



Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Direttore Prof. Mario Petrini

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e  
dell'Area Critica  
Direttore Prof. Riccardo Zucchi

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in  
Medicina e Chirurgia Direttore Prof. Giulio Guido

**CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**Tesi di Laurea**

**LE MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI NELLE  
MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI.  
UTILITÀ DI UNA GESTIONE CLINICA  
MULTIDISCIPLINARE.**

**RELATORE**

*Chiar.mo Prof. Santino MARCHI*

**CORRELATORE**

*Dott.ssa Linda CECCARELLI*

**CANDIDATO**

*Sara Liana MARIANI*

**ANNO ACCADEMICO 2015/2016**

## INDICE GENERALE

<b>RIASSUNTO</b> .....	3
<b>1. CAPITOLO 1 – INTRODUZIONE</b>	
<b>1a. Malattie infiammatorie croniche intestinali</b> .....	5
1a.1 Epidemiologia.....	5
1a.2 Fattori di rischio.....	7
1a.3 Malattia di Crohn.....	11
1a.3.1 Eziopatogenesi.....	11
1a.3.2 Anatomia patologica.....	13
1a.3.3 Manifestazioni cliniche.....	15
1a.3.4 Diagnosi.....	18
1a.4 Rettocolite Ulcerosa.....	24
1a.4.1 Eziopatogenesi.....	25
1a.4.2 Anatomia patologica.....	26
1a.4.3 Manifestazioni cliniche.....	27
1a.4.4 Diagnosi.....	29
1a.5 Colite Indeterminata.....	32
1a.6 Terapia delle MICI.....	32
<b>1b. Manifestazioni Extraintestinali</b> .....	38
1b.1 Prevalenza delle Manifestazioni extraintestinali nelle MICI.....	39
1b.2 Patogenesi delle Manifestazioni extraintestinali.....	40

1b.3 Manifestazione reumatologiche.....	41
1b.3.1 Artropatia periferica.....	41
1b.3.2 Artropatia assiale.....	44
1b.4 Manifestazioni dermatologiche.....	48
1b.5 Manifestazioni orali.....	55
1b.6 Manifestazioni oculari.....	55
1b.7 Manifestazioni epatobiliari.....	56
1b.8 Altre complicanze.....	61
<b>2. CAPITOLO 2 – STUDIO CLINICO</b>	
<b>2.1 Scopo dello studio</b> .....	66
<b>2.2 Pazienti, materiali e metodi</b> .....	67
<b>2.3 Risultati</b> .....	77
<b>2.4 Discussione</b> .....	83
<b>2.5 Conclusioni</b> .....	89
<b>3. RINGRAZIAMENTI</b> .....	90
<b>4. BIBLIOGRAFIA</b> .....	92

## RIASSUNTO

Le malattie infiammatorie intestinali (MICI) sono patologie infiammatorie croniche dell'intestino ad origine multifattoriale che frequentemente sono associate a manifestazioni extraintestinali diagnosticate prima, in concomitanza o dopo la diagnosi della malattia intestinale.

Le principali manifestazioni extraintestinali coinvolgono le articolazioni, la cute e gli occhi.

Si è pertanto reso necessario lo sviluppo di un approccio multidisciplinare che affronti in modo sinergico, polivalente e coordinato la gestione del paziente tramite le competenze specifiche di figure professionali differenti quali gastroenterologi, reumatologi, dermatologi ed oculisti.

Lo scopo di questo studio è quello di identificare, attraverso specifici questionari di screening, manifestazioni extraintestinali paucisintomatiche. I pazienti che presentano sintomi compatibili con malattie immuno-mediate sono stati inviati a visita specialistica, portando talora ad una diagnosi precoce di malattia extraintestinale.

Sono stati studiati 266 pazienti: 60 con iniziale diagnosi gastroenterologica, 86 con iniziale diagnosi reumatologica e 120 con iniziale diagnosi dermatologica. Il progetto prevedeva la somministrazione di semplici e brevi questionari da compilare da parte di ciascun paziente: i pazienti con iniziale diagnosi gastroenterologica rispondevano alle domande del questionario reumatologico e dermatologico.

I risultati ottenuti dallo studio sono i seguenti:

-il 40% dei pazienti sottoposti al questionario reumatologico è risultato positivo; di questi, 5 presentavano malattie reumatologiche diagnosticate precedentemente, mentre 19 presentavano sintomi di sospetto; dei pazienti che hanno accettato la visita specialistica reumatologica, 3 hanno ricevuto una nuova diagnosi mentre 8 sono in corso di approfondimenti diagnostici;

-il 23% dei pazienti sottoposti al questionario dermatologico è risultato positivo; di questi, 6 presentavano già una precedente diagnosi dermatologica, mentre 8 presentavano sintomi di sospetto; dei pazienti che hanno accettato la visita specialistica dermatologica, 1 paziente ha ricevuto una nuova diagnosi di psoriasi, mentre 3 sono in corso di follow up.

Possiamo concludere che la gestione clinica multidisciplinare ha comportato un aumento della diagnosi delle manifestazioni extraintestinali e che l'utilizzo dei questionari di screening permette di diagnosticare tali manifestazioni ad uno stadio più precoce o con pochi sintomi. Tutto questo permette una corretta gestione clinica e terapeutica integrata del paziente.

## **1. INTRODUZIONE**

### **1a. MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI**

Il termine malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI) identifica patologie infiammatorie del tratto gastrointestinale ad eziologia sconosciuta, caratterizzate dalla loro cronicità e dalla tendenza ad indurre una significativa morbidità tramite molteplici recidive.<sup>1</sup>

Le MICI sono classificate principalmente in due forme: la colite ulcerosa (CU) e la malattia di Crohn (MC).<sup>1</sup>

Le due malattie presentano delle caratteristiche comuni, quali il decorso cronico ricorrente, sintomi intestinali e talvolta manifestazioni extraintestinali che presentano severità e decorso variabile, alternati a periodi di remissione.<sup>2</sup>

Sia nella malattia di Crohn che nella rettocolite ulcerosa, inoltre, le attuali conoscenze supportano il ruolo di una disregolazione della risposta immunitaria geneticamente determinata nella induzione del danno tissutale.<sup>2</sup>

Le due malattie presentano tuttavia caratteristiche anatomopatologiche e di decorso clinico che consentono una diagnosi differenziale nella quasi totalità dei casi; nel 5-10% circa dei casi, tuttavia, non è possibile porre una diagnosi differenziale fra rettocolite ulcerosa e malattia di Crohn del colon, tale forma prende il nome di colite indeterminata.<sup>2</sup>

#### **1a.1 Epidemiologia**

In generale, i tassi di incidenza e la prevalenza più elevati sia per la malattia di Crohn che per la colite ulcerosa sono stati segnalati in Nord Europa, Regno Unito e America del Nord, che sono le aree geografiche storicamente associate con le MICI.<sup>3</sup> Tuttavia, rapporti di crescente incidenza e prevalenza da altre aree del mondo, come Europa centrale o meridionale, Asia, Africa e America Latina sottolineano il fatto che la presenza di MICI è un processo dinamico.<sup>3</sup>

Attualmente, la più alta incidenza annuale di MICI in Europa è stata del 24,3 per 100.000 persone-anno per la CU, e 12,7 per 100.000 persone-anno per la MC, in Nord America era 19,2 per 100.000 persone-anno per la CU e 20,2 per 100.000 persone-anno per la MC e in Asia e in Medio Oriente è stato 6,3 per 100.000 persone-anno per la CU e 5,0 per 100.000 persone-anno per la MC.<sup>4</sup>

La prevalenza più alta per la CU era 505 per 100.000 persone in Europa, e 249 per 100.000 persone in Nord America.<sup>4</sup> La prevalenza annuale della MC era 322 per 100.000 persone in Europa, e 319 per 100.000 persone in Nord America.<sup>4</sup> L'analisi delle tendenze nel tempo ha mostrato che il 75% degli studi sulla MC e 60 % degli studi sulla CU presentano un'incidenza crescente ( $P < 0.05$ ).<sup>4</sup>

In Italia per la malattia di Crohn è stata stimata un'incidenza di 3,7-4,2/100000/anno ed una prevalenza di 50-54/100000; per la RCU l'incidenza è pari a 5-5,5/100000/anno e la prevalenza è pari a 60-70/100000.<sup>2</sup>

Le malattie infiammatorie intestinali (MICI) sono diventate più comuni in Asia nel corso degli ultimi decenni.<sup>5</sup> Il tasso di aumento della prevalenza della malattia varia notevolmente in Asia, sperimentando in diversi paesi dell'Asia orientale un aumento più che raddoppiato nella prevalenza delle MICI negli ultimi dieci anni.<sup>5</sup> Storicamente, la colite ulcerosa (CU) è più comune della malattia di Crohn (MC) in Asia.<sup>5</sup> Tuttavia, sta cominciando a delinarsi un'inversione di tendenza nei paesi più sviluppati in Asia, come il Giappone, la Corea e Hong Kong.<sup>5</sup>

Mentre i pazienti asiatici con MICI condividono molte somiglianze con le loro controparti occidentali, ci sono importanti differenze con significative implicazioni cliniche.<sup>5</sup> In Asia, ci sono più uomini con MC, presentano un maggiore coinvolgimento ileo-colico nel MC, una minor aggregazione familiare, un minor numero di manifestazioni extra-intestinali ed esiti clinici peggiori per i pazienti più anziani ad esordio con CU.<sup>5</sup> Queste differenze sono probabilmente legate alla diversa composizione genetica ed esposizioni ambientali in diverse regioni.<sup>5</sup>

Una maggiore incidenza(da 2 a 6 volte) di CU e MC è stata osservata nelle popolazioni di origine ebraica degli Stati Uniti, Europa e Sud Africa.<sup>6</sup> Inoltre, la frequenza delle malattie è variabile tra le popolazioni ebree, con una maggiore

prevalenza (circa due volte) di MICI negli ebrei ashkenazi rispetto agli ebrei nati in Israele, ai sefarditi o quelli orientali.<sup>6</sup>

Le MICI presentano un picco di incidenza bimodale: il picco di incidenza è più altro fra i 15 ed i 40 anni, sebbene si osservi un secondo picco di incidenza tra i 50 ed i 60 anni.<sup>2</sup>

Inoltre, studi da una varietà di paesi dimostrano che l'incidenza delle MICI sta aumentando, soprattutto nell'adolescenza.<sup>4</sup>

Il rapporto maschi/femmina per la CU è uguale a 1,1:1, mentre per la MC varia da 1,1 a 1,8:1.<sup>6</sup>

E' stata fotografata una panoramica per quanto riguarda il rischio di mortalità tra i pazienti con MICI.<sup>4</sup> Āuricová et al hanno condotto una meta-analisi di studi basati sulla popolazione sulla mortalità complessiva della MC (1965-2008).<sup>4</sup> I loro risultati hanno mostrato che il rischio complessivo di morte nei pazienti con MC è stato molto più alto rispetto ai gruppi di controllo e il pool standardizzato della mortalità era quasi 1,39.<sup>4</sup> Nel frattempo, la mortalità generale nei pazienti con CU era paragonabile a quella dei controlli e il pool standardizzato di mortalità stimato era 1.1.<sup>4</sup> La discrepanza nella mortalità delle MICI non è ancora chiaro, e il fumo può giocare un ruolo fondamentale perché il fumo è più comune tra i pazienti con MC.<sup>4</sup>

## **1a.2 Fattori di Rischio**

Sebbene l'eziologia delle MICI non sia completamente nota, è stata proposta un'interazione tra fattori genetici e ambientali.<sup>7</sup>

I principali fattori di rischio legati alle MICI sono:

-PREDISPOSIZIONE GENETICA: in un parente di primo grado di un paziente affetto da MICI il rischio di sviluppare la malattia nel corso della vita aumenta del 10%.<sup>6</sup> Se entrambi i genitori sono affetti da una MICI, ciascun figlio ha una probabilità del 36% di esserne colpito.<sup>6</sup> Negli studi condotti sui gemelli, il 58%

dei gemelli monozigoti è concordante per la MC e il 6% per la CU, mentre il 4% dei gemelli dizigoti è concordante per la MC e nessuno per la CU.<sup>6</sup> Il rischio di sviluppare una MICI è maggiore nei parenti di primo grado dei pazienti ebrei rispetto ai non ebrei: 7,8% contro 5,2% per la MC e 4,5% contro 1,6% per la CU.<sup>6</sup> La localizzazione anatomica e il fenotipo clinico della MC è inoltre concorde all'interno della stessa famiglia.<sup>6</sup>

Nell'ultima decade, sono stati condotti studi di associazione dell'intero genoma(GWA) per far luce su loci genetici potenzialmente alla base della suscettibilità alle malattie infiammatorie dell'intestino.<sup>8</sup> Complessivamente, è stato confermato che la MC e la CU condividono un comune underground genetico, ma ognuno ha caratteristiche genetiche distinte, essendo IBD5 locus (regione 5q31-33) fortemente associato alla CU, e il NOD2 (16q12 ) e il complesso maggiore di istocompatibilità(MHC) (6p21) locus con la MC.<sup>8</sup>

**-FUMO DI SIGARETTE:** il fumo è un fattore protettivo per la CU, ma un fattore di rischio per la MC.<sup>4</sup>

Nei pazienti con MC, il fumo, la necessità di intervento chirurgico e la giovane età alla prima diagnosi sono fattori di rischio per lo sviluppo di una malattia extraintestinale.<sup>9</sup>

**-IGIENE:** l'ipotesi dell'igiene ha suggerito che la ridotta esposizione ai batteri enterici e le migliori condizioni igieniche-sanitarie durante i primi anni di vita possano fare aumentare risposte immunologiche inappropriate in età maggiori.<sup>4</sup>

**-MICROORGANISMI:** numerosi microrganismi sono stati confermati come possibili cause di MICI. Alcuni organismi candidati hanno dimostrato di essere associati con la patogenesi delle MICI.<sup>4</sup>

Negli ultimi anni numerosi studi si sono concentrati sul ruolo di un tipo specifico di E. coli, aderente invasiva [aderente invasiva Escherichia coli (AIEC)].<sup>4</sup> Il primo studio sul ruolo di Escherichia coli nelle MICI ha riferito che microrganismi isolati da pazienti con la MC avevano caratteristiche di aderenza alle cellule

umane maggiori rispetto a quelli di pazienti controllo e che E. coli non invasive precedentemente non riconosciute erano presenti nella mucosa dei pazienti con Crohn.<sup>4</sup>

Diversi studi hanno ipotizzato che l'infezione da *Helicobacter pylori* (HP) abbia un ruolo protettivo nei confronti delle malattie infiammatorie croniche, tra cui le MICI.<sup>4</sup>

I batteri patogeni, come *Campylobacter*, *Salmonella* e altri batteri intestinali sono stati implicati nella patogenesi delle MICI.<sup>4</sup> La colonizzazione di vermi parassiti, quali elminti, ha anche un'associazione con una ridotta prevalenza di MICI.<sup>4</sup> Il ruolo dei diversi virus nella patogenesi non è ancora del tutto compreso.<sup>4</sup> Tuttavia, è stato osservato il ruolo del virus del morbillo nella patogenesi delle MICI.<sup>4</sup> Altri virus, come il virus della parotite (parotiditis), Citomegalovirus, virus di Epstein-Barr (VEB), sono anch'essi stati trovati associati alle MICI.<sup>4</sup>

In ogni caso, nel paziente con MICI la normale flora batterica è probabilmente percepita come patogena. Batteri anaerobi, in particolare specie *Bacteroides* e *Clostridia*, e alcune specie aerobie come *Escherichia*, potrebbero essere responsabili dell'induzione dell'infiammazione.<sup>6</sup> Ciò è avvalorato dalla risposta immune, in pazienti con MC, ad agenti batterici come I2, OmpC e flagellina.<sup>6</sup> Inoltre, agenti che alterano la flora batterica intestinale, come il metronidazolo, la ciprofloxacina e le diete alimentari, possono indurre un miglioramento della MC.<sup>6</sup> La MC risponde, inoltre, alla diversione fecale, il che dimostra che il contenuto luminale è un fattore in grado di peggiorare la malattia.<sup>6</sup>

Si è inoltre visto come topi germ-free non sviluppano MICI e come la riacutizzazione clinica spesso si sviluppi in concomitanza con episodi infettivi.

-APPENDICECTOMIA: anche la pregressa appendicectomia è un fattore di rischio differentemente associato alle due malattie, essendo frequente nella malattia di Crohn e meno frequente nella rettocolite ulcerosa.<sup>2</sup>

-FARMACI: i farmaci che hanno un'associazione con le MICI comprendono i farmaci non steroidei anti- infiammatori(FANS), contraccettivi orali, antibiotici e altri.<sup>4</sup>

Gli antibiotici hanno effetti diffusi sulla flora intestinale che sono imprevedibili e variano notevolmente tra individui.<sup>10</sup> È altamente plausibile che in certi individui gli antibiotici possano alterare la struttura della comunità batterica verso una che ne promuove l'infiammazione.<sup>10</sup>

Diversi studi caso-controllo e di coorte hanno suggerito un aumento del rischio di MICI nelle donne che prendono contraccettivi orali.<sup>3</sup> Rimane ancora poco chiaro se l'uso dei contraccettivi orali modifichi il corso della MICI.<sup>3</sup>

Gli estrogeni, che aumentano la trombogenicità, possono plausibilmente promuovere microinfarti, contribuendo così agli effetti ischemici a valle, esacerbando l'infiammazione e di conseguenza le ricadute cliniche.<sup>11</sup>

-DIETA: l'associazione tra alimentazione e MICI è stata ampiamente studiata. È stato dimostrato che i grassi alimentari svolgono un ruolo nella patogenesi. I pazienti con stile di vita occidentale, ad esempio con maggior assunzione di fast food, più elevati zuccheri nella dieta, e minor assunzione di fibre, presentano una più alta incidenza di MICI.<sup>4</sup>

La dieta occidentale quindi, a scarso contenuto di fibre derivanti da frutta e verdura fresche (la bollitura delle verdure porta alla degradazione delle vitamine C ed E che sono antiossidanti), l'uso di carboidrati raffinati e l'eccessivo apporto di grassi animali è a maggior rischio di sviluppo di queste patologie.

-STRESS: fattori psicosociali possono contribuire al peggioramento dei sintomi nelle MICI. Eventi gravi nella vita, come la malattia o la morte di un familiare, il divorzio o la separazione, il conflitto interpersonale o altri eventi stressanti, possono associarsi ad un'accentuazione dei sintomi, come dolore, alterazione intestinali e sanguinamento.<sup>6</sup>

La somatizzazione a livello intestinale con le variazioni della vascolarizzazione intestinale e della secrezione di ormoni conseguente all'attivazione dell'asse cervello-intestino può rappresentare un fattore di riattivazione della malattia.

### 1a.3 MALATTIA DI CROHN

La malattia di Crohn (MC) è una patologia infiammatoria cronica intestinale (MICI), granulomatosa, segmentaria, transmurale che può colpire qualsiasi parte del tratto gastrointestinale, dalla bocca all'ano.

La malattia è stata descritta per la prima volta come 'ileite terminale' nel 1932 da Crohn, Ginzburg e Oppenheimer.<sup>2</sup> Successivamente, nel 1960, Lockhart-Mummery e Morson hanno descritto il possibile interessamento colico della malattia.<sup>2</sup>

**Localizzazione:** il 30-40% dei pazienti presenta una malattia che interessa esclusivamente il piccolo intestino, il 40-55% ha anche una localizzazione colica e il 15-25% solo una localizzazione colica.<sup>6</sup> Nel 75% dei pazienti con malattia del piccolo intestino, l'ileo terminale è colpito nel 90% dei casi.<sup>6</sup>

La MC può colpire il duodeno, lo stomaco, l'esofago e anche la bocca, ma l'interessamento di queste sedi è raro.<sup>12</sup>

#### 1a.3.1 Eziopatogenesi

L'esatta eziologia della malattia di Crohn non è ancora nota. Tuttavia, la ricerca nei settori dell'immunologia, microbiologia e genetica suggerisce un'interazione tra fattori dell'ospite ed ambientali. I fattori ambientali possono essere agenti esterni a cui un paziente è stato esposto come FANS o il fumo di sigaretta o presenti all'interno dell'ospite come i microbi e patogeni facenti parte del microbioma.<sup>13</sup>

Questa interazione tra la fisiologia dell'ospite ed agenti esterni alla fine porta ad un'alterazione dell'omeostasi infiammatoria del soggetto e dell'integrità della mucosa intestinale con conseguente infiammazione incontrollata, invasione batterica intestinale e distruzione dei tessuti lesionati.<sup>13</sup>

Nel corso degli ultimi due decenni, studi genetici hanno fornito molti loci genetici candidati che possono essere coinvolti nella patogenesi della malattia intestinale infiammatoria.<sup>14</sup>

La variante del gene NOD2 di questi loci genetici è probabilmente quella maggiormente associata identificata utilizzando una strategia di clonazione posizionale.<sup>14</sup>

Il prodotto proteico del gene NOD2 localizzato sul cromosoma 16, CARD15, è coinvolto

nel riconoscimento del componente della parete cellulare batterica, muramil dipeptide (MDP).<sup>13</sup>

La proteina CARD 15 è espressa dalle cellule epiteliali intestinali, comprese le cellule di Paneth, dai macrofagi e dalle cellule dendritiche.<sup>6</sup> Mutazioni con perdita di funzione di CARD15 sono altamente associate alla MC e possono rendere ragione fino al 10% del rischio di MC.<sup>6</sup> Gli alleli di CARD15 associati alla MC possono indurre un'eccessiva attivazione di NF-kB, oppure una diminuzione dell'attività antimicrobica intestinale riducendo la produzione di defensine da parte delle cellule di Paneth.<sup>6</sup>

La maggior parte dei geni scoperti fino ad oggi associati con la MC svolgono ruoli nei principali tipi di immunità innata tra cui la funzione della barriera intestinale e l'autofagia nonché nell'immunità adattativa.<sup>13</sup> Nella MC, in risposta all'insulto antigenico, il sistema immunitario innato innesca cascate infiammatorie e attiva il sistema immunitario acquisito. Come risultato, si sviluppa l'infiammazione.<sup>13</sup>

L'attivazione dei linfociti T e dei macrofagi rappresenta una caratteristica della malattia. Nella malattia di Crohn prevale una risposta immunitaria di tipo cellulo-mediata, associata alla prevalente attività e rilascio di mediatori dai linfociti T helper di tipo 1.<sup>2</sup> Nella mucosa intestinale vi sono difatti aumentati livelli di INF-gamma, IL12, IL-18, IL-21 e TNF-alfa in grado di mantenere e perpetuare il processo infiammatorio.<sup>2</sup>

### 1a.3.2 Anatomia Patologica

#### Caratteristiche Macroscopiche

Nei segmenti intestinali colpiti, la sierosa è granulare, grigiastra, opaca e spesso il grasso mesenterico aderisce alla superficie intestinale (grasso rampicante).<sup>12</sup>

Il mesentere dei segmenti interessati è ispessito, edematoso e qualche volta fibrotico.<sup>12</sup>

La parete intestinale è gommosa e ispessita per l'edema, l'infiammazione, la fibrosi e l'ipertrofia della tonaca muscolare propria.<sup>12</sup>

La MC è caratterizzata dalla tipica localizzazione segmentaria che può potenzialmente interessare qualsiasi tratto del tubo digerente. Quando sono colpiti più segmenti intestinali, i tratti interposti sono essenzialmente normali ('lesioni a salto').<sup>12</sup>

Un segno caratteristico della malattia in fase iniziale è rappresentato dalle ulcere focali simili alle afte che insorgono nel cavo orale (ulcere aftoidi), l'edema e la perdita della normale trama mucosa.<sup>12</sup>

Le ulcere possono essere talvolta focali od estese accrescendosi in lunghe ulcere serpiginose 'snake like'.<sup>15</sup>

Tra queste ulcere residua mucosa relativamente risparmiata, conferendo alla superficie luminale del viscere il caratteristico aspetto ad acciottolato.<sup>12</sup>

Una complicanza della MC è la stenosi. Le stenosi possono essere lunghe o corte, singole o multiple. La stenosi tipica si estende fino alla valvola ileocecale, con una parete ispessita e dall'aspetto simile ad un tubo flessibile, corrispondente al "string sign of Kantor" all'esame radiografico.<sup>15</sup>

Stenosi, generalmente meno gravi, possono generarsi anche nel colon.<sup>12</sup>

La MC è una patologia transmurale. L'interessamento a tutto spessore delle lesioni è responsabile del possibile approfondimento delle fissurazioni, con formazione di fistole.<sup>2</sup> La flogosi della sierosa determina l'adesione fra le anse.<sup>2</sup>

In relazione alla sede dei tramiti fistolosi, si possono osservare fistole che mettono in comunicazione fra loro le anse intestinali(entero-enteriche), anse intestinali e cute (entero-cutanee), vescica (entero-vescicali), uretere (entero-ureterali) o vagina (retto-vaginali).<sup>2</sup>

### **Caratteristiche Microscopiche:**

Le tre caratteristiche microscopiche della MC intestinale sono l'infiammazione transmurale cronica con aggregati linfoidi, l'ulcerazione focale e i granulomi.<sup>15</sup>

-L'infiammazione transmurale cronica è la caratteristica più frequente ed utile con aggregati linfoidi sottosierosi che formano un "rosario" (stringa di perline) sotto la muscolare propria.<sup>15</sup>

-L'infiltrato linfomonocitario è predominante a livello della tonaca sottomucosa e sottosierosa.

