parte dei pazienti è presente un incremento dei livelli sierici delle transaminasi (2-3 volte il limite superiore del valore normale); si è visto come tali valori siano più elevati nei pazienti pediatrici piuttosto che in quelli adulti.

Circa la metà dei pazienti presenta un modesto incremento dei livelli di bilirubina; casi avanzati di PSC possono essere contrassegnati da

ipoalbuminemia e tempo di protrombina allungato.

I livelli sierici di IgG sono modestamente elevati in circa il 70% dei pazienti pediatrici (1,5 volte il limite superiore del valore normale).

Una vasta gamma di autoanticorpi può essere rilevata nel siero dei pazienti con Colangite Sclerosante Primitiva (ANA, pANCA, ASMA) indicando una disordine immunitario; essi non hanno alcun ruolo nella diagnosi di routine della PSC incluso il pANCA, in quanto aspecifico.

L'accumulo di rame nel fegato secondario all'ostruzione cronica del flusso della bile potrebbe essere responsabile degli alti livelli sierici e urinari del rame (cupruria e cupruria) (16).

Diagnostica per Immagini Nel sospetto di una Colangite Sclerosante Primitiva, l'iter diagnostico procede con l'esecuzione di una ERCP e/o di una MRCP. Questi due esami consentono una diagnosi accurata.

La Colangiopancreatografia Retrograda Endoscopica (ERCP – endoscopic retrograde cholangiopancreatography-) è considerata il gold standard per la diagnosi di PSC; permette, infatti, di evidenziare irregolarità della mucosa dei dotti biliari intra e/o extraepatici e la formazione di eventuali dilatazioni o stenosi. Tuttavia, l'ERCP è una procedura invasiva che può associarsi a complicanze potenzialmente gravi come la pancreatite e la colangite batterica.

La MRCP (Magnetic Resonance Cholangiopancreatography) si preferisce all'ERCP in quanto ha il vantaggio di essere non-invasiva, non richiede radiazioni, e non espone al rischio di complicanze tipiche dell'ERCP; essa presenta una sensibilità e specificità di circa l'84% nella diagnosi della Colangite Sclerosante Primitiva nei bambini, anche se può non riuscire ad evidenziare le iniziali alterazioni della PSC. Di conseguenza, il ricorso all'ERCP continua ad essere fondamentale per la diagnosi della PSC.

L'ERCP è anche uno strumento utile per lo screening del colangiocarcinoma nei pazienti adulti con Colangite Sclerosante Primitiva,

una nota complicanza a lungo termine della PSC; il colangiocarcinoma è raro in età pediatrica.

L'ecografia transaddominale è, di solito, non diagnostica e può risultare normale. Spesso, però, è possibile identificare ispessimenti della parete e/o focali dilatazioni dei dotti biliari (16).

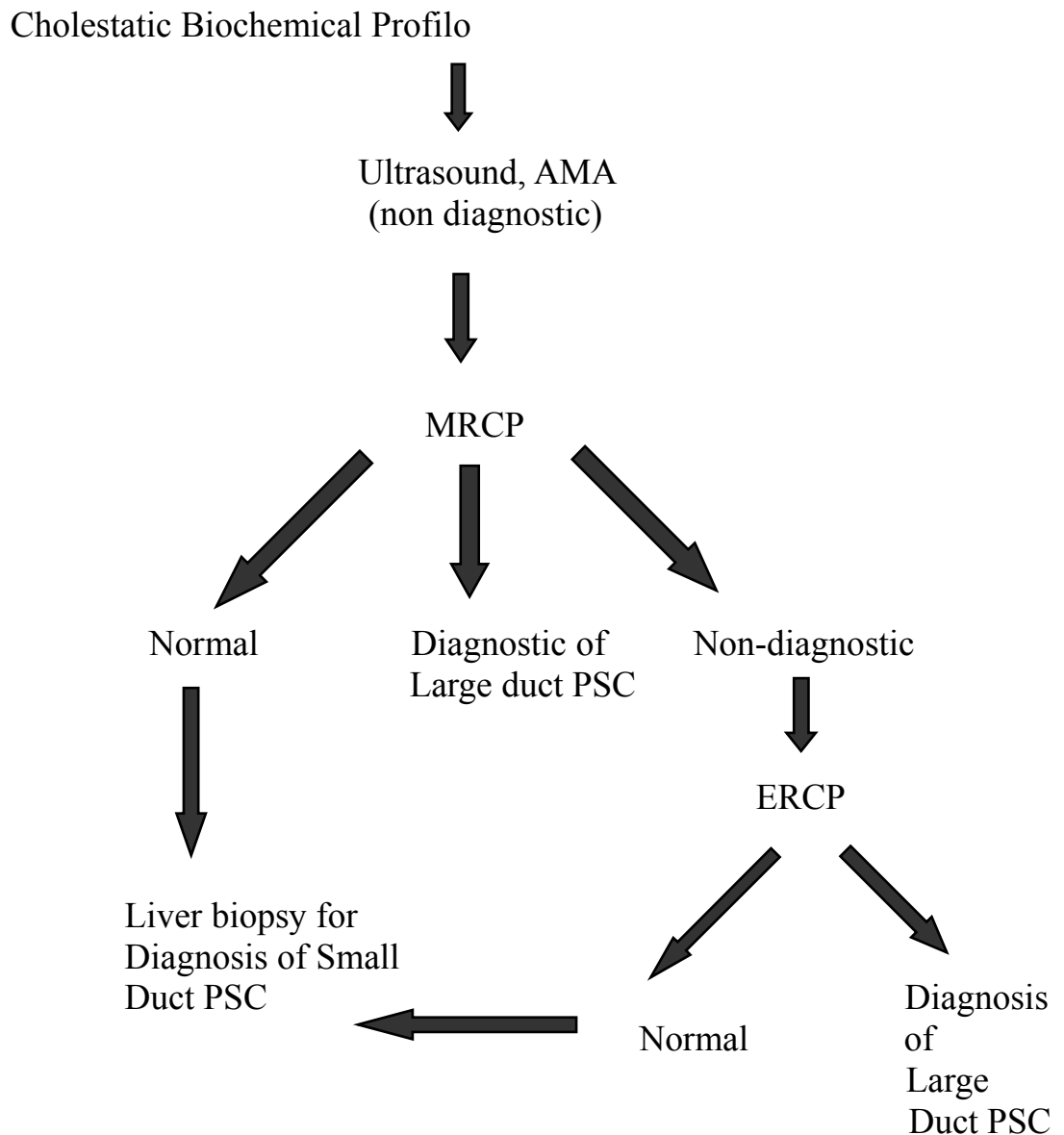
Istologia La biopsia epatica è importante per confermare la diagnosi di Colangite Sclerosante Primitiva.

Il classico reperto istologico della PSC è caratterizzato dalla fibrosi concentrica periduttale biliare a “buccia di cipolla”, infiammazione ed edema. Il sistema di stadiazione di Ludwig ci permette di valutare la gravità del quadro istologico; esso prevede quattro stadi: colangite o epatite portale (stadio 1); epatite periportale o fibrosi periportale (stadio 2); necrosi, fibrosi settale (stadio 3); cirrosi biliare (stadio 4).

La biopsia epatica è essenziale in caso di sospetta Colangite Sclerosante Primitiva dei piccoli dotti intraepatici o per la valutazione di una possibile sindrome da overlap (overlap syndrome) in pazienti con PSC e con valori sierici di aminotransferasi sproporzionatamente elevati, positività agli ANA e/o ASMA e/o con livelli sierici di IgG elevati.

La Sindrome da Overlap è un disordine descritto principalmente nei bambini e giovani adulti; esso è contrassegnato dalla presenza concomitante di una Colangite Sclerosante Primitiva e di un'epatite autoimmune (AIH). Alle caratteristiche cliniche, biochimiche e istologiche tipiche della AIH, infatti, si associano reperti colangiografici propri della PSC (16-17).

Algoritmo per la diagnosi di PSC.



Complicanze

Le complicanze della Colangite Sclerosante Primitiva possono essere classificate in generali (in comune con altre malattie epatiche croniche) e specifiche (tipiche della PSC).

Le complicanze generali sono: insufficienza epatica, ipertensione portale,

ascite, steatorrea e deficienza di vitamine liposolubili.

Tra le complicanze specifiche si riconoscono: colelitiasi, varici peristomali e adenocarcinoma del dotto biliare .

La colelitiasi appare essere più frequente rispetto alla popolazione generale; circa il 25% dei pazienti con PSC, infatti, ha presentato calcoli all'esame ecografico.

Le varici peristomali insorgono in quei pazienti con PSC e concomitante Colite Ulcerosa che hanno subito una proctocolectomia con ileostomia; questi pazienti sviluppano varici attorno allo stoma come manifestazione dell'ipertensione portale.

Infine, l'adenocarcinoma del dotto biliare rappresenta la peggiore complicanza della Colangite Sclerosante Primitiva. E' stata riportata in questi pazienti un'incidenza del 6-11% (16).

Terapia

L'incertezza circa la patogenesi della Colangite Sclerosante Primitiva e i fattori responsabili della sua progressione sono condizioni limitanti per un'efficace terapia medica (17).

Acido Ursodesossicolico Il farmaco più utilizzato nella Colangite Sclerosante Primitiva è l'Acido Ursodesossicolico (UDCA). Si tratta di un acido biliare secondario che deriva dal metabolismo dell'acido colico da parte della flora batterica intestinale.

L'acido ursodesossicolico è ben noto come agente immunomodulante, anti-apoptotico e coleretico che incrementa l'escrezione epatocellulare di acidi biliari, il flusso della bile e la formazione di micelle. Questo agente modifica il pool degli acidi biliari, facendo diminuire i livelli di acidi biliari idrofobici endogeni ed incrementare la percentuale di acidi biliari idrofilici non tossici.

Inizialmente in un piccolo studio l'UDCA, ad una dose di 10-15 mg/kg/die,

si era dimostrato efficace nel migliorare l'assetto biochimico e istologico in pazienti adulti con PSC. Successivamente, uno studio multicentrico più ampio, che prevedeva l'uso da parte di pazienti adulti della stessa dose di farmaco per un periodo di 5 anni, ha mostrato un miglioramento nei test epatici sierici ma non nei sintomi. Non sembra, inoltre, rallentare la progressione della malattia né prolungare la sopravvivenza.

L'acido ursodesossicolico usato nei bambini con PSC, ad una dose media di 17 mg/kg/die per un massimo di 20 mesi, ha mostrato un significativo miglioramento dell'assetto biochimico e assenza di effetti collaterali. Tuttavia, gli effetti a lungo termine di questo farmaco sono in attesa di ulteriori studi (17).

Antibiotici Nel corso degli anni, gli antibiotici sono stati utilizzati nel trattamento della Colangite Sclerosante Primitiva; e in alcuni casi, hanno mostrato vantaggi rispetto ad altri farmaci usati per trattare la stessa.

Vancomicina per os (somministrazione orale) è stata somministrata a 14 pazienti pediatrici con MICI e PSC ad un dosaggio iniziale di 50 mg/kg/die per una durata variabile da 4 a 56 mesi. Tutti i pazienti hanno mostrato un miglioramento dei test di funzionalità epatica e dei sintomi clinici. Quando il trattamento con vancomicina viene interrotto si assiste alla ricomparsa dei sintomi clinici e ad un incremento dei livelli degli enzimi epatici; ciò richiede un ripristino del trattamento per poter garantire la normalizzazione dei livelli enzimatici epatici. Inoltre, due pazienti sottoposti a biopsia epatica durante il trattamento hanno mostrato un reperto istologico nella norma.

Si ritiene che l'efficacia della vancomicina orale sia legata ai suoi effetti antimicrobici su un organismo gastrointestinale non identificato, e al suo potenziale effetto immunomodulante sulla risposta immunitaria innata e adattativa del tratto epatobiliare (17).

Immunosoppressori La terapia immunosoppressiva è stata utilizzata nel trattamento della Colangite Sclerosante Primitiva in età pediatrica.

