

LA COLITE ULCEROSA

Le **malattie infiammatorie croniche intestinali** (MICI) comprendono due patologie idiopatiche remittenti e recidivanti del tratto gastroenterico: la **colite ulcerosa** (CU) ed il morbo di Crohn. La colite ulcerosa interessa solo il retto ed il colon; il morbo di Crohn coinvolge qualsiasi segmento del tratto gastroenterico (dalla bocca all'ano).

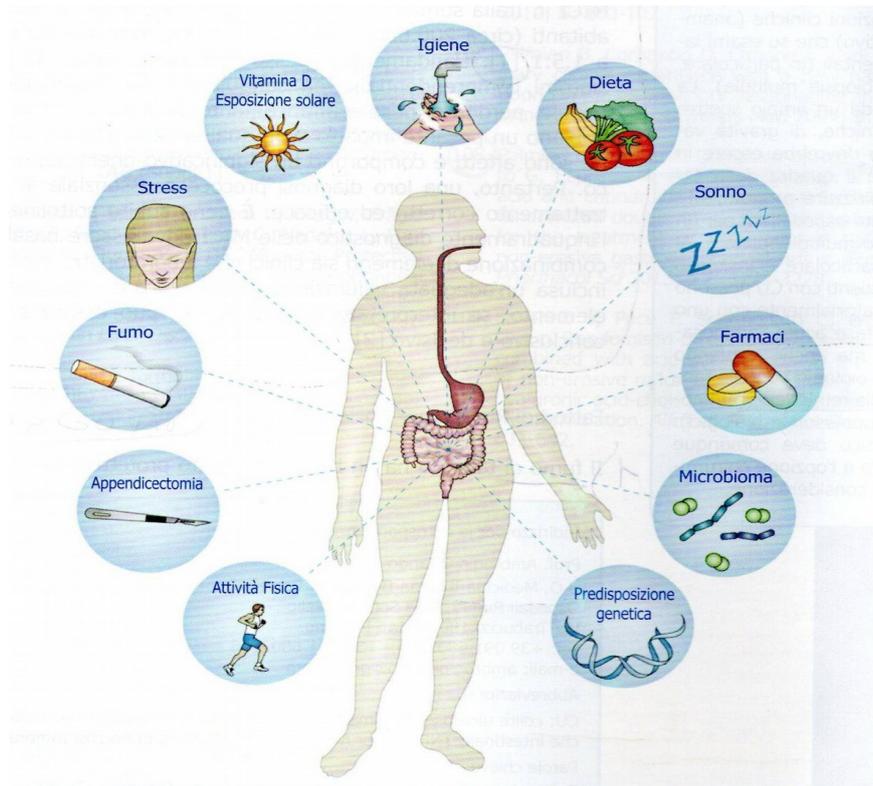
Le MICI coinvolgono circa 200.000 persone in Italia (incidenza stimata di 10-15 nuovi casi su 100 mila abitanti) (1); insorgono più spesso in età giovanile e si protraggono per tutta la vita; l'andamento, spesso debilitante, ed i loro sintomi (diarrea, sanguinamento rettale, dolore addominale, perdita di peso, affaticamento) comportano un pesante impatto sulla qualità di vita. di relazione che lavorativa dei soggetti coinvolti.

Pertanto, una diagnosi precoce è essenziale al fine di un trattamento corretto ed efficace. La definizione diagnostica si basa su un complesso di elementi clinici, laboratoristici e strumentali (endoscopici ed istologici); nessun elemento, preso singolarmente, può essere considerato determinante e decisivo ai fini diagnostici. (2)

Fattori di rischio

La familiarità per malattie infiammatorie intestinali comporta un rischio di sviluppare malattia di 10-15 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (3).

E' noto l'effetto protettivo del fumo di tabacco sulla genesi ed il decorso della CU (4). Per gli ex fumatori il rischio di sviluppare malattia è maggiore (5); un beneficio clinico è documentato per gli ex fumatori che riprendono il fumo (6). Nella figura sono rappresentate le interazioni tra i fattori genetici, immunologici, ambientali e la flora batterica intestinale nella patogenesi delle MICI; nessun fattore di rischio da solo è sufficiente per lo sviluppo della malattia, ma deve intervenire una loro complessa interazione.



Tra i farmaci di comune uso e spesso di automedicazione sono da citare gli anti-infiammatori non steroidei (FANS come il diclofenac o la nimesulide): il loro uso è associato ad un aumento del rischio di recidiva della CU; al contrario i COX-2 (inibitori della ciclo ossigenasi 2 come eterocoxib) sembrerebbero sicuri (7).

