

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in Gastroendocrinologia Pediatrica

Ciclo XXI

**LA VIDEOCAPSULA E L'ENDOSCOPIA
DIGESTIVA NELLE MALATTIE
INFIAMMATORIE CRONICHE
INTESTINALI: IL RUOLO ATTUALE NEL
VERSANTE DIAGNOSTICO E
TERAPEUTICO**

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Gian Luigi de' Angelis

Dottorando: Dott.ssa Barbara Bizzarri

Anno 2008

Riassunto

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali conosciute con l'acronimo MICI (Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali) o IBD dall'inglese (Inflammatory Bowel Disease) sono un gruppo di patologie caratterizzate da una infiammazione del tratto gastrointestinale ad eziologia ancora non del tutto nota.

L'endoscopia digestiva riveste a tutt'oggi un fondamentale ruolo nella diagnosi delle MICI e nella diagnosi differenziale delle patologie appartenenti al gruppo MICI.

Sia nel MC che nella CI è fondamentale lo studio del tenue sia per una completa stadiazione della malattia sia per una corretta diagnosi in quanto talvolta può essere l'unica sede di localizzazione della malattia che può essere effettuato con l'ileoscopia con video capsula.

Lo studio prende in considerazione 158 pazienti diagnosticati affetti da MICI nel periodo 2002-2008, di cui 16 con stenosi infiammatoria o cronica.

In accordo con i dati della letteratura internazionale anche in questo studio l'endoscopia e la video capsula si sono dimostrati strumenti indispensabili nella diagnosi, stadiazione e nella valutazione alla risposta alla terapia medica fondamentali. L'endoscopia inoltre riveste un ruolo importante anche dal punto di vista terapeutico con le dilatazioni eprendoscopiche.

Data la complessità delle MICI è indispensabile avere centri altamente specializzati con approccio multidisciplinare.

LA VIDEOCAPSULA E L'ENDOSCOPIA DIGESTIVA NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI: IL RUOLO ATTUALE NEL VERSANTE DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO

INTRODUZIONE

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali conosciute con l'acronimo MICI (Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali) o IBD dall'inglese (Inflammatory Bowel Disease) sono un gruppo di patologie caratterizzate da una infiammazione del tratto gastrointestinale ad eziologia ancora non del tutto nota.

Le 2 patologie più note sono il Morbo di Crohn (MC) e la Rettocolite Ulcerosa (RCU). Un'altra realtà emergente in questi anni è la Colite Indeterminata (CI), mentre forme rare di MICI sono la colite collagenosica, la colite linfocitica, la colite ischemica, la colite da diversione, la sindrome di Bechet. La diagnosi differenziale delle varie forme solitamente è basata su un insieme di evidenze cliniche, di laboratorio, radiologiche, endoscopiche e istologiche.

LA STORIA DELLE IBD

Dal punto di vista storico il Morbo di Crohn deve il suo nome al dottor Burril Crohn, il quale nel 1932 insieme ai suoi collaboratori Leon Ginzburg e Gordon Oppenheimer presentò al congresso dell'American Medical Association una lettura dal titolo "Ileite terminale: una nuova entità clinica". A quel tempo il MC veniva così definito per la particolare predilezione dell'ileo terminale come sede di patologia.

Questo comunque non è la prima descrizione di questo tipo di enterite, infatti la prima descrizione risale a Giovanni Battista Morgagni nel 1761 che descrisse un paziente con una forma di enterite granulomatosa che successivamente morì di perforazione dell'ileo terminale. Successivamente altri casi furono descritti da Berg nel 1898, Lesniowsky nel 1904, quindi un interesse sempre crescente per questa patologia si sviluppò nel decennio fra il 1920 e 1930 con numerosi casi descritti da più autori quali Dalziel nel 1913 (13 pazienti), Weiner nel 1914 (10 pazienti), Moskowitz nel 1923 (4 casi) ¹In seguito alla descrizione di questi numerosi casi divenne evidente che la localizzazione ileale fosse preponderante, ma non esclusiva, pertanto la malattia fu ribattezzata MC in onore del più importante fra gli scopritori della patologia stessa.

La Rettocolite Ulcerosa fu descritta per la prima volta come una lesione patologica da Wilks e Moxon nel 1875, quindi già nel 1909 in un simposio della Royal Society of London vari ospedali riportarono la loro esperienza².

La Colite Indeterminata fu invece descritta per la prima volta da Price nel 1978 il quale descrisse 30 pezzi operatori (10%) in cui l'esame istologico non riusciva a distinguere tra colite ulcerosa e Crohn³.

EPIDEMIOLOGIA

La reale incidenza delle IBD è di difficile valutazione visto che in molti studi non viene presa in considerazione la Colite Indeterminata anche se si stima che abbia una incidenza variabile da un minimo del 4% fino ad arrivare in alcune casistiche ad un massimo del 20%^{4,5,6}. LE MICI hanno una maggiore incidenza nei paesi industrializzati con una un'incidenza più alta nei paesi del Nord Europa rispetto al Sud Europa. Alcuni gruppi etnici (come gli ebrei ashkenaziti) hanno tassi di incidenza significativamente più alti della media, indicando un interessamento dei fattori genetici nella patogenesi delle MICI.

L'incidenza delle due entità principali viene stimata in Italia pari a 6,8 casi/100.000 per la Rettocolite ulcerosa e di 2,8 casi/100.000 per il Morbo di Crohn⁷. I picchi di incidenza del Morbo di Crohn si hanno nella tarda adolescenza e nei giovani adulti (fino a 25 anni) mentre nella RCU il picco è specie fra i 10 e 18 anni. Per entrambe le patologie c'è un secondo picco nella sesta decade di vita⁸.

La prevalenza risulta essere maggiore per la RCU che nel MC, anche se il MC sembra aumentare come prevalenza in molti paesi mentre la RCU rimane stabile. L'incidenza in età pediatrica in Italia è stata stimata nel 2003 pari a 4,6 bambini ogni 100000 per il MC e 3,2 per la RCU⁹. La prima manifestazione della malattia è nel 20 – 30% dei casi in età pediatrico-giovanile. L'incidenza della Colite Indeterminata in Europa varia arriva da un minimo del 4% fino ad arrivare in alcuni studi a un massimo del 20%.

LA RETTOCLOITE ULCEROSA

Sebbene il Morbo di Crohn e la RCU abbiano diversi aspetti in comune, hanno però caratteristiche ben definite che le caratterizzano.

La RCU è un processo infiammatorio che interessa esclusivamente il colon risparmiando il tratto gastrointestinale alto, limitato alla mucosa e alla sottomucosa e si diffonde per continuità a partire dal retto.

Unica eccezione è il caso di una ileite retrograda. Con il termine di ileite retrograda si definiscono delle lesioni ileali confermate endoscopicamente e/o radiologicamente in pazienti affetti da RCU. Si è stimata una incidenza di casi in circa il 25% dei pazienti adulti con RCU, mentre l'incidenza in età pediatrica non è al momento nota. Alcuni studi dimostrano che la back wash ileitis sia una forma di infiammazione primitiva dell'ileo e non secondaria al reflusso del contenuto colico dentro l'ileo¹⁰.

Contrariamente alle conoscenze storiche, la RCU può presentarsi come infiammazione discontinua al momento della diagnosi o addirittura può risparmiare il retto; nel corso della patologia l'infiammazione tende poi a confluire.

Nel 10 % dei pazienti la flogosi è limitata al retto (proctite ulcerosa), nel 30 % dei casi è limitata al colon sx e nel 40-50 % dei pazienti si tratta di pancolite ulcerosa.

