



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI BRESCIA

Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali  
Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico  
in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**RIELABORAZIONE E VALIDAZIONE DI UN  
QUESTIONARIO DI SCREENING PER  
COINVOLGIMENTO ARTICOLARE IN PAZIENTI  
AFFETTI DA MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA  
INTESTINALE: STUDIO PILOTA**

**Relatore:**

Chiar.ma Prof.ssa Chiara Ricci

**Correlatore:**

Chiar.mo Prof. Franco Franceschini

**Laureanda:**

Lucia Cassani  
Matricola 710153

---

Anno Accademico 2019/2020

*“La vera Medicina...è una pratica scientifica che si orienta in un mondo di valori, è la conoscenza di come va il mondo, di come sono fatte le persone, dei meccanismi sociali nelle quali sono inserite, della loro condizione umana particolare. È inoltre una disposizione d’animo in difesa di una categoria sociale quasi inesistente, trasparente e fugace: i pazienti.”*

*Un amico*



## **Indice**

<b>1. Introduzione.....</b>	<b>1</b>
1.1 <u>Le malattie infiammatorie croniche intestinali</u>	
1.1.1 Epidemiologia	
1.1.2 Eziopatogenesi e fattori di rischio	
<b>2. Malattia di Crohn.....</b>	<b>8</b>
2.1 <u>Anatomia patologica</u>	
2.2 <u>Caratteristiche cliniche</u>	
2.3 <u>Diagnosi</u>	
2.4 <u>Classificazione</u>	
2.5 <u>Valutazione dell'attività di malattia</u>	
<b>3. Colite ulcerosa.....</b>	<b>24</b>
3.1 <u>Anatomia patologica</u>	
3.2 <u>Caratteristiche cliniche</u>	
3.3 <u>Diagnosi</u>	
3.4 <u>Classificazioni</u>	
3.4.1 Classificazione di Montreal	
3.4.2 Score endoscopici	
3.4.3 Score clinici	
<b>4. Trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali.....</b>	<b>37</b>
4.1 <u>Trattamento farmacologico</u>	
4.1.1 Farmaci	
4.1.2 Terapia farmacologica malattia di Crohn	
4.1.3 Terapia farmacologica colite ulcerosa	

- 4.2 Terapia nutrizionale
- 4.3 Trattamento chirurgico
  - 4.3.1 Malattia di Crohn
  - 4.3.2 Colite ulcerosa

**5. Manifestazioni extraintestinali nelle malattie infiammatorie croniche  
intestinali.....52**

- 5.1 Patogenesi
- 5.2 Manifestazioni extraintestinali articolari
  - 5.2.1 Classificazione
  - 5.2.2 Spondiloartriti e malattie infiammatorie croniche intestinali
  - 5.2.3 Diagnosi
  - 5.2.4 Trattamento
- 5.3 Manifestazioni extraintestinali oculari
  - 5.3.1 Uveite
  - 5.3.2 Episclerite
- 5.4 Manifestazioni extraintestinali mucocutanee
  - 5.4.1 Eritema nodoso
  - 5.4.2 Pioderma gangrenoso
  - 5.4.3 Sindrome di Sweet
  - 5.4.4 Poliarterite nodosa cutanea
  - 5.4.5 Crohn metastatico
  - 5.4.6 Lesioni orogenitali
- 5.5 Manifestazioni extraintestinali epatobiliari
  - 5.5.1 Colangite sclerosante primitiva
  - 5.5.2 Pancreatite
- 5.6 Manifestazioni extraintestinali polmonari
- 5.7 Manifestazioni extraintestinali renali
- 5.8 Manifestazioni extraintestinali cardiovascolari

<b>6. Multidisciplinarietà nelle malattie infiammatorie croniche intestinali....</b>	<b>68</b>
<b>7. Disegno dello studio.....</b>	<b>75</b>
7.1 <u>Razionale dello studio</u>	
7.2 <u>Obiettivi dello studio</u>	
7.3 <u>Questionario</u>	
7.4 <u>Pazienti</u>	
7.4.1 Criteri di inclusione	
7.4.2 Criteri di esclusione	
7.4.3 Creazione del campione	
7.4.4 Dati raccolti	
7.4.5 Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti	
<b>8. Discussione.....</b>	<b>83</b>
<b>9. Conclusioni e prospettive future.....</b>	<b>88</b>
<b>Bibliografia e sitografia.....</b>	<b>90</b>
<b>Ringraziamenti.....</b>	<b>104</b>