Effetto protettivo sembra avere la contrazione di appendicite o linfoangite mesenterica durante l'infanzia o la adolescenza (8).

Manifestazioni cliniche intestinali ed extraintestinali

La malattia generalmente ha un esordio lento e graduale; la sua storia naturale è caratterizzata da recidive e remissioni; le manifestazioni cliniche dipendono dalla estensione della mucosa colica coinvolta (proctite colite del retto, colite del colon sinistro e pancolite o colite dell'intero colon) e dal grado di attività della forma (lieve, moderata e grave):

1. la lieve proctite attiva è causa di mucorrea ematica (catarro rettale con striature di sangue) oppure franco sanguinamento, spesso associata a tenesmo, urgenza evacuativa e prurito anale.
2. la colite moderata si manifesta con sanguinamento rettale, mucorrea, diarrea, urgenza evacuativa e dolore addominale.
3. la CU severa o grave comporta diarrea profusa (sei o più evacuazioni die) con sangue e muco, tenesmo, urgenza evacuativa, dolore addominale, febbre, malessere generale e perdita di peso. In casi estremi si può sviluppare un abnorme ed acuta dilatazione del colon (megacolon) e/o perforazione del colon con peritonite; queste condizioni necessitano trattamento ospedaliero urgente

Nel 15-30% dei pazienti possono presentarsi i seguenti quadri clinici extraintestinali:

- la artropatia si manifesta nel 15% circa dei pazienti (dolore notturno, violento al risveglio); interessa sia le grandi che le piccole articolazioni, è poco sintomatica e clinicamente si manifesta con le recidive della malattia. Nel 5% dei pazienti si sviluppa la spondilite anchilosante della colonna la cui evoluzione è indipendente dalla malattia. La sacro ileite può essere un sintomo precoce di spondilite anchilosante o può manifestarsi come reperto occasionale anche in assenza di CU. In altri casi sono presenti dolori toracici od articolari periferici; talvolta compaiono tenosinoviti e dattiliti (gonfiore ad un solo dito).
- la colangite sclerosante si manifesta nel 5% dei pazienti; è caratterizzata da una graduale progressiva stenosi delle vie biliari; predispone al colangiocarcinoma, per fortuna raro. Dal punto di vista biochimico, la artropatia si associa alla presenza di anticorpi citoplasmatici perinucleari antineutrofili (pANCA); altra rara manifestazione autoimmunitaria è la pancreatite secondaria alla CU.
- nell'8% dei pazienti è coinvolta la cute con eritema nodoso, in genere concomitante alla CU. Si presenta come noduli dolenti, caldi, arrossati più frequentemente presenti agli estremi inferiori degli arti superiori ed inferiori. Il pioderma gangrenoso è meno frequente (2% dei pazienti) ed è indipendente dalla attività di malattia; si presenta come pustola con eritema circostante che evolve in ulcera anche profonda che spesso esita in cicatrice; generalmente interessa le gambe.
- nel 5% dei pazienti con malattia attiva possono comparire manifestazioni intraoculari (uveite) ed extraoculari (sclerite, episclerite, cheratite). La loro comparsa necessita immediato intervento specialistico per le possibili complicanze severe e permanenti sulle capacità visive.
- da ricordare anche le seguenti possibili associazioni con osteoporosi secondaria sia alla malattia che al trattamento cortisonico; anemia da perdite ematiche con le feci. Durante la fase attiva di malattia aumenta il rischio di trombosi; in casi di allettamento in pazienti fragili od in pazienti dopo evento traumatico, è necessaria la profilassi antitrombotica.

Indagini diagnostiche

Consigliate sono:

- esame delle feci parassitologico, colturale e dosaggio della calprotectina; esame bioumorale su sangue periferico
- ecotomografia addominale: riveste un ruolo chiave nella diagnosi che nel monitoraggio della CU; devono essere ricercati i segni tipici di malattia come gli ispessimenti della parete del colon o la eventuale perdita della stratificazione della mucosa.
- colonscopia con istologia: è l'esame più importante per la diagnosi ed il monitoraggio della CU; permette di valutare l'estensione ed il grado di attività, così come è in grado di fare prevenzione del cancro del colon e di impostare la sorveglianza endoscopica in caso di lesioni precancerose e cancerose.
- radiologia: nelle fasi iniziali valuta a volte con difficoltà l'estensione della malattia; in quelle più avanzate ha un ruolo fondamentale nell'escludere la presenza del megacolon o di perforazione intestinale in atto, condizioni di urgenza ospedaliera.