La RCU esordisce generalmente con quadri acuti gravi (diarrea ematica con anemizzazione, addominalgia acuta).

Infatti la maggior parte dei pazienti con RCU presentano diarrea ematica tranne quelli con interessamento esclusivamente rettale (proctite ulcerosa) nei quali le feci sono più formate.

In base ai criteri di Montreal la RCU viene classificata in base alla severità della presentazione clinica in 4 stadi¹¹:

S0 REMISSIONE: asintomatica

S1 LIEVE: ≤ 4 evacuazioni/die (con o senza sangue); assenza di manifestazioni sistemiche; indici di flogosi alterati

S2 MODERATA: ≥ 4 evacuazioni/die; minima evidenza di coinvolgimento sistemico

S3 SEVERA: ≥ 6 feci ematiche/die; frequenza cardiaca ≥ 90 battiti per minuto; temperatura corporea $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$; HB $< 10,5$ gr/dl, VES ≥ 30 .

Sia nella RCU che nel MC possono esserci delle manifestazioni extraintestinali che riguardano il 25-35% dei pazienti ed interessano diversi apparati (vedi Tab 1).

Per quanto riguarda l'interessamento articolare, nei bambini con MICI si osservano principalmente due forme di artriti. La forma periferica (10% dei pazienti) interessa frequentemente le articolazioni maggiori quali le ginocchia, le caviglie, i polsi, i gomiti) e solitamente è correlata alla patologia del colon; mentre la forma assiale (spondilite/sacroileite anchilosante) è abbastanza rara nei bambini.

Fra le altre manifestazioni extraintestinali, sebbene valori patologici di transaminasi si possano osservare nel 15% dei bambini durante il decorso della patologia, è abbastanza raro il riscontro di una epatopatia grave come la colangite sclerosante (3% dei pazienti con RCU) e di un'epatite cronica attiva (<1% dei pazienti)¹².

Le manifestazioni extraintestinali possono essere classificate in:

- direttamente correlate all'attività della malattia, che di solito rispondono alla terapia diretta contro la patologia intestinale (ad esempio febbre, anemia). La febbre, nella RCU, si presenta solamente nella malattia fulminante; nel MC invece è insidiosa, può verificarsi in assenza di gravi sintomi gastrointestinali e può essere diagnosticata inizialmente come febbre di origine sconosciuta.

- il cui decorso non è correlato all'attività della patologia intestinale (come ad esempio la colangite sclerosante);
- derivanti dalla presenza di intestino danneggiato (esempio, ostruzione ureterale)
- indotte dalla terapia farmacologica (pancreatite farmacoindotta).

Nel 10% dei pazienti affetti da RCU si può assistere in un arresto della crescita anche se è quasi sempre dovuto all'impiego cronico di corticosteroidi.

Per poter effettuare una diagnosi differenziale di RCU con altre patologie attualmente sono indispensabili almeno 3 dei seguenti criteri:

1. diarrea con o senza sangue e muco nelle feci
2. infiammazione cronica del colon a partenza rettale
3. istologia caratteristica per RCU
4. assenza di lesioni del piccolo intestino rilevate radiologicamente, endoscopicamente e/o istologicamente¹³

IL MORBO DI CROHN

Nel MC invece la flogosi può colpire ogni tratto del tubo digerente, dalla bocca all'ano, ha un interessamento transmurale coinvolgendo anche i linfonodi e il mesentere adiacenti con formazioni di fistole e ascessi. In genere le lesioni hanno una tipica presentazione a "salto".

I granulomi, ritenuti patognomici di MC, si osservano solamente in una minoranza dei pazienti. Abbastanza frequente è invece il coinvolgimento della regione perineale. Nel 30 % dei casi circa, si ha una ileite terminale con interessamento dell'ultima ansa ileale; spesso l'infiammazione comprende anche il ceco ed il colon ascendente (60 % dei casi). In un 10-20 % dei casi l'infiammazione è limitata al colon. Non mancano in ogni modo casi in cui l'infiammazione è localizzata esclusivamente a livello alto o a carico del medio ileo.

Dal punto di vista clinico il MC invece ha spesso un andamento più subdolo rispetto alla RCU.

La sua sintomatologia è determinata principalmente dalla localizzazione e dall'estensione della malattia. La maggior parte dei pazienti in età pediatrica (50-70%) presenta una localizzazione ileale associata in circa la metà dei casi ad un interessamento del colon, soprattutto ascendente. Una minor percentuale (10-20%) presenta una malattia colica isolata o un interessamento diffuso del piccolo intestino con prevalenza del tratto prossimale dell'ileo o del digiuno. Un interessamento isolato gastroduodenale è molto raro (<5%), mentre è più frequente (30-40%) in associazione ad un tratto colico; nei casi ad interessamento del tratto gastrointestinale alto i pazienti possono presentare nausea, vomito ed epigastralgia¹⁴. Ragadi, ascessi e fistole anali e/o perianali sono tipiche del MC e possono rappresentarne oltre che complicanze anche i sintomi d'esordio interessando circa un 25% dei pazienti.

Nel MC circa il 50% dei soggetti affetti presenta diarrea, occasionalmente ematica.

L'aspetto di malnutrizione con anoressia è senz'altro maggiormente tipico del MC rispetto alla RCU. L'arresto della crescita si può manifestare nel 20-30% dei casi e sembra che la patogenesi abbia origini multifattoriali, quali malnutrizione cronica, somministrazione di corticosteroidi ed anche, forse, l'effetto delle citochine proinfiammatorie rilasciate dall'intestino danneggiato che circolano e influenzano il metabolismo osseo. Alcuni pazienti possono presentare come sintomo esclusivo all'esordio arresto della crescita e ritardo dello sviluppo puberale. Talvolta i sintomi di presentazione possono essere invece lesioni a carico della bocca e del faringe, come per esempio ulcerazioni gengivali, lesioni aftose del cavo orale, manifestazioni flogistiche della lingua e cheilite

15

Attualmente il MC viene clinicamente suddiviso in tre varianti (secondo i criteri di Vienna, 1998) in base alle caratteristiche e alle conseguenze del processo flogistico: forme infiammatorie, fistolizzanti e stenose¹⁶. Tali criteri sono stati successivamente rivisti a Montreal nel 2003; in questa classificazione vengono presi in considerazione l'età alla diagnosi, la localizzazione e il fenotipo della patologia¹¹.

Le localizzazioni extraintestinali non sono di comune riscontro nei bambini più piccoli ma la frequenza della loro comparsa aumenta con l'età e sono le medesime della RCU.

COLITE INDETERMINATA

Il termine colite indeterminata fu utilizzato per la prima volta da Price nel 1978 il quale descrisse 30 pezzi operatori (10%) in cui l'esame istologico non riusciva a distinguere tra Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn. Finalmente nel 2006, l'Organizzazione Internazionale sugli studi delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali ha suggerito di adottare il termine CI solo per i pazienti con sospetta MICI, diagnosticata dopo una resezione chirurgica e per i pazienti con MICI " non altrimenti classificata" dopo biopsia perendoscopica non suggestiva né per MC né per RCU¹⁷

Secondo studi condotti in varie parti del mondo, al momento della prima diagnosi di malattia infiammatoria intestinale viene diagnosticata una colite indeterminata nel 10-15% dei pazienti. In seguito, tuttavia, oltre la metà di tali pazienti riceverà la diagnosi di RCU o MC, per lo più di RCU. Ciò significa che circa il 4-5% del totale di pazienti affetti da MICI conserveranno la diagnosi di colite indeterminata. Anche se in altri studi l'incidenza sembra arrivare fino al 23%¹⁸. È stato dimostrato che non esistono variazioni di incidenza in relazione al sesso¹⁹, mentre sembra che vi sia una maggiore incidenza nei bambini al di sotto dei 2 anni.