## **1. Introduzione**

### **1.1 Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali**

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI o IBD, Inflammatory Bowel Disease) rappresentano un complesso di patologie caratterizzate da un decorso cronico altalenante, in cui fasi di quiescenza di variabile durata sono interrotte da episodi di riacutizzazione. Sebbene la differente distribuzione delle lesioni e le specifiche caratteristiche clinico-patologiche consentano di differenziare la malattia di Crohn dalla colite ulcerosa, nel 10-15% dei casi non è possibile operare una netta distinzione tra le due condizioni. A tali casi viene applicato il termine di colite indeterminata.<sup>1</sup>

Il carico di malattia ad esse associato rappresenta una problematica a lungo termine che si riflette direttamente sui costi dei trattamenti medico-chirurgici, sulle ospedalizzazioni ed indirettamente sui costi sociali, in termini di ridotta produttività, pensionamento anticipato o morte prematura. Più dell'impatto in termini economici sono degni di nota i risvolti intangibili sui pazienti. Le malattie infiammatorie croniche intestinali sono tipicamente diagnosticate tra i 18 e i 35 anni (sebbene negli ultimi anni vi sia stato un incremento di diagnosi in età pediatrica) ed hanno un impatto negativo sullo stato di salute generale, sulla salute mentale e sul funzionamento sociale di individui che si trovano nel pieno del loro sviluppo professionale e relazionale.<sup>2</sup>

### **1.2 Epidemiologia**

Negli ultimi decenni le malattie infiammatorie croniche intestinali sono emerse come una sfida di salute pubblica globale. Nel Nord America e in Europa il tasso di incidenza annuo per la malattia di Crohn è 5-6 casi su 100.000 persone, per la colite ulcerosa 6-15 casi su 100.000 persone; la prevalenza è 27-106 casi su 100.000 per il morbo di Crohn, 80-105 su 100.000 per la colite ulcerosa.<sup>1</sup> Tradizionalmente riconosciute come patologie del mondo occidentale, l'epidemiologia delle malattie infiammatorie croniche intestinali sta subendo un profondo cambiamento: si è riscontrato un significativo

incremento di incidenza in etnie e nazioni dove tali entità patologiche erano notoriamente poco comuni (Sud America, Europa dell'est, Asia, Africa), a fronte di una stabilizzazione o perfino un decremento in Nord America ed Europa; nonostante tale riduzione in alcune aree, gli studi di prevalenza mostrano un incremento globale.

Questi cambiamenti epidemiologici hanno potenziali risvolti su una maggiore definizione della patogenesi di queste patologie e su quelli che sono i fattori ambientali che nelle diverse popolazioni possono agire da triggers per la loro comparsa.

Fattori etnici e razziali condizionano il rischio di sviluppare una malattia, ma significativo è anche l'impatto dell'occidentalizzazione delle abitudini e degli stili di vita.<sup>2,3</sup>

### **1.3 Eziopatogenesi e fattori di rischio**

Sebbene l'eziologia delle malattie infiammatorie croniche intestinali rimanga in gran parte sconosciuta, è noto che essa derivi da un'interazione complessa che coinvolge fattori genetici e ambientali, il microbiota e la risposta immunitaria.

#### **1.3.1 Fattori genetici**

Gli studi condotti su coppie di gemelli dimostrano una concordanza del 37% nella malattia di Crohn e del 10% nella colite ulcerosa, aspetto che suggerisce un minore peso della componente genetica in questa condizione. La familiarità rappresenta un fattore di rischio cruciale: a dimostrazione di ciò il fatto che pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa hanno un parente di primo grado affetto da malattia infiammatoria cronica intestinale rispettivamente nel 5,2-22,5% e nel 6,6-15,8% dei casi.<sup>1</sup>

Tra i geni le cui mutazioni conferiscono suscettibilità alle malattie infiammatorie croniche intestinali vi è CARD15, localizzato a livello del cromosoma 16 nel locus IBD1, che si associa alla malattia di Crohn e codifica per la proteina NOD2, coinvolta nella modulazione dell'immunità intestinale. Espressa nella lamina propria da macrofagi, granulociti neutrofili e cellule dendritiche, e nelle cripte ileali dalle cellule di

Paneth, NOD2 induce la trascrizione di citochine proinfiammatorie che scatenano la flogosi intestinale. <sup>4</sup>