Per pazienti pediatrici che presentano un quadro di epatite all'esame istologico, elevati livelli di IgG, e positività a marker autoimmuni è prevista la terapia immunosoppressiva. Essa consiste nell'utilizzo di corticosteroidi con o senza azatioprina (17).

Trattamento Chirurgico Si ricorre al trattamento chirurgico principalmente per gestire restringimenti dominanti (-dominant strictures – stenosi del dotto epatico comune di diametro < 1,5mm), risolvere ostruzioni che si generano nell'albero biliare extraepatico e per prevenire colangiti ricorrenti.

La terapia endoscopica nel trattamento della colangite sclerosante nei pazienti adulti si è dimostrata essere efficace, sicura e ben tollerata. Le terapie endoscopiche sono state eseguite in modo sicuro anche nei bambini, e consistono nella dilatazione mediante palloncino del tratto stenotico e posizionamento di stent; questi approcci possono migliorare significativamente i sintomi e la sopravvivenza libera da trapianto. Colangite e pancreatite sono le complicanze più comuni.

La chirurgia delle vie biliari, invece, è stata associata ad alta morbilità e mortalità. Tale chirurgia non è risolutiva a causa della natura progressiva della malattia.

Il trapianto di fegato rappresenta il trattamento definitivo per i pazienti con Colangite Sclerosante Primitiva avanzata.

Le indicazioni al trapianto di fegato includono: cirrosi con insufficienza epatica, emorragia dovuta alla presenza di varici esofagee, gastropatia non responsiva alla terapia medica, ascite intrattabile (con o senza peritonite batterica spontanea), episodi ricorrenti di colangite batterica, arresto della crescita ed encefalopatia epatica. La malattia può recidivare dopo il trapianto; l'incidenza ammonta intorno al 20-37% (17).

COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA DEI PICCOLI DOTTI (SMALL-DUCT PSC)

La Colangite Sclerosante Primitiva dei piccoli dotti (Small-duct PSC), in precedenza definita come “Pericolangite”, può manifestarsi come una malattia extraintestinale associata alla Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali.

I pazienti hanno caratteristiche biochimiche e istologiche compatibili con la Colangite Sclerosante Primitiva, ma, a differenza di questa, presentano un quadro colangiografico nella norma.

E' stato riportato che pazienti con small-duct PSC hanno una prognosi migliore rispetto a quelli con contemporaneo interessamento dei grandi dotti. Successivamente, si è visto che circa l'80% dei pazienti con small-duct PSC aveva contemporaneamente una MICI, diagnosticata o al momento della diagnosi di malattia epatica o nel corso del follow-up. Di questi pazienti, il 78% aveva Colite Ulcerosa e il 21% Malattia di Crohn.

La presenza di Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali nel contesto di una small-duct PSC non sembra influenzare la prognosi della malattia epatica, circa il 12-23% dei pazienti, però, avrebbe in seguito sviluppato large-duct PSC.

Alcuni pazienti necessitano di un trapianto epatico a causa della natura progressiva della malattia.

In conclusione, nei pazienti affetti da MICI che presentano livelli aumentati di fosfatasi alcalina ed una colangiografia normale all'ERCP/MRCP, è richiesta una biopsia epatica in modo da poter escludere un'eventuale Colangite Sclerosante Primitiva dei Piccoli Dotti (9).

EPATITE AUTOIMMUNE E SINDROME DA OVERLAP PSC-AIH

L'epatite autoimmune (AIH -Autoimmune Hepatitis-) viene definita come una malattia infiammatoria del fegato, di origine sconosciuta, che determina una progressiva distruzione del parenchima epatico con un'evoluzione naturale verso la cirrosi e l'insufficienza epatocellulare.

Sulla base dell'assetto anticorpale possiamo riconoscere due tipi di Epatite

Autoimmune:

- AIH di tipo 1, contraddistinta dalla presenza di anticorpi anti-muscolo liscio (SMA) o di anticorpi anti-nucleo (ANA) nel siero;
- AIH di tipo 2, contraddistinta dalla presenza di anticorpi anti-microsoma epatico e renale (LKM1) o di anticorpi anti-citosolici (LC-1) nel siero.

L'Epatite Autoimmune è una malattia principalmente pediatrica ed è più frequente nel sesso femminile; l'AIH di tipo 1 presenta un picco di incidenza intorno ai 10 anni, mentre nell'80% dei casi di AIH di tipo 2 la malattia insorge intorno ai 6,5 anni.

Osservazioni cliniche e di laboratorio hanno portato all'ipotesi che l'epatite autoimmune (AIH) sia una malattia multifattoriale; fattori genetici e ambientali giocano un ruolo importante nella sua patogenesi.

Essa tende a manifestarsi, nella maggior parte dei casi, sotto forma di epatite acuta. Sintomi aspecifici come anoressia, perdita di peso e fatica possono portare alla diagnosi di AIH. Nel 15% dei casi un'epatomegalia, una splenomegalia o un incremento inspiegabile dei livelli di transaminasi possono essere l'unico segno di Epatite Autoimmune. L'ittero è spesso presente al momento della diagnosi.

I livelli sierici di aminotransferasi variano da 1,5 a 50 volte il valore normale degli enzimi al momento della diagnosi, in base all'attività della malattia. I livelli di γ GT e della fosfatasi alcalina sono frequentemente normali o lievemente alti. Una caratteristica costante dell'Epatite Autoimmune è la proliferazione non specifica dei linfociti B che causa una ipergammaglobulinemia sierica; si osserva, infatti, un marcato incremento dei livelli di IgG associato a livelli sierici normali di IgM e IgA. L'esistenza di un'eventuale insufficienza epatica si manifesta con bassi livelli sierici di albumina e dei fattori della coagulazione.

La rilevazione di autoanticorpi circolanti ha un valore diagnostico importante e può essere utile durante il follow-up del paziente. La presenza di SMA e/o

ANA sono caratteristici dei pazienti con AIH di tipo 1; la presenza di LKM1 e/o LC1 sono caratteristici dei pazienti con AIH di tipo 2.

Dal punto di vista istologico, il segno caratteristico dell'Epatite Autoimmune è dato da un quadro di epatite con un infiltrato infiammatorio linfocitario di tipo B e T nel tratto portale e nei lobuli epatici associato a zone di necrosi epatocellulare.

Nel caso in cui si verifichi un incremento dei livelli sierici di γ GT e di fosfatasi alcalina di quattro- cinque volte i valori normali deve essere sospettata la presenza di un danno a carico dei dotti biliari e, in questo caso dovrebbe essere proposta una ERCP (colangiopancreatografia retrograda endoscopica) (18).

Con sindrome da overlap PSC-AIH si intende una condizione patologica caratterizzata dalla concomitante presenza di Colangite Sclerosante Primitiva e di Epatite Autoimmune. La Colangite Sclerosante Autoimmune può precedere o seguire l'insorgenza dell'Epatite Autoimmune; si è, infatti, ipotizzato che entrambe queste malattie potessero far parte di un unico processo.

La sindrome da overlap PSC-AIH è stata descritta in pazienti con Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, in particolare con Colite Ulcerosa; si pensa, infatti, ad una possibile associazione tra queste malattie.

Il coinvolgimento delle vie biliari nei pazienti con sindrome da overlap PSC-AIH può essere sia intraepatico che extraepatico.

Ci sono casi multipli di pazienti con MICI con un'iniziale diagnosi di Epatite Autoimmune ma senza una chiara evidenza di Colangite Sclerosante Primitiva alla biopsia epatica o all'ERCP; questi pazienti hanno, in seguito, sviluppato Colangite Sclerosante Primitiva.

Nei pazienti con sindrome da overlap PSC-AIH, la terapia immunosoppressiva sembra avere dei benefici; sembra, inoltre, che questi pazienti abbiano una migliore sopravvivenza rispetto a quelli con sola Colangite Sclerosante Autoimmune (9-18).

4. SCOPO DELLA TESI

Le premesse fin qui enunciate pongono degli importanti interrogativi circa la condizione MICI-PSC : può essere, dunque, considerata un'entità fenotipica distinta?

L'obiettivo di questo lavoro consiste nell'esaminare un gruppo di 27 pazienti affetti da Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale associata a Colangite Sclerosante Primitiva per studiarne le caratteristiche epidemiologiche, cliniche, bioumorali ed endoscopiche (dal punto di vista macroscopico ed istologico). Inoltre è stata indagata l'associazione con eventuali altre malattie autoimmuni e il tipo di trattamento intrapreso. Il gruppo è stato poi confrontato con un analogo gruppo di 20 pazienti affetti da Colite Ulcerosa.

5. PAZIENTI E METODI

5.1 Pazienti

Questo studio, di tipo retrospettivo, comprende un gruppo di 27 pazienti affetti da una Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale associata ad una Colangite Sclerosante Primitiva con un follow-up di almeno cinque anni ed un gruppo di 20 casi-controllo affetti da Colite Ulcerosa. Tutti i pazienti sono seguiti presso l'ambulatorio di Epatologia della Clinica Pediatrica di Pisa e l'Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT) di Palermo.

5.2 Metodi

Di ciascuno di essi è stato fatto un accurato studio retrospettivo della documentazione clinica, dall'esordio ad oggi, ponendo l'attenzione sulla clinica, sugli esami bioumorali, sugli esami di imaging, sull'esame istologico e sulle terapie intraprese.

La diagnosi di Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale (Colite Ulcerosa/Colite Indeterminata) si è basata su criteri clinici, bioumorali, endoscopici ed istologici. Definiamo Ileite da reflusso (backwash ileitis) un processo flogistico che colpisce l'ultima ansa ileale riscontrabile sia endoscopicamente che istologicamente ed associato ad un concomitante interessamento flogistico dell'intestino cieco. Si parla, invece, di risparmio del retto (rectal sparing) quando l'esame endoscopico e istologico mostrano una mucosa rettale sana (risparmio del retto completo) oppure quando quest'ultima presenta un processo flogistico di lieve entità rispetto alla mucosa dei tratti colici prossimali ad essa (risparmio del retto relativo).

I 27 pazienti con MICI-PSC sono stati sottoposti ad una biopsia epatica e/o ad un esame di imaging biliare che hanno mostrato, rispettivamente, le

tipiche anormalità istologiche e colangiografiche ed hanno permesso, insieme ai risultati clinici e bioumorali, di fare diagnosi di Colangite Sclerosante Primitiva. Di questi pazienti, 11 presentano una Sindrome da overlap PSC-AHI.

La diagnosi di Sindrome da overlap PSC-AHI si è basata su criteri clinici, bioumorali e istologici.

5.3 Analisi Statistica

I risultati sono espressi come media \pm 1 deviazione standard. Il confronto di parametri con distribuzione normale (età alla diagnosi, durata del follow-up) è stato eseguito utilizzando il test t di Student. Una $p < 0,05$ è stata considerata statisticamente significativa.

Il confronto dei parametri clinici ed istologici tra il gruppo di pazienti MICI-PSC e il gruppo CU è stato eseguito utilizzando il test di X^2 o il test di Fisher. Una $p < 0,05$ è stata considerata statisticamente significativa.

6. RISULTATI

6.1 Quadro epidemiologico

Dei 27 pazienti con MICI-PSC inclusi nello studio, 14 (52%) erano femmine e 13 (48%) erano maschi.

La durata media del follow-up è stata di 9,3 anni (range 2,2- 18,7 anni).

Tutti i pazienti presentavano una Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale, 16 (60%) erano affetti da una concomitante Colangite Sclerosante Autoimmune e 11 (40%) da una concomitante Sindrome da overlap PSC-AHI.

Nell'intero gruppo l'età media di insorgenza della Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale era di 9,1 anni (range 1,7-23 anni). Il sottogruppo di pazienti affetti da concomitante Colangite Sclerosante Autoimmune presentava un'età media di insorgenza della colangite di 9,5 anni (range 1,6-18,4), mentre i pazienti affetti da Sindrome da overlap PSC-AHI presentavano un'età media di insorgenza di quest'ultima di 7,7 anni (range 1,8- 15,3 anni).