La displasia ed il cancro nella colite ulcerosa

La CU comporta aumentato rischio di cancro del colon-retto rispetto alla popolazione generale (2). E' dipendente dalla estensione e dalla durata della malattia: circa del 2% a 10 anni, 8% a 20 anni e 18% a 30 anni dalla diagnosi. La sola proctite (malattia limitata al retto) non sembra avere rischio neoplastico aumentato (9).

Alla luce di quanto sopra una colonscopia di screening a 5-8 anni dall'inizio della malattia è raccomandata; la stessa indagine di sorveglianza è indicata ad intervalli definibili in base al profilo di rischio del singolo paziente. A seconda delle diverse Linee Guida, nei pazienti a basso rischio la colonscopia è da ripetere a 5 anni, in quelli ad alto rischio ogni anno (10,11).

Trattamento

Il trattamento dipende da tre elementi fondamentali: estensione della malattia, gravità dell'attacco acuto e storia farmacologica del paziente (12).

1. *CU lieve o lieve-moderata*: le malattie estese al solo retto beneficiano della sola terapia topica (supposte di mesalazina e/o steroidi in formulazioni schiuma); la mesalazina topica e/o orale è efficace nel mantenimento della remissione. Nelle rare forme refrattarie l'uso di steroidi con immunosoppressori ed eventualmente biologici possono essere associati alla mesalazina. Nelle coliti sinistre od estese più lievi è necessario associare alla mesalazina topica quella orale alla dose 2,4-4 g/die; in quelle moderate si può ricorrere al cortisone (prednisone 0,8-1 mg/kg/die o beclometasone 5-10 mg/die o budesonide MMX 9 mg/die); nella maggior parte dei casi la remissione prolungata si ottiene con la sola mesalazina alla dose non inferiore di 2,4 g/die.
2. *CU moderata o moderata-grave*: oltre ai corticosteroidi sono utili immunosoppressori e farmaci biologici (13). Tra gli immunosoppressori i più usati sono la azatioprina (2-3 mg/kg/die) e la 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/die); in Italia la prima è la più usata. Nel 20-30% è presente intolleranza, ed in un ulteriore 30-40% si sviluppa refrattarietà alla azatioprina (14). In tali casi particolari si ricorre ad altri preparati (in uso solo in centri gastroenterologici ospedalieri): ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetile (15,16).

La terapia biologica agisce attraverso il blocco del fattore di necrosi tumorale (TNF), uno dei meccanismi che riguardano i fenomeni immunitari alla base della malattia. E' indicata in casi di steroide-dipendenza e/o refrattarietà, oppure in casi di refrattarietà agli immunosoppressori (17,18). Si è dimostrata efficace nell'indurre e mantenere la remissione della CU, come pure nel ridurre il ricorso alla chirurgia nei casi di intolleranza o refrattarietà alle terapie tradizionali.

In Italia sono disponibili vari preparati: infliximab (somministrazione endovenosa: 5mg/kg al tempo 0, dopo 2 e 6 settimane e successivamente ogni 8 settimane); adalimumab (somministrazione sottocutanea: 160mg al tempo 0, 80 mg a 2 settimane e 40 mg ogni 2 settimane); golimumab (somministrazione sottocutanea: 200 mg al tempo 0, 100 mg a 2 settimane e 50 o 100 mg ogni 4 settimane in base al peso corporeo). Il 20-40% dei pazienti trattati non rispondono alla terapia (non risposta primaria); tra quelli che inizialmente rispondono, lo sviluppo di anticorpi contro la terapia comportano una neutralizzazione della attività biologica del preparato (non risposta secondaria) (19,20). In tali casi è indicata la ottimizzazione della terapia in atto con eventuale anche associazione ad immunosoppressore oppure il passaggio ad altro inibitore; i benefici clinici possono raggiungere il 50% (21,22). Di recente è stato messo a disposizione il vedolizumab il cui meccanismo d'azione differente (terapia anti-adesione o anti-integrine) permette di ottenere risposte positive nei casi di non risposta o controindicazioni alla terapia convenzionale con altri TNF