Gli studi di genetica hanno dimostrato un ruolo da parte di geni coinvolti nell'autofagia: si tratta di un processo funzionale all'omeostasi intracellulare che contribuisce alla demolizione e al riciclo delle strutture citosoliche, oltre che a conferire resistenza nei confronti delle infezioni e ad eliminare i patogeni intracellulari. Fra i geni di rilievo si ricordano i geni ATG16L1 e IRGM. Il primo riveste un ruolo essenziale nei processi di autofagia e la mutazione T300A è stata associata ad un aumentato rischio di sviluppare la malattia di Crohn; <sup>5</sup> il secondo codifica per una proteina appartenente alla famiglia delle GTPasi, coinvolta nei processi immunitari: polimorfismi associati alla malattia di Crohn sono stati correlati ad una ridotta espressione della proteina. <sup>6</sup>

Associati sia alla malattia di Crohn sia alla colite ulcerosa il locus IBD5, sede di geni codificanti per una famiglia di trasportatori di cationi organici (OCTN1, OCTN2), e il locus IBD3, che ospita geni codificanti per il complesso maggiore di istocompatibilità. A tale proposito, sono stati individuati degli aplotipi che sembrano definire una malattia dal decorso più aggressivo (HLA-DRB0103) piuttosto che associarsi a delle manifestazioni extraintestinali (HLA-B27, HLA-B35, HLA-B44, HLA-DRB0103).

### **1.3.2 Fattori ambientali**

Non vi sono dubbi che i fattori ambientali rivestano un ruolo importante nella patogenesi delle IBD. I fattori considerati sono molteplici, fra questi il fumo, la dieta, i farmaci, lo stress.

L'alimentazione può influenzare l'infiammazione a livello dell'intestino modificando la composizione del microbiota, alterando la permeabilità gastrointestinale e promuovendo l'esposizione di antigeni alimentari. Non ci sono prove certe a favore di un ruolo dei fattori dietetici, sebbene sia stato ipotizzato che un eccessivo consumo di zuccheri raffinati o di grassi polinsaturi possa incrementare il rischio di sviluppare una malattia infiammatoria cronica intestinale; viceversa, pare che un aumentato apporto di fibre riduca il rischio relativo per la malattia di Crohn. Gli Omega-3 sono in grado di modulare la risposta infiammatoria contrastando la produzione di mediatori dell'acido

arachidonico, riducendo l'espressione di citochine infiammatorie e regolando l'espressione di geni coinvolti nell'infiammazione.<sup>7</sup>

Come accennato nella trattazione epidemiologica delle IBD, queste patologie tendono a essere più comuni nei centri urbani. Questo ha promosso ipotesi a favore di un possibile ruolo patogenetico degli elementi caratterizzanti l'urbanizzazione, come l'esposizione agli inquinanti ambientali, l'alimentazione e i comportamenti propugnati dallo stile di vita occidentale.<sup>8</sup>

Il fumo di sigaretta è uno dei più precoci fattori di rischio associati alle malattie infiammatorie croniche intestinali, sebbene i meccanismi siano poco noti: si ipotizza sia in grado di modulare l'attività del sistema immunitario mediante la riduzione del TNF- $\alpha$ , l'incremento di IL-10 in risposta al monossido di carbonio, l'aumentata produzione di mucina, la ridotta espressione di IL-8, l'ipoperfusione del retto e il danno tissutale a livello del colon. Nella malattia di Crohn gli aumentati livelli di monossido di carbonio prodotti dal fumo di sigaretta possono compromettere la capacità di vasodilatazione nel tessuto cronicamente infiammato, esitando in ischemia, ulcerazioni e fibrosi tissutale.

<sup>9</sup> Altri fattori coinvolti sembrano essere il ridotto potere antiossidante, le anomalie del microcircolo, un'alterata eliminazione dei batteri o un deficit macrofagico. Il fumo è un'aggravante della malattia di Crohn, in quanto sembra favorire gli eventi stenotici e fistolizzanti, le riacutizzazioni e le recidive postchirurgiche.<sup>10 11 12</sup> Viceversa, sembra svolgere un'azione protettiva nella colite ulcerosa, dove un'interruzione ne incrementa il rischio.<sup>13</sup>

Per quanto riguarda i farmaci, è noto l'effetto dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sul tratto gastrointestinale; sono tuttavia limitate le evidenze a favore dell'ipotesi che possano costituire un trigger per l'insorgenza delle IBD. Nondimeno, è stato rilevato come il loro utilizzo possa favorire le riacutizzazioni di malattia; il meccanismo alla base risiede nell'inibizione degli enzimi COX-1 e COX-2 da parte di questi farmaci: l'enzima COX-1 produce prostaglandine che concorrono a preservare la barriera epiteliale intestinale, quindi una sua inibizione da parte dei FANS potrebbe compromettere questo effetto protettivo, contribuendo ad un peggioramento della malattia; l'enzima COX-2 media l'infiammazione, una sua inibizione avrebbe dunque un effetto protettivo nelle malattie infiammatorie croniche intestinali. Alte dosi di FANS

sono state associate ad un peggioramento della malattia, sia nella malattia di Crohn che nella colite ulcerosa, e ad un maggior tasso di recidiva nella malattia in fase quiescente.