In 12 pazienti (44%) la diagnosi di MICI era stata fatta contemporaneamente a quella della Colangite Sclerosante Autoimmune/ Sindrome da overlap PSC-AHI, in 10 pazienti (37%), la MICI compariva dopo aver fatto diagnosi di PSC/ Sindrome da overlap PSC-AHI con un ritardo medio di circa 3 anni (range 0,1- 9 anni) e nei restanti 5 pazienti (18%) la MICI era stata diagnosticata prima della Colangite Sclerosante Autoimmune/Sindrome da overlap PSC-AHI con un anticipo medio di 4,2 anni (range 1- 9,4 anni).

Dei 20 casi-controllo con Colite Ulcerosa, 11 (55%) erano femmine e 9 (45%) erano maschi.

La durata media del follow-up è stata di 4,2 anni (range 0,5- 13,3 anni).

In questi pazienti, la Colite Ulcerosa tendeva a presentarsi più tardivamente rispetto ai pazienti MICI-PSC (11,6 anni vs 9,1), senza che però tale

differenza risultasse statisticamente significativa ($p > 0,05$).

6.2 Quadro clinico

Dal punto di vista clinico, poco più della metà dei soggetti MICI-PSC (15/27, 56%) ha esordito con sintomi gastrointestinali: 8 pazienti (54% dei casi) manifestavano una sintomatologia caratterizzata da diarrea muco-ematica, in 6 pazienti (40% dei casi) era presente ematochezia ed in 2 pazienti (13%) la sintomatologia gastrointestinale era insorta con alvo irregolare (fig.2).

Per gli altri 12 pazienti (~ 44%), il “campanello d'allarme” è stato il riscontro occasionale e persistente di livelli elevati delle Transaminasi (AST e ALT) e delle γ GT (fig.1).

Figura 1.

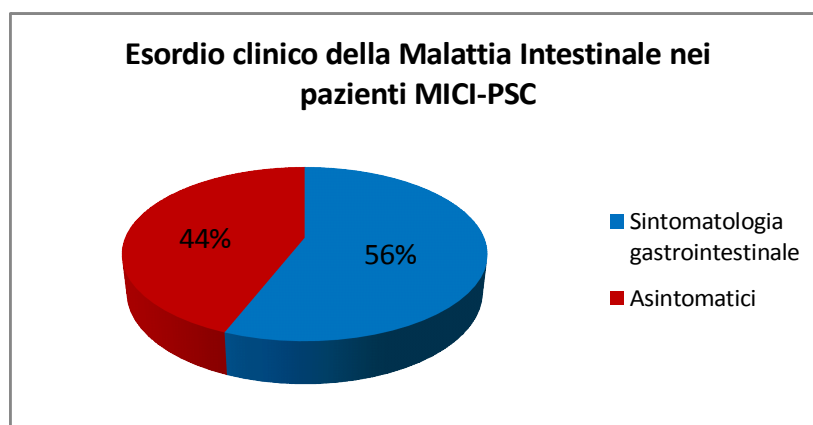
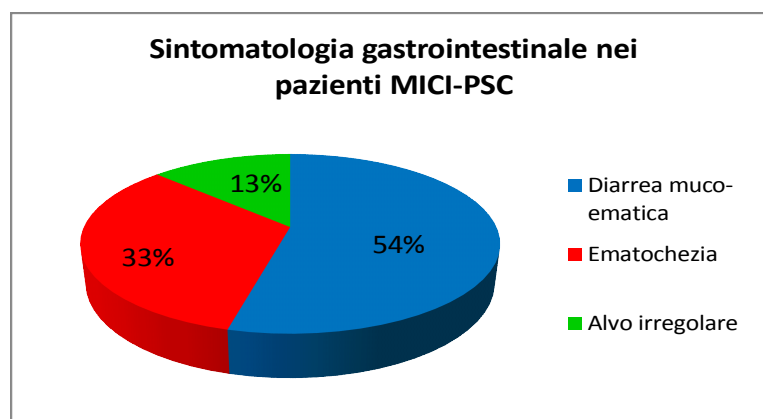


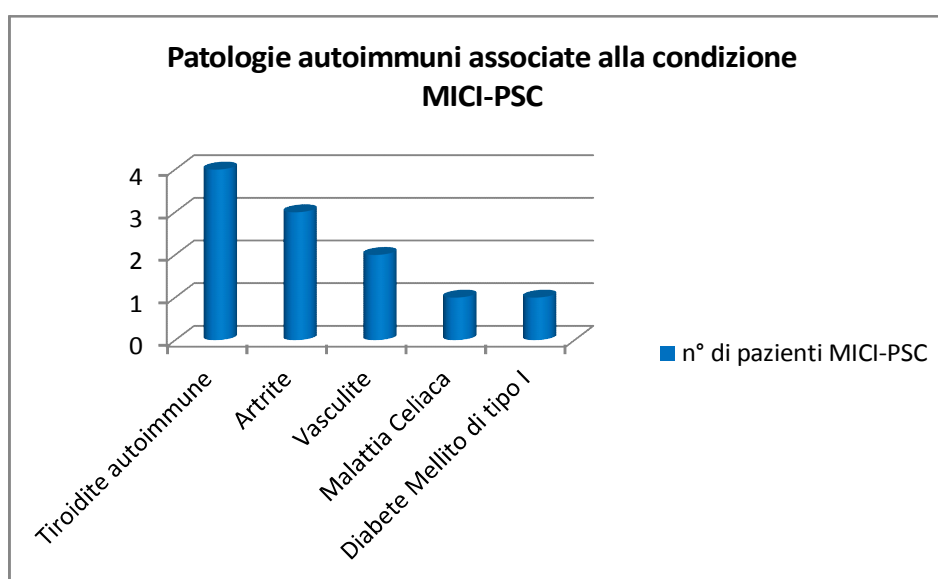
Figura 2.



Nei casi-controllo, tutti i pazienti hanno esordito con una sintomatologia gastrointestinale ma, questa tendeva a manifestarsi con maggiore gravità rispetto ai pazienti con concomitante malattia biliare. Quasi tutti, infatti, hanno mostrato al momento della diagnosi più sintomi contemporaneamente: nella maggior parte dei pazienti (15/20 casi, 75%) la malattia insorgeva con diarrea muco-ematica associata a irregolarità dell'alvo, 4 pazienti (20%) manifestavano ematochezia, di cui in 2 associata ad irregolarità dell'alvo. Un solo paziente (5%) presentava diarrea non-ematica e alvo irregolare.

Un quarto dei pazienti MICI-PSC ha mostrato una patologia autoimmune associata (7/27, ~ 26%). In particolare, 4 pazienti erano affetti da una tiroidite autoimmune, 3 pazienti da un' artrite, 2 pazienti da una vasculite, 1 paziente da una Malattia Celiaca ed, infine, 1 paziente era affetto da Diabete Mellito di tipo I (fig. 3).

Figura 3.



Nessun paziente con sola CU ha mostrato una patologia autoimmune associata.

Ampliando la valutazione autoimmunitaria allo studio familiare è emersa una storia familiare positiva per malattie autoimmuni in circa il 7% dei pazienti MICI-PSC (2 casi), con più membri della famiglia affetti da patologie diverse.

Le malattie autoimmuni registrate sono state: Rettocolite Ulcerosa, Psoriasi, Lupus Eritematoso Sistemico (LES), Allergia respiratoria, Diabete Mellito di tipo 1.

Un panorama diverso è emerso del gruppo dei casi-controllo dove è stata riscontrata una maggiore percentuale di pazienti con familiarità per malattie autoimmuni (15%), ma questa era limitata alla Rettocolite Ulcerosa.

6.3 Quadro di laboratorio

Al momento della diagnosi, in tutti i pazienti MICI-PSC, gli esami di laboratorio hanno evidenziato un'elevazione degli enzimi epatici (transaminasi e γ GT): in particolare le AST risultavano in media 6,7 volte la norma (range 1,1- 40 x N), le ALT 9,8 volte la norma (range 1,1- 55 xN) e γ GT erano in media 6 volte la norma (range 2- 23 xN).

Per quanto riguarda i valori di bilirubina totale, livelli elevati si sono riscontrati in una limitata percentuale di casi (5/27 pazienti, 18%) e tale incremento risultava moderato (media di 3,7 mg/dl, range 2,5- 6,3 mg/dl).

Un'iperyglobulinemia era presente, invece, in più della metà dei pazienti (16/27, 59%), con valori medi di IgG di circa 2 volte la norma (range 1,1- 5,5 xN).

All'ultima visita i pazienti hanno mostrato un netto miglioramento ($p < 0,001$) degli indici bioumorali di funzionalità epatica con valori medi di AST di 1,6 la norma (range 1,3- 5,1xN), di ALT di 1,6 la norma (range 1,2- 6xN), di γ GT di 2,3 la norma (range 1,5- 17,7xN), di bilirubina totale di 1,79 mg/dl (range 3,87- 19,33 mg/dl) e di IgG di 1,1 la norma (range 1,1- 2,2xN) (fig. 4-5-6).

Figura 4.

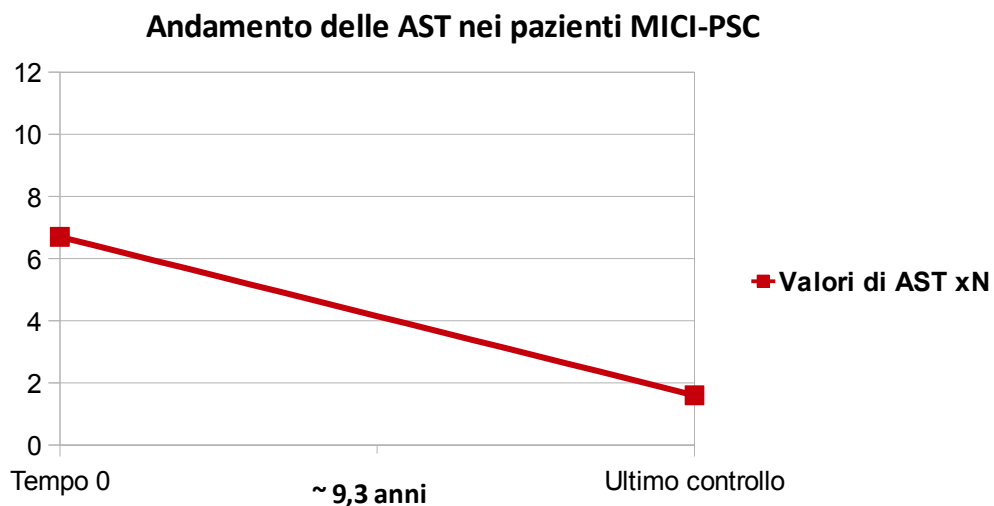


Figura 5.

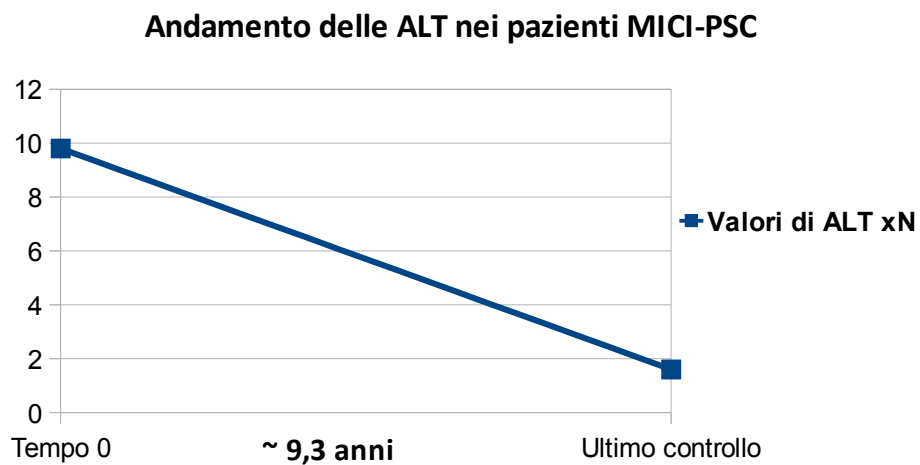
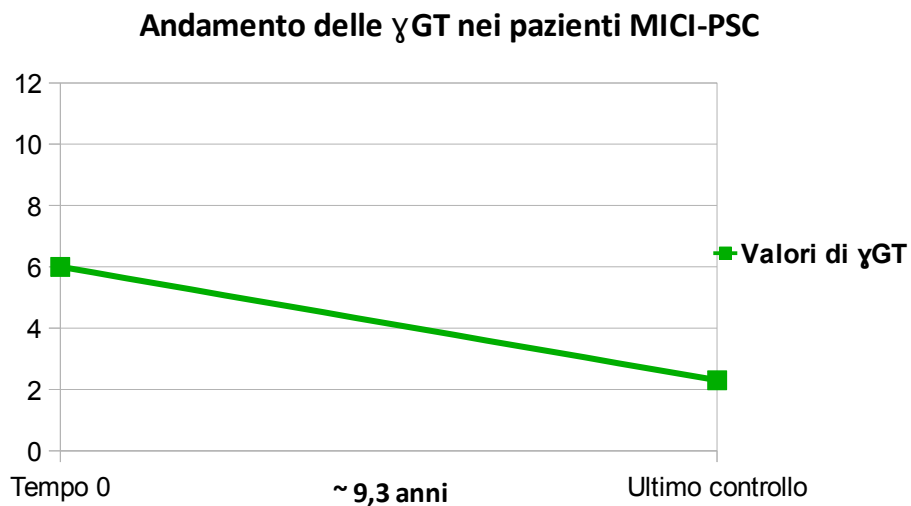


Figura 6.