-Col passare del tempo si sviluppano fenomeni di fibrosi.

-Infiammazione della mucosa: la lesione iniziale della MC sembra essere l'infiltrazione focale di granulociti neutrofilo dello strato epiteliale.<sup>12</sup>

-Danno cronico alla mucosa: con la cronicizzazione dell'infiammazione si osservano alterazioni architetturali della mucosa: i villi diventano atrofici e diminuiscono in dimensioni e numero; può comparire metaplasia.

-Ulcerazione: possono essere superficiali, sottominare la mucosa adiacente o penetrare in profondità nella parete intestinale.<sup>12</sup> Il passaggio dalla mucosa ulcerata a quella normale è spesso improvviso.<sup>12</sup>

-Granulomi non necrotizzanti: in circa la metà dei casi si possono formare granulomi simil-sarcoidosici in tutti gli strati del viscere, sia nelle zone con malattia attiva sia in quelle non colpite.<sup>12</sup> Questi granulomi sono stati infatti osservati lungo tutto il tratto gastrointestinale.<sup>12</sup>

I granulomi appaiono come masserelle di istiociti (cellule grandi con abbondante citoplasma e grande nucleo pallido), con cellule giganti multinucleate e un orletto circostante di linfociti.

Sebbene siano una caratteristica patognomonica della MC, essi sono riscontrabili solo raramente nelle biopsie endoscopiche.<sup>6</sup> Nei segmenti intestinali resecati si rinvengono granulomi in circa la metà dei casi.<sup>6</sup>

### 1a.3.3 Manifestazioni Cliniche

Le manifestazioni cliniche della MC sono molto variabili.

In generale i **sintomi** includono: - diarrea cronica o notturna  
- dolore addominale  
- febbre/febbricola  
- calo ponderale/ anoressia

I **segni** includono: - cachessia  
- pallore  
- massa addominale  
- stomatite aftosa  
- fistole  
- ascessi  
- malattia perianale

Nei bambini si può osservare una ridotta crescita ed un ritardo nello sviluppo puberale.

La MC può potenzialmente coinvolgere tutto il tubo digerente, le manifestazioni cliniche variano a seconda della sede colpita.

-Localizzazione a livello **gastrico**: il paziente riferisce dolore a livello epigastrico, nausea e vomito. I pazienti hanno solitamente una gastrite H. pylori-negativa.<sup>6</sup> E'

necessario fare diagnosi differenziale con ulcera peptica dello stomaco e del duodeno.

-Nella sua localizzazione più comune a livello dell'**ileo terminale**(ILEITE CRONICA), le manifestazioni principali sono: 1) la DIARREA CRONICA che accompagna il paziente da più di 6 settimane, in genere senza sangue rosso vivo. Le cause di diarrea nella MC includono: l'eccesso di secrezione di fluidi o l'alterato assorbimento a causa dell'infiammazione trasmurale, steatorrea a causa della perdita dei sali biliari e diarrea coleretica da malassorbimento di sali biliari secondario all'infiammazione o resezione dell'ileo terminale.<sup>14</sup>

2) DOLORE ADDOMINALE continuo esacerbato con la digestione. Talvolta il quadro clinico iniziale può simulare un'appendicite acuta, con dolore più intenso localizzato alla fossa iliaca destra, presenza di massa palpabile, febbre e leucocitosi.<sup>6</sup>

3) FEBBRICOLA: che compare tutte le sere, in genere nel pomeriggio. Può raggiungere livelli di 38-38,5 gradi per liberazione di pirogeni endogeni.

Col passare del tempo insorge la SINDROME DA MALASSORBIMENTO INTESTINALE poiché il processo infiammatorio cronico altera l'architettura della mucosa intestinale con riduzione della superficie assorbente.

L'esteso interessamento dell'intestino tenue, incluso l'ileo terminale, può causare una marcata perdita di albumina (enteropatia proteino-disperdente), malassorbimento generalizzato, malassorbimento specifico per la vitamina B12 (che causa anemia perniziosa) o malassorbimento dei sali biliari, che porta a steatorrea.<sup>12</sup>

Si sviluppa quindi anemia di tipo misto sia di tipo sideropenico per mancato assorbimento di Fe e per il sanguinamento delle ulcere, sia megaloblastico per mancato assorbimento di vitamina B12.

La perdita di peso spesso si verifica come conseguenza di malassorbimento e del processo infiammatorio, ma anche a causa dei pazienti che alterano o riducono di assunzione alimentare nel tentativo di evitare i sintomi addominali.<sup>14</sup>

-Localizzazione a livello **colico**: nel 20-25% la MC può interessare esclusivamente il colon, si parla di COLITE di CROHN ed entra in diagnosi differenziale con la CU. I pazienti con colite accusano febbre, diarrea, dolore addominale crampiforme e talvolta ematochezia.<sup>6</sup>

Il paziente con interessamento del colon (ma non dell'ileo) ha un malassorbimento limitato e circoscritto all'acqua e agli elettroliti.

La malattia perianale colpisce circa un terzo dei pazienti con colite di Crohn e si manifesta con incontinenza, marishe perianali, stenosi anale, fistola anorettale e ascessi perirettali.<sup>6</sup>

Esistono varianti fortemente condizionate dall'assetto genetico del paziente:

-Forma **FIBROSANTE**: si caratterizza per la deposizione di tessuto connettivo e riduzione del calibro del lume intestinale; si presenta con un quadro caratteristico con **CRISI SUBOCCLUSIVE** (il paziente riferisce che alterna fasi di diarrea importante e fasi di stitichezza associata a distensione addominale che in qualche modo la peristalsi riesce a superare e riprende conseguentemente la fase diarroica.) od **OCCLUSIONE INTESTINALE** vera e propria.

-Forma **FISTOLIZZANTE**: si caratterizza per l'importante processo infiammatorio transmurale che determina lo sviluppo di tramiti fistolosi. Le fistole enterovesicali si manifestano tipicamente con disuria o ricorrenti cistiti o meno comunemente con pneumaturia o fecaluria.<sup>6</sup> Le fistole enterocutanee seguono i piani cutanei meno resistenti, solitamente drenando attraverso le cicatrici chirurgiche addominali.<sup>6</sup> Le fistole enterovaginali sono rare e si manifestano con dispareunia o perdite vaginali fecaloidi o maleodoranti, spesso dolorose.<sup>6</sup> Fistole entero-enteriche e fistole enterocoliche (se un'ansa intestinale forma una fistola con la parete alta del retto o col sigma determina un aggravamento della diarrea perché il colon viene ad essere bypassato con quindi mancato assorbimento di acqua ed elettroliti).

Tuttavia, a volte, le caratteristiche delle varie forme possono sovrapporsi.

**Complicanze:**

Una perforazione si verifica nell'1-2% dei pazienti, solitamente nell'ileo, ma occasionalmente nel digiuno o come complicanza del megacolon tossico.<sup>6</sup> La terapia sistemica con glucocorticoidi aumenta il rischio di ascessi addominali e pelvici in pazienti con MC mai sottoposti a terapia chirurgica.<sup>6</sup> Altre complicanze comprendono l'occlusione intestinale nel 40% dei casi, l'emorragia massiva, il malassorbimento e la malattia perianale grave.<sup>6</sup>

La resezione è seguita dal riformarsi delle lesioni, in un tempo variabile da paziente a paziente che può determinare la necessità di una seconda o terza resezione.<sup>2</sup>

Vi è un aumento del rischio di adenocarcinoma piccolo intestino nei pazienti con MC; due terzi si verificano nell'ileo e un terzo nel digiuno.<sup>15</sup>

**1a.3.4 Diagnosi**

La malattia di Crohn è diagnosticata da una combinazione di reperti clinici, di laboratorio, radiologici, endoscopici ed istologici.<sup>16</sup>

Non esiste nessun marcatore patognomonico di malattia dal momento che tutti i risultati (ad esempio, granulomi in biopsie) possono anche essere osservati in altre malattie.<sup>17</sup>

**Anamnesi ed Esame obiettivo**

L'anamnesi deve includere sintomi clinici suggestivi di MICI e la storia di famiglia, perché parenti di primo grado di pazienti con MICI hanno un rischio del 10-15 volte.<sup>17</sup>

Le manifestazioni extraintestinali, soprattutto artrite periferiche, spondilite anchilosante, uveite ed eritema nodoso, sono osservati in quasi la metà dei pazienti.<sup>17</sup>

Nella malattia di Crohn sono stati proposti diversi indici di attività clinica, allo scopo di standardizzare e quantificare il giudizio soggettivo del medico.<sup>2</sup> L'indice ad oggi più utilizzato è il Crohn's Disease Activity Index (CDAI), ideato nel

1976.<sup>2</sup> Il valore del CDAI è determinato dalla somma di 8 variabili: numero di evacuazioni con feci liquide, dolore addominale, sensazione soggettiva, manifestazione extraintestinali, assunzione di farmaci antidiarroici, masse addominali, ematocrito e peso corporeo; tali variabili vengono riportate per 7 giorni consecutivi e ciascuna variabile viene moltiplicata per un coefficiente. Si identificano pazienti in fase di remissione (CDAI<150) o in fase attiva (CDAI>150).<sup>2</sup>

In contrasto con CDAI, l'indice di Harvey - Bradshaw è costituito solo di parametri clinici: benessere generale, dolore addominale, numero di feci liquide, massa addominale e complicanze con un punteggio per ogni parametro positivo.<sup>17</sup>

### **Esami di laboratorio**

Le più frequenti **alterazioni ematochimiche** includono: anemia ipocromica sideropenica (da perdita, aumentato consumo e ridotto apporto), macrocitica megaloblastica (da ridotto assorbimento di vitamina B12 ed acido folico).<sup>2</sup>

Durante le fasi attive frequente è la leucocitosi, aumento della VES, PCR e mucoproteine.<sup>2</sup> Si possono riscontrare ipoalbuminemia (da perdita e ridotto apporto), ipocolesterolemia ed ipotrigliceridemia (da malassorbimento) ed alterazioni idro-elettrolitiche (secondarie alla diarrea cronica).<sup>2</sup>

I due **marcatori sierologici** più studiati in pazienti con le MICI sono gli anticorpi anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) e gli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA).<sup>18</sup>

ASCA è un anticorpo con affinità per antigeni presenti nella parete cellulare del lievito Saccharomyces cerevisiae.<sup>18</sup>

ANCA sono anticorpi con affinità per i granuli dei neutrofili. Tali anticorpi sono stati trovati in una varietà di condizioni del sistema immunitario, tra cui la granulomatosi di Wegener e l'artrite reumatoide.<sup>18</sup>

La prevalenza di ASCA nella MC varia tra il 45 e il 60%, ma può raggiungere il 15% anche nei pazienti con CU. La positività di ASCA e degli autoAc pancreatici

(PAB) e un test negativo per ANCA o anticorpi delle cellule caliciformi (GAB ) indicano che la MC è più probabile della CU.<sup>17</sup>

I due **marcatori fecali** più comunemente utilizzati per lo screening delle MICI sono la calprotectina e la lattoferrina.<sup>18</sup>

La calprotectina è una proteina legante calcio e zinco presente in grande quantità nei granulociti neutrofili, dove rappresenta il 5% delle proteine.<sup>18</sup>

La concentrazione di calprotectina fecale è proporzionale all'infiltrazione dei neutrofili nella mucosa intestinale, ed è un marcatore molto sensibile per l'infiammazione intestinale.<sup>18</sup>

La lattoferrina è una glicoproteina legante ferro espressa dai neutrofili attivati.<sup>18</sup> Durante l'infiammazione la lattoferrina viene rilasciata dal tessuto danneggiato e si è visto come agisca nella modulazione dell'infiammazione e nella difesa contro le infezioni come parte del sistema immunitario innato.<sup>18</sup>

Come tale, è un indicatore ideale per infiammazione intestinale.<sup>18</sup>

Tuttavia, come la calprotectina, è aspecifica per MC e CU, ma in grado di distinguere la MICI attiva da inattiva e la sindrome del colon irritabile.<sup>18</sup>

### **Esami Strumentali**

**-Endoscopia:** svolge un ruolo importante nella diagnosi e nella gestione della malattia di Crohn.<sup>19</sup> Colonscopia, esofagogastroduodenoscopia(EGDS) e l'endoscopia con videocapsula(wireless capsule endoscopy WCE) sono modalità ampiamente disponibili e la scelta della procedura endoscopica dipende dalla porzione del tratto gastrointestinale da valutare.<sup>19</sup> Narrow band imaging(NBI), cromoendoscopia e l'endoscopia ad alta definizione(HD) hanno portato al miglioramento della qualità e della risoluzione delle immagini.<sup>19</sup>

I reperti endoscopici classici della MC all'esame colonscopico includono l'infiammazione cronica segmentaria della mucosa, ulcerazioni aftoidi, ulcerazioni longitudinali e l'aspetto ad acciottolato alternati al normale aspetto della mucosa circostante.<sup>20</sup> Le lesioni infiammatorie a salto alternate ai segmenti intestinali sani sono uno dei reperti chiave che differenziano la MC dalla colite

ulcerosa.<sup>20</sup> Possono anche essere presenti stenosi, sia fibrotiche che infiammatorie.<sup>20</sup> Più di due terzi dei pazienti con MC presentano interessamento del colon suddiviso in pancolite e colite segmentale.<sup>20</sup> Circa il 40% dei pazienti con MC colica mostra assenza dell'inflammazione a livello rettale, mentre l'intero coinvolgimento rettale si osserva di solito nella colite ulcerosa.<sup>20</sup>

La biopsia endoscopica fornisce indizi per confermare la diagnosi di MC.<sup>20</sup> I reperti istologici della MC si possono riassumere con infiammazione transmurale (che si estende in profondità nella parete intestinale), granulomi non caseosi (l'aspetto a formaggio dei granulomi è associata ad infezioni), cronicità, e focalità.<sup>20</sup> Un aumento della cellularità di linfociti e plasmacellule nella lamina propria implica l'inflammazione cronica della malattia.<sup>20</sup>

L'endoscopia con videocapsula(WCE) consente la visualizzazione diretta dell'intero intestino tenue.<sup>6</sup> La WCE ha una maggiore resa diagnostica nell'identificazione di lesioni suggestive di MC rispetto all'enterografia TC o allo studio radiologico con bario.<sup>6</sup> La WCE non può essere eseguita in presenza di stenosi del piccolo intestino.<sup>6</sup>

### **Classificazione**

Poiché la MC è una malattia multifattoriale poligenica con vari aspetti fenotipici, un'accurata classificazione della malattia potrebbe avere potenziali vantaggi rispetto alla scelta dei farmaci, prevedere la prognosi, e decidere un intervento chirurgico.<sup>20</sup>

Nel 1998, il Congresso Mondiale di Gastroenterologia a Vienna ha proposto una nuova classificazione della MC considerando l'età di esordio (A), la sede della malattia (L) e l'andamento della malattia (B) come i principali parametri fenotipici<sup>20</sup>.

Questa classificazione sembra facile da applicare e relativamente stabile nel tempo.<sup>20</sup> Tuttavia, alcuni medici usano la classificazione di Montreal, revisione della classificazione di Vienna(vedi tab.1) per le recenti attenzioni nei confronti della giovane età di insorgenza o ai problemi perianali.<sup>20</sup>

	<b>Vienna</b>	<b>Montreal</b>
Età della diagnosi	A1: sotto 40 anni A2: sopra 40 anni	A1: sotto 16 anni A2: tra 17 e 40 anni A3: sopra 40 anni
Sede delle lesioni	L1: ileo terminale L2: colica L3: ileocolica L4: tratto GI superiore	L1: ileale L2: colica L3: ileocolica L4: isolato o nel tratto GI superiore
Comportamento	B1: non stenosante, non fistolizzante B2: stenosante B3: fistolizzante	B1: non stenosante, non fistolizzante B2: stenosante B3: fistolizzante B4: malattia perianale

**Tabella 1** Classificazione di Montreal, revisione della classificazione di Vienna(MC)

**-Radiologia:** la valutazione radiologica della malattia di Crohn è un approccio multi modale che integra l'uso di ecografia, TAC, risonanza magnetica e fluoroscopia.<sup>21</sup>

L'ecografia dell'addome-pelvi, soprattutto dopo somministrazione di contrasto idrosolubile per via orale (PEG) (ecografia delle anse), ha trovato recente applicazione nel rilevare l'ispessimento delle anse ileali, sebbene l'accuratezza sia molto legata all'esperienza dell'operatore.<sup>2</sup>

L'ecocolordoppler può essere utilizzato per valutare l'aumentato flusso ematico intestinale che riflette la presenza di un processo flogistico a livello della parete intestinale.

Le caratteristiche radiologiche della malattia di Crohn per quanto riguarda lo studio con bario includono ulcerazioni aftoidi o profonde, l'aspetto ad acciottolato, sinus e fistola con interessamento discontinuo e asimmetrico.<sup>22</sup>

All'esame radiografico con bario in presenza di stenosi si evidenzia la finezza del lume, detto 'segno della corda'.

La tecnica dell'enterografia TC si avvale della maggiore risoluzione spaziale e temporale della TC con multidetettore e della somministrazione per os di grandi quantità di mezzo di contrasto enterico per consentire la visualizzazione di tutto il piccolo intestino e del lume.<sup>6</sup> A differenza della TC convenzionale, che è usata per individuare le complicanze extraenteriche della MC, quali fistole ed ascessi, l'enterografia TC è in grado di visualizzare la flogosi del piccolo intestino dovuta alla MC in termini di ipercaptazione del contrasto, stratificazione ed ispessimento di parete, congestione dei vasa recta e modificazioni infiammatorie dei tessuti circostanti.<sup>6</sup>

L'entero-RM è uno strumento diagnostico che permette la valutazione dei pazienti con nota o sospetta malattia di Crohn in virtù della sua capacità di aiutare il medico a confermare la diagnosi, valutare la sua estensione e l'attività infiammatoria, e rilevare le complicanze extraintestinali.<sup>22</sup> L'assenza di radiazioni ionizzanti ne rende indicato l'uso soprattutto nei pazienti giovani che devono sottoporsi a diversi studi di follow-up.<sup>22</sup> Le due modalità diagnostiche sembrano essere simili nel rilevare la flogosi attiva, la fibrosi e le complicazioni extraenteriche.<sup>22</sup> Però la TC è preferita nei pazienti anziani, perché la risonanza magnetica impiega un tempo maggiore e a volte richiede di trattenere il respiro.<sup>22</sup> Inoltre, la TC dovrebbe essere preferita in contesti di emergenza come la perforazione intestinale sospetto o ostruzione.<sup>22</sup>

#### 1a.4 RETTOCOLITE ULCEROSA

La rettocolite ulcerosa è una malattia infiammatoria cronica circoscritta del colon che interessa sempre il retto e talora tutto il colon(pancolite) con carattere di continuità.

Le lesioni, che interessano esclusivamente mucosa e sottomucosa, si estendono in senso caudo-craniale in modo continuo (in assenza di ‘skip lesions’) fino a raggiungere, ma mai a superare, la valvola ileocecale; a volte, materiale infiammatorio può risalire prossimalmente la valvola ileocecale, si parla in questo caso di ‘backwash ileitis’.

E’ una patologia ad eziologia sconosciuta, probabilmente su base autoimmunitaria.