<sup>14 15 16</sup> All'opposto, vi sono studi che non hanno mostrato effetti dannosi in un trattamento a breve termine di artropatie associate a IBD. <sup>13 17 18</sup>

Gli antibiotici, soprattutto se impiegati precocemente nei primi anni di vita, correlano con un aumentato rischio di sviluppare IBD in ragione della pressione selettiva esercitata sul microbiota. Gli antibiotici si sono però dimostrati efficaci nel favorire la remissione di malattia e nel prevenire la recidiva delle forme quiescenti o nel post-operatorio. <sup>19</sup> Nonostante i dati disponibili al riguardo siano limitati, nella pratica clinica sono dei farmaci diffusamente impiegati nel trattamento delle IBD.

I contraccettivi orali sono stati associati alle malattie infiammatorie intestinali; in particolare, una terapia prolungata correla con un rischio maggiore di sviluppare malattia di Crohn o di andare incontro ad una recidiva. <sup>20</sup> La terapia ormonale sostitutiva nel post-menopausa aumenta il rischio per la colite ulcerosa ma non per la malattia di Crohn. <sup>21</sup> Il meccanismo d'azione non è completamente noto: è possibile che gli estrogeni stimolino l'immunità umorale, la proliferazione dei macrofagi e quindi l'infiammazione, mentre il progesterone sopprime la risposta immune e quindi il processo flogistico. <sup>13</sup>

Lo stress psicologico, l'ansia e la depressione potrebbero giocare un ruolo significativo nella riacutizzazione e nella progressione delle IBD: lo stress è in grado di stimolare il sistema immunitario, che attraverso l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene determina la produzione di sostanze ad azione antinfiammatoria. <sup>22</sup> L'attivazione cronica di questo circuito potrebbe determinare una risposta anomala agli stimoli stressogeni, e questo è stato ricondotto ad un maggior rischio di recidiva; più debole invece la relazione in termini di incidenza della malattia. Nonostante ciò, una revisione Cochrane non ha riscontrato benefici da un intervento psicologico sulla malattia. <sup>1 13</sup>

### **1.3.3 Microbiota intestinale**

È stata stabilita un'associazione fra i cambiamenti del microbiota e le malattie infiammatorie croniche intestinali. Nei pazienti affetti da IBD si è osservato un

impoverimento della biodiversità nel microbiota fecale; <sup>23</sup> è stata inoltre documentata una diversità delle specie rappresentanti il microbiota in soggetti sani ed in pazienti con IBD: nei primi predominano i phyla Firmicutes e Bacteroidetes, nei secondi si ha una overespressione di enterobatteri, una riduzione di Clostridium spp. ed un incremento di Escherichia Coli. <sup>6 24</sup>

### **1.3.4 Fattori immunologici**

Lo studio della patogenesi delle malattie infiammatorie croniche intestinali ha evidenziato un ruolo importante da parte dell'immunità mucosale, con un contributo da parte sia dell'immunità innata che dell'immunità adattativa nel generare un'aberrante risposta infiammatoria a livello intestinale. <sup>6</sup>

L'indebolimento della barriera epiteliale, secondariamente al disassemblamento delle giunzioni fra enterociti, facilita la traslocazione di antigeni batterici; questi possono sollecitare la risposta immunitaria mediante l'interazione con i recettori Toll-like oppure polarizzando i linfociti T verso un fenotipo Th1 o Th17, previo riconoscimento da parte delle cellule dendritiche. <sup>1</sup> Nella malattia di Crohn, gli antigeni batterici vengono presentati in maniera abnorme al recettore dei linfociti T dai macrofagi attivati attraverso il complesso maggiore di istocompatibilità di classe II, con conseguente polarizzazione delle cellule T verso un profilo Th1; a ciò consegue una aumentata produzione di IL-2 e INF $\gamma$ . A lungo si è ipotizzato su una polarizzazione in senso Th2 della popolazione linfocitaria nella colite ulcerosa; in realtà questo dato rimane controverso, ma in parallelo è stato evidenziato in entrambe le forme cliniche il ruolo dei linfociti Th17, i quali favoriscono il reclutamento a livello della mucosa infiammata dei granulociti neutrofili. <sup>1</sup>