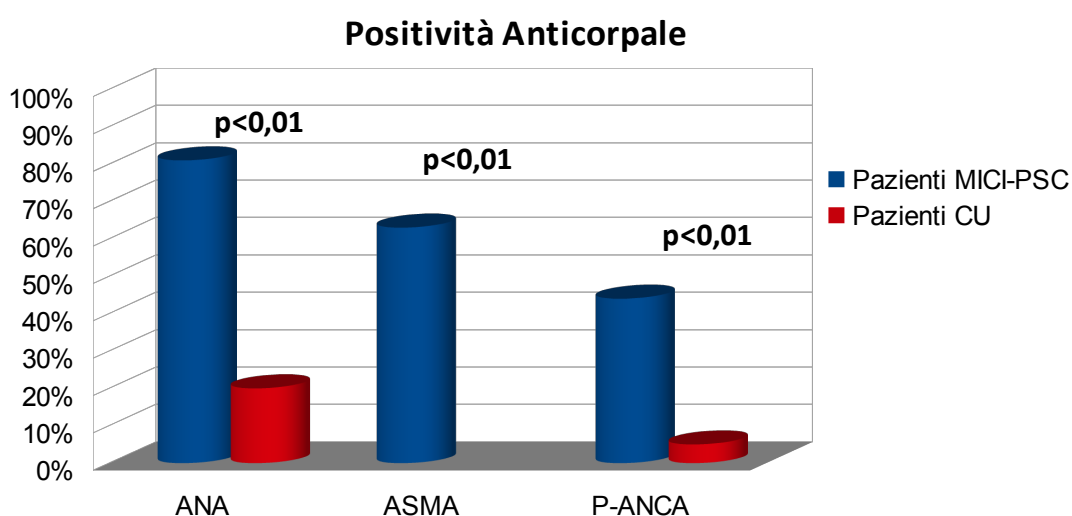


Nei casi-controllo gli esami di laboratorio, al momento della diagnosi e all'ultima visita, hanno evidenziato valori normali di AST, ALT, γ GT e bilirubina totale. Una lieve iperyglobulinemia era presente in 2/20 pazienti (10%), con valori medi di IgG di 1,2 la norma (range 1,1- 1,3 xN).

In tutti i pazienti sono stati ricercati gli Autoanticorpi più frequentemente correlati alle malattie croniche intestinali (p-ANCA), alla Colangite Sclerosante Autoimmune e alla Sindrome da overlap PSC-AHI (ANA con aspetto speckled, ASMA, LKM1, LC-1). Nel gruppo di pazienti MICI-PSC è emersa una rilevante positività autoanticorpale: nell'81% dei casi (22 pazienti) erano presenti gli ANA, nel 63% dei casi (17 pazienti) gli ASMA e, nel 44% dei casi (12 pazienti) una positività agli anticorpi p-ANCA (fig. 4). In 9 casi (33%) si è osservata la presenza di tutte e tre le classi autoanticorpali. Nessun paziente, infine, è risultato positivo alla ricerca degli anticorpi caratteristici dell'epatite autoimmune (LKM1/LC-1).

Nei casi-controllo la presenza degli autoanticorpi è risultata nettamente inferiore: in 4 pazienti (20%) è emersa una positività agli ANA ed in un solo paziente (5%) una positività ai p-ANCA (fig.7).

Figura 7.



6.4 Quadro infiammatorio cronico intestinale

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame endoscopico dell'intestino crasso (Rettosigmoidoscopia/Colonscopia con o senza Ileoscopia) che ha permesso di esaminare i vari segmenti dello stesso sia da un punto di vista macroscopico che da un punto di vista istologico mediante prelievi bioptici.

Riguardo le caratteristiche della malattia infiammatoria cronica intestinale, nei pazienti MICI-PSC, si può osservare come la diagnosi di Colite Ulcerosa sia stata riconosciuta in più della metà dei pazienti (17/27 casi, 62%), mentre negli altri pazienti (10/27 casi, 38%) il quadro intestinale mostrava le caratteristiche di una Colite Indeterminata.

In 22 casi (81%) è stata eseguita una colonscopia (CLN), che è stata completata con l'ileoscopia in poco meno della metà dei casi (10 pazienti), mentre nella restante parte (5 pazienti, 19%) è stata eseguita una rettosigmoidoscopia (RSM).

Dal punto di vista macroscopico, nella maggioranza dei pazienti, la sola colonscopia ha permesso di individuare un interessamento del retto e del sigma, in particolare in 16 pazienti (16/22, 73%) era coinvolto il retto, mentre in 17 pazienti il sigma (77%). Il coinvolgimento dei diversi segmenti del colon è stato riconosciuto in circa la metà dei casi: 10 pazienti (45%) mostravano un interessamento del colon discendente, 10 (45%) un coinvolgimento del colon trasverso, 12 (54%) un interessamento del colon ascendente e tutti i segmenti erano coinvolti nel 41% dei casi (9 pazienti). L'ileoscopia, infine, ha permesso di individuare un interessamento macroscopico dell'ultima ansa ileale (ileite da reflusso) in 3 dei 10 pazienti in cui era stata eseguita (30%).

La situazione cambia significativamente se si prende in considerazione il quadro istologico: tutti i pazienti presentavano un interessamento microscopico del retto e del sigma e 20 pazienti (20/22, 91%) mostravano una pancolite con coinvolgimento del colon discendente, del colon trasverso e del

colon ascendente. Per quanto riguarda i risultati ottenuti con l'ileoscopia, allo studio microscopico, il doppio dei pazienti presenta un coinvolgimento dell'ultima ansa ileale (6/10 casi, 60%).

La pancolite macroscopica si osservava quindi in 9/22 pazienti (41%), mentre la Pancolite istologica era significativamente più frequente, coinvolgendo la quasi totalità dei pazienti (20/22 pazienti, 91%, $p < 0,01$).

Per quanto riguarda l'esecuzione della rettosigmoidoscopia, nel 60% (3/5 pazienti) questa ha mostrato un interessamento macroscopico sia del retto che del sigma e, anche in questo caso, si osservava un incremento del numero dei pazienti se si prendeva in considerazione la presenza di infiammazione tissutale (100% dei casi).

In un numero rilevante di pazienti si è osservata una mucosa rettale macroscopicamente normale con lieve infiammazione tissutale (risparmio del retto relativo): alla colonscopia questa situazione era caratteristica di 6 pazienti, mentre la stessa era presente in 2 pazienti sottoposti alla sola rettosigmoidoscopia. In generale, quindi, il 30% dei pazienti dell'intero gruppo MICI-PSC (8/27 pazienti) presentava una mucosa rettale risparmiata da intensa infiammazione.

Considerando il grado di severità clinica della malattia (tabella 3) si osserva che nella maggioranza dei casi (23 casi, 85%) il quadro è lieve-moderato (grado 1-2), mentre raramente (4 casi, 15%) si sviluppa un quadro severo (grado 3-4) (fig.8). Da un punto di vista endoscopico ed istologico il quadro flogistico intestinale appare moderato nella maggior parte dei pazienti (15/27, 56% dei casi), mentre è lieve in 10 pazienti (37%). Solo 2 pazienti sviluppano un quadro infiammatorio intestinale grave associato, in uno di questi, a displasia focale a livello del retto (fig.9).

Alcuni pazienti (10/22) hanno poi eseguito, per completamento diagnostico, una Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) che ha mostrato nella metà dei casi un quadro flogistico lieve a carico della mucosa esofago-gastrico-

duodenale. Infine, in 8 casi (30%) l'istologia intestinale ha mostrato un infiltrato flogistico di natura eosinofila con plasmacellule e criptiti eosinofile.

Per quanto riguarda i 20 casi-controllo con CU, in 16 casi (80%) è stata eseguita una colonscopia, completata con ileoscopia in una buona percentuale di pazienti (12/20, 75%), mentre nella restante parte (4 pazienti, 20%) è stata eseguita una rettosigmoidoscopia.

Dal punto di vista macroscopico tutti i 16 pazienti (100%) presentavano un interessamento del retto, mentre l'interessamento del sigma e del colon discendente era di poco inferiore (87%, 14/16 pazienti). I restanti segmenti del colon erano coinvolti in poco più della metà dei pazienti, in particolare in 11 (68%) era coinvolto il colon trasverso e in 9 (56%) il colon ascendente. I pazienti sottoposti anche all'ileoscopia hanno mostrato un interessamento macroscopico dell'ultima ansa ileale in 2/12 casi (16%).

La differente frequenza di ileite da reflusso nel gruppo di pazienti MICI-PSC rispetto ai pazienti-controllo (3/10, 30% MICI-PSC vs 2/12 16% CU) potrebbe indicare l'ileite da reflusso come una delle caratteristiche della situazione clinica, sebbene la differenza non risulti statisticamente significativa ($p = ns$). Certamente l'esigua numerosità del nostro campione e la rilevante differenza nel numero di pazienti sottoposti a ileoscopia tra i due gruppi (37 % MICI-PSC vs 60% CU), possono essere responsabili di questo dato.

Nel gruppo controllo CU, l'interessamento istologico ricalca quello macroscopico.

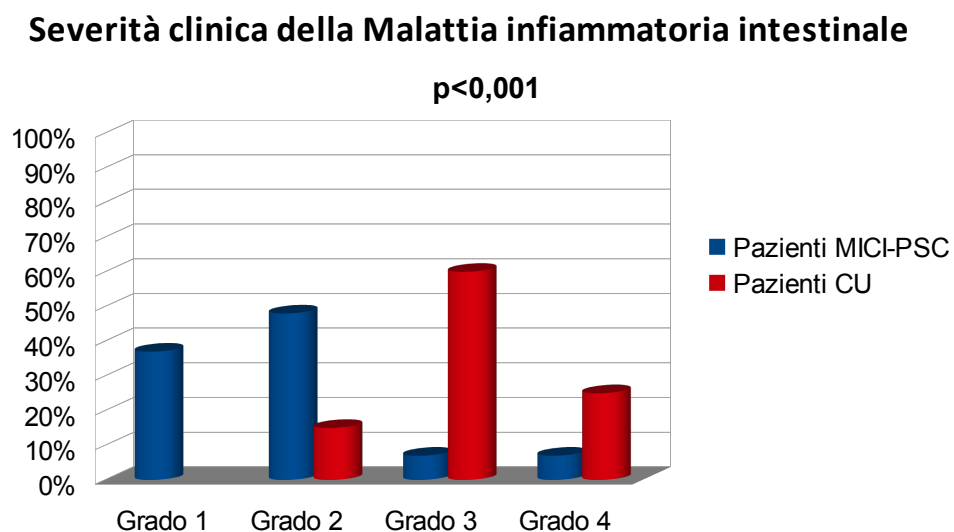
Considerando la frequenza di pancolite è emersa una differenza statisticamente significativa tra il gruppo MICI-PSC e il gruppo di controllo CU (MICI-PSC 91% vs CU 50%, $p < 0,05$) ed è quindi ragionevole poter pensare alla presenza di un coinvolgimento infiammatorio totale dell'intestino come una delle caratteristiche della malattia MICI-PSC.