E’ caratterizzata da alternanza tra fasi di remissione e riacutizzazione di malattia.

La rettocolite ulcerosa di lunga durata si associa ad un più elevato rischio di sviluppare adenocarcinoma del colon.<sup>2</sup>

**Localizzazione:** 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.<sup>6</sup>

Uno degli aspetti che rendono grave la malattia è la sua estensione.

La **classificazione di Montreal**(vedi tab.2) valuta l’estensione della malattia:

<b>Estensione</b>	<b>Anatomia</b>
E1: proctite ulcerosa	Interessamento limitato al retto
E2: rettocolite distale	Interessamento del colon sinistro fino alla flessura splenica
E3: pancolite	Estensione prossimale alla flessura splenica

**Tabella 2** Classificazione di Montreal(RCU)

### 1a.4.1 Eziopatogenesi

L'esatta eziopatogenesi della rettocolite ulcerosa non è conosciuta.

L'ipotesi patogenetica include il ruolo di un'inappropriata risposta immunitaria nei confronti di antigeni presenti nel lume intestinale.<sup>2</sup>

L'alterazione delle tight junctions e del film che copre lo strato epiteliale determina un aumento della permeabilità dell'epitelio intestinale con un conseguente maggior assorbimento degli antigeni luminali.<sup>23</sup> I macrofagi e le cellule dendritiche (cellule immunitarie innate), identificando batteri non patogeni (flora batterica intestinale) attraverso i recettori che riconoscono i profili molecolari (TLR), cambiano il loro stato funzionale da un fenotipo tollerante ad uno attivato.<sup>23</sup> L'attivazione di NF-kB stimola la trascrizione di geni proinfiammatori, con conseguente aumento della produzione di citochine proinfiammatorie (TNF- $\alpha$ , interleuchine 12, 23, 6 e 1b).<sup>23</sup> Dopo la processazione, i macrofagi e le cellule dendritiche presentano gli antigeni alle cellule T CD4 naive, promuovendone la differenziazione in cellule Th2, caratterizzate dalla produzione di IL-4.<sup>23</sup> L'upregulation di chemochine infiammatorie, come CXCL1, CXCL3 e CXCL8 porta al reclutamento di leucociti che perpetua l'infiammazione.<sup>23</sup>

L'identificazione di loci rischio specifici per la colite ulcerosa, come il fattore nucleare epatico- 4 $\alpha$ , CDH1 e laminina -  $\beta$ 1, che codificano per proteine che giocano un ruolo chiave nell'adesione delle cellule epiteliali, sottolinea l'importanza dell'alterazione della funzione di barriera nella patogenesi della malattia.<sup>23</sup>

La mutazione della proteina E-caderina è la prima correlazione genetica documentata tra il cancro del colon-retto e la rettocolite.<sup>23</sup>

In sintesi, l'anomalia principale che guida l'infiammazione nella colite ulcerosa è rappresentata da una risposta esagerata di cellule T (Th2 atipiche modificate) che provoca l'iper-reattività della mucosa ai batteri commensali nei soggetti geneticamente predisposti.<sup>23</sup>

## 1a.4.2 Anatomia Patologica

### Caratteristiche Macroscopiche

L'esame macroscopico mostra classicamente un'inflammatione cronica diffusa e continua senza saltare lesioni, che coinvolge il retto e diffonde prossimalmente diminuendo gradualmente la gravità dell'inflammatione.<sup>24</sup>

La variabilità dell'attività macroscopica può far pensare alla presenza di aree colpite alternate a zone indenni, ma le biopsie della mucosa apparentemente normale sono di solito patologiche.<sup>6</sup> Pertanto durante l'esame endoscopico è importante eseguire biopsie multiple sulla mucosa apparentemente normale, in senso prossimale o distale.<sup>6</sup>

La transizione tra la mucosa coinvolta e quella sana è netta. La mucosa ha un aspetto granulare friabile e mostra ulcere superficiali.<sup>24</sup>

L'aspetto granulare della superficie è espressione della flogosi essudativa ed è in genere associata alla fragilità della mucosa.<sup>2</sup>

Spesso i margini sottominati di ulcere adiacenti si fondono creando gallerie ricoperte da sottili ponti di mucosa.<sup>12</sup>

Sono frequenti ulcerazioni estese in superficie ma poco in profondità.<sup>2</sup>

Nella malattia a decorso più grave, la mucosa si presenta edematosa, facilmente sanguinante e ulcerata.<sup>6</sup>

Nella malattia di lunga durata si riscontrano polipi infiammatori (pseudopolipi) quale risultato di rigenerazione epiteliale.<sup>6</sup>

La mucosa può assumere un aspetto normale nelle fasi di remissione, mentre nei casi di lunga durata appare atrofica, con perdita delle normali caratteristiche e l'intero colon si presenta ristretto e accorciato.<sup>6</sup> I pazienti con colite ulcerosa fulminante possono sviluppare una colite tossica o un megacolon tossico; la parete intestinale in questi casi diventa molto sottile e la mucosa è intensamente ulcerata con conseguente rischio di perforazione.<sup>6</sup>

### **Caratteristiche Microscopiche**

L'infiammazione può essere confinata nella mucosa o diffondersi nella parte superficiale della sottomucosa.<sup>25</sup> Istologicamente, la CU è caratterizzata da diffusa infiltrazione di cellule infiammatorie nella mucosa con plasmocitosi basale, modificazione dell'architettura della cripta e da una riduzione delle cellule caliciformi secernenti muco.<sup>25</sup> Il reperto patologico nella CU in genere prevede diffusa criptite, distorsione, ascesso ed atrofia della cripta; importante e diffusa infiltrazione cellulare della lamina propria e plasmocitosi basale.<sup>25</sup> La distorsione della cripta è usata per distinguere tra CU ed altre coliti acute ed è considerato il più forte indicatore della cronicità dell'infiammazione.<sup>25</sup>

Possono essere presenti congestione vascolare mucosa con edema ed emorragia focale.<sup>6</sup>

Nei pazienti con rettocolite ulcerosa di lunga durata(> 10 anni) si può sviluppare displasia, che implica la presenza di alterazioni cellulari nucleari e citoplasmatiche.<sup>2</sup> La displasia può essere di basso grado o di alto grado; la valutazione si basa in gran parte su caratteri citologici.<sup>12</sup>

Il riscontro di displasia di grado severo rappresenta un'indicazione ad intervento di proctocolectomia, teso a prevenire lo sviluppo di adenocarcinoma.<sup>2</sup> Per questo motivo, i pazienti con rettocolite ulcerosa di lunga durata necessitano di sorveglianza endoscopica tesa a rilevare il possibile sviluppo di displasia, adenoma o adenocarcinoma.<sup>2</sup>

### **1a.4.3 Manifestazioni Cliniche**

L'insorgenza della CU è di solito insidiosa e i sintomi sono spesso presenti per settimane o addirittura mesi prima che sia richiesta la consulenza medica.<sup>26</sup> La malattia può presentarsi con episodi intermittenti o come un attacco grave (in circa il 15% dei casi) con sintomi sistemici, tra cui la perdita di peso, febbre e tachicardia o anche nausea e vomito.<sup>26</sup>

Il principale sintomo di presentazione della colite ulcerosa è il sangue visibile nelle feci e viene riportato da oltre il 90% dei pazienti.<sup>26</sup> Generalmente i sintomi

associati riflettono la gravità endoscopica della malattia come indice di danno della mucosa e possono variare a seconda dell'estensione della malattia.<sup>26</sup>

La perdita delle feci (o una diminuzione della consistenza delle feci) per più di sei settimane differenzia la CU dalla maggior parte delle diarreie infettive.<sup>26</sup>

Nella genesi della diarrea della rettocolite ulcerosa sono coinvolti meccanismi secretori, alterati scambi ionico-elettrolitici, alterazioni della motilità del colon ed essudazione intraluminale.<sup>2</sup>

I pazienti con una **CU estesa attiva** presentano diarrea cronica quasi sempre associata a sanguinamento rettale, o sangue, almeno visibile nelle feci.<sup>26</sup> Questi i pazienti descrivono anche urgenza rettale, tenesmo, essudato mucopurulento, defecazione notturna e crampi addominali, o dolore principalmente in fossa iliaca sinistra alleviato dalla defecazione.<sup>26</sup> Al contrario, i pazienti con **proctite** di solito presentano sanguinamento rettale, urgenza, tenesmo e talvolta grave costipazione.<sup>26</sup> Le lesioni anali e, in modo minore, lesioni perianali possono complicare la diarrea grave, ma sebbene fistole semplici possano verificarsi occasionalmente nella CU, fistole perianali ricorrenti o complesse devono sempre aumentare il sospetto di colite di Crohn.<sup>26</sup>

I segni obiettivi di proctite includono proctalgia e presenza di sangue all'esplorazione rettale.<sup>6</sup> Nei casi di malattia più estesa, i pazienti lamentano dolorabilità alla palpazione del colon.<sup>6</sup> I pazienti con colite fulminante presentano dolore e sanguinamento di grave entità, mentre quelli con megacolon tossico presentano timpanismo epatico.<sup>6</sup> Entrambi possono avere segni di peritonite se è in atto una perforazione.<sup>6</sup>

## **Complicanze**

### **Acute**

- Megacolon tossico(soprattutto nella pancolite). Si manifesta nel 5% degli attacchi.

Paralisi del colon che tende a distendersi con perdita di motilità. L'alterazione della parete fa sì che tutti i prodotti antigenici tossici derivati dalla flora batterica

e dall'alimentazione presenti nel colon attraversino la barriera intestinale; si determina uno stato tossiemico generalizzato.

- Perforazione: il colon, la cui parete è infiammata può rompersi e riversare il suo contenuto nel peritoneo causando peritonite.

- Emorragie.

### **Croniche**

I pazienti con CU di lunga durata presentano un aumentato rischio di sviluppare una displasia epiteliale e un carcinoma del colon. Il rischio di displasia aumenta con la durata ed estensione della malattia.<sup>6</sup>

### **1.4.4 Diagnosi**

La diagnosi della CU si basa sulla storia medica e sulla valutazione clinica e viene poi confermata da laboratorio, risultati radiologici, endoscopici, istologici e sierologici. Prima di fare la diagnosi, devono essere escluse cause infettive (soprattutto Clostridium Difficile e Citomegalovirus), ischemiche e secondarie ad irradiazione.<sup>27</sup>

### **Anamnesi ed esame obiettivo**

L'anamnesi deve includere sintomi clinici suggestivi di MICI e la storia di famiglia (parenti di primo grado di pazienti con CU hanno un aumentato rischio di 10-15).<sup>27</sup>

L'esame obiettivo nella rettocolite ulcerosa non consente generalmente il riscontro di elementi diagnostici.<sup>2</sup> I segni obiettivi di proctite includono proctalgia e presenza di sangue all'esplorazione rettale.<sup>6</sup>

### **Indice di attività di malattia: classificazione di Truelove e Witts**

La rettocolite ulcerosa può essere classificata in lieve, moderata e grave secondo i criteri di Truelove e Witts (vedi tab.3).

Questa distinzione viene posta in base al diverso combinarsi di sei parametri: numero delle scariche diarroiche, presenza e quantità di sangue nelle feci, presenza o meno di febbre, frequenza cardiaca, valori di VES ed emoglobina.<sup>2</sup>

<b>Attività clinica</b>	<b>Lieve</b>	<b>Moderata</b>	<b>Grave</b>
Numero Evacuazioni	<4/die	4-6/die	≥6/die
Ematochezia	Lieve	Moderata	Grave
Febbre	<37,5 °C	<37,8°C	>37,8°C
Tachicardia	<90 bpm	≤90 bpm	>90 bpm
Emoglobina	>11,5 g/dL	≥10,5 g/dL	<10,5 g/dL
VES	<20 mm/h	≤30 mm/h	>30 mm/h

**Tabella 3** Criteri di Truelove e Witts(RCU)

### **Esami di laboratorio**

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.<sup>6</sup>

I più importanti marcatori sierologici studiati nelle MICI sono gli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA) e gli anticorpi anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA).<sup>27</sup>

Gli anticorpi perinucleare (pANCA ) o ANCA atipici (xANCA) possono essere osservati nel 50-70% dei pazienti con CU e in meno del 10% dei pazienti con MC. Un test positivo per ANCA ed uno negativo per ASCA o autoAc pancreatici (PAB) indicano che la CU è più probabile di MC.<sup>27</sup>

### **Esami Strumentali**

L'**endoscopia** gioca un ruolo chiave nella diagnosi di CU. Biopsie della mucosa sono utilizzate per confermare la diagnosi ed indicare la terapia iniziale. La colonscopia nella CU svolge un ruolo importante nella valutazione dell'estensione e della gravità della malattia.<sup>25</sup>

Le caratteristiche endoscopiche di infiammazione lieve sono l'eritema, la congestione vascolare della mucosa e la perdita di una trama vascolare visibile.<sup>26</sup> La colite moderatamente attiva è caratterizzata da perdita completa del reticolo vascolare, sangue stratificato sulla superficie della mucosa ed erosioni, spesso con un grossolano aspetto granulare e friabilità della mucosa (sanguinamento al tatto).<sup>26</sup> La colite grave è caratterizzata da emorragie spontanee e ulcerazioni.<sup>26</sup>

### Classificazione endoscopica

Mayo score system(vedi tab.4) rappresenta lo score endoscopico più utilizzato per la valutazione dell'attività endoscopica sia nella pratica clinica che nella sperimentazione.<sup>25</sup>

Valuta l'aspetto della mucosa rettale: l'eritema, la vascolarizzazione, la friabilità della mucosa, le erosioni e le ulcerazioni.

Permette di categorizzare la malattia in lieve, moderata e grave.

<b>Mayo Index</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Frequenza evacuazioni	Normale	1-2/die >normale	3-4/die >normale	5/die> normale
Sanguinamento rettale	Assente	Striature di sangue	Sangue frammisto a feci	Sanguinamento abbondante
Aspetto della mucosa	Normale	Lieve eritema, alterato pattern vascolare, lieve friabilità	Marcato eritema, assente trama vascolare, friabilità, erosioni	Ulcerazioni e sanguinamento spontaneo
Stato generale	Normale	Malattia lieve	Malattia moderata	Malattia severa

**Tabella 4** Mayo score system

L'**ecografia** ha il vantaggio di essere a basso costo, facile da eseguire senza previa preparazione e non invasiva, ma la precisione è molto dipendente dalla perizia dell'operatore e presenta una bassa specificità per differenziare la CU dalle altre cause di infiammazione del colon.<sup>26</sup> Tuttavia, l'ecografia addominale sembra essere utile nel monitoraggio del successo del trattamento e ci sono dati recenti che gli ultrasuoni possano aiutare a prevedere il corso della malattia.<sup>26</sup>

Nella CU la tomografia computerizzata(TC) riveste un ruolo diagnostico meno importante rispetto all'endoscopia e al clisma opaco.<sup>6</sup>

### **1a.5 COLITE INDETERMINATA**

I casi di colite che non possono essere chiaramente distinti in CU o MC assumono la denominazione di colite indeterminata.<sup>6</sup> La vera diagnosi di colite indeterminata è sul pezzo operatorio, quando neanche in quel caso si riesce a differenziare tra CU o MC. Il decorso clinico di questo tipo di colite non è chiaro e le indicazioni chirurgiche sono difficili, dal momento che oltre il 20% delle pouch fallisce, richiedendo l'ileostomia.<sup>6</sup> In questi casi è consigliato un intervento di ileo pouch-ano-anastomosi in più tempi (il primo tempo consiste nella colectomia subtotale con tasca di Hartman) con accurata valutazione istologica del campione resecato per escludere un MC.<sup>6</sup> La terapia è simile a quella della CU e della MC; gran parte dei casi clinici usa secondo necessità, il 5-ASA, i glucocorticoidi e gli immunomodulatori.<sup>6</sup>

### **1a.6 Terapia delle MICI**

Tradizionalmente, gli obiettivi della terapia farmacologica o biologica per la MC e per la RCU sono stati la riduzione del processo infiammatorio durante le ricadute e l'estensione del periodo in cui il paziente viene mantenuto in remissione dai sintomi clinici.<sup>28</sup> Quindi, il trattamento delle MICI dipende dall'equilibrio tra l'efficacia e gli effetti collaterali secondari ai farmaci utilizzati.<sup>28</sup> La scelta della terapia dovrebbe essere basata sulla frequenza delle ricadute della malattia, sulla gravità della malattie e sulla presenza di manifestazioni extraintestinali, che

denotano gravi complicazioni della MICI.<sup>28</sup> Fattori aggiuntivi che influenzano la gestione terapeutica dell'inflammatione intestinale, sono il sito della lesione, l'attività di malattia e lo stato clinico generale di ogni paziente.<sup>28</sup> Inoltre, anche se RCU ed MC condividono caratteristiche cliniche simili, possono essere distinte in base alla posizione della malattia e alle caratteristiche di inflammatione.<sup>28</sup> Oltre a ciò, differenze nelle influenze ambientali, nel corredo genetico e nello stato immunitario di ogni paziente, chiariscono il motivo per cui gli interventi medici devono essere personalizzati e costantemente monitorati dai medici, al fine di ottenere migliori risultati per la CU e la MC.<sup>28</sup>

Sono attualmente disponibili più classi di farmaci, tra cui 5-aminosalicilati(5-ASA), gli antibiotici, i glucocorticoidi, gli immunosoppressori (tiopurine e metotrexate), e i farmaci biologici (anti-TNF alfa e anti-integrine).<sup>29</sup>

Smettere di fumare può essere efficace come terapia immunomodulante e può ridurre il rischio di recidiva del 65% rispetto a chi continua.<sup>16</sup>

### **Aminosalicilati**

Sono un gruppo di farmaci contenenti il principio attivo acido 5 - aminosalicilico (5 - ASA).<sup>28</sup> Sono stati ampiamente utilizzati con successo nella colite ulcerosa, ma la prova di beneficio nella malattia di Crohn è meno convincente con studi che dimostrano risultati contrastanti.<sup>29</sup> I primi studi di sulfasalazina hanno dimostrato un modesto beneficio nell'indurre la remissione (ma non nel mantenimento della remissione) nei pazienti con colite di Crohn, utilizzando una dose di circa 1 grammo per 15 kg di peso corporeo.<sup>29</sup>

Nei pazienti con rettocolite ulcerosa lieve o lieve-moderata la sulfasalazina(3 g/die) induce remissione nell'80% dei pazienti, sebbene nel 25% dei casi si osservino lievi effetti collaterali del farmaco.<sup>2</sup> Appare opportuno sottolineare che la sulfasalazina è efficace nel trattamento delle manifestazioni extraintestinali articolari della malattia.<sup>2</sup>

## **Antibiotici**

Gli antibiotici non hanno alcun ruolo nel trattamento della CU attiva o quiescente.<sup>6</sup> Tuttavia, la pouchite, che si sviluppa in circa un terzo dei pazienti con CU sottoposti a proctocolectomia e confezionamento di anastomosi ileo-pouch- anale, solitamente risponde al trattamento con metronidazolo e ciprofloxacina.<sup>6</sup>

Gli antibiotici che sono stati storicamente utilizzati per la malattia di Crohn sono il metronidazolo e la ciprofloxacina anche se gli studi più recenti hanno valutato il ruolo potenziale della rifaximina.<sup>29</sup>

Hanno un ruolo nel trattamento delle complicanze infettive della MC, tra cui gli ascessi perianali ed intra-addominali e nella gestione a lungo termine della fistola perianale e nella prevenzione delle recidive dopo la resezione ileocecale.<sup>29</sup> Si ipotizza che l'effetto degli antibiotici sull'infiammazione intestinale possa essere ottenuto tramite l'alterazione della flora batterica intestinale, causando una riduzione dello stimolo antigenico nei pazienti con una predisposizione genetica alla disregolazione immunitaria.<sup>29</sup>

## **Glucocorticoidi**

La terapia con corticosteroidi è stato a lungo utilizzata per il trattamento delle MICI ed è una delle migliori scelte per il trattamento acuto delle esacerbazioni.<sup>28</sup> Tuttavia, la presentazione di effetti negativi, in particolare con la somministrazione sistemica, accoppiata con la mancata risposta osservata in alcuni pazienti, rappresenta un importante limite al loro costante utilizzo.<sup>28</sup> Pertanto, tentare di ridurre la comparsa di effetti negativi, quali come l'uso di applicazione topica, sembra essere un approccio promettente.<sup>28</sup>

La maggior parte dei pazienti con CU in fase moderata-grave trae beneficio dall'uso di glucocorticoidi per via orale o parenterale.<sup>6</sup> I glucocorticoidi per via topica sono anch'essi utili nella colite distale e possono rappresentare una valida aggiunta nei pazienti con coinvolgimento non solo rettale, ma anche prossimale.<sup>6</sup> Per quanto riguarda la MC, il metilprednisolone (EV o IM) o il prednisone (per os) (1 mg/kg) inducono la remissione nel 65%-85% dei casi a 4 settimane.<sup>2</sup> Il 30-40% dei casi diviene steroideo-dipendente.<sup>2</sup> In questi casi è indicato l'uso di uno

steroidi a ridotta disponibilità sistemica, la budesonide (9 mg/die), associato a minore induzione di effetti collaterali.<sup>2</sup>

Se i corticosteroidi vengono usati quotidianamente e a lungo termine, anche a basse dosi, vi è un aumento del verificarsi di effetti avversi come l'osteoporosi, la sindrome metabolica, le malattie cardiovascolari, infezioni, l'osteonecrosi e la cataratta.<sup>28</sup>

I glucocorticoidi non hanno alcun ruolo come terapia di mantenimento sia della CU che della MC.<sup>6</sup>

### **Immunosoppressori**

Le tiopurine immunosoppressive, l'azatioprina(AZA) e la 6-mercaptopurina (6MP) sono farmaci fondamentali nel trattamento delle MICI e sono stati utilizzati in modo efficace per più di 40 anni per l'induzione e il mantenimento della remissione.<sup>28</sup> Sono indicati in pazienti con dipendenza ai corticosteroidi e come terapia per ridurre le recidive dopo la chirurgia in pazienti con MC.<sup>28</sup>

Il metotrexato (MTX) è un antagonista dell'acido folico. MTX può essere prescritto per i pazienti refrattari o intolleranti alle tiopurine.<sup>28</sup> La terapia è generalmente preferita per l'induzione e mantenimento della remissione nella MC.<sup>28</sup>

Fanno parte degli inibitori della calcineurina, la ciclosporina e il tacrolimus.