L'attivazione di chemochine e citochine esita, sia nella malattia di Crohn che nella colite ulcerosa, nell'attivazione dei macrofagi e nel rilascio da parte di questi del TNF- $\alpha$ ; questo induce il reclutamento dei linfociti nel sito di lesione, aumentando l'espressione endoteliale delle molecole di adesione che interagiscono con le integrine linfocitarie, media il danno epiteliale favorendo la disepitelizzazione della mucosa e stimola la produzione fibroblastica di metalloproteinasi della matrice, entrambi fattori promoventi

la formazione di ulcere. Nella malattia di Crohn il TNF- $\alpha$  induce la formazione di granulomi, sbilancia la secrezione fibroblastica verso un eccesso di inibitori delle metalloproteinasi, con aumentata deposizione di collagene ed esiti stenosi, oppure verso un eccesso di metalloproteinasi con fenomeni fistolizzanti.

Si è citato a livello genetico il ruolo di NOD2: le mutazioni di questo gene osservate nei pazienti con IBD correlano con alterati meccanismi omeostatici e difettiva capacità da parte dell'intestino di rispondere agli insulti microbiologici: ne consegue un'aumentata suscettibilità ai processi infettivi. Un altro gene importante, CARD15, sembra concorrere allo sviluppo di quei difetti di permeabilità sopracitati in grado di promuovere l'ingresso paracellulare degli antigeni batterici e stimolare in maniera abnorme la risposta immune.

Gli sviluppi in ambito genetico ed immunologico hanno contribuito ad approfondire la patogenesi delle malattie infiammatorie intestinali. L'esposoma, ossia il complesso dei fattori ambientali a cui l'individuo è esposto, sembra essere l'elemento mancante per incrementare la conoscenza circa l'origine e lo sviluppo di queste malattie, oltre che per spiegare l'incremento di incidenza che si è registrato negli ultimi anni. Questo percorso è sicuramente complicato dalla molteplicità dei fattori chiamati in causa, nessuno dei quali è da solo in grado di provocare queste patologie.

## 2. Malattia di Crohn

La malattia di Crohn è una infiammazione cronica recidivante intestinale di tipo transmurale. Sedi più comuni di malattia in fase d'esordio sono l'ileo terminale, la valvola ileociecale e il cieco, sebbene possa potenzialmente svilupparsi in qualunque sede dell'apparato digerente; caratteristica della malattia di Crohn è la presenza di aree di malattia multiple e ben delimitate, che danno origine a lesioni a salto.

Nel 25% dei casi è limitata all'ileo, nel 50% si riscontra una malattia ileocolica, nel 25% dei pazienti vi è il solo coinvolgimento del colon. Circa un terzo dei pazienti presenta un interessamento perianale e nel 5%-15% dei casi è presente una malattia a livello orale o gastroduodenale.<sup>25</sup>

Si possono identificare tre principali fenotipi clinici:

- malattia penetrante, a carattere fistolizzante-ascessualizzante;
- malattia stenosante, caratterizzata dal restringimento fibrotico del tratto intestinale coinvolto;
- malattia luminale, a carattere infiammatorio non penetrante-non stenosante.

Mentre la sede delle lesioni rimane piuttosto stabile nel corso della storia naturale della malattia, il fenotipo clinico tende a variare: il cambiamento più significativo riguarda l'evoluzione della forma luminale verso quella stenosante (27% dei casi) o penetrante (29% dei casi).

Solo il 10-13% dei pazienti dopo la diagnosi rimane in remissione continuativa per diversi anni; la maggior parte (67-73%), infatti, presenta un decorso cronico intermittente, una piccola quota (13-20%) è invece caratterizzata da un decorso cronico attivo.<sup>1</sup>

Diversamente dalla colite ulcerosa, l'aspettativa di vita di un paziente con malattia di Crohn è lievemente ridotta; i possibili determinanti includono le complicanze chirurgiche, la malnutrizione secondaria al malassorbimento, le neoplasie del piccolo intestino.<sup>26</sup>

## 2.1 Anatomia patologica

La lesione precoce è l'ulcera aftosa, che può progredire e dare ulcere allungate e serpiginose derivanti dalla confluenza di lesioni multiple. Il non coinvolgimento di parti di mucosa, dovuto alla distribuzione discontinua della malattia, dà luogo ad un aspetto ad acciottolato, nel quale il tessuto malato è depresso al di sotto del livello della mucosa normale.<sup>27</sup>

Le caratteristiche istologiche della malattia sono espressione dei diversi fenotipi con cui può presentarsi. Tra le pliche mucose possono formarsi fissurazioni che estendendosi in profondità possono creare tratti fistolosi o siti di perforazione. L'ispessimento della parete intestinale, dovuto all'edema transmurale, all'infiammazione, alla fibrosi sottomucosa e all'ipertrofia della tonaca muscolare propria, promuove la formazione di stenosi.