L'esecuzione della rettosigmoidoscopia ha mostrato in tutti e 4 i casi in cui era

stata eseguita, un interessamento sia macroscopico che microscopico del retto e del sigma. Complessivamente, quindi, tutti i 20 pazienti CU sottoposti o alla colonscopia o alla rettosigmoidoscopia mostrano un interessamento totale (macro e microscopico) del retto. Se si confronta la diversa distribuzione della flogosi a livello rettale si osserva, dunque, una differenza statisticamente significativa tra il gruppo MICI-PSC e il gruppo di controllo CU (8/27 30% MICI-PSC vs 0/20 0% CU, $p < 0,05$).

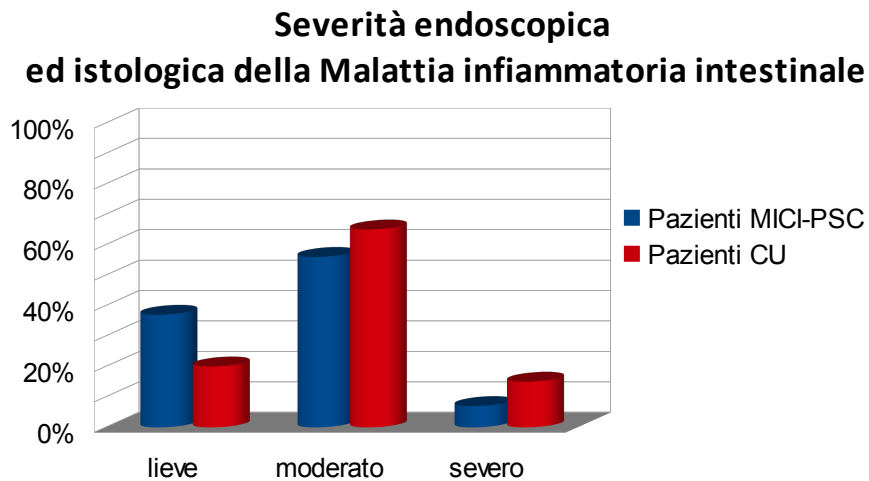
A differenza dei pazienti MICI-PSC, la malattia cronica intestinale nel gruppo controllo CU ha mostrato una maggior severità clinica (tabella 3): il grado severo (grado 3-4) è presente nella maggioranza dei casi (17 pazienti, 85%) e solo nel 15% dei casi (3 pazienti) la malattia mostra un grado di severità moderato (grado 2) ($p < 0,001$) (fig.8).

Figura 8.



Da un punto di vista endoscopico e istologico, questi pazienti sviluppano più frequentemente un quadro flogistico moderato (65% dei casi). Nel 20% dei casi la flogosi appare lieve e nel 15% dei casi grave (fig.9).

Figura 9.



L'indagine endoscopica è stata conclusa con l'esecuzione di una Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) in 6 pazienti che ha rilevato un quadro endoscopico nella norma in 4 pazienti (67%) e la presenza di gastrite cronica in 2 (33%).

Confrontando le caratteristiche istologiche non emerge significativa differenza nelle caratteristiche dell'infiltrato eosinofilo (8/27 30% MICI-PSC vs 5/20, 25% UC).

6.5 Quadro epatobiliare

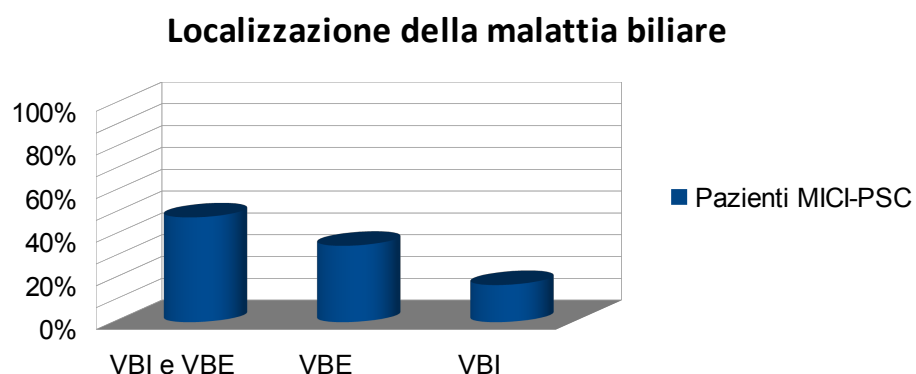
Come previsto dai protocolli diagnostici tutti i 27 pazienti MICI-PSC sono stati sottoposti ad una biopsia epatica per via percutanea sotto guida ecografica. In tutti i casi questa ha mostrato un danno a carico dei dotti biliari caratterizzato da spazi portali dilatati e occupati da un infiltrato infiammatorio costituito da linfociti, istiociti ed alcuni polimorfonucleati neutrofili (PNM). Il danno biliare si associava a neoduttulogenesi, a metaplasia duttale degli epatociti periportali e a fibrosi periduttale concentrica dei dotti biliari. In 2/27 casi (7%) era presente cirrosi biliare che, nel tempo, ha reso necessario il trapianto epatico. Tutti i pazienti con Sindrome da overlap PSC-AHI mostravano un'epatite di interfaccia con flogosi nel tratto portale e nei lobuli

epatici associato a zone di necrosi epatocellulare.

A completamento dell'iter diagnostico previsto in caso di sospetta Colangite Sclerosante Autoimmune, 23 pazienti (85%) sono stati sottoposti ad un esame di imaging biliare che ha previsto l'esecuzione di una ERCP (ColangioPancreatografia Retrograda Endoscopica) e/o di una ColangioRM. Poco meno della metà dei pazienti (9 casi, 40%) ha eseguito un solo esame di imaging biliare (ERCP/colangioRM) che ha evidenziato diversi gradi di irregolarità del calibro dei dotti biliari intra- e/o extraepatici con formazione di dilatazioni e stenosi degli stessi. Il restante 60% dei pazienti (14 casi) è stato sottoposto a due esami di imaging biliare, ad una distanza di tempo di circa 5 anni (range 0,6-12,8 anni), mostrando una progressione del danno biliare nella metà dei casi (7 pazienti).

Considerando la localizzazione della malattia biliare è risultato che, nella metà dei pazienti (11 casi, 48%) essa era localizzata sia a livello delle vie biliari intraepatiche che extraepatiche, nel 35% dei casi (8 pazienti) esclusivamente a livello delle vie biliari extraepatiche ed, infine, il restante 17% dei pazienti (4 casi) ha mostrato un danno a carico delle sole vie biliari intraepatiche (fig. 10).

Figura 10.



VBI= vie biliari intraepatiche
VBE= vie biliari extraepatiche

6.6 Terapia

Da un punto di vista terapeutico, il trattamento convenzionale nei pazienti con MICI-PSC prevede l'associazione di Prednisone/Deltacortene con Acido Ursodesossicolico (UDCA), Mesalazina, Azatioprina.

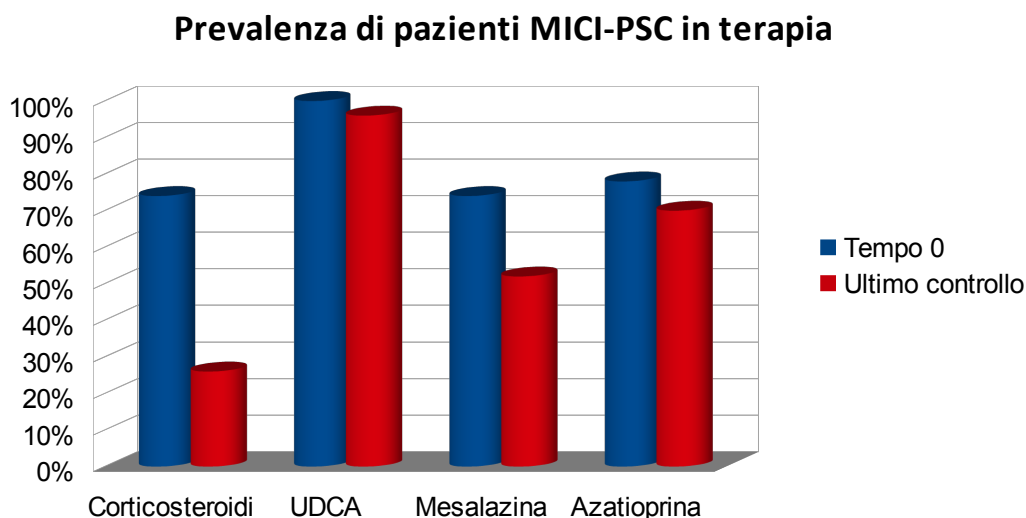
Circa il 74% dei pazienti (20 casi) è stato trattato con Prednisone/Deltacortene. Di questi, la maggioranza (65 %, 13 casi) ha sospeso l'assunzione da circa 55 mesi (range 1-132 mesi), mentre il 35% (7 casi) è tutt'ora in cura con lo steroide. Tutti i pazienti hanno tollerato bene il trattamento farmacologico, senza presentare particolari effetti collaterali, ad eccezione di una transitoria cortisonizzazione, risoltasi riducendo lo steroide.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una terapia con Acido Ursodesossicolico; il 96% di questi è tutt'ora in trattamento con il farmaco, 1 solo paziente (4%) ne ha sospeso l'assunzione dopo pochi anni per un buon controllo clinico e biumorale ed è tutt'ora in remissione completa.

La Mesalazina è stata somministrata a 20 pazienti (74%); circa il 70% di questi (14 pazienti) è tutt'ora in trattamento, il restante 30% (6 pazienti) ha sospeso l'assunzione in media da 76,6 mesi (range 16-156 mesi).

L'azatioprina è stata somministrata a 21 pazienti (78%): la maggior parte di questi (90% -19 pazienti) è tutt'ora in trattamento, il restante 10% (2 pazienti) ha sospeso l'assunzione in media da 62,5 mesi (range 60-65 mesi) (fig.11).

Figura 11.



Circa un terzo dei pazienti (7 casi) assume, in associazione con gli altri farmaci convenzionali, la Ciclosporina in sostituzione al trattamento steroideo.

Durante il trattamento terapeutico, in corrispondenza della sospensione del/i farmaco/i o della riduzione della loro dose terapeutica circa un terzo dei pazienti (8 casi, 30%) ha presentato una recidiva bioumorale della malattia biliare e circa il 18% dei pazienti (5 casi) una recidiva clinica e bioumorale della patologia infiammatoria intestinale. La pronta re-introduzione o ripristino delle dosi iniziali ha normalizzato il quadro clinico e bioumorale.

Il 7% dei soggetti in studio (2 casi) ha sviluppato una colangite batterica durante il trattamento che si è risolta con la somministrazione ev di Ciproxin, Cefotaxime e Amikacina. Uno di questi ha presentato colangiti ricorrenti e cirrosi epatica che hanno richiesto un intervento di trapianto epatico.

Nel gruppo controllo con Colite Ulcerosa, il trattamento convenzionale prevede l'associazione di Prednisone/Deltacortene con Mesalazina e/o Azatioprina. Quasi tutti i pazienti hanno necessitato di una terapia corticosteroidica (19 casi, 95%) e tutti hanno ricevuto una terapia anti-infiammatoria (20 casi, 100%) per stabilizzare il quadro flogistico. L'azatioprina è stata utilizzata nel 65% dei casi. A differenza dei pazienti con

MICI-PSC, tutti i casi-controllo con CU (100%) hanno presentato, durante il decorso della malattia, una o più recidive della patologia intestinale.