La ciclosporina è soprattutto efficace, alla dose di 2-4 mg/kg/die per via endovenosa, nel trattamento della CU grave e refrattaria ai glucocorticoidi per via endovenosa, con una risposta ottimale nell'82% dei pazienti.<sup>6</sup>

### **Terapie biologiche**

La refrattarietà a terapie convenzionali, inclusi i corticosteroidi (20%), la steroido-dipendenza (30% dei pazienti responsivi) e l'insorgenza di effetti collaterali, ha portato alla ricerca di farmaci alternativi.<sup>2</sup>

La patogenesi delle MICI coinvolge l'attivazione dei leucociti con produzione di mediatori infiammatori che culminano nelle lesioni intestinali.<sup>28</sup> Di conseguenza, l'obiettivo primario di queste terapie è quello di bloccare l'attività del sistema immunitario e quindi inibire citochine proinfiammatorie, chemochine ed integrine.<sup>28</sup>

Gli anticorpi monoclonali anti-TNF $\alpha$ , come Infliximab(IFX) e Adalimumab(ADA) sono molto usati nella terapia delle MICI.

Nella MC l'infliximab prevede un'infusione per via endovenosa della durata di 2 ore (5mg/Kg al tempo 0, 2, 6 settimane).<sup>2</sup> E' efficace in circa i 2/3 dei pazienti, nell'indurre la remissione nei pazienti refrattari a terapie convenzionali e, nella metà circa dei casi, nella temporanea chiusura delle fistole perianali refrattarie.<sup>2</sup>

Nella RCU l'infliximab, alla dose di 5mg/kg/die per via endovenosa (a 0, 2 e 6 settimane) induce la remissione in circa il 60-80% dei pazienti con rettocolite ulcerosa refrattaria.<sup>2</sup>

Adalimumab può essere utilizzato dai pazienti intolleranti all'infliximab, poiché non ci sono sequenze murine nella sua struttura molecolare.<sup>28</sup> Deve essere somministrato per via sottocutanea.<sup>28</sup> I pazienti con MC sensibili al trattamento con adalimumab possono raggiungere una profonda remissione, con migliori risultati e migliore qualità della vita.<sup>28</sup>

Nella RCU adalimumab viene somministrato per via sottocutanea alla dose di induzione di 160 mg seguita da 80 mg dopo 2 settimane e poi 40 mg ogni 2 settimane.<sup>30</sup>

La recente autorizzazione per l'uso del Vedolizumab, antagonista dell'integrina  $\alpha$ , nella MC apre nuove possibilità di trattamento sebbene il ruolo di questo ed altri agenti debba essere determinato nella pratica clinica.<sup>31</sup>

Vedolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che riconosce specificamente l'eterodimero  $\alpha 4\beta 7$  integrina, e blocca selettivamente il traffico intestinale dei linfociti senza interferire con il traffico al sistema nervoso centrale.<sup>30</sup>

### **Terapia chirurgica**

La maggior parte dei pazienti con MC necessita, nel corso dell'esistenza, di almeno un intervento chirurgico.<sup>6</sup>

La chirurgia è indicata solo quando la terapia medica non è efficace o la presenza di complicanze la rendono necessaria.<sup>6</sup>

La terapia chirurgica prevede la resezione di tutto il tratto intestinale interessato o la stricturoplastica in caso di stenosi limitate.<sup>2</sup>

Quasi la metà dei pazienti con pancolite ulcerosa cronica viene sottoposta ad un intervento chirurgico entro 10 anni dall'inizio della malattia.<sup>6</sup>

Le indicazioni sono rappresentate da: malattia refrattaria alla terapia, malattia fulminante, megacolon tossico, perforazione colica, emorragia colica massiva, malattia extracolica, ostruzione colica, profilassi del cancro al colon, displasia o cancro del colon.<sup>6</sup> La IPAA (ileal pouch-anal anastomosis), cioè l'anastomosi ileoanale con realizzazione di una tasca ileale, è l'intervento chirurgico di scelta.<sup>6</sup>

## **1b. MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI(MEI)**

Le malattie infiammatorie croniche intestinali sono potenzialmente associate a manifestazioni extraintestinali.

I sintomi extraintestinali possono coinvolgere qualsiasi organo con un possibile impatto dannoso sullo stato funzionale del paziente e sulla qualità della vita.<sup>32</sup>

I sintomi extraintestinali possono essere suddivisi in 2 gruppi: manifestazioni extraintestinali(MEI) e le complicanze extraintestinali.<sup>32</sup>

Le manifestazioni extraintestinali si suddividono in:

- reumatologiche
- dermatologiche
- oculari
- epatobiliari

Meno frequentemente, le MEI interessano anche i polmoni, il cuore, il pancreas o il sistema vascolare.<sup>32</sup>

In ambito pediatrico si assiste a riduzione della crescita e ritardato sviluppo puberale.

Le complicanze extraintestinali sono causate principalmente dalla malattia stessa e includono condizioni come il malassorbimento con conseguenti carenze di micronutrienti, osteoporosi, neuropatie periferiche, calcoli renali, calcoli biliari e gli effetti collaterali correlati ai farmaci utilizzati nella terapia delle MICI.<sup>32</sup>

Le MEI vengono inoltre classificate in base al rapporto con l'attività di malattia della MICI sottostante.

- MEI correlate all'attività di malattia:
  - artropatia periferica tipo I(pauciarticolare)
  - eritema nodoso
  - episclerite

- ulcere aftose orali
- sindrome di sweet
  
- MEI indipendenti dall'attività di malattia:
  - artropatia periferica tipo II (poliarticolare)
  - spondilite anchilosante
  - sacroileite
  - psoriasi
  - uveite
  
- MEI con potenziale correlazione all'attività di malattia:
  - Colangite sclerosante primitiva (CSP)
  - Pyoderma Gangrenosum

Per quelle MEI la cui attività rispecchia l'attività di malattia, il trattamento può essere parallelo a quello della malattia di base.<sup>33</sup>

I precisi meccanismi alla base del legame patogenetico tra le manifestazioni extraintestinali e le MICI non sono chiari, ma sono probabilmente di origine multifattoriale secondari alla genetica, sede anatomica, microbiologia, immunologia ed ai traumi.<sup>34</sup>

Il verificarsi di una MEI spesso sembra predisporre per altre.<sup>33</sup>

Una migliore comprensione delle caratteristiche delle manifestazioni extraintestinali delle MICI è utile nella diagnosi precoce e nel trattamento della sottostante malattia intestinale.<sup>34</sup>

### **1b.1 Prevalenza delle Manifestazioni extraintestinali nelle MICI**

Fino a un terzo dei pazienti con MICI presenta almeno una manifestazione extraintestinale della malattia.<sup>6</sup>

La frequenza delle MEI va dal 6% al 47%. Più MEI possono svilupparsi contemporaneamente e la presenza di una MEI conferisce una maggiore probabilità di svilupparne altre.<sup>32</sup>

Fino a un quarto dei pazienti affetti da MICI con MEI tende a soffrire di una combinazione di diverse malattie extraintestinali (fino a 5).<sup>32</sup>

Insorgenza delle MEI rispetto alla diagnosi di MICI: nel 25,8% dei casi la prima MEI si è verificata prima della diagnosi di MICI (tempo medio 5 mesi prima della diagnosi; range 0-25 mesi); nel 74,2% dei casi la prima MEI si manifesta dopo la diagnosi di MICI (in media 92 mesi; range 29-183 mesi).<sup>32</sup>

Il morbo di Crohn perianale, il coinvolgimento del colon e il fumo di sigaretta aumentano il rischio di soffrire di MEI.<sup>32</sup>

Nella CU è ancora controverso se le MEI sono correlate con l'estensione del coinvolgimento del colon, anche se di solito sono connesse con l'attività della malattia.<sup>35</sup>

### **1b.2 Patogenesi delle Manifestazioni extraintestinali**

L'esatta eziopatogenesi delle manifestazioni extraintestinali non è ben conosciuta. Si è ipotizzato che molte manifestazioni extraintestinali siano secondarie a reazioni immunitarie, ciò è sostenuto dalle osservazioni che i disordini immunologici partecipano soprattutto allo sviluppo delle MICI e che i pazienti con MICI hanno un aumentato rischio di malattie autoimmuni.<sup>36</sup>

Probabilmente si viene a creare una cross reazione tra epitopi di batteri intestinali ed antigeni presenti a livello extraintestinale, ad esempio la sinovia.

Questo significherebbe che i batteri traslocati attraverso l'alterata barriera intestinale possano innescare una risposta immunitaria adattativa che dunque non è in grado di discriminare tra epitopi batterici ed epitopi articolari o cutanei.<sup>32</sup>

In alcuni organi l'innescamento delle risposte autoimmuni sembra essere influenzato da fattori genetici.<sup>32</sup> Il 70% delle coppie di genitori-figli e l'84% delle coppie di fratelli presentano concordanza per MEI.<sup>32</sup> Sono state dimostrate associazioni fra le MEI e i complessi maggiori di istocompatibilità.<sup>32</sup> Le MEI in pazienti con MC sono più frequentemente osservate nei pazienti con HLA-A2, HLA-DR1 e HLA-DQw5, mentre nei pazienti con CU hanno più probabilità di svilupparsi quando è

presente il genotipo HLA-DR103.<sup>32</sup> Sono anche stati collegati particolari complessi HLA a specifiche MEI.<sup>32</sup> HLA-B8/DR3 è associato ad un aumentato rischio di CSP nella CU, mentre HLA-DRB1\*0103, HLA-B\*27 e HLA-B\*58 sono associati rispettivamente con MEI a carico delle articolazioni, cute e occhi.<sup>32</sup>

### **1b.3 Manifestazioni reumatologiche**

I sintomi articolari sono manifestazioni extraintestinali comuni nelle MICI e si verificano in circa il 20-30% dei pazienti.<sup>34</sup> L'artrite è più comune nella MC che nella CU.<sup>34</sup>

Le manifestazioni reumatologiche possono essere suddivise in artropatia periferica ed assiale.

Secondo i criteri di classificazione dell'European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) il coinvolgimento infiammatorio delle articolazioni periferiche e/o assiali nei pazienti con MICI, con la costante assenza del fattore reumatoide nel siero, è classificato come spondiloartrite(SpA).<sup>34</sup>

#### **1b.3.1 Artropatia periferica**

Classicamente, si presenta come un'artralgia/artrite sieronegativa, che colpisce dal 5% al 10% dei pazienti con CU e dal 10% al 20% dei pazienti con MC.<sup>32</sup>

L'artrite periferica colpisce ugualmente entrambi i sessi e l'età di esordio è tra i 25 e i 45 anni.<sup>37</sup>

Si è osservato un elevato rischio per le artralgie/artriti in pazienti con MICI con coinvolgimento del colon e nei pazienti affetti da malattia perianale, eritema nodoso, stomatite, uveite e pyoderma gangrenosum.<sup>32</sup>

Le artropatie periferiche possono essere clinicamente divise in tipo I e in tipo II.

- Artropatia periferica di tipo I (pauci-oligoarticolare): di solito colpisce meno di 5 grandi articolazioni, come le caviglie, ginocchia, fianchi, polsi, gomiti e spalle ed è spesso acuta, asimmetrica e migrante.<sup>32</sup> Tipicamente è coinvolta l'articolazione del ginocchio. Circa il 20%-40% di tutti i pazienti hanno più di un episodio di artralgia/artrite.<sup>32</sup> L'artralgia/artrite

pauciarticolare è generalmente legata all'attività della MICI ed è autolimitante, con una durata massima di 10 settimane.<sup>32</sup> Di conseguenza, la terapia medica o chirurgica della sottostante infiammazione intestinale (cioè, colite) è di solito associata ad un miglioramento dell'artrite di tipo I.<sup>32</sup>

- Artropatia periferica di tipo II (poliarticolare): è spesso un'artrite simmetrica che coinvolge più di 5 articolazioni più piccole. Non è in relazione con l'attività della malattia intestinale e può precedere la diagnosi di MICI.<sup>32</sup> L'artropatia di tipo II può persistere per anni (in media 3 anni).<sup>32</sup> Le articolazioni più comunemente coinvolte sono le metacarpofalangee. L'artrite di tipo II è associata con un aumentato rischio di uveite, ma non di eritema nodoso.<sup>32</sup>

Più di recente, Smale et al. hanno mostrato un altro tipo di artrite periferica (tipo III) che include pazienti con forma assiale e periferica.<sup>37</sup>

L'entesite e la dattilite nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale sono state studiate meno dell'artrite periferica.<sup>38</sup> L'entesite periferica è un'infiammazione del sito di inserzione del tendine all'osso. I pazienti possono soffrire di forti dolori, indolenzimento e gonfiore. In piccoli studi, la prevalenza di entesite nella MICI va dal 5 al 10%.<sup>38</sup> La dattilite periferica, nota anche come "dita a salsicciotto", è una caratteristica altamente specifica di SpA.<sup>38</sup> L'esame clinico mostra una dolorosa e diffusa tumefazione diffusa di tutto il dito a causa di una tenosinovite del flessore ed un marcato gonfiore dei tessuti molli adiacenti. Salvarani et al. e Palm et al. rispettivamente riportano una prevalenza del 2 % e del 4 % di dattilite in pazienti con MICI.<sup>38</sup>

## **Diagnosi**

La diagnosi è clinica.

L'esame clinico comprende la palpazione delle articolazioni che possono rivelare dolore e gonfiore.<sup>38</sup>

### **Esami di laboratorio**

Entrambi i tipi sono sieronegativi (vale a dire, fattore reumatoide negativo), ma possono presentare entità distinte dal punto di vista immunogenico. L'artropatia periferica di tipo I è associata con HLA-B27, HLA-B35 e HLADR103, mentre il tipo 2 è associato con HLA-B44.<sup>32</sup>

### **Esami strumentali**

L'artrite periferica nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale di solito non è deformante né erosiva. Pertanto le radiografie di articolazioni periferiche non mostrano erosioni.<sup>38</sup>

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

Studi ecografici e di risonanza magnetica sulla dattilite hanno mostrato una raccolta di liquido nelle guaine sinoviali del flessore (tenosinovite del flessore) ed edema dei tessuti molli.<sup>38</sup>

### **Terapia**

L'artrite periferica di tipo I si presenta soprattutto durante le esacerbazioni delle MICI, quindi l'obiettivo principale dovrebbe essere il trattamento della malattia intestinale attiva.<sup>38</sup> L'artrite di tipo II segue un decorso indipendente dell'attività delle MICI e le opzioni di trattamento sono derivate dalla terapia dell'artrite assiale e includono farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) o inibitori selettivi delle cicloossigenasi (COX) -2 e analgesici; possono essere presi in considerazione fisioterapia e iniezione locale di steroidi nelle articolazioni più colpite.<sup>38</sup>

Alcuni studi suggeriscono un'associazione tra l'utilizzo dei FANS e le esacerbazioni delle MICI ma i dati sono stati contrastanti e sono stati usati FANS da molti gastroenterologi con buoni risultati con un rischio limitato di esacerbare MC o CU. Quindi l'associazione tra FANS e MICI non è ancora chiara.<sup>38</sup>

### **1b.3.2 Artropatia Assiale**

L'artropatia assiale è meno frequente di quella periferica nei pazienti con MICI; si verifica dal 3% al 5% dei pazienti anche se sono state riportate frequenze fino al 25%. I maschi sono più frequentemente colpiti rispetto alle femmine.<sup>32</sup>

L'artropatia assiale associata alle MICI comprende la sacroileite isolata e la spondilite anchilosante.

L'insorgenza del coinvolgimento assiale spesso precede la MICI, il decorso è indipendente da quello intestinale e la chirurgia intestinale non altera il corso della sacroileite o della spondilite anchilosante.<sup>38</sup>

### **Sacroileite isolata(SI)**

La prevalenza di sacroileite nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale varia ampiamente dal 2 al 32 %.<sup>34,38</sup>

La sacroileite isolata è un'infiemmazione dell'articolazione sacro-iliaca(SI), mono o bilaterale, per lo più asintomatica. Pazienti sintomatici possono presentare dolore al bacino e/o ridotta mobilità della colonna vertebrale.<sup>38</sup>

La maggior parte dei pazienti con sacroileite sono HLA-B27 negativi e non evolvono verso la spondilite anchilosante; pazienti con caratteristiche radiografiche di sacroileite bilaterale possono però più frequentemente evolvere verso una spondilite anchilosante.<sup>32</sup>

### **Diagnosi**

La diagnosi di sacroileite (spesso asintomatica) si basa su tecniche di imaging, in cui la radiografia AP del bacino rimane il metodo di screening iniziale più ampiamente accettato e disponibile. Le forme di infiammazione avanzata mostrano sclerosi e distruzione della cartilagine, portando infine alla formazione di sindesmofiti e alla parziale/totale anchilosi delle articolazioni sacroiliache. C'è un intervallo prolungato tra l'insorgenza di infiammazione a carico delle articolazioni sacroiliache e/o della lombalgia e la comparsa di oggettivi reperti radiografici di sacroileite.<sup>38</sup>

L'utilizzo della scintigrafia è utile; in alcuni casi questa tecnica mostra l'accumulo di tracciante anche in presenza di reperti radiologici negativi, soprattutto a livello sacro-iliaco.<sup>37</sup>

La TC rivela alterazioni ossee precoci, come erosioni e sclerosi, ma non è in grado di distinguere tra sacroileite attiva e inattiva. La risonanza magnetica può mostrare anomalie del tessuto osseo, cartilagineo e tessuti molli e rileva la sacroileite attiva, in particolare nella fase iniziale della malattia quando non è rilevabile nessuna modifica cronica e quindi è di grande vantaggio diagnostico nella malattia in fase precoce.<sup>38</sup>

### **Spondilite anchilosante(SA)**

La spondilite anchilosante nei pazienti con MICI si verifica nel 5 %-10 % dei pazienti ed è principalmente HLA - B27 – positiva.<sup>32</sup>

La spondilite anchilosante(SA) è la rappresentazione più tipica delle SpA, è una malattia infiammatoria cronica dello scheletro assiale (spondilite, spondilodiscite, spondiloartrite e/o sacroileite ) in cui altre parti del corpo possono essere influenzate, ad esempio artriti periferiche ed entesiti.<sup>38</sup> La SA colpisce più frequentemente maschi bianchi con esordio tra i 15 e i 40 anni di età e provoca lombalgia con possibile perdita della lordosi lombare e una limitazione della mobilità della colonna vertebrale a causa delle deformità a carico della colonna vertebrale.<sup>38</sup>

La lombalgia, conseguenza del processo infiammatorio a carico delle articolazioni sacroiliache che può estendersi alla colonna vertebrale nella maggior parte dei pazienti, è il principale sintomo clinico di SA ed esistono diversi criteri clinici di classificazione per distinguere tra lombalgia di origine infiammatoria e meccanica.<sup>38</sup> La lombalgia è caratterizzata da un esordio insidioso, migliora dopo l'esercizio, ma non con il riposo ed è associata a rigidità mattutina. Si può anche presentare come dolore durante la seconda metà della notte e /o alternata a dolore ai glutei.<sup>38</sup>

## Diagnosi

La SA viene diagnosticata clinicamente e sostenuta dal quadro radiologico di sacroileite(vedi tab.5).<sup>38</sup>

### 1. Criteri Clinici:

-Lombalgia e rigidità per più di 3 mesi, che migliora con l'esercizio fisico, non alleviato dal riposo

-Ridotta mobilità del rachide sia sul piano sagittale che sul piano frontale

-Ridotta espansione del torace rispetto ai valori normali corretto per età e sesso

### 2. Criteri Radiologici:

-Sacroileite bilaterale di grado  $\geq 2$  o sacroileite monolaterale di grado 3-4

Spondilite anchilosante presente se il criterio radiologico è associato ad almeno un criterio clinico

**Tabella 5** Classificazione di New York per la SA(2009)



**Fig.1** Sacroileite con segni di spondiloartropatia nella colonna vertebrale toracica e lombare<sup>39</sup>

## Esami di laboratorio

Esiste una forte associazione tra HLA-B27 e pazienti con SA in cui più del 90 % dei pazienti sono HLA-B27 positivi. La frequenza di HLA-B27 nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale è risultata simile alla popolazione generale; d'altra parte, il 25-78% dei pazienti con MICI con SA sono HLA-B27 positive.<sup>38</sup>

Al contrario, la sacroileite isolata in pazienti con MC non è correlata al HLA-B27.<sup>38</sup>

### **Esami strumentali**

La radiografia in fase iniziale può essere normale o mostrare solo una minima sclerosi.

Il decorso della malattia è generalmente progressivo con permanenti danni scheletrici. I pazienti affetti da MICI con spondilite anchilosante avanzata possono mostrare quadratura dei corpi vertebrali, sindesmofiti marginali, proliferazione ossea ed anchilosi, caratteristiche classicamente descritte come spina dorsale a canna di bambù.<sup>32</sup>

La risonanza magnetica evidenzia sia lesioni di infiammazione acuta che cronica della colonna vertebrale nei pazienti con SpA.<sup>38</sup>

### **Terapia**

I FANS rappresentano la prima linea di trattamento e sono efficaci nel sollievo del dolore spinale e periferico e nel miglioramento della mobilità. Possono essere usati inibitori selettivi della COX-2.<sup>38</sup>

Agenti terapeutici per artropatie assiali che sono stati segnalati includono sulfasalazina,

mesalazina, metotrexato (MTX), azatioprina, talidomide e farmaci anti-TNF.<sup>32</sup>

Gli anticorpi anti-TNF come infliximab e adalimumab hanno mostrato in diversi studi un miglioramento dell'artropatia assiale in pazienti con malattia infiammatoria intestinale e dovrebbero essere utilizzati soprattutto nei casi refrattari.<sup>32</sup>

Il trattamento delle artropatie assiali è frequentemente avviato dai reumatologi. Tuttavia deve essere messo in evidenza che deve avvenire in stretta collaborazione con i gastroenterologi.<sup>32</sup>

#### **1b.4 Manifestazioni dermatologiche**

Le lesioni cutanee associate alle MICI si manifestano nel 15% dei pazienti.<sup>32</sup>

Le più comuni manifestazioni cutanee comprendono l'eritema nodoso e il pyoderma gangrenosum.