A livello microscopico si rileva una densa infiltrazione neutrofila, con danni a carico dell'epitelio delle cripte; tali raggruppamenti di neutrofili, definiti come ascessi criptici, sono spesso associati alla distruzione delle cripte. Cicli ripetuti di distruzione e rigenerazione portano ad una distorsione dell'architettura delle cripte, le quali assumono ramificazioni e orientamenti insoliti l'una rispetto all'altra; col tempo la malattia può esitare in atrofia della mucosa e perdita delle cripte.

Altra conseguenza di una lesione cronica ricorrente è lo sviluppo di aree di metaplasia epiteliale, che assumono spesso la forma di ghiandole gastriche di tipo antrale (metaplasia pseudopilorica). Le alterazioni architettoniche e metaplastiche possono persistere anche una volta risolta l'infiammazione attiva.

I granulomi non necrotizzanti rappresentano un reperto patognomonico della malattia di Crohn, tuttavia la loro assenza non ne esclude la diagnosi: questo perché il loro riscontro avviene in meno della metà delle biopsie e nel 70% dei pezzi operatori, essendo più spesso localizzati a livello sottomucoso. Possono svilupparsi in aree di malattia attiva o in regioni non coinvolte a qualunque livello della parete intestinale.<sup>1</sup>

## 2.2 Caratteristiche cliniche

Le manifestazioni cliniche della malattia di Crohn sono estremamente polimorfe e variabili in funzione di una serie di parametri, quali sede e fenotipo di malattia, entità dell'infiammazione, presenza di complicanze.

I sintomi principali, diarrea, dolore addominale e calo ponderale, tendono a ricorrere con carattere intermittente nella maggior parte dei pazienti. In un quinto circa dei casi l'esordio è più netto, con dolore acuto nel quadrante inferiore destro, febbre e diarrea ematica: un quadro simile può entrare in diagnosi differenziale con quello di un'appendicite acuta o una perforazione intestinale acuta.

Sintomi di accompagnamento, come astenia, anoressia, nausea, vomito e febbre, si associano in almeno un quarto dei pazienti con malattia di Crohn.

La malattia in sede gastro-duodenale si manifesta con nausea, vomito, dispepsia ed epigastralgia. All'esame obiettivo è possibile riscontrare dolorabilità addominale alla palpazione in sede epigastrica.

Il coinvolgimento del tratto digiuno-ileale è più frequente in pazienti giovani e la sintomatologia include diarrea, steatorrea, dolore addominale cronico e calo ponderale. L'estensione all'intestino tenue può esitare in perdita delle proteine sieriche e ipoalbuminemia, malassorbimento generalizzato delle sostanze nutritive o malassorbimento selettivo di vitamina B12 e sali biliari; questo può tradursi all'obiettività clinica in un possibile quadro di malnutrizione.

Il tratto ileale e ileociecale sono le sedi di più frequente localizzazione della malattia di Crohn. Il fenotipo luminale correla con un interessamento flogistico dell'ileo terminale e si associa a diarrea non ematica, anoressia, calo ponderale, febbre, dolore addominale pre-evacuativo alleviato dall'evacuazione. Si riscontrano dolorabilità addominale alla palpazione in fossa iliaca destra e malnutrizione. Il fenotipo stenotico si associa a interessamento fibrostenotico dell'ileo terminale o della valvola ileo-ciecale, con conseguente ostruzione intestinale: in questo caso il quadro clinico è caratterizzato da dolore colico addominale intermittente, crampiforme, talvolta accompagnato da nausea; la stipsi da ostruzione cronica tende a sostituirsi alla diarrea. Nelle forme più

severe si presentano ripetute crisi subocclusive, con vomito, febbre e leucocitosi. All'esame obiettivo può simulare un quadro di addome acuto.

La malattia colica con fenotipo luminale presenta interessamento flogistico del colon, principalmente destro, ma con possibile estensione a tutto il colon. I sintomi comprendono diarrea ematica, dolore addominale, tenesmo; vi è il riscontro di dolorabilità addominale al fianco destro. Il fenotipo stenotico è meno frequente nel colon rispetto al tratto ileale e si presenta con dolore colico addominale crampiforme e stipsi. All'esame obiettivo è possibile riscontrare una massa addominale palpabile in corrispondenza della stenosi.