Questo tipo di colite è caratterizzato da sintomi che richiamano quelli di RCU e del MC, più spesso con preponderanza dei primi.

Come anche riportato da Meucci e collaboratori, dopo aver osservato 50 pazienti con CI, la sintomatologia nella grande maggioranza dei casi (95%) è alvo diarroico all'esordio, nel 72% dei casi diarrea ematica e nel 74% dolore addominale; una minima percentuale di pazienti presenta perdita di peso (44%) e febbre (26%)²⁰.

Oltre agli esami endoscopici con prelievi biotici per istologia negli ultimi anni si sono rivelati d'aiuto, al fine di giungere ad una diagnosi nei pazienti con CI:

- il dosaggio degli anticorpi pANCA e ASCA, che sono rispettivamente associabili a RCU e MC

- l'ileoscopia con videocapsula, che consente di rilevare lesioni che fanno propendere la diagnosi per il Crohn
- la spettroscopia mediante risonanza magnetica, con la quale è possibile differenziare i processi patologici della parete intestinale¹³.

Per la diagnosi differenziale della CI resta comunque indubbia l'importanza di una valutazione globale (clinica, endoscopica, radiologica, istologica): nemmeno l'esame istologico, da solo, è sufficiente allo scopo, perché alcune lesioni pur essendo più tipiche di una delle due malattie principali, RCU e MC, possono a volte riscontrarsi anche nell'altra, e inoltre non c'è una sola caratteristica istologica che sia sempre presente o sempre assente nelle due malattie.

DIAGNOSI

La diagnosi delle MICI si basa sulle manifestazioni cliniche, sulle indagini di laboratorio, sulle indagini strumentali e sulla valutazione istologica delle biopsie perendoscopiche. Non esistono indagini di laboratorio specifiche per le diagnosi di MICI.

Utile specie per escludere la diagnosi di infezioni gastrointestinali sono le coproculture sia batteriche che virali che parassitarie⁸.

Tra gli esami ematochimici sono utili l'emocromo, gli indici di flogosi (VES, PCR), la funzionalità epatica, pancreatico, renale per escludere l'interessamento di altri organi, la protidemia, l'albuminemia per evidenziare lo stato nutrizionale e gli autoanticorpi. Fra questi ultimi assumono particolare importanza gli anticorpi anti-Saccharomyces Cerevisiae (ASCA), che correlano con il morbo di Crohn in una percentuale variabile fra il 41 e il 76% dei casi, e gli anticorpi anti-Citoplasma Perinucleare dei Neutrofili (p-ANCA), che correlano con la RCU in una percentuale variabile fra il 45 e l'82%²¹.

Comunque gli ANCA si possono ritrovare anche nei pazienti affetti da MC (circa nel 20%) così come gli ASCA si possono riscontrare in pazienti con RCU (15%). Tali anticorpi non sembrano contribuire alla lesione tissutale nelle MICI, ma svolgono un ruolo importante come markers di malattia. Inoltre non bisogna dimenticare che questi anticorpi si possono ritrovare anche nella popolazione generale in una percentuale variabile del 5% e 7% rispettivamente per gli ASCA e gli ANCA²².

Tra le indagini radiologiche tradizionali l'ecografia addominale, con valutazione dell'ultima ansa ileale, è molto utile sia nella diagnosi differenziale sia nel follow up del MC. La valutazione ecografica può mettere in evidenza: il grado di ispessimento della parete intestinale in rapporto al lume intestinale, lo stato di infiammazione del tessuto adiposo periviscerale e la rigidità delle

anse intestinale. E' un esame non invasivo, facilmente ripetibile, il cui limite più grande è di essere un'indagine operatore-dipendente.

La Spiral Tac addominale e RMN addomino-pelvica sono esami strumentali importanti nella valutazione delle complicanze, sia a livello della parete intestinale sia extraintestinale (stenosi del lume intestinale, fistole, ascessi, adenopatia mesenterica etc).

Inoltre nell'ambito della diagnostica del MC assume un ruolo cruciale lo studio del piccolo intestino, tratto che normalmente non può essere raggiungibile con le normali tecniche endoscopiche⁸.

Per quanto riguarda la RCU la diagnosi si avvale di minori procedure in quanto la patologia interessa il colon, quindi un tratto digerente assolutamente accessibile per via endoscopica. Altre tecniche di imaging radiologico possono essere utilizzate nei casi iperacuti, ovvero quando una colonscopia è controindicata o per la valutazione degli organi adiacenti come fegato e vie biliari in caso di patologie extraintestinali associate (es. colangite sclerosante)

L'ENDOSCOPIA

L'endoscopia digestiva riveste a tutt'oggi un fondamentale ruolo nella diagnosi delle MICI e nella diagnosi differenziale delle patologie appartenenti al gruppo MICI²³. L'endoscopia ha infatti dei vantaggi rispetto ad altre metodiche diagnostiche quali la possibilità di effettuare una diagnosi immediata, l'ottima accuratezza diagnostica se associata ad esame istologico delle biopsie perendoscopiche, nessuna controindicazione alla ripetizione dell'esame anche a breve termine e in più permette l'utilizzo di tecniche operative, che possono risultare utili dal punto di vista terapeutico.

I limiti dell'endoscopia sono l'impossibilità di studiare approfonditamente il tenue, è infatti possibile analizzare solo le prime 2-3 anse digiunali e gli ultimi 20-30 cm di ileo terminale, ed il fatto che sia un esame invasivo che richiede, in età pediatrica, sedo-analgesia profonda in respiro spontaneo¹⁵.

Come già riportato anche dal punto di vista endoscopico/istologico il MC e la RCU presentano precise caratteristiche che assumono grande importanza in sede di diagnosi differenziale. Infatti mentre nella RCU il processo infiammatorio è limitato alla mucosa e alla sottomucosa del colon e si diffonde per continuità a partire dal retto, nel MC invece la flogosi ha un interessamento trasmurale che può manifestarsi lungo tutto il tratto digerente²⁴, con una caratteristica presentazione a "salto", dove aree di mucosa flogistica si alternano a aree di mucosa sana. L'endoscopia digestiva con prelievi bioptici per esame istologico è l'unico esame che permette la diagnosi di certezza delle MICI²⁵. La sedoanalgesia permette di ottenere una abolizione del dolore viscerale che potrebbe compromettere la completezza dell'esame, un effetto anamnesizzante,

utile specie in pazienti con malattia cronica e quindi sottoposti ad intervalli di tempo regolari a questo tipo di procedure.

La Rettocolite Ulcerosa

Nello specifico la RCU è caratterizzata endoscopicamente da quadri variabili di flogosi a secondo del grado di attività della malattia che possono variare dalla perdita della trama vascolare della mucosa, all'iperemia diffusa, alla friabilità mucosale, alla presenza di essudato muco-purulento ed erosioni diffuse ricoperte di fibrina²⁶(foto 1).

La necrosi dei tessuti determina ulcerazioni di diametro e numero variabile, circondate da tessuto intensamente flogistico, in grado di esporre vaste zone di mucosa ed essere fonte importante di sanguinamento. Talora si possono associare lesioni aftoidi o pseudopolipi infiammatori, conseguenza della rigenerazione, in aree precedentemente ulcerate, di gemme epiteliali che possono protrudere nel lume, formando pseudo polipi solitamente sessili.