##### **Eritema nodoso(EN)**

L'eritema nodoso(EN) si sviluppa in oltre il 15% dei pazienti con MC e nel 10% dei pazienti con CU.<sup>6</sup>

E' più frequente nel sesso femminile.

Inoltre l'eritema nodoso è frequentemente associato alle manifestazioni oculari, articolari, al coinvolgimento isolato del colon e al pyoderma gangrenosum.<sup>32</sup>

Le lesioni sono caratterizzate da noduli dolenti, caldi e rossi, che misurano 1-5 cm di diametro, localizzati sulla superficie anteriore di gambe, caviglie, polpacci, cosce e braccia.<sup>6</sup>

Gli episodi solitamente coincidono con l'attività intestinale.<sup>6</sup>



**Fig.2** Eritema nodoso<sup>34</sup>

##### **Diagnosi**

La diagnosi è stabilita sulla base di giudizio clinico e raramente sono necessarie biopsie cutanee. L'eritema nodoso di solito guarisce senza cicatrici. Il suo esordio coincide con le riacutizzazioni delle MICI ed è spesso autolimitante o migliora con il trattamento della sottostante malattia intestinale.<sup>32</sup>

## **Terapia**

I casi lievi possono essere trattati con elevazione della gamba, uso di analgesici, ioduro di potassio, corticosteroidi sistemici e calze compressive.<sup>32</sup>

Nei casi più gravi o refrattari, devono essere indagate cause alternative di eritema nodoso come le infezioni con *Streptococcus*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica*, la sifilide, la sarcoidosi, la malattia di Behcet, l'uso di contraccettivi orali o altri farmaci. Dopo l'esclusione di altre cause, i casi gravi possono richiedere corticosteroidi sistemici o terapia immunosoppressiva o anticorpi anti-TNF.<sup>32</sup>

## **Pyoderma gangrenosum(PG)**

Il pyoderma gangrenoso colpisce dall'1% al 12% dei pazienti con CU e meno comunemente quelli con colite di Crohn.<sup>6</sup>

Viceversa, fino al 50% dei pazienti con pioderma gangrenoso possono presentare sottostanti MICI.<sup>32</sup>

Colpisce più frequentemente il sesso femminile rispetto a quello maschile ed è correlato con la razza africana, storia familiare di CU e pancolite come iniziale localizzazione della MICI, stomia permanente, con il coinvolgimento degli occhi e con l'eritema nodoso.<sup>32</sup>

Sebbene solitamente compaia dopo la diagnosi di MICI, il PG può precedere di anni l'esordio dei sintomi intestinali, seguire un decorso indipendente dalla malattia intestinale, rispondere scarsamente alla colectomia e svilupparsi anche dopo anni dalla proctocolectomia.<sup>6</sup>

I pazienti con malattia grave e coinvolgimento del colon con maggior probabilità sviluppano questa complicazione.<sup>32</sup>

Le lesioni di solito sono preceduti da un trauma (anche molti anni prima) tramite un fenomeno noto come patergia. Questo trauma può anche essere minimo, come la puntura venosa o biopsia.<sup>32</sup>

I siti più comuni includono la superficie estensoria delle gambe (tibie) e adiacente ad una stomia post-chirurgica ma può verificarsi ovunque sul corpo, tra cui a livello dei genitali.<sup>32</sup>

Le lesioni possono essere singole o multiple e raggiungere dimensioni fino a 30 cm.<sup>6</sup>

L'esordio è sotto forma di una pustola che progressivamente si estende in maniera concentrica in interessando rapidamente la cute sana.<sup>6</sup> Le lesioni, poi, si ulcerano e sviluppano bordi violacei circondati da un margine eritematoso.<sup>6</sup> Centralmente esse contengono tessuto necrotico con sangue ed essudato.<sup>6</sup> Il materiale purulento è sterile sulla cultura a meno che non si sia verificata un'infezione secondaria.<sup>33</sup>



**Fig.3** Pyoderma gangrenosum<sup>34</sup>

### **Diagnosi**

La diagnosi è clinica, anche se i tamponi delle ferite e una biopsia cutanea possono essere necessari per escludere altre condizioni.<sup>32</sup> Non ci sono caratteristiche istologiche patognomoniche, in genere osserva solo una diffusa infiltrazione di neutrofili e dermolisi.<sup>32</sup>

### **Terapia**

Una rapida guarigione dovrebbe essere l'obiettivo terapeutico, perché il PG può essere una malattia della pelle debilitante.<sup>33</sup>

I casi lievi di solito rispondono alla terapia locale e topica, tra cui iniezione intralesionale di corticosteroidi, trattamento umido con medicazioni idroattive e sodio cromoglicato topico.<sup>32</sup> Agenti efficaci per uso sistemico includono

sulfasalazina orale, dapsons, corticosteroidi e immunomodulatori come azatioprina, ciclofosfamide,

ciclosporina, metotrexato, tacrolimus e micofenolato.<sup>32</sup>

I corticosteroidi sono stati presi in considerazione come prima linea di trattamento, con ciclosporina per via endovenosa e tacrolimus per via orale o endovenosa riservati ai casi refrattari.<sup>33</sup>

Infliximab ha tuttavia cambiato la gestione del PG in pazienti con CU; dovrebbe essere considerato se non può essere raggiunta una rapida risposta ai corticosteroidi.<sup>33</sup> In pazienti con PG peristomale, la chiusura della stomia potrebbe portare alla risoluzione delle lesioni.<sup>33</sup>

Il PG talvolta viene inizialmente trattato con pulizia chirurgica.<sup>32</sup> Un intervento chirurgico tipicamente peggiora il PG.<sup>32</sup> Se c'è qualche dubbio sulla natura di un'ulcera nei pazienti con MICI, la pulizia chirurgica dovrebbe essere evitata fino a quando non è escluso il PG.<sup>32</sup>

## **Altre manifestazioni cutanee associate**

### **Sindrome di Sweet**

La sindrome di Sweet, o dermatosi neutrofila febbrile acuta, è una rara manifestazione dermatologica associata con MC e CU. Oltre alle MICI, la sindrome di Sweet può anche essere associata con altre malattie sistemiche come tumori maligni.<sup>32</sup>

C'è una maggior associazione con il sesso femminile, con pazienti con interessamento del colon e con altre manifestazioni extraintestinali.<sup>33</sup>

Si presenta con placche eritematose o noduli dolenti che interessano braccia, gambe, tronco, mani o viso.<sup>32,36</sup>

Manifestazioni sistemiche associate includono artrite, febbre e sintomi oculari come la congiuntivite.<sup>32</sup>

Può decorrere in parallelo con la malattia intestinale o precedere la diagnosi di MICI.<sup>32,36</sup>

Altri elementi caratteristici della sindrome di Sweet sono la leucocitosi e reperti istologici di un infiltrato neutrofilo.<sup>32</sup>

L'uso di azatioprina è stato implicato nello sviluppo della sindrome di Sweet in pazienti con MICI.<sup>32,36</sup>

Sono stati segnalati come efficaci i corticosteroidi sistemici.<sup>33</sup>

## **Psoriasi**

La psoriasi è una patologia infiammatoria cronica immunomediata della cute, frequentemente associata con comorbidità; le patologie concomitanti più frequentemente associate sono rappresentate dall'artropatia psoriasica e dalle malattie infiammatorie croniche intestinali che condividono con la psoriasi tratti genetici e meccanismi patogenetici.<sup>40</sup>

La psoriasi è una malattia immunomediata debolmente associata all'attività di malattia della MICI sottostante.

L'associazione tra psoriasi e MICI potrebbe essere almeno parzialmente relativa ad un background genetico comune.<sup>40</sup> Infatti, diverse regioni sui cromosomi 16, 6, 4 e 3 sono già state identificate come marcatori genetici legati sia alla psoriasi che alla MC.<sup>40</sup> In particolare, il locus 6p21, un'area che racchiude i complessi maggiore di istocompatibilità, comprende il locus IBD3 coinvolto nella MC e nella CU, e il locus PSORS1 coinvolto nella psoriasi. Inoltre, anche diversi complessi genici, quali i geni per il recettore IL-23 e IL-12B, sono anch'essi associati con la psoriasi, la MC e la CU.<sup>40</sup>

La psoriasi e la MC sono malattie infiammatorie prevalentemente mediate dai linfociti Th1, che producono citochine quali TNF-alpha e IFN-gamma. La rilevanza clinica di queste citochine è sottolineata dall'efficacia dei farmaci che hanno come bersaglio i linfociti Th1 e le citochine. In entrambe le malattie, anticorpi anti-TNF alpha come infliximab e adalimumab sono farmaci di provata efficacia.<sup>40</sup>

La prevalenza riportata in studi epidemiologici è del 3-11% in pazienti con MICI rispetto all'1-2% della popolazione generale.<sup>34</sup> E' più frequente nei pazienti con MC rispetto a quelli con CU.

La tipica lesione psoriasica è caratterizzata da macule o papule eritemato-squamose che di solito evolvono in una placca con un bordo fortemente demarcato.<sup>41</sup>

Le placche, rotonde o ovali, variabili in dimensioni, di solito interessano i gomiti e le ginocchia spesso in modo simmetrico, cuoio, la parte inferiore della schiena, la piega interglutea e la zona ombelicale.<sup>41</sup>

E' noto ormai da tempo che le alterazioni cutanee migliorano con l'esposizione al sole.

Il **trattamento** comprende agenti topici (steroidi, catrame di carbone, retinoidi ed analoghi della vitamina D), fototerapia ed agenti sistemici (metotrexato, retinoidi, ciclosporina, agenti anti-TNF-alfa e ustekinumab).<sup>39</sup>



**Fig.4** Psoriasi<sup>34</sup>

### **Piodermatite vegetante**

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

### **MC metastatica**

Rara affezione caratterizzata dalla formazione di granulomi cutanei.<sup>6</sup>

Sono state associate alle MICI anche varie malattie cutanee autoimmuni come la vitiligine e l'epidermolisi bollosa.<sup>34</sup> L'incidenza della **vitiligine** è maggiore nei pazienti rispetto alla popolazione normale ed è superiore nella CU rispetto alla MC.<sup>34</sup> Sebbene il meccanismo fisiopatologico che collega la vitiligine alle MICI non sia chiaro, è stato proposto un legame autoimmune o genetico.<sup>34</sup>

L'**epidermolisi bollosa** acquisita è più frequentemente associata con la MC.<sup>34</sup> Le reazioni infiammatorie croniche a livello intestinale possono portare allo sviluppo di autoanticorpi diretti contro il collagene di tipo VII.<sup>34</sup> Questi autoanticorpi possono a loro volta attaccare la giunzione dermo-epidermica della cute portando alla formazione di vescicole e bolle.<sup>34</sup>

Nonostante non ci sia un legame chiaro fra malattie atopiche e MICI, i pazienti con CU hanno una maggiore predisposizione a sviluppare **dermatite atopica** rispetto ai controlli.<sup>34</sup>

L'elevato grado di infiammazione nel MC può eventualmente causare amiloidosi secondaria, ma questo è un evento raro.<sup>34</sup>

Ci sono anche stati rari casi di linfedema scrotale e penieno e porpora come manifestazioni cutanee nella MC.<sup>34</sup>

Anche l'alopecia areata, la rosacea, la vasculite leucocitoclastica e il lichen planus probabilmente possono essere associati alle MICI.<sup>34</sup>

Raramente, sono stati riportati casi di tumori cutanei maligni come il morbo di Bowen e il carcinoma a cellule squamose.<sup>34</sup>

### **Forme secondarie**

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

come ad esempio acrodermatite enteropatica, pellagra, scorbuto, stomatite, glossite, cheilite angolare, xeroderma, eczema ed anomalie a carico di capelli ed unghie.<sup>34</sup>

Inoltre si possono sviluppare lesioni cutanee causate da reazioni avverse ai farmaci usati durante il trattamento delle MICI.<sup>34</sup> Questi includono per esempio la follicolite, l'acne, eruzione acneiforme, eruzione da farmaco, orticaria, angioedema e sindrome di Stevens – Johnson.<sup>34</sup>

### **1b.5 Manifestazioni orali**

La cavità orale è spesso interessata nei pazienti affetti da MICI, soprattutto nella MC.<sup>32</sup> Parodontite e altre lesioni, come stomatite aftosa e, nei casi più gravi, Piostomatite vegetante si trovano nel 10% dei pazienti con MICI.<sup>32</sup> Possono seguire il decorso della sottostante malattia intestinale.<sup>32</sup> Le lesioni aftose si trovano normalmente sulla mucosa labiale e buccale ma possono anche interessare la lingua e l'orofaringe.<sup>32</sup>

La piostomatite vegetante si manifesta con numerose pustole a volte emorragiche in qualsiasi punto della mucosa orale con aspetto ad acciottolato.<sup>32</sup> La terapia comprende collutori antisettici e steroidi topici.<sup>32</sup>

### **1b.6 Manifestazioni oculari**

All'incirca dal 2% al 5% dei pazienti con MICI sviluppano manifestazioni oculari, in particolare associati a concomitanti manifestazioni articolari.<sup>32</sup>

Le manifestazioni oculari più frequenti sono l'episclerite, la sclerite e l'uveite.

Pazienti con età maggiore a 40 anni sviluppano più frequentemente irite/uveite di quelli con età minore.<sup>32</sup>

#### **Episclerite/sclerite**

L'episclerite è più comune nella MC che nella CU.<sup>32</sup> E' definita come iperemia indolore della congiuntiva e della sclera in assenza di cambiamenti del visus e spesso decorre in parallelo con l'attività della MICI sottostante.<sup>32</sup> E' caratterizzata da iperemia acuta, irritazione, bruciore, e dolorabilità.<sup>32</sup>

L'episclerite può essere auto-limitante, ma di solito risponde a steroidi topici o FANS, semplici analgesici durante il trattamento della MICI sottostante.<sup>33</sup>

La sclerite colpisce gli strati più profondi dell'occhio e può causare problemi alla vista se non diagnosticata in tempo.<sup>32</sup>

La sclerite ricorrente può portare a scleromalacia, distacco della retina o edema del nervo ottico.<sup>32</sup>

In caso di compromissione della vista, deve essere sospettata la presenza di sclerite ed è obbligatorio un puntuale rinvio ad un oftalmologo per evitare la perdita della vista.<sup>32</sup>

### **Uveite**

L'uveite è meno comune dell'episclerite e si verifica nello 0,5%-3% dei pazienti con MICI.<sup>32</sup>

E' associata sia alla CU sia alla colite di Crohn, può essere riscontrata anche durante i periodi di remissione e può svilupparsi anche nei pazienti sottoposti a resezione intestinale.<sup>6</sup> Quando è associata a CU è spesso bilaterale, subdola all'esordio e di lunga durata.<sup>32,33</sup>

L'uveite si verifica indipendentemente dall'attività della malattia ed è definita come infiammazione della camera centrale dell'occhio.<sup>32</sup> L'uveite anteriore è indicata anche come irite, che si presenta in genere con dolore, fotofobia, occhi rossi che possono essere associati con visione sfocata o corpi mobili.<sup>32</sup>

All'esame con lampada a fessura l'uveite si presenta con edema perilimbico e vasatura infiammatoria nella camera anteriore.<sup>32</sup> La diagnosi tempestiva e il trattamento con corticosteroidi topici e sistemici sono necessari per prevenire la progressione verso la cecità.<sup>32</sup> I casi refrattari agli steroidi sono trattati con ciclosporina A.<sup>32</sup> In un paziente con MC, uveite e sacroileite è stato dimostrato efficace l'utilizzo di infliximab.<sup>32</sup>

### **Forme secondarie**

Oltre alle forme primarie si possono anche ricordare forme secondarie come la cataratta o il glaucoma iatrogeni, legati all'uso di corticosteroidi o la cheratocongiuntivite secca legata all'uso del farmaco acido 5-aminosalicilico.<sup>34</sup>

### **1b.7 Manifestazioni epatobiliari**

Le malattie epatiche e delle vie biliari sono comuni manifestazioni extraintestinali sia per la MC che per la CU e in genere non si correlano con l'attività intestinale.<sup>42</sup>

La colangite sclerosante primitiva (PSC) è la più comune manifestazione epatobiliare delle MICI ed è più prevalente nella CU.<sup>42</sup>

In questi pazienti è maggiore il rischio sia di colangiocarcinoma che di cancro al colon.<sup>42</sup>

Condizioni meno comuni sono la sindrome di sovrapposizione epatite autoimmune/CSP, la colangiopatia IgG4-associata, la cirrosi biliare primaria, l'amiloidosi epatica, l'epatite granulomatosa, la colelitiasi, la trombosi della vena porta, l'ascesso al fegato e la steatosi epatica non alcolica.<sup>42</sup>

### **Colangite sclerosante primitiva(CSP)**

La colangite sclerosante primitiva(CSP), caratterizzata dall'inflammazione e dalla fibrosi dei dotti biliari intraepatici ed extraepatici, frequentemente evolve verso la cirrosi biliare e l'insufficienza epatica; solo l'1-5% dei pazienti con MICI ha una CSP, ma il 50-70% dei pazienti con CSP presenta una MICI.<sup>6</sup>

È più frequente nel sesso maschile, nella CU e nei pazienti giovani e di mezza età.<sup>42</sup>

L'andamento della MICI non è correlato a quello della CSP.<sup>42</sup>

Sebbene venga solitamente riconosciuta dopo la diagnosi di MICI, la CSP può essere diagnostica più precocemente o anche dopo anni dalla proctocolectomia.<sup>6</sup>

La maggior parte dei pazienti non ha sintomi al momento della diagnosi; quando i sintomi sono presenti consistono in astenia, ittero, dolore addominale, febbre, anoressia e malessere.<sup>6</sup>

La colangite si verifica nel 10-15% dei pazienti durante il corso della malattia.<sup>42</sup>

### **Diagnosi**

Questa malattia deve essere presa in considerazione in pazienti con MICI e anormali test biochimici epatici, in cui è comunemente trovata una marcata elevazione della fosfatasi alcalina sierica.<sup>42</sup> Test biochimici di solito mostrano un profilo colestatico.<sup>42</sup>

Il "paradigma aureo" per la diagnosi è la colangiopancreatografia retrograda endoscopica(CRPE), ma anche la colangiopancreatografia a RM(CPRM) è sensibile e specifica.<sup>6</sup> La CPRM sembra essere un test diagnostico iniziale

ragionevole nei bambini ed è in grado di visualizzare irregolarità, stenosi multifocali e dilatazioni a tutti i livelli dell'albero biliare.<sup>6</sup> Nei pazienti con CSP sia la CPRE che la CPRM evidenziano stenosi multiple delle vie biliari, alternate a segmenti relativamente normali.<sup>6</sup>

È interessante notare che la diagnosi di CSP sembra influenzare il corso della MICI sottostante, poiché i pazienti con sia CSP che CU sembrano avere una forma più lieve della loro colite con una minor infiammazione istologica del colon rispetto ai pazienti senza CSP.<sup>32</sup> Tuttavia la presenza di CSP è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di displasia e/o del cancro al colon-retto nei pazienti con MICI, portando alla raccomandazione di eseguire colonscopie di sorveglianza annuali nei pazienti affetti dal momento della prima diagnosi di MICI.<sup>32</sup>

### **Terapia**

L'acido ursodesossicolico(UDCA) può ridurre i livelli sierici di fosfatasi alcalina e di aminotransferasi, ma il miglioramento istologico rimane marginale.<sup>6</sup>

Il posizionamento endoscopico di stent rappresenta un trattamento palliativo della colestasi secondaria all'ostruzione dei dotti biliari.<sup>6</sup>

I pazienti con malattia sintomatica sviluppano cirrosi e insufficienza epatica nell'arco di 5-10 anni e alla fine richiedono il trapianto epatico.<sup>6</sup> Il momento opportuno per il trapianto è difficile da determinare. Il 10% dei pazienti con CSP sviluppa colangiocarcinoma e non può essere sottoposto a trapianto.<sup>6</sup>

### **Colangite sclerosante primitiva dei piccoli dotti**

La CSP dei piccoli dotti è caratterizzata da reperti di laboratorio ed istologici simili alla CSP, ma con colangiografia normale.<sup>42</sup> E' necessaria la presenza di coesistente MICI per la diagnosi di questa entità. In un ampio studio multicentrico, l'80% dei pazienti con CSP dei piccoli dotti aveva una concomitante MICI.<sup>42</sup>

E' stata osservata una progressione da CSP dei piccoli dotti alla CSP nel 12-23% dei casi.<sup>42</sup>

### **Sindrome da overlap epatite autoimmune(EAI)/CSP**

Tale sindrome è stata descritta in pazienti con MICI, soprattutto con CU.<sup>42</sup> La diagnosi viene sospettata quando sono presenti nello stesso paziente caratteristiche sia di EAI che di CSP, il che richiede una diagnosi definitiva di epatite autoimmune basata sui criteri dell'International Autoimmune Hepatitis, che comprende markers epidemiologici, istologici e di laboratorio.<sup>42</sup>

La terapia convenzionale con corticosteroidi, da soli o in combinazione con UDCA (13-15 mg/kg al giorno) è stata variabilmente efficace, ed in pazienti selezionati sono stati utili la ciclosporina, il micofenolato mofetile, e il budesonide.<sup>42</sup>

### **Colangiopatia associata alle IgG4(CAI)**

E' una malattia delle vie biliari dal meccanismo immunopatogenetico sconosciuto.<sup>42</sup> E' indistinguibile dalla CSP in base alle caratteristiche colangiografiche, ma mostra reperti istologici distinti. È stata descritta in pazienti con concomitante CU.<sup>42</sup>

I criteri diagnostici clinici per le malattie legate alle IgG4 richiedono il coinvolgimento sistemico degli organi, elevati livelli sierici di IgG4 ( $\geq 135$ mg/dL) e reperti istopatologici.<sup>42</sup>

L'identificazione dell'infiltrazione di plasmacellule IgG4 nel dotto biliare e in altri organi è determinante nel raggiungere la diagnosi.<sup>42</sup> Clinicamente i pazienti con IAC sono più anziani al momento della diagnosi rispetto ai pazienti con CSP.<sup>42</sup> L'ittero ostruttivo può essere il primo sintomo, mentre raramente è presente in CSP.<sup>42</sup> Gli steroidi sono la prima scelta.<sup>42</sup>