(somministrazione endovenosa: 300 mg al tempo 0, 2 e 6 settimane e poi ogni 4/8 settimane) (23). In questo gruppo di nuovi agenti in fase di studio, rientra anche etrolizumab, ustekimumab e tofacinib che presentano risultati promettenti. (24,25)

3. *Colite grave*: questi pazienti (definibili in base agli score in uso) necessitano di essere seguiti in centri di riferimento ad alta specializzazione. La ospedalizzazione è spesso richiesta con un intervento multidisciplinare medico, chirurgico ed infermieristico (2). La mortalità oggi, in questi centri di riferimento, è inferiore al 1%. In circa 80% dei pazienti l'uso di terapie multiple endovena (cortisone, ciclosporina, infliximab) evita il ricorso alla chirurgia; purtroppo, oltre il 50% di questi avrà recidiva entro i 5 anni successivi e dovrà essere avviato a chirurgia (colectomia) (26).
4. *Terapia chirurgica*: il ricorso alla chirurgia è diminuito nel tempo, grazie ai progressi farmacologici degli ultimi anni (27,28). Le opzioni chirurgiche sono: proctocolectomia con ileostomia permanente (la più semplice); colectomia con anastomosi ileo-rettale (solo per pazienti anziani in condizioni di fragilità); proctocolectomia con anastomosi ileo-anale (oggi la opzione preferita in soggetti giovani; tecnicamente difficile in quanto necessita la creazione di un neo retto o pouch). Le complicanze correlate sono la diarrea, l'urgenza evacuativa e l'incontinenza notturna; la infiammazione della pouch (pouchite) beneficia di terapia antibiotica associata a nutraceutici (29).

Bibliografia¹

1. Di Domenicantonio R. et al. Occurrence of inflammatory bowel disease in central Italy: a study based on health information system. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 777
2. Dignass A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohn colitis* 2012; 6: 965
3. Vermiere S. et al. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (Suppl 3): 2
4. Mahid SS. Et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1461
5. Beaugerie L. et al. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2133
6. Cottone M. et al. Smoking therapy may be an extreme cure in exsmokers with steroid-dependent and resistant ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2213
7. Olivieri I. et al. Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 822
8. Frisch M. et al. Appendectomy in adulthood and the risk of inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1175
9. Eaden JA. et al. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526
10. Annese V. et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7:982

¹ Dott. Mauro Basilico Via Val Maira 14 Milano

11. Laine L. et al. Scenic International Consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal Endosc* 2015;81(3):489
12. Dignass A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2:current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991
13. Gionchetti P. et al. Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of Italian Group for the study of Inflammatory Bowel disease. *Dig Liver Dis*2017; 49: 604
14. Di Salvo A. et al. Frequency of thiopurine methyltransferase mutation in patients of Mediterranean area with inflammatory bowel disease and autoimmune disorders. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 1506
15. Carbonnel F. et al. European Crohn's and Colitis Organisation; Groupe d'Etude Therapeutique des Affection Inflammatoires Digestives. Methotrexate is not superior to placebo for inducing steroid-free remission, but induces steroid-free clinical remission in a larger proportion of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2016; 150: 380
16. Macaluso FS. Et al. Mycophenolate mofetil is a valid option in patients with inflammatory bowel disease resistant to TNF inhibitors and conventional immunosuppressant. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 157
17. Macaluso FS. Et al. The biologics of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17: 175
18. Orlando A. et al. Italian Society of Gastroenterology; Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease; The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). Clinical Practice Giudeliness: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 1
19. Ford AC. et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease. Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644
20. Ben-Horin S. et al. Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:987
21. Biancone L. et al. Safety of treatments for inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *Dig Liver Dis* 2017; 19: 338
22. Macaluso FS. et al. The selective use of combination therapy in patients with inflammatory bowel disease resistant to anti-TNF: to whom, how long? *J Crohns Colitis* 2016; 10:1451
23. Armuzzi A. et al. GIVI (Gruppo Italiano su vedolizumab nelle IBD) Group. Expert consensus paper on the use of vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2016: 48:360
24. Danese S, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:704
25. Lobaton T et al. Review article: anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:579

26. Roberts SE. et al. Mortality in patients with or without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn disease: record linkage studies. *BMJ* 2007; 335: 1033
27. Annese V. et al. Impact of the new treatments on hospitalization, surgery, infection and mortality in IBD: a focus paper by the epidemiology committee of ECCO. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 216
28. Danese S. Et al. ECCO position paper statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2013;7:586
29. Segal JP. et al. Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. *Alim Pharmacol Ther* 2017; 45:581²