Un altro quadro endoscopico che si può riscontrare è caratterizzato da una fine granulosità della mucosa sino alla presenza di noduli anche grossolani e di grandi dimensioni che possono presentare erosioni sovrastanti. Nella RCU anche la normale austratura del colon può subire modificazione, in particolare può essere persa rendendo l'intestino simile a "un tubo rigido". Il grading endoscopico della colite ulcerosa secondo Baron e secondo Mayo comprende 4 differenti livelli di gravità⁶ (TAB 2,3) Dal punto di vista istologico la RCU è caratterizzata da distorsione ed infiltrazione infiammatoria criptica con scomparsa dell'architettura ghiandolare mucipara²⁷.

Il Morbo di Crohn

Nel MC il quadro endoscopico di flogosi (MC infiammatorio) è caratterizzato da lesioni aftoidi, in genere di pochi millimetri di diametro, multiple, circondate da mucosa normale oppure da un alone eritematoso. Nelle forme più severe sono visibili lesioni ulcerose lunghe e larghe (foto 2), tipicamente ad andamento serpiginoso, capaci di intersecarsi con altre ulcere includendo al loro interno aree di mucosa ispessita, dando così alla parete il tipico aspetto ad “acciottolato”¹⁵ (foto 3). Gli pseudopolipi infiammatori sono meno frequenti nel MC rispetto alla RCU, quando però sono presenti possono, insieme all’aspetto ad acciottolato della mucosa, determinare una deformazione della normale anatomia del viscere^{28,29}

Esistendo nel MC un interessamento diffuso a qualsiasi tratto del tubo digerente, anche la valvola ileocecale e l’ileo terminale possono essere interessati dal processo flogistico, così come anche le altre porzioni del tratto digestivo studiabili endoscopicamente come l’esofago, lo stomaco, il duodeno. Per tale motivo nel sospetto di una nuova diagnosi di MICI è importante una accurata diagnosi anche del tratto digestivo superiore per definire l’esatta estensione della malattia e orientare la diagnosi differenziale tramite le biopsie multiple.

Il grading endoscopico nel MC secondo Daperno è riassunto nella tabella 4.³⁰

In aggiunta nel MC è frequente un’altra condizione o complicanza del processo infiammatorio come la formazione di stenosi (MC stenosante). Le stenosi, sono più spesso rinvenute a livello della valvola ileo-cecale, nonostante siano possibili in ogni segmento del colon-retto e possono variare da forme lievi non serrate a forme più severe di stenosi serrate. La mucosa a livello della stenosi appare di solito nettamente flogistica, frequentemente ulcerata e facilmente sanguinante.

Quando la patologia assume caratteri fistolizzanti (MC fistolizzante), è possibile osservare lo sbocco interno della fistola sulla parete intestinale, in genere in aree flogistiche di parete.

I reperti istologici più caratteristici del MC sono l'infiammazione trasmurale con infiltrati flogistici e fibrosi, la presenza di aggregati linfoidi, la dilatazione e sclerosi di vasi linfatici e la formazione dei tipici granulomi non caseificanti che si riscontrano in una percentuale variabile fra il 15 e il 36% dei campioni istologici di pazienti con MC.

Nonostante siano presenti caratteristiche macroscopiche ed istologiche distintive per la RCU e per il MC, non sempre è possibile porre una diagnosi differenziale fra le 2 forme, etichettando in tal modo la patologia come Colite Indeterminata che presenta caratteristiche intermedie fra le 2 forme. Inoltre anche le coliti infettive possono mostrare un quadro macroscopico sovrapponibile; per tale motivo è fondamentale dal punto di vista diagnostico effettuare biopsie multiple in tutte le sedi esplorate ³¹.

CONTROINDICAZIONI

Esistono delle controindicazioni all'esecuzione dell'esame endoscopico che possono essere classificate in assolute o relative.

Le controindicazioni assolute sono il megacolon tossico, la sospetta perforazione intestinale e lo shock.

Le controindicazioni relative sono quadri iperacuti che controindicano la progressione e la completezza dell'esame.

Infatti in tali condizioni il rischio di complicanze gravi, come la perforazione o il sanguinamento importante, induce un atteggiamento di prudenza tale da rimandare l'esame completo.

LE STENOSI

La stenosi intestinale si può manifestare spontaneamente nel 20-30% dei pazienti.

Al fine di una valutazione pratica, sono tre gli elementi clinici associati a un'alta probabilità di sviluppare stenosi intestinali infiammatorie: la durata e la severità della malattia (correlano con la

flogosi di parete), e la localizzazione ileale (può essere legata alle varianti genetiche di MC stenosante).³²

Anche a carico delle porzioni anastomotiche si possono generare fenomeni di stenosi, che insieme alle fistole e alle recidive di malattia sono le possibili complicanze degli interventi di resezione intestinale nei pazienti con MC. Sono stati proposti tra i fattori di rischio delle stenosi post chirurgiche, fattori legati all'intervento stesso quali l'intervento in urgenza, le infezioni, il sanguinamento, gli errori tecnici nel confezionamento dell'anastomosi e il mancato riconoscimento di stenosi residue³³. La severità della malattia nel periodo perioperatorio e la mancanza di una terapia medica adeguata concorrono significativamente alla recidiva della malattia.

Prima dell'utilizzo dei dilatatori pneumatici perendoscopici i pazienti con stenosi significative erano avviati necessariamente all'intervento chirurgico di resezione di porzioni intestinali più o meno lunghe, con conseguente rischio di sindrome da intestino corto. Attualmente, le tecniche di dilatazione endoscopica permettono in alcuni casi una soluzione definitiva; in altri possono rappresentare il primo passo verso una terapia chirurgica di tipo conservativo quale la stricturoplastica.

Le stenosi che possono essere dilatate endoscopicamente sono le stenosi serrate con dilatazione intestinale a monte della stenosi indicativa di episodi sub-occlusivi, con una lunghezza < 2-3 cm (anche se in particolari casi possono essere dilatate stenosi di lunghezza maggiore), con accessibilità per via endoscopica e con un MC preferibilmente in remissione o bassa attività (foto 4-5).

LE POUCH

L'endoscopia è un ottimo strumento anche nel follow-up di pazienti operati di colctomia ae a cui sia stata confezionata una pouch ileale.

Infatti in questi casi, è abbastanza comune il riscontro a livello della pouch stessa di un quadro flogistico più o meno grave che in genere risparmia l'ansa ileale afferente. L'endoscopia permette una stretta vigilanza del paziente sia dal punto di vista della flogosi macroscopica sia mediante esame istologico di fenomeni infiammatori microscopici. Pertanto una endoscopia di controllo in un paziente operato di colectomia con confezionamento di pouch deve essere eseguita nel post operatorio

34,35

SORVEGLIANZA NEOPLASTICA

L'endoscopia riveste un ruolo importante non solo nella diagnosi ma anche nel follow-up delle MICI e in particolare nella sorveglianza neoplastica. Come già raccomandato dalle linee guida della società americana di Gastroenterologia, il rischio di neoplasia aumenta se vi è una lunga storia di malattia con esordio in giovane età, una severa estensione di malattia, storia familiare di cancro del colon retto, presenza di back wash ileite e storia personale di colangite sclerosante ¹⁶. Anche se non è stata dimostrato che la sorveglianza endoscopica prolunghi l'aspettativa di vita nei pazienti con colite estesa, viene comunque consigliata poiché si è visto che permette una diagnosi di tumore a stadi precoci ³⁶

Videocapsula nelle MICI.