### **Cirrosi biliare primitiva(CBP)**

La cirrosi biliare primitiva (PBC) accompagna spesso varie malattie autoimmuni, tra cui la sindrome di Sjögren, la tiroidite cronica e l'artrite reumatoide, ma raramente le MICI.<sup>42</sup>

La presentazione clinica varia dalla forma classica di CBP; colpisce più frequentemente il sesso maschile, viene diagnosticata in età più giovane e nelle

fasi più precoci della CBP e di solito associata con una lieve CU sul lato sinistro diagnosticata precedentemente.<sup>42</sup>

### **Amiloidosi epatica**

L'amiloidosi sistemica è una rara complicanza della MICI, con una prevalenza di circa 0,5%.<sup>43</sup> Colpisce maggiormente i pazienti con MC dove la prevalenza varia dallo 0,9 % al 3%.<sup>43</sup> Interessa principalmente il rene, ma sono state descritte alcune localizzazioni epatiche.<sup>43</sup> I pazienti sono per lo più di sesso maschile, spesso hanno manifestazioni extraintestinali e una più grave malattia intestinale.<sup>43</sup> La patogenesi rimane poco chiara.<sup>43</sup>

Il trattamento si basa sul controllo dell'infiammazione intestinale, diminuendo in tal modo il rilascio del reagente della fase acuta, amiloide sierica A.<sup>42</sup>

### **Epatite granulomatosa**

L'epatite granulomatosa è un'altra complicanza rara della MC, che è caratterizzata da granulomi alla biopsia epatica.<sup>42</sup> La manifestazione principale è un aumento degli enzimi colestatici come la fosfatasi alcalina.<sup>42</sup> L'epatite granulomatosa è spesso secondaria a diversi farmaci, tra cui sulfasalazina.<sup>42</sup> Sono stati utilizzati nel trattamento farmaci corticosteroidi e immunosoppressori.<sup>42</sup>

### **Colelitiasi**

È stato evidenziato che i pazienti con MC hanno un rischio di colelitiasi doppio rispetto ai controlli liberi da MICI, mentre nella CU non è associato un aumento del rischio.<sup>42</sup> Fattori di rischio associati sono la posizione della MC al momento della diagnosi, la chirurgia e l'estensione della resezione ileale.<sup>42</sup> Altri fattori includono l'età del paziente, la frequenza delle recidive, la durata della degenza ospedaliera e l'uso della nutrizione parenterale totale.<sup>42</sup> La formazione dei calcoli biliari è causata dal malassorbimento degli acidi biliari con conseguente deplezione del pool di sali biliari e secrezione di bile litogenica.<sup>6</sup> Inoltre è stata descritta nella MC la riduzione della motilità della colecisti ed è stato identificato nei pazienti con anastomosi ileoanale un aumento delle concentrazioni dei calcoli biliari di colesterolo.<sup>42</sup>

### **Trombosi della vena porta(TVP)**

La MICI è associata ad un aumentato rischio di complicanze vascolari, arteriose e tromboembolismo venoso, che sono considerati manifestazioni extraintestinali.<sup>42</sup>

La trombosi portale è una rara complicanza ma potenzialmente pericolosa per la vita, con un'incidenza nei pazienti con MICI superiore a quella della popolazione generale.<sup>42</sup>

### **Ascesso epatico**

L'ascesso epatico è una rara complicanza delle MICI.<sup>43</sup> Sembra essere più frequente nel MC.<sup>43</sup> È raramente una manifestazione iniziale.<sup>43</sup> Gli ascessi tendono ad essere molteplici, sono principalmente nel lobo destro del fegato con occasionale coinvolgimento anche del lobo sinistro.<sup>43</sup> Sono stati identificati diversi fattori di rischio tra cui ascessi intra-addominali, malattia fistolizzante, perforazione intestinale, chirurgia addominale, corticosteroidi e malnutrizione.<sup>43</sup>

### **Steatosi epatica non alcolica**

Una steatosi epatica si riscontra in circa la metà delle biopsie epatiche patologiche dei pazienti con CU e MC.<sup>6</sup> Solitamente i pazienti presentano epatomegalia.<sup>6</sup> La steatosi epatica risulta dall'associazione della malattia cronica debilitante con la malnutrizione e la terapia a base di glucocorticoidi.<sup>6</sup>

## **1b.8 Altre complicanze**

### **Manifestazioni cardiopolmonari**

Le manifestazioni cardiopolmonari più comuni sono l'endocardite, la miocardite, la pleuropericardite e la polmonite interstiziale.<sup>6</sup>

Altri disturbi polmonari che sono stati associati con le MICI comprendono la vasculite polmonare, la fibrosi apicale, le bronchiectasie, la bronchite, la bronchiolite e malattia polmonare granulomatosa.<sup>36</sup>

I sintomi respiratori possono essere presenti in più del 50% dei pazienti con MICI, ma sono spesso lievi attribuiti al fumo o ignorati.<sup>33</sup> I farmaci tra cui sulfasalazina, mesalazina e metotrexato possono causare una polmonite.<sup>33</sup> I sintomi respiratori

nei pazienti in terapia anti-TNF non dovrebbero mai essere ignorati perché possono indicare l'insorgenza di una grave infezione opportunistica.<sup>33</sup>

### **Disturbi tromboembolici**

I pazienti con MICI presentano un aumento del rischio di trombosi sia arteriosa che venosa, indipendentemente dall'attività di malattia.<sup>6</sup> I fattori responsabili di questo stato di ipercoagulabilità includono: alterazioni dell'interazione piastrina-endotelio, iperomocisteinemia, alterazioni della cascata della coagulazione, alterazioni del sistema della coagulazione da parte di autoanticorpi e, infine, predisposizione genetica.<sup>6</sup> E' stato altresì descritto uno spettro di vasculite dei vasi di piccolo, medio e grosso calibro.<sup>6</sup>

### **Malattie metaboliche dell'osso**

I pazienti con MICI presentano una ridotta massa ossea nel 3-30% dei casi.<sup>6</sup>

La causa della riduzione di massa ossea è multifattoriale e potrebbe essere il risultato

di citochine circolanti che aumentano il riassorbimento osseo, malassorbimento di calcio e vitamina D, uso di corticosteroidi, fumo di sigaretta e scarsa attività fisica.<sup>39</sup>

Si è osservata un'aumentata incidenza di fratture dell'anca, del polso, vertebrali e costali: 36% nella MC e 45% nella CU.<sup>6</sup> Fino al 20% della massa ossea può essere persa ogni anno in seguito all'utilizzo cronico di glucocorticoidi e l'effetto è dose-dipendente.<sup>6</sup>

Le linee guida dell'Associazione Gastroenterologica Americana(AGA) raccomandano la densitometria ossea di screening nei pazienti con MICI con uno o più fattori di rischio: post-menopausa, storia di fratture vertebrali, impiego cronico di corticosteroidi sistemici, maschio con età > 50 anni o ipogonadismo.<sup>39</sup>

Se l'iniziale densitometria è normale, l'AGA raccomanda di ripeterla nell'arco di 2-3 anni.<sup>39</sup>

Il trattamento per l'osteopenia include un regolare esercizio con pesi, riduzione al minimo di corticosteroidi, sospensione del fumo e supplementazione di calcio (1500 mg al giorno) e vitamina D (400-800 UI al giorno).<sup>39</sup> I pazienti con

osteoporosi dovrebbero fare riferimento ad un endocrinologo e sono spesso trattati con bisfosfonati, calcitonina o ormone paratiroideo ricombinante.<sup>39</sup>

L'osteonecrosi (nota anche come necrosi asettica o necrosi avascolare) è caratterizzata da morte di osteociti, adipociti e cellule ematopoietiche del midollo osseo ed eventuale collasso osseo.<sup>36</sup> Coinvolge più frequentemente le anche rispetto alle ginocchia o le spalle e, in una casistica, il 4,3% dei pazienti sviluppava osteonecrosi entro 6 mesi dall'inizio della terapia con glucocorticoidi.<sup>6</sup> La diagnosi è effettuata mediante radiografia o RM e il trattamento consiste nel controllo del dolore, nella decompressione spinale e nell'artroplastica.<sup>6</sup>

### **Complicanze genitourinarie**

Le più frequenti complicanze genitourinarie sono la nefrolitiasi, l'ostruzione ureterale e le fistole.<sup>6</sup> La più alta frequenza di nefrolitiasi (10-20%) si riscontra nei pazienti con MC sottoposti a resezione intestinale.<sup>6</sup>

La nefrolitiasi è dovuta alla formazione di calcoli di ossalato di calcio o di acido urico.<sup>36</sup>

La formazione dei calcoli di ossalato di calcio è secondaria all'iperossaluria che deriva da un aumentato assorbimento di ossalato alimentare.<sup>6</sup> Normalmente, il calcio introdotto con la dieta si lega all'ossalato luminale nella forma insolubile di ossalato di calcio, che viene eliminato con le feci.<sup>6</sup> Nei pazienti con disfunzione ileale, tuttavia, gli acidi grassi non assorbiti legano il calcio e rilasciano ossalato libero.<sup>6</sup> Questo viene poi liberato nel colon, dove è rapidamente assorbito, specialmente in presenza di infiammazione.<sup>6</sup>

I pazienti con una ileostomia sono inclini a formazione di calcoli di acido urico causa delle frequenti disidratazioni.<sup>36</sup>

L'ostruzione ureterale è associata con l'estensione retroperitoneale del processo infiammatorio flemmonoso che coinvolge l'ileo terminale e il cieco e può provocare un'idronefrosi abbastanza grave da causare ipertensione.<sup>36</sup>

La malattia fistolosa che altera le vie urinarie nei pazienti con MC si può presentare con pneumaturia o ricorrenti infezioni delle vie urinarie.<sup>36</sup> L'intervento chirurgico può essere richiesto se la terapia medica non guarisce la fistola.<sup>36</sup>

### **Pancreatite**

La pancreatite può essere associata sia con CU che con MC.<sup>36</sup> La causa più comune è iatrogena e prevede la sensibilità ai farmaci usati per trattare la MICI (3% dei pazienti) tra cui sulfasalazina, mesalazina, 6-mercaptopurina e azatioprina.<sup>36</sup> La pancreatite nei pazienti con MICI si può presentare come sintomatica (nel 2%) o più comunemente asintomatica (8-21 %).<sup>36</sup> La diagnosi è confermata dalla tomografia computerizzata con mezzo di contrasto, dalla risonanza magnetica o dalla colangiopancreatografia endoscopica retrograda.<sup>36</sup>

### **Complicanze ematologiche**

Sebbene possano essere presenti alterazioni che coinvolgono tutte le linee cellulari ematopoietiche, l'anemia è la manifestazione ematologica più comune delle MICI.<sup>36</sup> Stawarski et al hanno segnalato un'anemia nel 5% dei pazienti con CU e nel 70% con la MC.<sup>36</sup> I fattori che contribuiscono allo sviluppo delle varie forme di anemia includono sanguinamento gastrointestinale cronico, l'inadeguato apporto o assorbimento di ferro nella dieta, malassorbimento di vitamina B12 secondario alla malattia ileale terminale o alla resezione ileale, deficit di folati dovuto all'interessamento del piccolo intestino o alla terapia con sulfasalazina, o l'emolisi autoimmune.<sup>36</sup> La leucocitosi e la trombocitopenia sono di solito dovuti a trattamenti immunosoppressori o con sulfasalazina.<sup>36</sup>

### **Complicanze neurologiche**

I disturbi neurologici associati alle MICI non sono frequenti, sono stati segnalati nel 3% dei pazienti, ma spesso rappresentano una causa importante di morbilità e un problema diagnostico rilevante.<sup>44</sup> Disturbi neurologici centrali e periferici comprendono neuropatie periferiche, miopatie, difetti del sistema nervoso centrale focali, convulsioni, episodi confusionali, meningite, sincope, neurite ottica e il deficit neurosensoriale.<sup>36</sup>

Sono stati proposti meccanismi autoimmuni per il coinvolgimento con le MICI.<sup>36</sup> Dovrebbero essere indagate carenze nutrizionali associate con manifestazioni neurologiche, come la carenza di vitamina B12.<sup>36</sup>

Farmaci per il trattamento delle MICI inoltre sono associati ai difetti neurologici.<sup>36</sup>

## **2. STUDIO CLINICO**

### **2.1 SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo di questo studio è quello di individuare manifestazioni extraintestinali paucisintomatiche tramite l'utilizzo di specifici questionari di screening.

Le manifestazioni extraintestinali più comuni associate alle MICI coinvolgono le articolazioni, la cute e gli occhi.

Tramite l'utilizzo di questionari specifici sono stati selezionati pazienti con sintomi compatibili con malattie infiammatorie immunomediate che sono stati successivamente sottoposti a visita specialistica portando talora a una diagnosi precoce di malattia extraintestinale.

## 2.2 PAZIENTI, MATERIALI E METODI

L'approccio multidisciplinare è fondamentale nella gestione delle malattie infiammatorie immuno-mediate ed è stato possibile grazie alla creazione di un gruppo di lavoro (ReGarDe) frutto della collaborazione formale tra le strutture di dermatologia, gastroenterologia e reumatologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana.

In tale maniera è stato possibile affrontare in modo sinergico, polivalente e coordinato la gestione del paziente tramite le competenze specifiche di figure professionali differenti quali gastroenterologi, reumatologi, dermatologi ed oculisti.

Da gennaio a luglio 2016 abbiamo sottoposto 266 pazienti afferenti all'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana presso le U.O. di Gastroenterologia Universitaria, Reumatologia e Dermatologia a compilare specifici questionari di screening: 60 pazienti con iniziale diagnosi gastroenterologica, 120 con iniziale diagnosi dermatologica e 86 con iniziale diagnosi reumatologica.

I pazienti con iniziale diagnosi di MICI sono 60: 37 affetti da MC e 23 da RCU.

### ➤ **Caratteristiche dei pazienti (tab.6)**

#### **Dati anamnestici:**

- Età media: 44,36 aa (range 20-85 aa)
- Sesso: 36 maschi, 24 femmine; rapporto M/F:1,5/1
- Razza: dove riportato, la razza è caucasica.
- Stile di vita: 14 pazienti risultano attualmente fumatori, 13 ex fumatori; in 10 persone risulta consumo di alcool tra cui 3 ne fanno un lieve uso (20-30 g/die), 2 (<50 g/die), 1 ne beve 2 bicchieri al giorno, altri occasionalmente.
- Familiarità per MICI: 10 pazienti risultano avere familiarità per MICI, tra cui 8 con MC e 2 con RCU.
- Appendicectomia: risulta in 3 pazienti.
- Patologie correlate: 20 pazienti presentano patologie associate tra cui 1

paziente risulta affetto da Morbo di Addison, ipertensione arteriosa e tiroidite di Hashimoto; 2 pazienti presentano asma; 2 pazienti presentano vitiligine; 1 paziente presenta anemia, allergie cutanee, fibromatosi uterina; 1 paziente ha avuto 2 IMA con 4 stent coronarici, presenta inoltre DM tipo II ipertensione ed herpes corneale; 1 paziente presenta pregressa epatite trattato con INF con buona risposta; 1 paziente presenta eczema cutaneo; 1 paziente risulta HbsAg +; 2 pazienti presentano tiroidite; 1 paziente è affetta dalla Sindrome di Gilbert; 1 paziente presenta cistite e candidosi recidivante; 1 paziente presenta pregressa epatite C; 1 paziente risulta HPV +; 1 paziente presenta tumore al colon; 1 paziente presenta Sindrome ipereosinofila, DM tipo II, angioedema e porpora AAII; 1 paziente presenta osteoporosi; 1 paziente presenta pitiriasi lichenoidale cronica.

#### **Caratteristiche della malattia (Tab 6):**

- Tipo MICI: 37 pazienti sono affetti da MC e 23 da RCU.
- Esordio della malattia: le malattie presentano un range di esordio dal 1986 e 2012.
- Diagnosi: le diagnosi sono state effettuate dal 1986 al 2015. Età media alla diagnosi è 33,46 aa.
- Estensione della malattia: dei pazienti con MC 11 presentano localizzazione all'ileo, 26 presentano localizzazione all'ileo terminale, 1 al duodeno, 17 al colon, 6 sono complicati da malattia perianale; dei pazienti con RCU 6 presentano localizzazione al colon, la maggior parte al sinistro, 6 presentano pancolite, 8 presentano proctosigmoidite, 2 presentano malattia confinata al retto. Alcuni pazienti presentano più localizzazioni.
- Manifestazioni Extraintestinali: 11 pazienti presentano manifestazioni extraintestinali di cui 5 pazienti con artralgie di cui uno con gonalgia, 4 pazienti con artrite di cui 1 con spondilite ed 1 con gonartrite, 2 con aftosi ricorrenti, 1 paziente presenta pioderma bilaterale, 3 pazienti presentano psoriasi, 1 paziente presenta uveite. Tre pazienti presentano più di una manifestazione.

<b>Caratteristiche dei pazienti</b>	<b>Dati</b>	
MC/RCU	37/23	
Sesso (M/F)	1,5/1	
Età media (range)	44,36 (20-85)	
Fumo	14/60	
Familiarità per MICI	10/60	
Età media alla diagnosi	33,46	
Manifestazioni Extraintestinali	11/60	
Estensione malattia	MC: duodeno	1
	ileo	11
	ileo terminale	26
	colon	17
	malattia perianale	6
	RCU: colon	6
	pancolite	6
	proctosigmoidite	8
	proctite	2

**Tabella 6** Caratteristiche dei pazienti dello studio

### ➤ **Materiali**

I pazienti sono stati invitati a compilare specifici questionari che prevedono semplici e brevi domande in modo da valutare la presenza di sintomi compatibili con patologie infiammatorie immunomediate per identificare quei pazienti che potrebbero necessitare di una visita specialistica.

E' importante sottolineare che tali questionari non sono studiati a scopo diagnostico ma sono utili nell'evidenziare sintomi anche di scarsa entità, spesso sottovalutati dai pazienti stessi. I questionari di screening presentano infatti una ridotta specificità andando invece a massimizzare la sensibilità proprio con l'obiettivo di non farsi sfuggire pazienti potenzialmente interessati da MEI.

In generale, a pazienti con un tipo di diagnosi iniziale sono stati somministrati questionari contenenti domande relative ai sintomi delle altre due discipline. Ad esempio, a pazienti con diagnosi iniziale di MICI sono stati somministrati questionari contenenti domande attinenti a sintomi reumatologici e dermatologici, mentre a pazienti con iniziale diagnosi in ambito dermatologico sono stati somministrati questionari gastroenterologici e reumatologici e così via, seguendo tutte le combinazioni possibili.

Considerata l'elevata frequenza del coinvolgimento oculare nei pazienti affetti dalle altre malattie immunomediate, quali ad esempio psoriasi, MICI, artrite, si è fin da subito rivelata fondamentale la partecipazione della figura professionale dell'oculista per cui sono stati inseriti in itinere questionari con domande di carattere oftalmologico, ma di cui mancano dati, in quanto, al momento dell'analisi, tale clinica non era stata coinvolta fattivamente.

## **QUESTIONARIO DI SCREENING REUMATOLOGICO**

I pazienti con iniziale diagnosi gastroenterologica o dermatologica possono vedere associata una malattia reumatologica, per cui ad essi è stato somministrato un questionario che prevede 9 domande e che si focalizza sui sintomi articolari anche di scarsa entità che possono per tal motivo essere sottovalutati dal paziente.

I principali sintomi clinici per tutti i tipi di SpA sono la lombalgia e/o l'artrite asimmetrica prevalentemente agli arti inferiori.

Per cui le domande vertevano sull'eventuale presenza attuale o passata di tumefazioni dolorose a carico di un'articolazione senza motivi apparenti o di dolore al calcagno.

Veniva richiesta la possibile presenza di lombalgia caratterizzando il dolore: dolore lombare irradiato verso la coscia (senza superare il polpaccio), comparso prima dei 40 anni, in modo insidioso, se tale dolore migliorasse

col movimento al contrario del riposo tanto da essere massimo durante il riposo notturno in modo da porre il sospetto di eventuali artropatie assiali. Si indagava inoltre se fosse già stata fatta una diagnosi nel paziente o in un parente del paziente stesso, di MICI, psoriasi, artrite, uveite. Si chiedeva nello specifico se si fosse mai recato al Pronto Soccorso o dall'oculista per un dolore all'occhio e se avesse mai presentato diarrea o sintomi di infezione delle vie urinarie all'esordio dei dolori articolari.

Gentile paziente,  
in alcuni casi le malattie dermatologiche e gastroenterologiche possono associarsi a malattie reumatiche. Le chiediamo, pertanto, di rispondere alle seguenti domande:

1. Hai mai avuto la tumefazione dolorosa di una articolazione senza motivi apparenti?  
**SI NO**
2. Nella tua famiglia ci sono persone con almeno una di queste diagnosi certe: psoriasi, uveite, artrite, colite ulcerosa o morbo di Crohn? **SI NO**
3. Hai la psoriasi? **SI NO**
4. Hai la colite ulcerosa, il morbo di Crohn o frequente diarrea? **SI NO**
5. Hai avuto diarrea o infezione delle vie urinarie prima dell'inizio dei dolori articolari?  
**SI NO**
6. Hai mai avuto un dolore all'occhio per il quale ti sei recato al Pronto Soccorso o ti sei rivolto all'oculista? **SI NO**
7. Hai mai avuto un dolore che dalla regione lombare si irradiava verso la coscia (senza superare il ginocchio)? **SI NO**
8. Hai mai avuto dolore al calcagno? **SI NO**
9. Hai mai avuto dolore alla regione lombare? **SI NO**                      Se si:
  - a. è comparso prima dei 40 anni? **SI NO**
  - b. è comparso lentamente?  
**SI NO**
  - c. migliora col movimento?  
**SI NO**
  - d. non si risolve col riposo?  
**SI NO**
  - e. è massimo durante la notte?  
**SI NO**

Si consiglia visita reumatologica se:

- hai risposto "si" ad almeno due delle domande 1-8
- hai risposto "si" alla domanda 9 (rispondendo si ad almeno due dei punti a-e)
- hai risposto "si" a una delle domande 1-8 + la domanda 9 (rispondendo "si" ad almeno due dei punti a-e)

## **QUESTIONARIO DI SCREENING DERMATOLOGICO**

Ai pazienti con malattie reumatologiche e gastroenterologiche è stato somministrato il questionario di screening dermatologico che prevedeva domande relative ai sintomi di allarme a cui porre attenzione per sospettare la presenza di potenziali manifestazioni dermatologiche.