TABELLA 3. Gradi di severità della Malattia infiammatoria Cronica Intestinale

Grado 1	Malattia sempre asintomatica/paucisintomatica all'esordio
Grado 2	Malattia sintomatica all'esordio, no recidive
Grado 3	Una o più recidive
Grado 4	Malattia severa, quadro predominante

7. DISCUSSIONE

Numerosi studi sono stati intrapresi dal momento in cui si è iniziato a sospettare che la condizione MICI-PSC potesse rappresentare un'entità fenotipica distinta. Le caratteristiche emerse sono le seguenti:

- insorgenza della condizione MICI-PSC ad una più giovane età;
- distribuzione della flogosi intestinale tipicamente pancolitica;
- maggior riscontro di ileite da reflusso (backwash ileitis) e risparmio del retto (rectal sparing);
- tendenza a sviluppare una malattia infiammatoria intestinale con decorso moderato e quiescente, sia da un punto di vista clinico che endoscopico ed istologico;
- maggior rischio di sviluppo di una neoplasia colica.

In letteratura numerosi sono gli studi che hanno analizzato le caratteristiche dei pazienti MICI-PSC, ma il numero si riduce drasticamente se si considera la popolazione pediatrica.

Il primo studio pediatrico descrittivo del 2001, di Faubion et al. (19), ha analizzato un gruppo di 36 pazienti (età media 13,5 anni), ed ha mostrato che nella popolazione in studio MICI-PSC vi era una maggior tendenza a presentare una pancolite, un'alta prevalenza di risparmio del retto, un decorso moderato della malattia infiammatoria intestinale e displasia del colon di basso grado.

Gli stessi risultati sono emersi dallo studio di Loftus et al. (20). In questo più ampio lavoro (71 pazienti), sebbene non pediatrico (range 9-73 anni) è stato riscontrato un più alto tasso di ileite da reflusso e una maggiore incidenza di carcinoma colonrettale. La malattia infiammatoria intestinale si manifestava più tardivamente rispetto ai casi-controllo con sola Colite Ulcerosa (CU).

Mee Joo et al. (21) e Ordonez et al. (22) confermano la condizione di pancolite nei pazienti MICI-PSC, ma a differenza dei precedenti studi, non hanno mostrato alcuna differenza nell'incidenza di ileite da reflusso, risparmio del retto e displasia tra le due popolazioni in studio (MICI-PSC e CU). La malattia infiammatoria intestinale presentava un decorso moderato e quiescente in entrambi i lavori. Essa tendeva ad insorgere più precocemente nei pazienti MICI-PSC rispetto ai casi-controllo con sola CU nel primo lavoro (21) e più tardivamente nel secondo (22).

Infine anche nel più recente ed ampio lavoro di Boonstra et al. (23), sebbene non riguardi esclusivamente pazienti pediatriche, l'incidenza di pancolite nei pazienti MICI-PSC è stata significativamente elevata rispetto ai controlli CU, mentre la frequenza di ileite da reflusso e risparmio del retto non differiva significativamente tra i due gruppi. Anche in questo studio il decorso della malattia intestinale nel gruppo MICI-PSC risultava moderato e/o quiescente. Al momento della diagnosi, i pazienti CU-PSC erano più giovani rispetto ai casi-controllo con sola CU. La neoplasia colica si è presentata soltanto nei pazienti con Colite Ulcerosa e malattia biliare associata.

In linea con i dati della letteratura, dal nostro studio è emerso che i pazienti MICI-PSC presentano la Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale ad una più giovane età rispetto ai casi-controllo con Colite Ulcerosa. Sebbene questa differenza non raggiunga la significatività statistica, è possibile ritenere che l'esiguo numero di pazienti sia responsabile di questo risultato. Anche la tendenza al coinvolgimento dell'ultima ansa ileale (ileite da reflusso), maggiore nei pazienti MICI-PSC rispetto ai pazienti CU, non risulta statisticamente significativa. A questo proposito, oltre all'esigua numerosità del gruppo studiato, è importante considerare che una possibile causa di questo dato sia la diversa distribuzione di pazienti in cui è stato possibile eseguire l'ileoscopia (37 % dei pazienti MICI-PSC vs 60% dei pazienti CU).

La prevalenza di risparmio del retto, invece, è risultata essere significativamente più alta nei pazienti MICI-PSC in confronto ai controlli

con CU. Infine, in accordo con i precedenti studi, anche il nostro lavoro ha rivelato una più alta prevalenza di pancolite ed un più basso grado di severità della malattia intestinale nei pazienti MICI-PSC rispetto a quelli con CU.

7.1 Modalità di presentazione clinica

L'età media di insorgenza della Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale nei nostri pazienti con concomitante malattia biliare autoimmune è stata di 9,1 anni. La MICI tende a manifestarsi più precocemente rispetto ai casi-controllo con sola Colite Ulcerosa in cui l'età media di insorgenza si aggira intorno agli 11,6 anni. Tuttavia, come precedentemente descritto, tale differenza non raggiunge la significatività statistica ($p > 0,05$).

Dalla letteratura, rispetto a questo punto, non emergono dati univoci.

Mee Joo et al. (21), in uno studio caso-controllo, che ha coinvolto 40 pazienti (di età pediatrica e non) hanno riportato, nei pazienti MICI-PSC, un'età media di insorgenza della malattia di 24,5 anni rispetto ai 33,8 anni dei pazienti con sola CU ($p < 0,05$). Risultati molto simili emergono dal recente studio di Boonstra et al (23), in cui nei pazienti MICI-PSC la malattia infiammatoria cronica intestinale insorgeva ad un'età media di 25 anni rispetto ai 29 anni dei pazienti con sola MICI ($p = 0,066$).

Nei lavori condotti da Ordonez et al. (22) e da Loftus et al. (20), invece, nei pazienti CU-PSC la malattia infiammatoria intestinale compariva più tardivamente rispetto ai pazienti con sola CU (11,5 vs 10,5 (22) e 32 anni vs 28 anni (20)), sebbene tali differenze non raggiungessero la significatività.

A differenza di diversi altri studi (20, 21, 23) in cui la malattia tende ad presentarsi con maggiore frequenza nei soggetti di sesso maschile, dai nostri dati emerge un'uguale distribuzione della malattia in ambedue i sessi (48% maschi vs 52% femmine).

Nella maggior parte dei nostri pazienti (44%) la diagnosi di MICI è stata

contestuale a quella di PSC/Sindrome da overlap PSC-AHI, in un 37% di pazienti è stata diagnosticata successivamente alla PSC/Sindrome da overlap PSC-AHI e solo in un 5% la Malattia infiammatoria intestinale precedeva la diagnosi della malattia biliare/epatica autoimmune.

Tali dati non concordano con i dati attuali presenti in letteratura.

Nello studio di Boonstra et al. (23) in più della metà dei pazienti (61%) l'esordio della Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale precede quello di PSC e solo nel 16% dei pazienti la MICI insorgeva dopo aver fatto diagnosi di Colangite Sclerosante Autoimmune. In nessun caso la MICI è stata diagnosticata contemporaneamente alla PSC.

Anche nel lavoro di Faubion et al. (19), la Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale tende a presentarsi prima della Colangite Sclerosante Autoimmune (52,7%). In un terzo dei pazienti (33%) la diagnosi di MICI e PSC viene fatta simultaneamente e nel restante 13,9% la MICI compare dopo la diagnosi della malattia biliare autoimmune. Simili risultati si sono riscontrati nel lavoro di Ordonez et al. (22) e Mee Joo et al. (21).

Considerando che nei pazienti con malattia epatobiliare autoimmune il decorso della Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale è spesso moderato o quiescente, si ritiene che tali pazienti vadano incontro ad una lunga fase subclinica prima che l'interessamento intestinale venga diagnosticato. Verosimilmente, quindi, in questi pazienti potrebbe essere già presente una malattia infiammatoria cronica intestinale al momento della diagnosi di PSC/Sindrome da overlap PSC-AHI.

7.2 Distribuzione della flogosi intestinale

I nostri risultati rivelano un'alta percentuale di pancolite nei soggetti MICI-PSC rispetto ai casi controllo con CU (fig.12). La possibilità che questa possa rappresentare una caratteristica propria dei pazienti MICI-PSC è supportata dal ricorrere di questi risultati in altri studi simili.

Lo studio descrittivo di Faubion et al. (19) ha, infatti, riscontrato una

pancolite nell'80% dei 36 pazienti MICI-PSC.

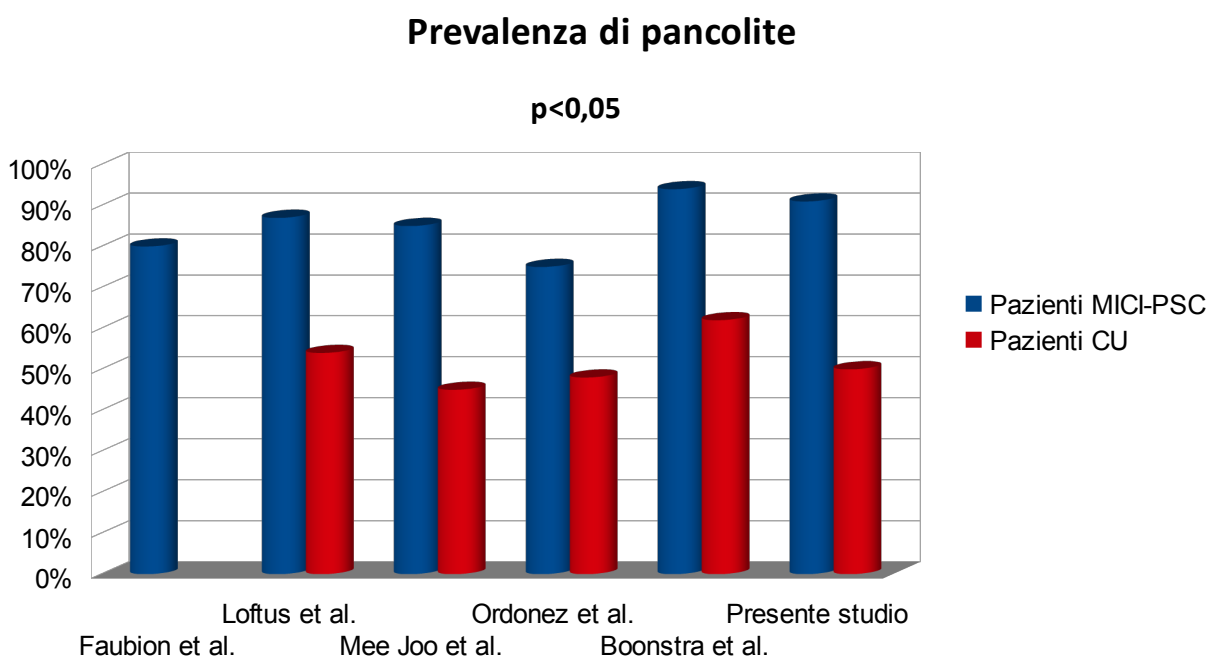
Loftus et al. (20) hanno confrontato 71 pazienti MICI-PSC con un gruppo di 142 pazienti con Colite Ulcerosa. i risultati mostrano una pancolite nell'87% dei pazienti con concomitante malattia biliare autoimmune rispetto al 54% dei pazienti con sola Colite Ulcerosa ($p < 0,001$).

Simili risultati sono emersi dallo studio condotto da Mee Joo et al (21) in cui il tasso di prevalenza di pancolite di un gruppo di 40 pazienti con MICI-PSC era dell'85% rispetto al 45% del gruppo di 40 pazienti con sola CU ($p < 0,05$).

Anche Ordonez et al. (22) hanno rilevato una più alta incidenza di pancolite nei pazienti CU-PSC rispetto ai controlli (75% vs 48%, $p < 0,05$).

Infine, lo studio di Boonstra et al. (23) ha evidenziato una pancolite nell'83% dei pazienti con MICI-PSC e una ileocolite nel 95% dei pazienti con Malattia di Crohn e Colangite Sclerosante Autoimmune. Se si mette a confronto un sottogruppo di 53 pazienti MICI-PSC con un gruppo di pazienti con sola Colite Ulcerosa, la prevalenza di pancolite sale fino al 94% contro il 62% dei casi-controllo con CU ($p < 0,001$) (fig.12).

Figura 12.