Sia nel MC che nella CI è fondamentale lo studio del tenue sia per una completa stadiazione della malattia sia per una corretta diagnosi in quanto talvolta può essere l'unica sede di localizzazione della malattia.^{37,38}

Lo studio dell'intestino tenue ha subito negli ultimi anni un notevole cambiamento grazie all'introduzione anche in età pediatrica dell'ileoscopia con videocapsula. Tale esame ha dapprima affiancato e progressivamente sostituito le tecniche di imaging e radiologiche tradizionalmente dedicate allo studio del piccolo intestino come clisma del tenue, spiral TAC, RMN, scintigrafia.

Attualmente costituisce l'esame di scelta che permette con maggior efficacia e sicurezza lo studio delle lesioni di mucosa del piccolo intestino consentendo anche la visualizzazione sia di piccole lesioni di mucosa sia di lesioni piane, potendo identificare nei pazienti con MC lesioni quali ulcere, lesioni pseudo polipodi (foto 6-7).

Tale tecnica, approvata anche dalla FDA statunitense nel 2001 nell'adulto e nel 2003 nei pazienti da 10 a 18 anni³⁹, presenta un bassissimo rischio di complicanze, è totalmente non invasiva e non espone i pazienti a radiazioni ionizzanti come invece accade con le comuni tecniche radiologiche quali il clisma del tenue e la TAC addominale e può essere eseguita ambulatorialmente. L'unico rischio legato all'esame è la ritenzione della capsula. Attualmente si considera, quale espulsione ritardata, una espulsione oltre le 96 ore; si è comunque nei limiti di sicurezza per una ritenzione sino a 1 anno; la capsula può essere rimossa endoscopicamente o chirurgicamente a seconda della sua posizione all'interno del lume intestinale. Per tale motivo il paziente deve controllare ogni evacuazione per accertarsi dell'espulsione della capsula. Il tempo di evacuazione è in media dalle 24 alle 72 ore.

Indicazioni nel Morbo di Crohn:

Come riportato anche dalle linee guida della Società Europea di Gastroenterologia la video capsula permette la conferma della diagnosi di MC del piccolo intestino sia in pazienti con Crohn già diagnosticato sia in pazienti con sospetta diagnosi di MC in cui non è stato possibile eseguire altrimenti la diagnosi⁴⁰.

Nello specifico nei pazienti con MC la capsula può essere utilizzata per 1) stabilire l'estensione e la severità del coinvolgimento del piccolo intestino 2) recidive post-chirurgiche 3) guarigione delle lesioni dopo trattamento medico³⁷

Videocapsula e altre tecniche di imaging:

La videocapsula si è dimostrata, in termini di accuratezza diagnostica, essere superiore alla push enteroscopy⁴¹ e alla TAC⁴². con una sensibilità e una specificità stimata del 89,6% e 100% rispettivamente⁴³.

Sicuramente l'introduzione dell'ileoscopia con videocapsula ha permesso una migliore stadiazione delle MICI con conseguente adeguata scelta terapeutica ed una migliore possibilità diagnostica specie in quei casi in cui l'unica localizzazione sia a livello del tenue.

Limiti:

Il limite ancora attuale dell'esame è l'impossibilità di eseguire prelievi biotici per un riscontro istologico con conseguente necessità di ricorrere eventualmente alla ileoscopia intraoperatoria.

Questo è importante anche per il fatto che non tutte le ulcere, visualizzabili con la capsula sono dovute al MC, infatti si è visto che l'utilizzo di FANS può determinare a livello del piccolo intestino lesioni ulcerose e stenosi non differenziabili dal MC⁴⁴. Per tale motivo è utile sospendere eventuali terapie con FANS nei 2 mesi antecedenti l'esame con videocapsula.⁴¹ Infine un problema ancora irrisolto, nonostante l'invenzione della patency capsule⁴⁵, è il rischio di ritenzione della capsula che viene stimato del 5% in pazienti con Crohn⁴¹. Nell'ambito dell'iter diagnostico del M di Crohn tale rischio è ancor più importante per le forme stenosanti. A tal proposito è importante tener presente di eventuali sintomi di subocclusione intestinale e valutare prima dell'esecuzione dell'esame l'integrità della valvola ileo-cecale e in caso di pregresse resezioni intestinali la pervietà dell'anastomosi chirurgica.

PAZIENTI E METODI

Sono stati presi in considerazione i pazienti afferenti all'U.O. di Gastroenterologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma a cui è stata posta diagnosi di MICI nel periodo compreso fra Gennaio 2002 e Dicembre 2008.

In totale 158 pazienti sono stati reclutati di cui 85 con RCU, 68 con MC e 2 con CI.

Dei 158 pazienti, 97 erano maschi e il range di età variava fra 2 anni e 18 anni con una età media di 13,6 anni.

Di questi pazienti, 16 hanno presentato una stenosi post chirurgica o infiammatoria nel corso del periodo preso in esame. Di queste stenosi 9 sono infiammatorie e 7 post-chirurgiche.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a endoscopia digestiva bassa, alta e quelli con MC e IC a video capsula. A tutti i genitori o tutori legali è stato richiesto il consenso informato scritto sia per l'esecuzione degli esami endoscopici sia per l'esecuzione dell'ileoscopia con videocapsula.

Gli esami endoscopici bassi sono stati effettuati tutti in sedo analgesia con l'ausilio di un Collega anestesista e durante la fase di risveglio è stata eseguita l'endoscopia alta.

Gli endoscopi utilizzati sono quelli della ditta Olympus, in particolare il colonscopio modello PCF 140 e il gastroscopio o il GIF 160 o il GIFXP 160 in base alle dimensioni e al peso del paziente.

In tutti i casi sono state eseguite delle biopsie inviate all' U.O.C. di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma.

Il protocollo di preparazione all'endoscopia bassa è dipendente dall'età e dal peso del bambino, e vengono somministrate soluzioni osmotiche che richiamano acqua nel lume per i più grandi (in genere >10 anni, ad un dosaggio di circa 40-50 ml/kg), o con lassativi veri e propri per quelli fra i 6 e i 10 anni o con rettolclisi con soluzione fisiologica (10 ml/kg) e clisteri per i bambini più piccoli.

Per quanto riguarda la videocapsula è stata utilizzata la video capsula monouso della ditta Given.

Anche per questo esame è necessaria una pulizia intestinale a dosi dimezzate rispetto a quelle della colonscopia.

Per favorire un accelerato svuotamento gastrico, onde evitare il permanere della capsula nella cavità gastrica, viene somministrata metoclopramide intramuscolo (0,1 mg/kg).

Al paziente viene chiesto di ingerire la capsula con un bicchiere di acqua quindi mantenere un digiuno completo per altre 2 ore e dai solidi per 4-5 ore.

La maggior parte dei pazienti in età pediatrica è in grado di ingerire spontaneamente la capsula⁹.

Per i pazienti più piccoli o non collaboranti è possibile eseguire presso Centri qualificati il posizionamento endoscopico della capsula, che viene rilasciata mediante una retina da corpo estraneo a livello duodenale o, più frequentemente per evitare eventuali lesioni a carico della mucosa duodenale, a livello gastrico e successivamente portata nel duodeno tramite pinza ad ansa da polipectomia⁴⁶.

Tale procedura deve essere effettuata presso una sala operatoria, in anestesia generale con intubazione oro-tracheale.