Il questionario presentava 7 domande; tali domande prevedevano: la presenza attuale o passata di alterazioni cutanee, la loro localizzazione, l'eventuale miglioramento successivamente all'esposizione solare.

Veniva inoltre richiesto al paziente se un suo parente avesse una diagnosi di psoriasi.



## **QUESTIONARIO GASTROENTEROLOGICO**

Ai pazienti con patologie dermatologiche o reumatologiche è stato somministrato il questionario di screening gastroenterologico contenente 9 domande.

Preliminarmente veniva richiesta al paziente la presenza di una specifica diagnosi di MICI o se presentasse familiarità per MICI.

Quindi si richiedeva se il paziente fosse stato posto ad un intervento chirurgico all'intestino specificandone il tipo.

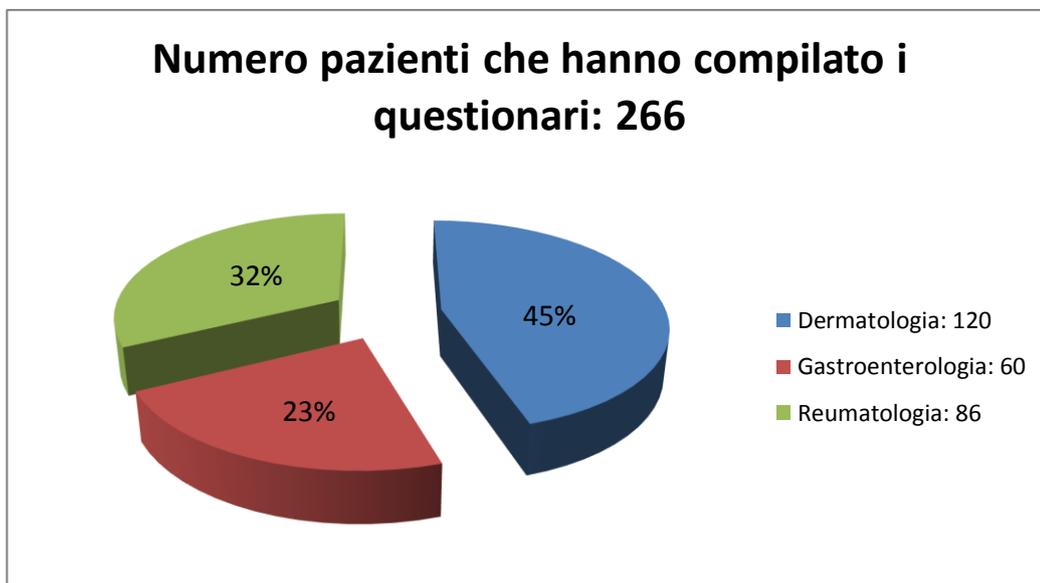
Si poneva poi l'attenzione sui red flags necessari per sospettare una potenziale MICI: presenza di diarrea specificando il numero di scariche e consistenza delle feci, eventuale presenza di diarrea notturna; presenza di ematochezia o di muco e pus nelle feci; presenza di dolore addominale ed eventuale risoluzione del dolore dopo l'evacuazione. Si richiedeva se il paziente si fosse accorto di un recente calo ponderale in assenza di una dieta specifica, specificando i chili persi ed in quanti mesi. Infine si indagava la presenza di febbre senza una causa apparente.

Gentile paziente,  
 in alcuni casi le malattie reumatologiche e dermatologiche possono associarsi a  
 malattie o disturbi dell'apparato digerente. Le chiediamo, pertanto, di rispondere alle  
 seguenti domande:

Ha una diagnosi di malattia infiammatoria cronica intestinale (Malattia di Crohn o Rettocolite Ulcerosa)?	Si	No
Ha familiarità per malattie infiammatorie croniche intestinali (Malattia di Crohn o Rettocolite Ulcerosa)?	Si	No
Ha fatto interventi chirurgici sull'intestino?	Si	No
Se Sì, specificare quale _____		
Ha diarrea?	Si	No
Se Sì, specificare n° scariche giornaliere di feci liquide o poco formate _____		
Se Sì, ha scariche diarroidiche notturne?	Si	No
Ha emissione di sangue con le feci?	Si	No
Ha emissione di muco o pus con le feci?	Si	No
Ha dolore addominale frequente?	Si	No
Se Sì, si risolve con l'evacuazione?	Si	No
E' dimagrito negli ultimi mesi (senza fare una dieta)?	Si	No
Se Sì, quanti chili? _____ in quanti mesi? _____		
Ha febbre (T>38°C) senza cause apparenti?	Si	No

### 2.3 RISULTATI

Il numero dei pazienti che ha compilato i questionari è 266, di cui 60 sono pazienti con iniziale diagnosi di MICI, 86 con iniziale diagnosi reumatologica e 120 con iniziale diagnosi dermatologica(Fig.5).



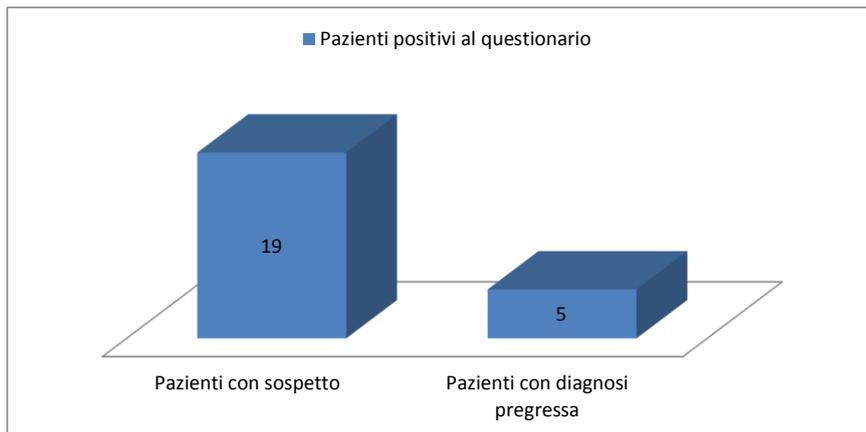
**Fig.5** Rappresentazione grafica della percentuale dei pazienti partecipanti allo studio.

Dall'analisi dei risultati, il questionario di screening reumatologico risultava positivo in 24 pazienti con diagnosi iniziale di MICI(40%)(Fig.6).



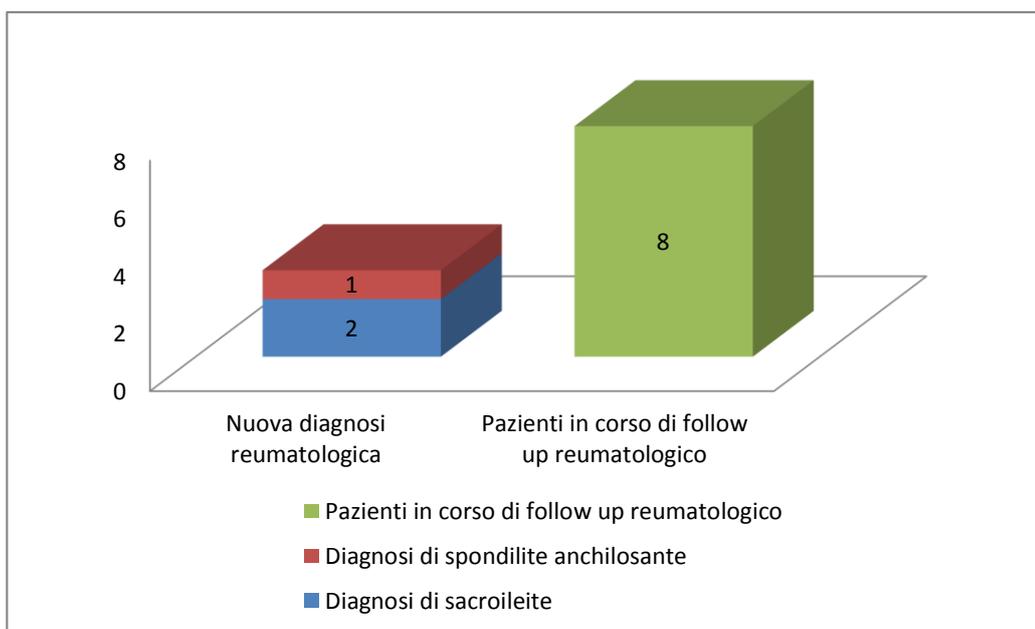
**Fig.6** Rappresentazione grafica della percentuale dei pazienti sottoposti al questionario.

Cinque di essi presentavano già una precedente diagnosi di malattia reumatologica e 19(31,7%) invece presentavano sintomi di sospetto(Fig.7).



**Fig.7** Rappresentazione grafica della percentuale dei pazienti positivi al questionario di screening reumatologico.

Tredici pazienti hanno accettato ed eseguito una visita specialistica reumatologica e per 3 di essi è stata formulata una nuova diagnosi (2 diagnosi di sacroileite e 1 di spondilite anchilosante); per 8 di essi stiamo facendo approfondimenti diagnostici in ambito reumatologico(Fig.8).



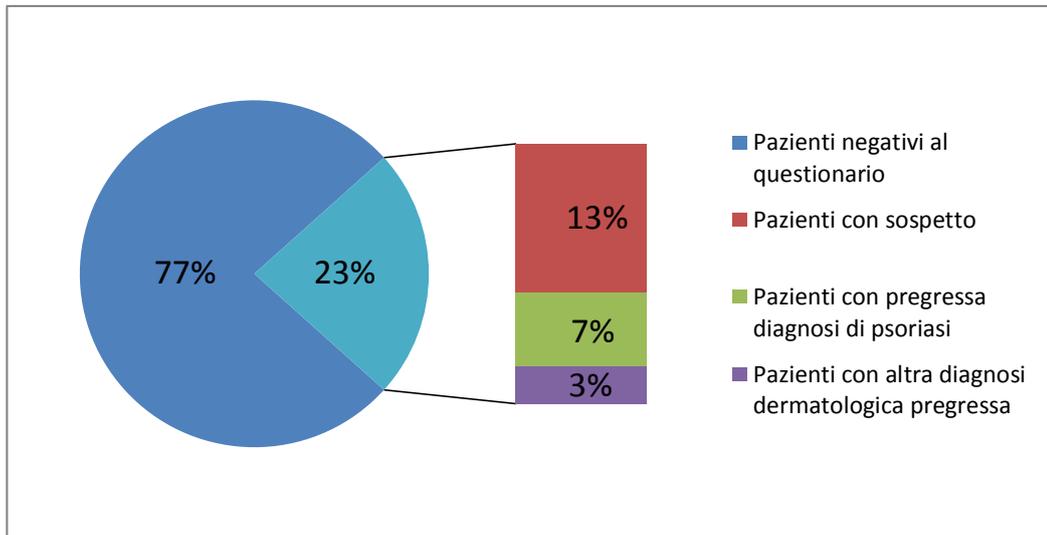
**Fig.8** Rappresentazione grafica di pazienti sottoposti a visita specialistica reumatologica.

Le domande del questionario di screening reumatologico sono nove e per ciascuna di esse è stata calcolata la percentuale di positività. Come risulta dalla seguente tabella particolarmente frequente(23,3%) è la presenza in famiglia di una diagnosi certa di altre malattie immuno-mediate come psoriasi, artrite, uveite e MICI; la presenza di una tumefazione dolorosa ad un'articolazione in assenza di motivi apparenti ha una positività del 13,3%; la presenza di dolore lombare, dolore lombare irradiato alla coscia(senza superamento del ginocchio), dolore al calcagno hanno rispettivamente una positività del 18,3%, 16,7%, e del 10%; presenta psoriasi 1 solo paziente così come solo un paziente si è recato al Pronto Soccorso o dall'oculista per dolore all'occhio con una positività in entrambi i casi dell'1,7%; il 10% ha avuto diarrea o infezioni delle vie urinarie all'esordio dei sintomi articolari; ovviamente la totalità dei pazienti presenta diagnosi di MICI o sintomi ad essa collegati (vedi tab. 7).

<b>Questionario di screening reumatologico</b>	<b>Positività a domande reumatologiche (n=9)</b>	<b>%</b>
1) Hai mai avuto la tumefazione dolorosa di una articolazione senza motivi apparenti?	8/60	13,3
2) Nella tua famiglia ci sono persone con almeno una di queste diagnosi certe: psoriasi, uveite, artrite, colite ulcerosa o morbo di Crohn?	14/60	23,3
3) Hai la psoriasi?	1/60	1,7
4) Hai la colite ulcerosa, il morbo di Crohn o frequente diarrea?	60/60	100%
5) Hai avuto diarrea o infezione delle vie urinarie prima dell'inizio dei dolori articolari?	6/60	10
6) Hai mai avuto un dolore all'occhio per il quale ti sei recato al Pronto Soccorso o ti sei rivolto all'oculista?	1/60	1,7
7) Hai mai avuto un dolore che dalla regione lombare si irradiava verso la coscia (senza superare il ginocchio)?	10/60	16,7
8) Hai mai avuto dolore al calcagno?	6/60	10
9) Hai mai avuto dolore alla regione lombare?	11/60	18,3

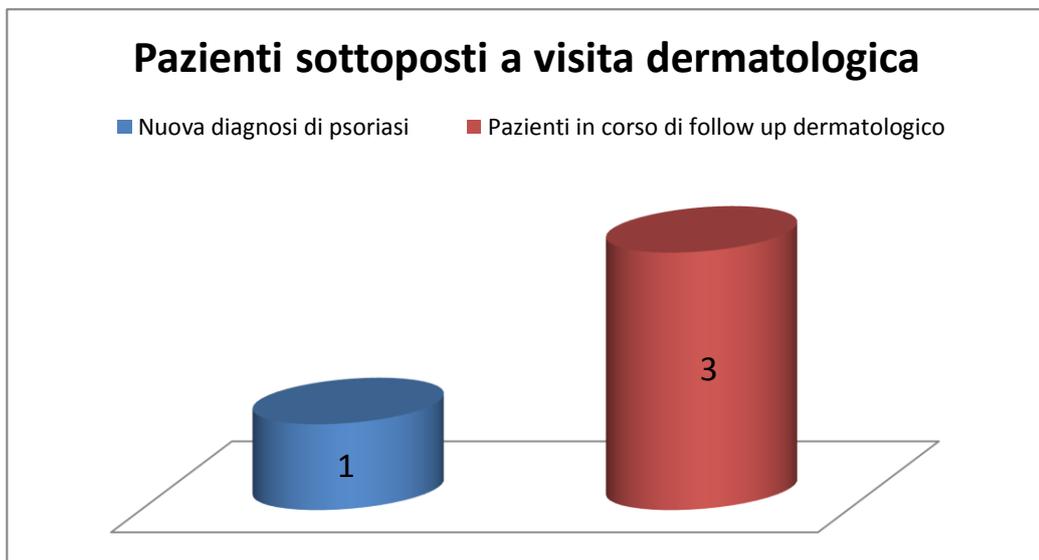
**Tabella 7** Percentuale di positività alle domande del questionario reumatologico.

Il questionario di screening dermatologico risultava positivo in 14 pazienti con diagnosi iniziale di MICI(23%): 4 di essi presentavano una precedente diagnosi di psoriasi, 2 di essi invece presentavano altre diagnosi dermatologiche(Fig.9).



**Fig.9** Rappresentazione grafica di pazienti sottoposti al questionario di screening dermatologico e positivi al questionario.

Quattro pazienti hanno eseguito una visita specialistica dermatologica ed è stata formulata una nuova diagnosi di psoriasi; per 3 di essi stiamo effettuando approfondimenti diagnostici in ambito dermatologico(Fig.10).



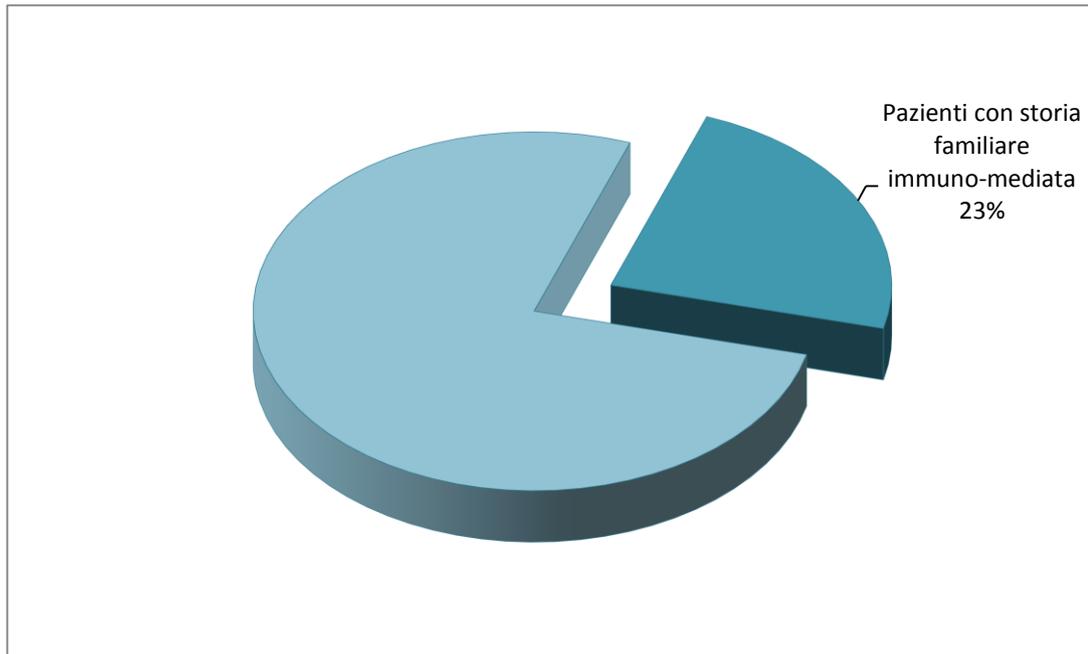
**Fig.10** Rappresentazione grafica dei pazienti sottoposti a visita specialistica dermatologica.

Le domande del questionario di screening dermatologico sono 7 e, come per il questionario reumatologico, anche per ciascuna di esse è stata calcolata la positività. Come si può notare nella seguente tabella (tab. 8) il 13,3% dei pazienti ha una storia familiare di psoriasi; il 16,7% dei pazienti ha avuto alterazioni cutanee più frequentemente localizzate a mani e/o piedi, ma anche a gomiti e/o ginocchia, meno frequentemente alla testa e nessuno al tronco; il 3,3% ha notato un miglioramento con l'esposizione al sole; attualmente l'8,3% presenta lesioni cutanee più frequentemente a mani e/o piedi, meno frequentemente a tronco, gomiti e/o ginocchia e nessuno alla testa o nelle zone intertriginose; l'1,7% nota un miglioramento dopo l'esposizione al sole.

<b>Questionario di screening dermatologico</b>	<b>Positività a domande dermatologiche (n=7)</b>	<b>%</b>
1) E' mai stata diagnosticata la psoriasi ad un suo parente?	8/60	13,3
2) Ha mai avuto alterazioni della cute?	10/60	16,7
3) Se si, dove erano localizzate?	Gomiti e/o ginocchia: 2/10 Testa: 1/10 Mani e/o piedi: 6/10 Pieghe: 0 Tronco: 2/10	
4) Le alterazioni cutanee, che ha avuto, miglioravano con l'esposizione al sole?	2/60	3,3
5) Attualmente presenta alterazioni cutanee?	5/60	8,3
6) Se si, dove sono localizzate?	Gomiti e/o ginocchia: 1/5 Testa: 0 Mani e/o piedi: 5/5 Pieghe: 0 Tronco: 2/5	
7) Le alterazioni cutanee, che ha attualmente, migliorano con l'esposizione al sole?	1/60	1,7

**Tabella 8** Percentuale di positività alle domande del questionario dermatologico

Nel 23% dei pazienti con MICI è stata trovata una storia familiare di malattie infiammatorie immuno-mediate(Fig.11).



**Fig.11** Rappresentazione grafica dei pazienti con storia familiare immuno-mediata.

## 2.4 DISCUSSIONE

In letteratura numerosi sono gli studi epidemiologici e clinici che hanno riportato l'elevata prevalenza delle manifestazioni extraintestinali nelle MICI.

Per questo motivo Vavricka et al affermano che la MICI è una malattia sistemica e le MEI sono la prova che la MICI non è limitata esclusivamente all'intestino.<sup>32</sup>

La frequenza delle MEI va dal 6% al 47%.<sup>32</sup> Più MEI possono svilupparsi contemporaneamente e la presenza di una MEI conferisce una maggiore probabilità di svilupparne altre.<sup>32</sup>

Nel nostro studio, ben il 63% dei pazienti sottoposti a questionari reumatologici e dermatologici hanno presentato sintomi compatibili con manifestazioni extraintestinali articolari e cutanee: il 40% dei pazienti è infatti risultato positivo al questionario reumatologico e il 23% a quello dermatologico.

Nonostante i molteplici studi a riguardo, ad oggi ancora non ci sono algoritmi specifici che permettono un'adeguata collaborazione interdisciplinare, il rinvio a specialisti, la riduzione dei tempi di attesa e di conseguenza una diagnosi più precoce ed un'adeguata strategia terapeutica.

Lo studio di I. Olivieri et al. che prende in considerazione la gestione dei pazienti affetti da MICI associata alle SpA, afferma, infatti, che attualmente sono disponibili per il trattamento della malattia di Crohn, colite ulcerosa e SpA, sia assiali che periferiche, solo raccomandazioni e linee guida separate. Tuttavia, quando MICI ed SpA coesistono, dovrebbero essere proposte strategie terapeutiche che tengono conto delle diverse manifestazioni delle MICI, per quanto riguarda le caratteristiche intestinali ed extraintestinali e delle manifestazioni cliniche delle SpA, con particolare attenzione alle entesiti periferiche, dattiliti e all'uveite anteriore.<sup>45</sup>

Il nostro progetto è principalmente finalizzato all'individuazione di sintomi di sospetto extraintestinali associati alle MICI.

Lo studio intrapreso ha infatti permesso di distinguere, tramite specifici questionari di screening, i pazienti affetti da MICI che presentano manifestazioni extraintestinali, anche paucisintomatiche, e che quindi possono trarre vantaggio da una visita specialistica.

Il nostro studio si concentra, in particolar modo, sui sintomi reumatologici e dermatologici.