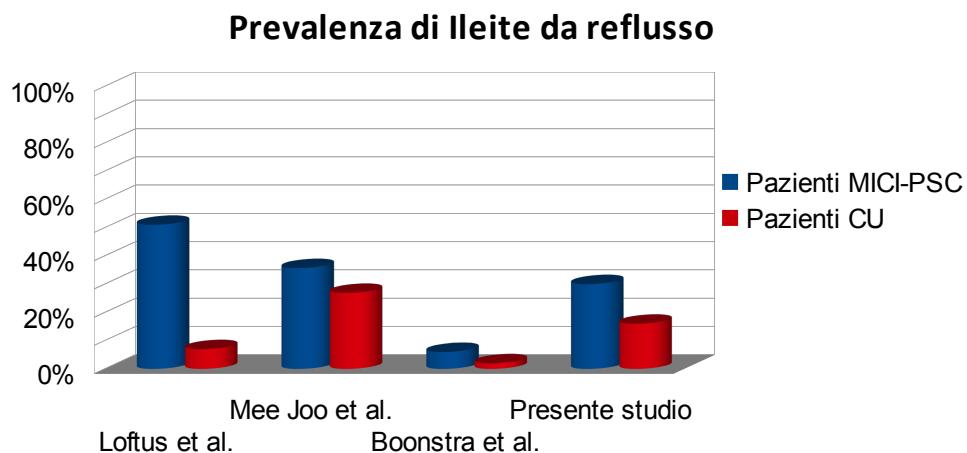
7.3 Ileite da reflusso e Risparmio del retto

Rimane controverso stabilire se l'Ileite da reflusso e il Risparmio della mucosa rettale dall'infiammazione rappresentino condizioni specifiche dei pazienti MICI-PSC.

Per quanto concerne l'Ileite da reflusso, nel nostro studio, essa risulta più frequente nei soggetti con concomitante malattia biliare autoimmune, rispetto ai controlli CU (30% MICI-PSC vs 16% CU), sebbene questa differenza non risulti statisticamente significativa ($p=ns$). Anche altri lavori giungono agli stessi risultati. Mee Joo et al. (21) non hanno infatti rilevato differenze significative tra la frequenza di ileite nei soggetti con MICI-PSC, 35,7%, e i soggetti con sola CU 26,9% ($p=0,4$). Nel lavoro di Boonstra et al. (23), è stata rilevata una frequenza di ileite da reflusso piuttosto bassa in entrambi i gruppi senza evidenziare significative differenze (6% per i pazienti CU-PSC e 2% per i casi-controllo con CU, $p=0,618$).

Solo lo studio di Loftus et al. (20) ha mostrato una maggiore prevalenza di ileite da reflusso nei pazienti MICI-PSC (51%) rispetto ai pazienti con sola CU (7%) ($p<0,01$) (fig.13).

Figura 13.



Nel nostro lavoro circa il 30% di soggetti con concomitante malattia biliare autoimmune, che ha eseguito l'ileoscopia, ha presentato un quadro endoscopico dell'ultima ansa ileale normale da un punto di vista macroscopico, ma alterato da un punto di vista istologico, mostrando segni di flogosi alla biopsia. La rilevanza clinica di anomalie istopatologiche che emergono da biopsie ileali, in assenza di un interessamento macroscopico dell'ileo, è tutt'ora oggetto di discussione. Uno studio di Melton et al. (24) ha analizzato le biopsie ileali di 9785 pazienti MICI-PSC ed è emerso che circa il 5% dei pazienti con un ileo normale all'esame endoscopico mostrava anomalie istopatologiche e questa percentuale raggiungeva il 10% nei pazienti con Malattia di Crohn. Secondo questi autori, tuttavia, un interessamento istopatologico dell'ileo non è sufficiente per sostenere un quadro di ileite da reflusso.

Per quanto riguarda il Risparmio del retto, il 30% dei pazienti MICI-PSC analizzati nel nostro studio, ha mostrato un mancato interessamento della malattia a livello di questa regione intestinale. L'interessamento rettale era invece sempre presente nei casi-controllo (fig. 14). Dai risultati del nostro studio emerge, quindi, una maggiore tendenza a sviluppare una colite con risparmio rettale nei pazienti MICI-PSC rispetto ai pazienti con sola CU.

I nostri dati sono avvalorati dallo studio di Loftus et al. (20) in cui, nei pazienti MICI-PSC, il tasso di prevalenza del risparmio del retto risultava del 52% rispetto al solo 6% dei pazienti con CU ($p < 0,001$) e dallo studio descrittivo di Faubion et al. (19), che ha mostrato un'alta prevalenza di mancato interessamento rettale (27%).

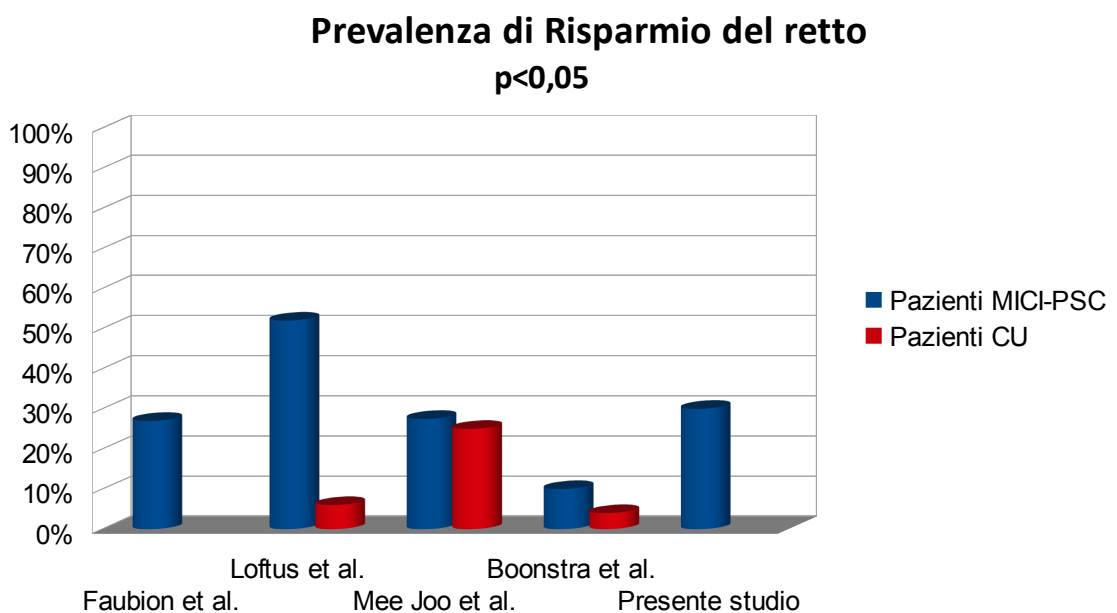
Tuttavia, nella casistica di Mee Joo et al. (21) non emergono differenze significative tra i pazienti MICI-PSC e i pazienti controllo con CU (27,5% dei pazienti CU-PSC vs 25% dei pazienti con CU, $p=1$).

E' ormai noto che la terapia orale e locale eseguita da questi pazienti può condurre ad una transitoria riduzione della flogosi locale e l'esecuzione di

esami endoscopici e istologici in corrispondenza di questo lasso di tempo si accompagneranno ad un quadro endoscopico e istologico normale. Questi autori ritengono, quindi, che tale processo possa sovrastimare la reale incidenza del risparmio del retto.

Infine, anche nel recente studio di Boonstra et al. (23) non emerge una differenza significativa per quanto concerne l'interessamento rettale tra i pazienti CU-PSC e i controlli CU (10% vs 4 %, p=0,210) (fig.14).

Figura 14.



7.4 Decorso della malattia infiammatoria intestinale

Per quanto riguarda il decorso clinico della malattia cronica intestinale dal nostro studio emerge che questo è significativamente più lieve nei pazienti MICI-PSC rispetto ai pazienti controllo CU.

La maggioranza degli studi descritti (19, 21, 22, 23) è in accordo con quanto emerge dal nostro lavoro.

Anche la valutazione endoscopica e istologica dell'attività infiammatoria

intestinale ha mostrato una maggiore tendenza, nei pazienti MICI-PSC, a sviluppare un quadro macroscopico e flogistico più moderato rispetto ai casi-controllo con sola CU. Una maggiore percentuale di pazienti MICI con concomitante malattia biliare autoimmune presenta un quadro flogistico lieve (37%) rispetto ai pazienti con sola CU (20%) sebbene il confronto non raggiunga la significatività statistica.

Studi condotti da Mee Joo et al. (21) e Boonstra et al. (23) confermano quanto appena descritto. Mee Joo et al. (21) suppongono che la terapia con l'acido ursodesossicolico (UDCA), eseguita da tutti i pazienti MICI-PSC e da nessuno dei casi-controllo con sola CU, potrebbe essere in grado di mantenere un quadro flogistico intestinale ad uno stadio lieve-moderato nei pazienti MICI-PSC. Tali deduzioni, tuttavia, non sono stati supportati da altri lavori e sono tutt'ora oggetto di discussione.

Dal punto di vista terapeutico, nei pazienti MICI-PSC e nei pazienti con sola CU, lo schema terapeutico include alcuni farmaci comuni (Prednisone/Deltacortene, Mesalazina, Azatioprina). L'acido ursodesossicolico (UDCA) è, invece, riservato ai pazienti con concomitante malattia biliare autoimmune. Dal nostro studio non sono emerse significative differenze in termini di posologia dei farmaci e durata del trattamento tra i due gruppi di pazienti, così come riportato nel lavoro condotto da Boonstra et al. (23).

Mee Joo et al. e Ordonez et al. (21, 22), invece, hanno osservato come nei pazienti MICI-PSC siano sufficienti minori dosi di steroidi e immunosoppressori per stabilizzare il quadro flogistico intestinale rispetto ai pazienti con CU. Anche il numero di ospedalizzazioni risultava essere inferiore nei pazienti CU con malattia biliare autoimmune associata. Queste osservazioni sembrerebbero essere conformi con la condizione patologica intestinale tipicamente attenuata di questi pazienti.

7.5 Carcinoma colon-rettale

I dati provenienti dalla letteratura suggeriscono un maggior rischio di sviluppare un carcinoma colon-rettale (CRC) nei pazienti con Colite Ulcerosa e Colangite Sclerosante Autoimmune.

In uno solo dei nostri pazienti MICI-PSC (4%) l'indagine istologica ha rilevato una displasia focale di grado lieve a livello del retto e in nessuno dei nostri casi-controllo con sola CU (fig.15). Occorre considerare che la durata del follow-up nei pazienti MICI-PSC è stata circa il doppio rispetto a quella dei casi-controllo con sola CU (9.3 anni vs 4,2 anni in media, rispettivamente). Nessuno dei pazienti di entrambi i gruppi ha sviluppato un adenocarcinoma durante la nostra osservazione.

I diversi studi presenti in letteratura hanno mostrato un aumentato rischio di displasia e/o neoplasia della mucosa intestinale nei pazienti MICI-PSC rispetto ai pazienti con sola CU.

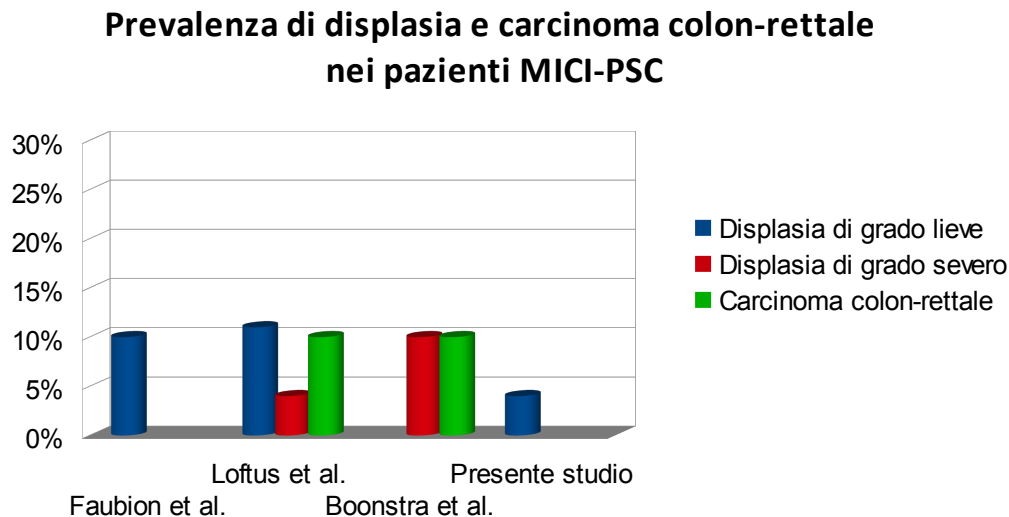
Faubion et al. (19) hanno evidenziato un tasso di prevalenza di displasia del 10% nei pazienti MICI-PSC. In tutti i casi si trattava di displasia di basso grado e nessuno di questi ha sviluppato carcinoma colon-rettale nel tempo di osservazione dello studio (fig.15).