Per quanto riguarda i pazienti con stenosi la tecnica di dilatazione viene eseguita in sedazione profonda in respiro spontaneo con l'utilizzo di dilatatori pneumatici. Il dilatatore viene inserito a cavallo della stenosi e viene gonfiato il "palloncino" con acqua e gastrografin per renderlo radiopaco e poterlo controllare direttamente sotto intensificatore di brillanza. Una volta che il palloncino viene gonfiato raggiungendo il diametro desiderato, viene lasciato "in situ" per circa 1-2 minuti. Viene quindi eseguito un controllo endoscopico dopo 1 mese, se il calibro nella pregressa zona di stenosi è normale viene programmato il successivo controllo endoscopico a 6 mesi di distanza. In caso in cui si sia riformata una stenosi (quando il calibro della zona dilatata sia inferiore al 50 % del calibro del lume immediatamente dopo la dilatazione) viene programmata

una seconda dilatazione. I rischi della procedura sono il sanguinamento (7%), la rottura della parete (0,04% e l'inefficacia della procedura (0-29%), per tale motivo è sempre bene eseguire questa procedura in ambiente protetto (sala Operatoria).

RISULTATI

Per quanto riguarda la tecnica endoscopica l'ausilio delle tecniche di sedoanalgesia ha nettamente migliorato l'accuratezza e la completezza dell'esame endoscopico, permettendo nella maggioranza dei casi lo studio di tutto il colon e dell'ileo terminale. Nello specifico, in questo studio, nel 33,8% è stato possibile raggiungere il ceco con visualizzazione della valvola ileo-cecale; nel 51,9% è stata superata la valvola e percorso l'ultimo tratto dell'ileo; con una percentuale totale di casi in cui sia stata raggiunta o superata la valvola ileo-cecale del 85,7%.

Nel 14,3% dei pazienti non è stato possibile raggiungere il ceco: nel 50% dei casi per scarsa toilette intestinale, nel 12,5% dei casi per il riscontro di gravi lesioni di mucosa che hanno controindicato la prosecuzione dell'esame, nel 25% dei casi per stenosi del lume non superabile da parte dello strumento e nel 12,5% per difficoltà tecnica in seguito a formazione di loop da parte dello strumento.

Il 52% dei pazienti in cui sono state riscontrate lesioni gravi iperacute del retto-sigma che hanno controindicato l'ulteriore avanzamento dello strumento presentavano una RCU; nei restanti pazienti affetti da RCU nel 22% è stata riscontrata una pancolite e nel 58% un interessamento dei segmenti sinistri e nel 10% l'esame è risultato nella norma.

Nei pazienti con MC nel 48% si è riscontrato un interessamento colico e ileale, nel 21% un interessamento esclusivamente ileale, e nel 33% un interessamento esclusivamente colico con una maggiore percentuale di pancolite.

Nel 10% dei pazienti affetti da MC sono state riscontrate anche lesioni a carico dell'esofago e/o stomaco.

Nei 2 pazienti con IC si è riscontrato un interessamento colico e duodenale in una paziente, ed esclusivamente colico nel restante paziente.

In nessun caso si sono avute complicanze legate alla procedura (emorragia, perforazione).

Il 7% dei pazienti sono stati ospedalizzati dopo l'esecuzione dell'endoscopia per la severità delle lesioni riscontrate.

Per quanto riguarda i risultati ottenuti con lo studio del tenue con la videocapsula nel 76% dei pazienti si sono dimostrate lesioni del piccolo intestino quali macro e/o microulcerazioni aftoidi, aspetti pseudopolipoidi, aspetti substenotici, nel 15% dei casi l'esame è risultato negativo, nel 3% dei casi la capsula è rimasta nello stomaco (pazienti in cui era stata posizionata endoscopicamente e che hanno subito una anestesia generale), nel 3% ha rivelato una severa digiuno-duodenite, e nel 3% una iperplasia nodulare gigante. In nessun caso si sono avute complicanze (ritenzione della capsula).

Nel 94% dei casi la capsula è stata evacuata entro una settimana dall'esecuzione dell'esame. Nel 5% dei pazienti la capsula è stata evacuata spontaneamente entro 20 giorni dall'esecuzione dell'esame.

Una sola paziente (1%), affetta da Morbo di Crohn, ha ritenuto la capsula per 3 mesi a livello di una stenosi dell'ileo terminale. Le è stata proposta di rimuovere la capsula, ma data la totale mancanza di sintomi la paziente ha rifiutato. Dopo circa 3 mesi dall'esecuzione dell'esame la capsula è stata evacuata spontaneamente.

Per quanto riguarda i pazienti con stenosi sottoposti a dilatazione per endoscopica, nel 82% dei pazienti con stenosi è stata sufficiente una singola dilatazione per migliorare significativamente il quadro clinico.

Nel restante 18% dei casi si sono rese necessarie ripetute dilatazioni perendoscopiche (da 2 a 5 per paziente). Nello specifico, nel 29% dei casi i pazienti hanno necessitato 2 dilatazioni, nel 40% 3 dilatazioni perendoscopiche sono state necessarie, nel 24% dei casi 4 dilatazioni, nel 7% dei casi 5 dilatazioni.

Tra tutti si è verificato un solo caso di complicanza emorragica tardiva, che non ha richiesto emostasi endoscopica o chirurgica né terapia trasfusionale, in un paziente con stenosi della valvola ileo-cecale operato, in precedenza, di resezione ileale per perforazione spontanea dell'ileo.

DISCUSSIONE

Come dimostrato anche da questo studio, in accordo con i dati della letteratura internazionale, l'endoscopia è l'esame fondamentale non solo nella diagnosi delle MICI ma anche nel loro follow-up. Infatti l'endoscopia permette di eseguire la diagnosi iniziale, ma anche la diagnosi differenziale fra RCU, MC e CI, di determinare l'estensione e la severità della patologia, di monitorare la risposta alla terapia, di effettuare una sorveglianza accurata di lesioni displasiche e neoplastiche e infine permette di eseguire procedure operative terapeutiche quali le dilatazioni per endoscopiche.³⁴

Durante una procedura endoscopica è importante effettuare biopsie multiple sia su mucosa flogistica che su mucosa sana al fine di effettuare una corretta diagnosi differenziale fra RCU e MC.

Inoltre l'endoscopia permette, sempre nell'ambito della diagnosi differenziale, di distinguere lesioni dell'ileo terminale dovute al MC o a back wash ileitis in pazienti con RCU. Fattori a favore di lesioni da MC sono ulcere e stenosi della valvola ileocecale e/o dell'ileo terminale⁴⁷

L'estensione della flogosi endoscopica non correla necessariamente con l'infiammazione istologica e la colonscopia solitamente sottostima l'estensione della patologia rispetto all'istologia⁴⁸

Pertanto l'endoscopia, associata a prelievi biotici, si è rivelata uno strumento oggettivo indispensabile per la corretta stadiazione delle MICI e per la reale valutazione della risposta al trattamento farmacologico. Infatti attualmente la clinica da sola non è considerata un indicatore valido né di severità di malattia e esiste una scarsa correlazione fra sintomi e grado di infiammazione, e fra remissione clinica e remissione endoscopica/istologica.⁴⁹

L'endoscopia rientra anche nel follow-up di pazienti operati, specie nei pazienti portatori di pouch ileale in seguito a colectomia per RCU. Infatti in questi casi si può assistere a infiammazione a livello della pouch, pouchite, e anche in questi pazienti la clinica da sola non è correlabile al reale grado di infiammazione.

L'endoscopia inoltre è utile nello stabilire la necessità di terapia medica o chirurgica e in casi selezionati l'endoscopia stessa può diventare operativa ed evitare al paziente interventi chirurgici ritenuti indispensabili fino a qualche anno fa.

Nello specifico nei pazienti affetti da MICI il principale ruolo operativo della endoscopia è la dilatazione di stenosi infiammatorie e/o post chirurgiche.