Il rischio principale infatti è che, in tutti quei pazienti i cui i sintomi sono di lieve entità, le manifestazioni extraintestinali possano passare inosservate e di conseguenza, non diagnosticate.

Il riconoscimento delle manifestazioni extraintestinali è fondamentale, in quanto a volte, queste manifestazioni possono anche essere più debilitanti della malattia intestinale stessa.<sup>32</sup>

Come afferma lo studio di Vavrika et al, un accurato screening per le MEI e un'appropriata diagnosi precoce in questi pazienti sono indispensabili per prevenire la morbilità.<sup>32</sup>

Come riportato da I. Olivieri et al, talvolta l'insorgenza delle manifestazioni extraintestinali può precedere, anche di molti anni, la diagnosi di MICI. In questi casi, ed in quelli in cui il quadro intestinale non è molto chiaro, il riconoscimento di una MICI come fattore nascosto responsabile di complicazioni extra-intestinali può essere particolarmente difficile.<sup>45</sup>

E' importante sottolineare anche che tali questionari non sono studiati a scopo diagnostico, ma sono strumenti decisionali all'interno di un processo di screening, utili nel caratterizzare anche sintomi di lieve entità, quindi spesso sottovalutati dai pazienti stessi.

I questionari di screening presentano anzi una scarsa specificità andando invece a massimizzare la sensibilità proprio con la voluta intenzione di non farsi sfuggire pazienti potenzialmente interessati da MEI.

Come nel nostro studio, anche in quello di K. Kamo et al, che prende in esame la prevalenza delle SpA nei pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale, viene messa in pratica l'esecuzione di un questionario contenente domande relative ai sintomi tipici delle SpA; al termine della propria indagine, conclude che la prevalenza dei sintomi delle SpA era più elevata rispetto a quella attesa e sottolinea la necessità di sospettare SpA nel momento in cui i pazienti affetti da MICI presentano artralgia, inviando tali pazienti ad una visita specialistica appropriata.<sup>46</sup>

In letteratura i sintomi articolari risultano le manifestazioni extraintestinali più comuni; Vavricka et al affermano che si verificano nel 20-30% dei pazienti e che l'artrite è più comune nella MC che nella CU.<sup>32</sup>

I. Olivieri et al affermano che molti studi hanno dimostrato che le SpA è la più frequente manifestazione extraintestinale, con una prevalenza tra il 17-39%.

Nel nostro studio si rileva che il 40% dei pazienti che hanno risposto al questionario di screening reumatologico, risulta positivo. Pertanto, la prevalenza dei sintomi reumatologici è stata più elevata che in letteratura.

Di tali pazienti 5 già presentavano diagnosi reumatologiche e 19, ovvero il 31,6%, presentavano sintomi di sospetto. Il questionario ha quindi, tramite semplici domande, portato alla luce sintomi precedentemente passati inosservati, e di conseguenza ha posto il sospetto di manifestazioni extraintestinali di tipo reumatologico.

Dei pazienti che hanno accettato di effettuare la visita specialistica reumatologica, 3(cioè il 23,6%) hanno ricevuto una nuova diagnosi, mentre 8 pazienti sono in corso di follow up. Pertanto su 60 pazienti sottoposti al questionario, ad oggi, il 5% presenta una nuova diagnosi certa reumatologica.

In assenza dell'approccio multidisciplinare, tali malattie non sarebbero state diagnosticate, o lo sarebbero state più tardivamente.

Le manifestazioni reumatologiche sono suddivise in assiali e periferiche e quest'ultime sono divise in tipo 1 e 2.

Brakenhoff et al. affermano che gli studi che utilizzano la suddivisione di tipo 1 e 2 di Orchard et al. mostrano una prevalenza del 4-8% dell'artrite di tipo 1 e dell'1-3% dell'artrite di tipo 2 nei pazienti con MICI.<sup>38</sup>

I. Olivieri et al affermano che le manifestazioni periferiche delle SpA sono comuni sia nella MC che nella CU, e che la loro prevalenza è stata riportata nel 0.4-34,6% dei pazienti con MICI, con una maggior frequenza nei pazienti con MC(20%) che con CU(10%); le SpA coinvolgono più frequentemente le articolazioni degli arti inferiori.<sup>45</sup>

L'artropatia assiale è meno frequente di quella periferica nei pazienti con MICI; si verifica dal 3% al 5% dei pazienti anche se sono state riportate frequenze fino al 25%.<sup>32</sup>

Per quanto riguarda il nostro studio, le tre nuove diagnosi coinvolgono esclusivamente l'artropatia assiale trattandosi di due sacroileiti(SI) e di una spondilite anchilosante(SA), sempre tenendo in considerazione che otto pazienti sono tutt'ora in corso di approfondimenti diagnostici in ambito reumatologico.

Il paziente affetto da spondilite anchilosante è di sesso maschile, mentre i pazienti affetti da sacroileite sono uno di sesso maschile ed uno femminile, con un rapporto totale M:F=2:1; ciò trova corrispondenza con lo studio di Olivieri et al dove si osserva come l'artropatia assiale sia maggiormente associata al sesso maschile, a differenza di quella periferica che coinvolge principalmente quello femminile.<sup>45</sup>

Tutti e tre i pazienti con artropatia assiale sono affetti da malattia di Crohn, totalmente in accordo con quanto affermano Olivieri et al: il coinvolgimento assiale è stato trovato nel 2%-16% dei pazienti con MICI, con una maggior prevalenza nei pazienti con malattia di Crohn(MC) rispetto a quelli con colite ulcerosa(CU).<sup>45</sup>

In tali pazienti la diagnosi di SpA è stata effettuata in media dopo 17 anni dall'iniziale diagnosi di MICI; anche nello studio di K. Kamo et al si nota come l'incidenza delle SpA aumenti dopo anni dalla diagnosi di MICI tanto da considerare una più lunga durata della malattia come un fattore di rischio per l'esordio dei sintomi delle SpA, sebbene si precisi che i propri pazienti sottoposti

a valutazione erano anche affetti da patologie degenerative che possono essere alla base dell'effettiva insorgenza delle caratteristiche delle SpA.<sup>46</sup>

Notiamo infine che due dei tre pazienti con nuova diagnosi reumatologica presentano la malattia di Crohn localizzata a livello colico ed uno complicata da malattia perianale, confermando i dati emersi in letteratura per cui queste due variabili rappresentano fattori di rischio per manifestazioni extraintestinali; Vavricka et al riportano che il morbo di Crohn perianale, il coinvolgimento del colon e il fumo di sigaretta aumentano il rischio di soffrire di MEI.<sup>32</sup>

Il questionario di screening reumatologico presentava, fra le altre, domande relative a dolore a livello lombare, dolore a livello lombare irradiato alla coscia (senza superamento del ginocchio), dolore al calcagno, dolore o tumefazione a carico di un'articolazione in assenza di motivi apparenti.

Vediamo, infatti, che le red flags che i gastroenterologi devono prendere in considerazione per inviare il paziente ad una visita specialistica reumatologica sono: lombalgia (per più di 3 mesi), dolore o gonfiore ad un'articolazione periferica, presenza di segni di entesite (infiammazione ai siti dove i tendini, capsule e ligamenti prendono inserzione all'osso), storia o evidenza di dattilite (dita a 'salsicciotto').<sup>45</sup>

Tenendo in considerazione la percentuale di positività a ciascuna domanda, vediamo come nel nostro studio il sintomo più frequente (18,3%) è il dolore a livello lombare; esattamente lo stesso risultato riportato dallo studio di K. Kamo et al.<sup>46</sup>

Per quanto riguarda le manifestazioni dermatologiche, il nostro studio evidenzia che il 24% dei pazienti sottoposti al questionario risulta positivo. Di tali pazienti, 6 presentavano già una diagnosi dermatologica, in particolare 4 di psoriasi e 2 di un'altra patologia dermatologica; otto (ovvero il 13,3%) presentavano sintomi di sospetto. Dei pazienti che hanno accettato la visita specialistica, un paziente ha ricevuto una nuova diagnosi di psoriasi e 3 sono in corso di approfondimenti diagnostici in ambito dermatologico. Pertanto, ad oggi, dei 60 pazienti sottoposti al questionario, l'11,7% presenta una diagnosi certa di malattia cutanea.

Vavricka et al affermano che le lesioni cutanee associate alle MICI si manifestano nel 15% dei pazienti.<sup>32</sup> Tra le più comuni vi sono l'eritema nodoso, il pyoderma gangrenosum e la psoriasi.

Il nostro studio si è primariamente concentrato sulla psoriasi.

La prevalenza della psoriasi nei pazienti con MICI, riportata in studi epidemiologici, è del 3-11% rispetto all'1-2% della popolazione generale.<sup>34</sup> E' più frequente nei pazienti con MC rispetto a quelli con CU.

Lo studio di Radtke et al afferma come la psoriasi sia essa stessa associata a molteplici comorbidità fra cui le MICI e si pone come obiettivo lo sviluppo interdisciplinare di algoritmi di screening che consentano ai dermatologi il trattamento di pazienti affetti da psoriasi e di facilitare ed ottimizzare la diagnosi precoce di comorbidità.<sup>47</sup>

Considerata l'elevata frequenza del coinvolgimento oculare nei pazienti affetti dalle altre malattie immunomediate, quali ad esempio MICI, psoriasi, artrite, si è fin da subito rivelata fondamentale la partecipazione della figura professionale dell'oculista per cui sono stati inseriti in itinere questionari contenenti domande relative a sintomi oftalmologici.

Vavricka et al rilevano che dal 2% al 5% circa dei pazienti con MICI sviluppano manifestazioni oculari, in particolare associati a concomitanti manifestazioni articolari.<sup>32</sup>

Dei sintomi oftalmologici tuttavia mancano i dati in quanto, al momento dell'analisi, tale clinica non era stata coinvolta fattivamente.

## 2.5 CONCLUSIONI

L'utilizzo dei questionari di screening ha permesso di diagnosticare le manifestazioni extraintestinali ad uno stadio più precoce o con pochi sintomi.

E' di particolare importanza che le manifestazioni paucisintomatiche non rimangano sottodiagnosticate; l'anticipazione della diagnosi è infatti indispensabile per prevenire la morbilità delle manifestazioni e la riduzione della qualità della vita.

Si può dunque concludere che l'approccio multidisciplinare è fondamentale per permettere una riduzione dei tempi di diagnosi, favorendo una precoce valutazione dei disturbi extraintestinali e un adeguato follow-up dei pazienti; rappresenta inoltre un importante momento di valutazione epidemiologica e di interpretazione patogenetica e consente una visione d'insieme del paziente per definire un piano terapeutico completo e personalizzato. In ultima analisi garantisce una migliore gestione clinica del paziente ed una migliore qualità della vita.

### 3. RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare in primis il Professor Santino Marchi, relatore di questa tesi, per la cortesia e la disponibilità dimostratemi e per la contagiosa passione che trasmette durante le sue lezioni.

Ringrazio la mia correlatrice Dott.ssa Linda Ceccarelli per la gentilezza che la contraddistingue, per i preziosi consigli e per tutto l'aiuto che mi ha fornito durante la realizzazione della tesi.

Ringrazio anche il Dr Lorenzo Bertani disponibile a dirimere dubbi nella stesura e per avermi seguito per la parte introduttiva della tesi.

Vorrei esprimere la mia più sentita gratitudine nei confronti della mia Famiglia che ha pazientemente sopportato i miei sbalzi d'umore in vicinanza di ogni esame e che, nonostante le numerose incomprensioni, nel momento del bisogno sa essere presente, per cui so di potervi sempre contare. Ringrazio, in primo luogo, la mia Mamma e il mio Babbo, perché senza di loro non avrei mai raggiunto questo traguardo e per avermi sempre sostenuto anche economicamente in tutti questi anni, spero di rendervi felici in questa giornata. Ringrazio mio fratello Marco a cui voglio bene nonostante tutti i litigi, la mia adorata nonnina Giulietta, mia zia Doriana sempre presente nel momento del bisogno e Lauro, i miei zii Alfredo e Nardina, mia cugina Barbara e mio cugino Stefano che è stato un punto di riferimento per ogni problema tecnico e sempre disponibile.

Un affettuoso pensiero va ai miei nonni, Iliana che non ho avuto la fortuna di conoscere, mio nonno Raffaello che ho conosciuto per pochi anni, ma me lo ricordo e ricordo la sua dolcezza e mio nonno Giuseppe, conosciuto da tutti nel mio paese come il maestro Mariani, maestro anche mio di vita e di studi.

Ci tengo a ringraziare tutti i miei amici che hanno sopportato i fine settimana negati perché: "la settimana prossima ho l'esame". Ringrazio con tanto affetto i miei amici: Giulia, Damiano, Giacomo e Matteo ed in particolare Elisa che mi ha ascoltato mentre le ripetevo farmacologia durante le nostre passeggiate e su cui so

di poter sempre contare ed Eva che mi ha consigliato e sostenuto durante le nostre telefonate, di essermi sempre state vicine in questi lunghi anni.

Grazie mille ai miei amici di Lucca: Nena e Vale, Andrea e Stefano; ho imparato a conoscervi in questi anni e sono grata ad Albe per avermi dato questa possibilità, mi sono sentita accolta da voi fin da subito.

Grazie a tutti quanti voi perché la vostra compagnia e simpatia mi ha accompagnato in questi anni e ha alleggerito giornate pesanti come macigni!

Colgo l'occasione per ringraziare tutte le persone che ho incontrato in questo percorso di studi, tutte le mie amiche di corso che il tempo ha portato ad allontanare, ma di cui conservo un affettuoso ricordo. Ringrazio Paola che nell'ultimo mese mi ha consigliato ed aiutato passo passo! Come non ringraziare Alessio, fonte inesauribile di informazioni, appunti e consigli (come lo chiami, lui c'è); è una delle persone più gentili che abbia conosciuto!

Un ringraziamento speciale va a Deborah, la mia alleata di questi ultimi anni di "studio matto e disperatissimo", con cui ho condiviso gioie e dolori..ma quante volte abbiamo detto: "perché non abbiamo iniziato prima a studiare insieme?!" Ti ringrazio perché hai reso questi due anni piacevoli..sembrerà strano, ma è possibile divertirsi studiando, mi sei stata accanto anche quando andava tutto male e hai saputo gioire per i risultati raggiunti..a suon di sushi ovviamente! che dire, grazie!!

Dulcis in fundo, il mio grazie va a te, Alberto. In realtà non ci sono parole che possano davvero esprimere quello che ho da dirti, perché non sarebbero comunque sufficienti. Tu, più di ogni altro, hai sopportato le mie ansie, i miei scoppi di rabbia, le mie indecisioni, i miei pianti; tu, per primo mi hai tranquillizzato, consolato e spronato ad andare avanti, ad avere fiducia in me stessa, ad essere indipendente; tu, più di ogni altro hai condiviso i momenti felici e quelli tristi. Non so se riuscirò mai a ricambiare quello che hai fatto per me, che fai ogni giorno da quando siamo insieme con estrema delicatezza, in punta di piedi, come solo tu sai fare. Questa è anche la tua festa perché oggi si realizza una tappa importante per i nostri progetti futuri insieme.

#### 4. BIBLIOGRAFIA

1. Despott EJ, Fraser C. Inflammatory Bowel Disease. In: Kozarek R, Leighton AJ, eds. *Endoscopy in Small Bowel Disorders*. Cham: Springer International Publishing; 2015: 141-52.
2. Biancone L, Pallone F. Le malattie infiammatorie croniche intestinali. In: Unigastro, ed. *Manuale di gastroenterologia*. Roma: Editrice Gastroenterologica Italiana; 2010: 419-42.
3. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; **126**(6): 1504-17.
4. Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *International journal of clinical and experimental medicine* 2015; **8**(12): 22529-42.
5. Ng WK, Wong SH, Ng SC. Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia. *Intestinal research* 2016; **14**(2): 111-9.
6. Friedman S, Blumberg RS. Malattie infiammatorie intestinali. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17.th ed. Milano: McGraw-Hill; 2009: 1829-42.
7. Leso V, Ricciardi W, Iavicoli I. Occupational risk factors in inflammatory bowel disease. *European review for medical and pharmacological sciences* 2015; **19**(15): 2838-51.
8. Basso D, Zambon CF, Plebani M. Inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to laboratory testing. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2014; **52**(4): 471-81.
9. Ott C, Taksas A, Obermeier F, Schnoy E, Muller M. Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn's disease. *World journal of gastroenterology* 2014; **20**(34): 12269-76.
10. Watson AJM, Hart AR. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease: Microbes, Diet, and the Appendix. *Gastroenterology*; **141**(2): 768-70.
11. Martin TD, Chan SSM, Hart AR. Environmental Factors in the Relapse and Recurrence of Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. *Digestive diseases and sciences* 2015; **60**(5): 1396-405.
12. Liu CJ, Crawford JM. Tratto gastrointestinale. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. *Robbins e Cotran - Le basi patologiche delle malattie: Patologia generale*. 7.a ed. Milano: Elsevier Health Sciences Italy; 2006: 797-875.
13. Connelly TM, Koltun WA. Molecular and Genetic Factors in Crohn's Disease. In: Fichera A, Krane KM, eds. *Crohn's Disease: Basic Principles*. Cham: Springer International Publishing; 2015: 15-33.
14. Chan SSM, Hart AR. Aetiology and Clinical Features of Crohn's Disease. In: Rajesh A, Sinha R, eds. *Crohn's Disease: Current Concepts*. Cham: Springer International Publishing; 2015: 1-9.
15. Richards CJ. Pathological Considerations in Crohn's Disease. In: Rajesh A, Sinha R, eds. *Crohn's Disease: Current Concepts*. Cham: Springer International Publishing; 2015: 11-21.
16. Kalla R, Ventham NT, Satsangi J, Arnott ID. Crohn's disease. *BMJ (Clinical research ed)* 2014; **349**: g6670.
17. Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmunity reviews* 2014; **13**(4-5): 467-71.

18. Bennike T, Birkelund S, Stensballe A, Andersen V. Biomarkers in inflammatory bowel diseases: current status and proteomics identification strategies. *World journal of gastroenterology* 2014; **20**(12): 3231-44.
19. Robinson RJ, Krishnamoorthy R. The Role of Endoscopy in the Diagnosis and Management of Crohn's Disease. In: Rajesh A, Sinha R, eds. *Crohn's Disease: Current Concepts*. Cham: Springer International Publishing; 2015: 23-32.
20. Kim DH, Chan HC-h, Lung PFC, Ng SC, Cheon JH. Ileocolonoscopy in Crohn's Disease. In: Kim HW, Cheon HJ, eds. *Atlas of Inflammatory Bowel Diseases*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015: 31-51.
21. Rodgers P, Verma R. Ultrasonography in Crohn's Disease. In: Rajesh A, Sinha R, eds. *Crohn's Disease: Current Concepts*. Cham: Springer International Publishing; 2015: 65-74.
22. Lim JS. Radiology. In: Kim HW, Cheon HJ, eds. *Atlas of Inflammatory Bowel Diseases*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015: 127-38.
23. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *The Lancet*; **380**(9853): 1606-19.
24. Langner C, Magro F, Driessen A, et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 2014; **464**(5): 511-27.
25. Cheon JH, Kim WH. Ileocolonoscopy in Inflammatory Bowel Diseases. In: Kim HW, Cheon HJ, eds. *Atlas of Inflammatory Bowel Diseases*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015: 1-29.
26. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis* 2012; **6**(10): 965-90.
27. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmunity reviews* 2014; **13**(4-5): 463-6.
28. Sales-Campos H, Basso PJ, Alves VB, et al. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]* 2015; **48**(2): 96-107.
29. Fausel RA, Zisman TL. Medical Therapy for Crohn's Disease: The Present. In: Fichera A, Krane KM, eds. *Crohn's Disease: Basic Principles*. Cham: Springer International Publishing; 2015: 35-48.
30. Furfaro F, Bezzio C, Ardizzone S, Massari A, de Franchis R, Maconi G. Overview of biological therapy in ulcerative colitis: current and future directions. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD* 2015; **24**(2): 203-13.
31. Hawker P, Sinha R. Overview of Medical Management of Crohn's Disease. In: Rajesh A, Sinha R, eds. *Crohn's Disease: Current Concepts*. Cham: Springer International Publishing; 2015: 163-71.
32. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases* 2015; **21**(8): 1982-92.
33. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *Journal of Crohn's & colitis* 2013; **7**(1): 1-33.
34. Bang D, Kim DY, Cho S, Choi MJ. Extraintestinal Manifestations. In: Kim HW, Cheon HJ, eds. *Atlas of Inflammatory Bowel Diseases*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015: 159-73.

35. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World journal of gastroenterology* 2011; **17**(22): 2702-7.
36. Jose FA, Heyman MB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2008; **46**(2): 124-33.
37. Peluso R, Di Minno MN, Iervolino S, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clinical & developmental immunology* 2013; **2013**: 631408.
38. Brakenhoff LK, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TW, Fidder HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's & colitis* 2010; **4**(3): 257-68.
39. De Felice K, Raffals LE. Extraintestinal Manifestations of Crohn's Disease. In: Fichera A, Krane KM, eds. *Crohn's Disease: Basic Principles*. Cham: Springer International Publishing; 2015: 245-53.
40. Gisondi P, Del Giglio M, Cozzi A, Girolomoni G. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract. *Dermatologic therapy* 2010; **23**(2): 155-9.
41. Saraceno R, Chiricozzi A, Chimenti S. Psoriasis. In: Katsambas DA, Lotti MT, Dessinioti C, D'Erme MA, eds. *European Handbook of Dermatological Treatments*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015: 797-816.
42. Rojas-Feria M, Castro M, Suarez E, Ampuero J, Romero-Gomez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World journal of gastroenterology* 2013; **19**(42): 7327-40.
43. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2014; **40**(1): 3-15.
44. Casella G, Tontini GE, Bassotti G, et al. Neurological disorders and inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology* 2014; **20**(27): 8764-82.
45. Olivieri I, Cantini F, Castiglione F, et al. Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmunity reviews* 2014; **13**(8): 822-30.
46. Kamo K, Shuto T, Haraguchi A. Prevalence of spondyloarthritis symptom in inflammatory bowel disease patients: A questionnaire survey. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2015; **25**(3): 435-7.
47. Radtke MA, Mrowietz U, Feuerhahn J, et al. Early detection of comorbidity in psoriasis: recommendations of the National Conference on Healthcare in Psoriasis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 2015; **13**(7): 674-90.