La malattia perianale si associa a fistole anorettali, ascessi perirettali, stenosi anale, macerazioni, fissurazioni e ulcerazioni superficiali della cute perianale. Il paziente può lamentare incontinenza e tenesmo; è frequente la patologia emorroidaria. Sono rari i sintomi da ostruzione, se non nelle forme gravi di stenosi anale. All'ispezione della regione perianale può esserci evidenza di orifizi esterni dei tramiti fistolosi, spesso drenanti materiale purulento, indurimento e arrossamento perianale.

### **2.3 Diagnosi**

La diagnosi di malattia di Crohn si basa su una combinazione di parametri clinici, biochimici, endoscopici, istologici e di imaging.<sup>1</sup>

Non esistono esami di laboratorio specifici per la malattia di Crohn, sebbene essi possano essere di ausilio per la diagnosi. Le finalità diagnostiche da perseguire ai fini di una corretta definizione del percorso terapeutico comprendono:

- identificazione della malattia e diagnosi differenziale con colite ulcerosa, colite indeterminata e coliti non infiammatorie;
- caratterizzazione del fenotipo clinico;
- valutazione dell'attività di malattia;
- individuazione delle complicanze.

## **Parametri ematologici**

È possibile riscontrare un rialzo degli indici infiammatori (VES, PCR) che può essere correlato alla severità della malattia, sebbene non sia da escludere che tali parametri possano essere nella norma. L'emocromo può mostrare leucocitosi neutrofila e trombocitosi in risposta al processo infiammatorio. L'anemia riscontrata in questi pazienti può essere sideropenica, da ematochezia, con alterazione dell'assetto marziale (Ferro, Transferrina, Ferritina, sTIR), oppure può dipendere da una carenza di vitamina B12 e folati in ragione di un quadro di malassorbimento, o ancora può essere un'anemia cronica da aumento delle citochine proinfiammatorie, che accrescono l'attività macrofagica per il ferro sequestrato nei depositi.

L'ipoalbuminemia può essere espressione di un quadro di malassorbimento, ma può anche essere indicativa della gravità del processo infiammatorio in atto, sebbene in questo senso non sia superiore alla PCR.

## **Parametri fecali**

La calprotectina fecale si è rivelata un marcatore sensibile per le malattie infiammatorie croniche intestinali. Trattasi di una proteina ad azione antibatterica rilasciata dai granulociti neutrofili o dai macrofagi attivati; i suoi valori riflettono il grado di infiammazione intestinale e sono essenziali non solo nella diagnosi iniziale, ma anche nelle recidive di malattia e nella valutazione della risposta ai trattamenti. Altre proteine derivate dai neutrofili sono l'elastasi, il lisozima e la lattoferrina.<sup>28</sup>

La calprotectina fecale può essere utile nella diagnosi differenziale con la sindrome dell'intestino irritabile (IBS), dove i suoi livelli non sono aumentati; rappresenta inoltre un fattore predittivo positivo (>90%) per malattia in fase attiva a livello endoscopico e costituisce un marcatore sensibile per predire la recidiva della malattia.<sup>29</sup>

L'esame chimico-fisico delle feci può riscontrare steatorrea, con incremento dei grassi indigeriti a causa del malassorbimento da coinvolgimento ileale.

## **Parametri sierologici**

Gli ASCA sono riscontrabili nel 35-50% dei pazienti con malattia di Crohn; presentano un'elevata specificità (87-97%) e sono predittivi di un decorso complicato e severo della malattia.<sup>1</sup>

## **Esame endoscopico**

La colonscopia con ileoscopia retrograda e mappatura biptica di tutti i segmenti anatomici sono elementi fondamentali nella diagnosi di malattia di Crohn. L'indagine endoscopica è funzionale a confermare la diagnosi di malattia, definire la sede di malattia e ottenere campioni tissutali per la valutazione anatomopatologica.

I singoli reperti endoscopici non sono specifici per la malattia di Crohn, ma considerati nel loro insieme possono essere utili ai fini del processo diagnostico. I principali elementi riscontrabili sono la discontinuità delle lesioni, la presenza di stenosi e fistole, il coinvolgimento della regione perianale. Con riferimento a questo ultimo aspetto occorre sottolineare che manifestazioni di malattia in tale regione interessano dal 21% al 54% dei pazienti, e non di rado possono rappresentare segni e sintomi d'esordio; si rivela dunque importante un esame clinico della regione perianale, corredato eventualmente da una valutazione endoscopica.<sup>29</sup>

L'aspetto macroscopico della mucosa, associato alla discontinuità delle lesioni e al risparmio del retto, consentono di differenziare la malattia di Crohn dalla colite ulcerosa. Il grado di infiammazione viene stimato in base all'iperemia della mucosa e al sanguinamento.