Il problema della applicazione della dilatazione endoscopica si pone, specie per questi pazienti con lunga aspettativa di vita, come principale alternativa alla resezione intestinale che, come già detto, comporta il rischio di sviluppo di sindrome da intestino corto come dimostrano le casistiche fino agli anni '70.

L'ileoscopia con videocapsula permette la visualizzazione di lesioni minime, piane non altrimenti visualizzabili da altre tecniche radiologiche. Per tale motivo è ormai ritenuta di fondamentale importanza nella diagnosi iniziale del MC⁴⁴

La videocapsula inoltre assume un ruolo importante anche nel follow up del MC per documentare recidive, estensione della infiammazione, e risposta alla terapia. L'importanza della videocapsula risiede nella possibilità di identificare lesioni del tenue non altrimenti rilevabili come nei pazienti con MC a sola localizzazione ileale, permettendo quindi una modificazione della terapia adeguata alla reale estensione e severità della patologia. Non da ultimo la videocapsula aiuta nella diagnosi differenziale fra RCU, MC e IC⁴⁴

CONCLUSIONI

I pazienti affetti da MICI sono pazienti complessi e spesso necessitano di un approccio multidisciplinare pertanto devono essere seguiti da Centri altamente specialistici in cui vi sia una equipe di Gastroenterologi con esperienza relativa a questo tipo di patologie, affiancati da altri specialisti quali Radiologi, Chirurghi, Ginecologi, Anestesisti anche essi qualificati e con esperienza in campo di MICI.

Le procedure endoscopiche hanno un ruolo fondamentale sia nella diagnosi sia nel follow-up, sia nel versante diagnostico che terapeutico. L'affiancamento di altre tecniche quali l'ileoscopia con videocapsula ha permesso un ulteriore approfondimento nello studio e nella valutazione dei pazienti con MICI per poter sempre più affinare la terapia e renderla il più adeguato possibile ad ogni singolo paziente.

Concludendo, considerando sia l'andamento delle MICI caratterizzate da alternanza di fasi di remissione a fasi di attività malattia e considerando cronicità di tali patologia con la necessità di una sorveglianza neoplastica è indubbia la necessità di Centri altamente specializzati in cui sia possibile un approccio diagnostico completo (sia endoscopico, che radiologico, che con videocapsula) sia un approccio terapeutico adeguato (medico, endoscopico, chirurgico).

TAB 1 manifestazioni extraintestinali

Cutanea	Eritema nodoso, pioderma gangrenoso
Epatica	Infiltrazione lipidica, colangite sclerosante, epatite cronica, colelitiasi, sindrome di Budd-Chiari
Ossea	Osteopenia, necrosi asettica
Articolare	Artralgie, artrite, spondilite anchilosante, sacroileite
Oculare	Uveite, episclerite, cheratite
Renale/urologica	Nefrolitiasi, idronefrosi ostruttiva, fistola enterovesicale, glomerulonefrite da immunocomplessi
Ematologica	Anemia (ferro, folati, vit.B12), trombocitosi, trombocitopenia
Vascolare	Tromboflebite, vasculite, trombosi della vena porta
Pancreatica	Pancreatite
Altra	Febbre, ritardo della crescita, ritardo puberale, Linfomi?, leucemia mieloide acuta

TAB 2 Scores secondo Baron

GRADO	ATTIVITA'	ASPETTO ENDOSCOPICO DELLA MUCOSA
GRADO 0	NORMALE	mucosa normale
GRADO 1	MALATTIA LIEVE	Mucosa eritematosa, con scomparsa del normale disegno Vascolare, friabile
GRADO 2	MALATTIA MODERATA	Mucosa intensamente eritematosa e friabile, con assenza del disegno vascolare. Aree sporadiche di emorragia mucosale spontanea (petecchie).
GRADO 3	MALATTIA SEVERA	Mucosa con emorragia spontanea e ulcerazioni.

TAB 3 scores second Mayo

GRADO	ATTIVITA'	ASPETTO ENDOSCOPICO DELLA MUCOSA
Grado 0	Normale o malattia inattiva	normale
Grado 1	Malattia lieve	Eritema, riduzione del pattern vascolare, fragilità mucosale
Grado 2	Malattia moderata	Maracto eritema, assenza del pattern vascolare, fragilità, erosioni
Grado 3	Malattia severa	Sanguinamenti spontanei, ulcerazioni

TAB 4 Classificazione secondo Daperno

Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease values				
Variabile	0	1	2	3
Dimensione dell'ulcera	nessuna	Ulcera aftosa (\varnothing 0.1 a 0.5 cm)	Ulcera ampia (\varnothing 0.5 a 2 cm)	Ulcera molto ampia (\varnothing >2 cm)
Superficie ulcerata	Nessuna	<10%	10-30%	>30%
Superficie affetta	nessuna	<50%	50-75%	>75%
Presenza di stenosi	nessuna	Unica non serrata	Multiple non serrate	serrata