Loftus et al. (20) hanno osservato, nei 5 anni dello studio, una maggior probabilità cumulativa di displasia colon-rettale o cancro nei pazienti MICI-PSC rispetto ai pazienti CU, sebbene la differenza risulti ai limiti della significatività ($p=0,054$). In particolare, la prevalenza di carcinoma colon-rettale risultava del 10% nei pazienti MICI-PSC e del 3% nei casi-controllo con CU, mentre la displasia di grado severo era pari al 4% dei pazienti con MICI-PSC rispetto al 3% dei pazienti CU. Infine, l'11% e il 7% rispettivamente hanno presentato un quadro di displasia lieve (fig.15).

Nello studio condotto da Boonstra et al. (23) il 10% dei pazienti con MICI-PSC (8 casi) ha sviluppato una displasia o carcinoma colon-rettale, mentre nessun caso si è verificato nei pazienti con CU ($p=0,003$) (fig.15). In cinque

degli otto di questi pazienti MICI-PSC la displasia è insorta prima della diagnosi di Colangite Sclerosante Autoimmune.

Figura 15.



Da questi dati risulta evidente come negli studi pediatrici, a differenza di quelli riguardanti gli adulti, non si verifichi nessun caso di carcinoma colon-rettale. La causa si può ricercare nella diversa durata del follow-up, più lunga nei pazienti adulti. E' possibile, dunque, che pazienti pediatrici con displasia e non possano in seguito sviluppare una neoplasia colica, ma il mancato controllo a lungo termine di questi pazienti non ci permette di poterlo affermare con certezza.

L'eziopatogenesi del carcinoma del colon-retto nei pazienti MICI-PSC rimane sconosciuta, sebbene l'estensione e la durata della colite siano noti fattori di rischio. Nei pazienti MICI-PSC, come precedentemente sottolineato, è presente un'alta incidenza di pancolite molto spesso per lungo tempo asintomatica o paucisintomatica e, quindi, misconosciuta. Per tale motivo un programma di sorveglianza colonscopica al momento della diagnosi di PSC è raccomandato al fine di poter riconoscere un eventuale quadro infiammatorio intestinale silente.

Estensione e durata potrebbero, quindi, spiegare la maggiore tendenza di

questi pazienti a sviluppare un CRC, sebbene rimanga dubbio come un'attività infiammatoria intestinale di grado lieve-moderato, tipica di questi pazienti, possa incrementare tale rischio.

Un altro fattore di rischio si ritiene essere la stessa Colangite Sclerosante Autoimmune. L'insulto mutageno sembrerebbe essere correlato all'aumentata secrezione degli acidi biliari secondari idrofobici che agiscono da agenti cancerogeni. Tuttavia questo non è stato mai dimostrato (25-26).

E' stato ipotizzato che l'acido ursodesossicolico rappresenti un fattore protettivo in grado di ridurre il rischio di neoplasia grazie alla sua capacità di modificare il pool degli acidi biliari, facendo diminuire i livelli di acidi biliari idrofobici endogeni ed incrementando la percentuale di acidi biliari idrofilici non tossici. A questo proposito, tuttavia, gli studi presenti in letteratura non sono univoci (27-28).

Alla luce di questi dubbi risultano necessari ulteriori studi per determinare il tasso di incidenza e le cause che aumenterebbero il rischio di neoplasia colon-rettale nei pazienti MICI-PSC.

7.6 Autoimmunità

Infine, circa un terzo dei nostri pazienti MICI-PSC (26%) ha mostrato una patologia autoimmune associata (tiroidite autoimmune, artrite, vasculite, malattia celiaca e diabete mellito di tipo I) e nessuno dei casi-controllo con CU.

Anche Ordonez et al. (22) hanno riscontrato l'associazione con altre patologie autoimmuni nel 29% dei pazienti MICI-PSC.

Una predisposizione genetica per lo sviluppo di malattie autoimmuni in questi pazienti sembrerebbe essere alla base di tale fenomeno.

La presenza di autoanticorpi in questi lavori rappresenta un'importante caratteristica.

Dal nostro studio emerge una netta positività autoanticorpale, nei pazienti MICI-PSC: ANA 81%, ASMA 63% e p-ANCA 44%. I casi-controllo CU,

invece, hanno mostrato una positività limitata agli anticorpi ANA e p-ANCA, che risultava decisamente più bassa (20% e 5% rispettivamente).

Nel lavoro di Ordonez et al. (22), i pazienti MICI-PSC hanno presentato anch'essi un'elevata prevalenza di autoanticorpi. In particolare essi mostravano una positività ai p-ANCA dell'86%, agli ASMA del 57% e agli ANA del 25%. I casi-controllo con CU hanno presentato una sola positività ai p-ANCA nel 96% dei casi.

Questi autori avanzano l'ipotesi che alla base della malattia ci possa essere un disordine a carico del sistema immunitario che colpisce il colon primariamente e vari altri organi successivamente. Occorrono, tuttavia, altri studi per poter dimostrare e confermare tale ipotesi.

8. CONCLUSIONI

Nell'ultimo decennio sono stati fatti notevoli progressi riguardo la ricerca di una possibile correlazione esistente tra la Colangite Sclerosante Autoimmune e le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali.

I numerosi studi clinici condotti su pazienti affetti da entrambe le patologie (MICI e PSC) sono stati quasi sempre contraddistinti dal ricorrere di specifiche caratteristiche epidemiologiche, cliniche, bioumorali, endoscopiche e istologiche. Da qui la deduzione che la condizione MICI-PSC potesse costituire una entità fenotipica distinta.

I risultati del nostro lavoro ci permettono di esporre le seguenti considerazioni. La prevalenza di pancolite e di risparmio del retto nei nostri pazienti MICI-PSC sono risultate essere statisticamente maggiori rispetto ai casi-controllo con CU ed il decorso della malattia infiammatoria intestinale è apparso più moderato nei pazienti MICI con Colangite Sclerosante.

In disaccordo con i precedenti lavori, i nostri pazienti MICI-PSC non sembrano giungere alla diagnosi ad un'età più giovane rispetto ai casi-controllo con CU. Non emerge, inoltre, una significativa differenza di ileite da reflusso tra i due gruppi in studio; si ritiene, pertanto, che l'interessamento flogistico dell'ultima ansa ileale non sia caratteristico dei pazienti MICI con Colangite Sclerosante.

Un altro aspetto che compare negli studi precedenti riguarda il maggior rischio che i pazienti MICI-PSC hanno di sviluppare una neoplasia colica. I nostri risultati non supportano quanto fin'ora riscontrato: in nessuno dei pazienti, infatti, complice probabilmente la popolazione esclusivamente pediatrica e la relativa numerosità del nostro campione, si è osservata l'insorgenza di un carcinoma colon-rettale.

Un'ultima considerazione riguarda la relativa frequenza in cui nei pazienti MICI-PSC si ritrovano altre patologie autoimmuni (tiroidite autoimmune, artrite, vasculite, malattia celiaca, diabete mellito di tipo I). Nella quasi

totalità dei pazienti, inoltre, è presente almeno una positività ad autoanticorpi come ANA, ASMA e p-ANCA.

Da tutto ciò affermato fino ad ora non è possibile, quindi, sostenere con certezza se la condizione MICI-PSC possa rappresentare un'entità fenotipica distinta, ma simili risultati provenienti dai numerosi lavori precedenti in aggiunta ai nostri avvalorano sempre più questo concetto.

9. Bibliografia

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: Clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 369:1641, 2007.
2. Sarah R. Glick, Ryan S. Carvalho. Inflammatory bowel disease. *Pediatrics in review* 2011;32; 14-25.
3. Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:49-55.
4. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003; 143: 525-531.
5. Sarah R. Glick, Ryan S. Carvalho. Inflammatory bowel disease. *Pediatrics in review* 2011;32; 14-25.
6. Athos Bousvaros, Francisco Sylvester, et al. Challenges in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 885-913.
7. Daniel C Baumgart, Marla Dubinsky. Special issues in pediatric Inflammatory Bowel Disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3): 413-420.
8. Austin G et al. Positive e negative predictive values: Use of inflammatory bowel disease serologic markers. *Am J Gastroenterology* 101:413, 2006.
9. Udayakumar Navaneethan, Bo Shen. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1598-1619.
10. Omar S. Khokhar, James H. Lewis. Hepatotoxicity of Agents Used in the Management of Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Disease* 2010; 28:508-518.
11. Jobanputra P, Amarasena R, Maggs F, et al. Hepatotoxicity associated with sulfasalazine in inflammatory arthritis: a casa series from a local surveillance of serious adverse events. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9, 48.
12. Richard B Gearry, Murray L. Barclay. Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005; 20, 1149-1157.
13. Jamad Ahmad, Adam Slivka. Hepatobiliary disease in Inflammmmatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2002, 31: 329-345.
14. Giorgina Mieli- Vergani, Diego Vergani. Sclerosing Cholangitis in

- the paediatric patient. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2001, 15(4): 681-690.
15. Eve A Roberts: Primary Sclerosing Cholangitis in children. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1999, 14, 588-593.
 16. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology*, 51(2):660-678, 2010.
 17. Samar H. Ibrahim, Keith D. Lindor. Current Management of Primary Sclerosing Cholangitis in Pediatric Patients. *Pediatr Drugs* 2011, 13(2): 87-95.
 18. Fernando Alvarez. Autoimmune Hepatitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis* 2006, 10; 89-107.
 19. W.A. Faubion, Jr., E.V. Loftus, et al. Pediatric "PSC-IBD": A Descriptive Report of Associated Inflammatory Bowel Disease Among Pediatric Patients With PSC. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Vol. 33, N. 3, September 2001.
 20. E.V. Loftus, G.C. Harewood, C.G. Loftus, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Inflammatory bowel disease*. *Gut* 2005; 54: 91-96.
 21. Mee Joo, Paula Abreu-e-Lima, et al. Pathologic Features of Ulcerative Colitis in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis, A Case-control Study. *Am J Surg Pathol*, Vol.33, N. 6, June 2009.
 22. Felipe Ordonez, Florence Lacaille, et al. Pediatric Ulcerative Colitis Associated With Autoimmune Diseases: A Distinct Form of Inflammatory Bowel Disease? *Inflammatory Bowel Disease* 2012; 000:000-000.
 23. Kirsten Boonstra, Karel J. van Erpecum, et al. Primary Sclerosing Cholangitis Is Associated With a Distinct Phenotype of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Disease* 2012; 000: 000-000.
 24. Melton SD, Feagins LA, et al. Ileal biopsy: clinical indications, endoscopic and histopathologic finding in 10,000 patients. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 199-203.
 25. Loftus EV Jr, Sandborn WJ, et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 1996; 110: 432-440.
 26. Torres J, de Chambrun GP, et al. Review article: colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34: 497-508.
 27. Pardi DS, Loftus EV Jr, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003; 124: 889-893.
 28. Wolf JM, Rybicki LA, et al. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22: 783-788.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Prof. Giuseppe Maggiore per avermi permesso di lavorare alla mia tesi presso il suo ambulatorio di Epatologia pediatrica e il medico specializzando Silvia Ghione per avermi seguita e consigliata durante questi mesi.

Ringrazio, inoltre, il dott. Marco Sciveres, dell'Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT) di Palermo, per aver permesso di valutare i suoi pazienti.