Foto 1: paziente con RCU

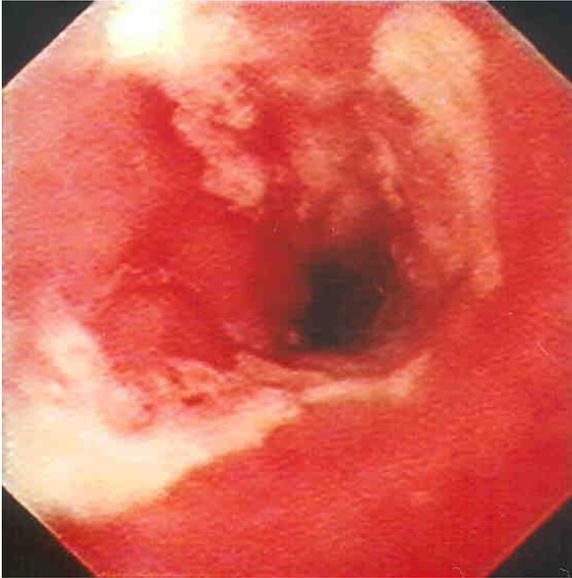


Foto 2 ulcera ricoperta da fibrina in paziente con Morbo di Crohn



Foto 3 aspetto ad acciottolato in paziente con Morbo di Crohn

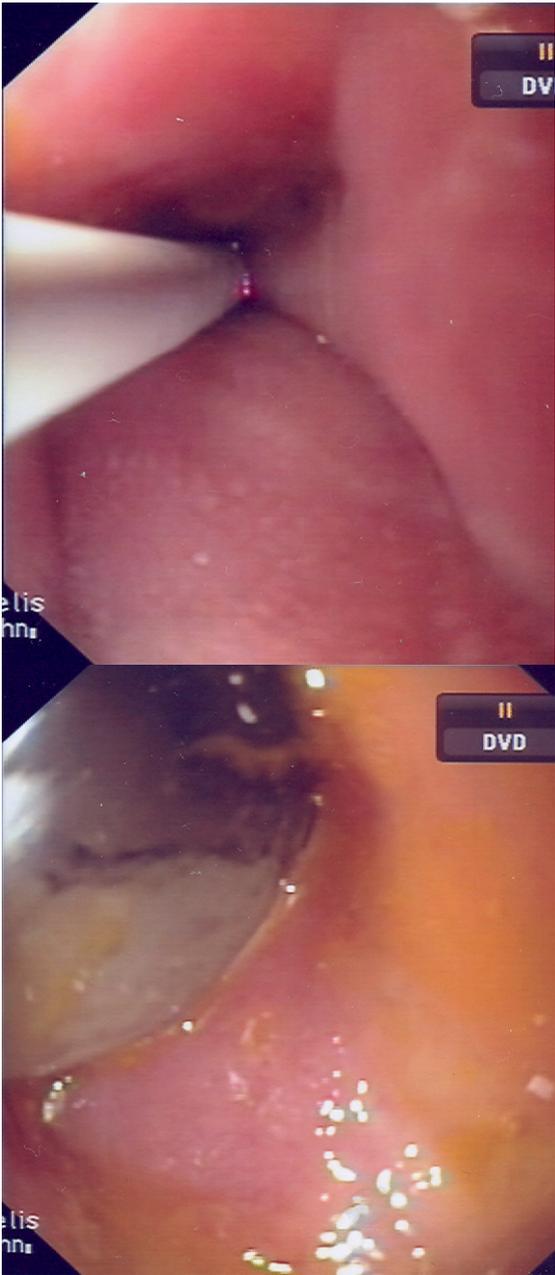


Foto 4-5: dilatazione perendoscopica



foto 6: Macroulcerazioni aftoidi da morbo di Corhn



foto 7: Pseudopolipi infiammatori

BIBLIOGRAFIA

1. JH Baron Inflammatory Bowel disease up to 1932 *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2000;67(3):174-189.
2. H Santef Ulcerative Colitis, 1928
3. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease: "colitis indeterminate." *J Clin Pathol.* 1978;31 (6):567–577
4. Griffiths AM, Hugot JP. Epidemiology of Crohn's disease in pediatric Gastrointestinal disease. Walker Goulet, Kleinman, Sherman, Schneider eds BC 2004.
5. Leichtner AM, Higuchi L Epidemiology of Ulcerative Colitis in pediatric Gastrointestinal disease. Walker Goulet, Kleinman, Sherman, Schneider eds BC 2004.
6. Bousvaros A. Common errors in the management of children with IBD. First International Symposium on Pediatric IBD JPGN 2006
7. Molinie F, Gower-Rousseau C, Yzet T et al. Opposite evolutions in incidence of Crohn's disease and Ulcerative Colitis in northern France *Gut* 2004;53:843-48
8. SIGENP Consensus statement Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali in età pediatrica.
9. Jenkins HR Inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2001;85: 435-7
10. NASPGHAN Guidelines JPGN 2007
11. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S et al. The Montreal Classification of Inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implication. *Gut* 2005;55:749-53
12. Merchant A Inflammatory bowel disease: an overview for pediatric healthcare providers *The society of gastroenterology Nurses and associates* 2007;30(4):278-82
13. Romano C, Famiani A, Gallizzi R et al. Indeterminate colitis: a distinctive clinical pattern of inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics* 2008 Dec;122(6):e1278-81)
14. Freeman HJ. Natural History and clinical behavior of Crohn's disease extending beyond 2 decades. *J Clin Gastroenterol* 2003;37(2):216-19
15. G.L.de'Angelis, L'endoscopia digestiva in età pediatrica e giovanile EMSI Edizioni Mediche scientifiche internazionali Roma, 2002.
16. E. Louis, A. Collard, A. F. Oger, E. Degroote, F. Aboul Nasr El Yafi, J Belaiche; Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease; *Gut* : 49;777-782; 2001
17. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19 (suppl A):5–36
18. Shivananda S, Lennard-Jones JE, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut.* 1996;39 (5):690–697
19. Atkinson KG, Owen DA, Wankling G. Restorative proctocolectomy and indeterminate colitis. *Am J Surg.* 1994;167 (5):516–518
20. Meucci G, Bortoli A, Riccoli FA, et al. Frequency and clinical evolution of indeterminate colitis: a retrospective multi-centre study in northern Italy. GSMII (Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11 (8):909–913)
21. Papp M et al Utility of serological markers in Inflammatory bowel disease: gadget or magic? *World J Gastroenterol* 2007;13:2028-36

22. Tibble JA, Bjorson I Non invasive investigation of Inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2001;7:460-5
23. Daperno M, Sostegni R, Lavagna A et al The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol* 2004;8(5):209-14
24. Hugot JP, Bellaiche M Inflammatory bowel diseases: the paediatric gastroenterologist's perspective. *Pediatr Radiol* 2007 Nov;37(11):1065-70
25. Abreu MT, Harpaz N Diagnosis of colitis: making the initial diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 Mar;5(3):295-301.
26. Nikolaus S, Schreiber S Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007;133(5):1670-89
27. Munchar J et al Localized giant pseudopolyps in ulcerative colitis *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(11):1385-7.
28. Jenkins HR Inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2001;85(5):435-7
29. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; Colitis Foundation of America, Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *JPGN* 2007;44(5):653-74
30. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G et al Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004 Oct;60(4):505-12.
31. Fefferman DS, Farrel RJ Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(1):11-24
32. G.R. Lichtenstein, A. Olson, S. Travers, R.H. Diamond, et al; Factors Associated with the Development of Intestinal Strictures or Obstructions in Patients with Crohn's Disease; *American Journal of Gastroenterology*;101:1030–1038, 2006
33. M. Scarpa, I. Angriman, M. Barollo, L. Polese, C. Ruffolo, M. Bertin, D. Pagano, D.F. D'Amico ; Risk factors for recurrence of stenosis in Crohn's disease; *Acta Biomedica*; 74: 80-83; 2003
34. ASGE guidelines: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63(4): 558-565
35. Ahmadi AA, Polyak S Endoscopy/surveillance in inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am* 2007 Jun;87(3):743-62

36. Vleggaar FP, Lutgens W, Claessen Review article: the relevance of surveillance endoscopy in long lasting inflammatory bowel disease *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(2).
37. Leighton JA, Legnani P, Seidman EG. role of capsule endoscopy in inflammatory bowel diseases: where we are and where we are going. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(3):331-7
38. Gheorghe C, Iacob R, Bancila I Olympus capsule endoscopy for small bowel examination. *J Gastrointest Liver dis* 2007 Sep;16(3):309-13
39. SiawEO Advances in pediatric gastroenterology: introducing video camera capsule endoscopy *J Ark Med Soc* 2006;102:271-3
40. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE): Videocapsule endoscopy: update to guidelines *Endoscopy* 2006;38(10):1047-1053
41. Chong Ak, Taylor A, Miller A et al Capsule endoscopy vs push enteroscopy and enteroclysis in suspected small bowel Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2005;61:255-61)
42. Voderholzer WA, Beinhoelzl J Rogalla P et al Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 2005; 54:369-73
43. Dubenco E, Jeejeebhoy KN, Petroniene R et al. Capsule endoscopy findings in patients with established and suspected small bowel Crohn's disease: correlation with radiological endoscopic and histologic findings. *Gastrointest Endosc* 2005;62:538-44
44. ASGE technology status evaluation report: wireless capsule endoscopy *Gastrointest Endosc* 2006;63(4):539-545
45. Delavuxm, Soussan E, Laurent V et al. Clinical evaluation of the use of M2A patency capsule system before a capsule endoscopy procedure in patients with known or suspected intestinal stenosis. *Endoscopy* 2005;37:801-7
46. B. Bizzarri, F. Fornaroli, R. Canizzaro, N. de' Angelis, F. Vincenzi, V. Maffini, GL de' Angelis. Endoscopic placement of videocapsule in a pediatric population. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 62 (6): 991.
47. Chutkan RK, Wayne JD. Endoscopy in inflammatory bowel disease. In: Kirshner JB editor. *Inflammatory bowel disease 5th edition* Baltimore Williams & Wilkins 2000 p 453-77
48. Goboos K, Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. *Gut* 2002;50 (3S):37-42
49. Landi B, Anh TN, Cortot A et al. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial, the Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives: *Gastroenterology* 1992;102:1647-53