La malattia può interessare anche il tratto gastrointestinale superiore, per questo motivo nei pazienti con sintomi sospetti, quali nausea, vomito e dispepsia, è raccomandata l'esecuzione di una esofagogastroduodenoscopia.<sup>28</sup>

Nei pazienti con sospetto clinico di malattia di Crohn ma con esame endoscopico nella norma è possibile considerare l'utilizzo della videocapsula: tale metodica si rivela particolarmente utile nelle forme di malattia a localizzazione digiuno-ileale, per l'identificazione di lesioni non raggiungibili mediante ileoscopia retrograda o

enteroscopia a doppio pallone; i limiti risiedono nell'impossibilità di eseguire prese biottiche e nell'intrappolamento della videocapsula in segmenti stenotici con conseguente ostruzione acuta; la presenza di una malattia in forma stenotica costituisce dunque una controindicazione alla sua esecuzione. Per escludere la presenza di stenosi che determinerebbero la ritenzione della videocapsula è indicato uno studio preparatorio con entero-TC o entero-RM e/o l'uso di una "capsula patency", in grado di autodissolversi nel giro di 40-80 ore dalla sua assunzione.<sup>30</sup>

## **Imaging**

L'ecografia addominale è una metodica che per scarsa invasività, ampia disponibilità sul territorio, rapidità di esecuzione, basso costo e mancato rischio di esposizione a radiazioni ionizzanti rappresenta un mezzo diagnostico di prima istanza nel sospetto di malattia di Crohn, con una sensibilità dell'85% ed una specificità del 98%.<sup>31</sup> La sua praticità l'ha resa uno strumento fondamentale non solo ai fini della diagnosi, ma ha fatto sì che trovasse impiego anche nella valutazione della risposta ai trattamenti e nell'individuazione delle complicanze di malattia, come linfadenomegalie mesenteriche, ascessi, stenosi, tramiti fistolosi. I tipici segni ecografici comprendono l'ispessimento della parete terminale dell'ileo e la perdita della normale stratificazione della parete. L'ecografia color Doppler consente di studiare la vascolarizzazione di parete: ciò è utile per discriminare forme con interessamento flogistico, in cui il flusso è aumentato e l'edema sostiene l'ispessimento parietale, e forme fibrotiche, dove la fibrosi transmurale sovverte la normale architettura della parete.

Il coinvolgimento digiuno-ileale può essere approfondito con clisma del tenue a doppio contrasto: si somministra tramite sondino nasogastrico il mezzo di contrasto baritato, seguito da un bolo di metilcellulosa. Con questa metodica è possibile osservare il caratteristico aspetto "ad acciottolato" dell'ileo terminale, che risulta stenotico ed irregolare; la stenosi può essere tale da conferire all'ansa un aspetto filiforme, definito "segno della corda", preceduto a monte da un tratto dilatato.

Questi tre elementi, la presenza di un tratto filiforme, la dilatazione prestenotica e l'area "ad acciottolato" configurano la triade di Bodart, reperto patognomonico della malattia di Crohn, seppur non di frequente riscontro.

La tomografia computerizzata (TC) trova scarsa applicazione nella malattia all'esordio, ma diventa una metodica estremamente valida nello studio delle complicanze extraluminari, come linfadenopatie mesenteriche, ascessi intraddominali o retroperitoneali, ispessimenti fibrotici transmurali o perforazioni localizzate. La risonanza magnetica (RM) offre una maggiore accuratezza rispetto alla TC nella caratterizzazione della malattia perianale, con l'identificazione di fistole anorettali e ascessi perianali; <sup>1</sup> trova indicazione in pazienti in cui l'esame endoscopico non è stato sufficiente per definire la malattia, per i quali non è richiesta la biopsia, in pazienti con comorbidità significative o nel sospetto di complicanze extraluminari. <sup>31</sup>

TC e RM sono utili per lo studio dei tratti di intestino più difficili da esplorare con le metodiche endoscopiche, quali l'ileo prossimale ed il digiuno, ed entrambe sono in grado di definire l'estensione e l'attività della malattia. Sono metodiche dotate di buona sensibilità e specificità, il pregio aggiuntivo della RM è che non prevede l'esposizione a radiazioni, motivo per cui può in alcune circostanze essere preferita alla TC.

La entero-RM ha una sensibilità sovrapponibile a quella del clisma del tenue nell'identificare le stenosi dell'intestino tenue, ma ha il pregio aggiuntivo di consentire la distinzione tra stenosi fibrotica ed infiammatoria.

Nuove metodiche diagnostiche non invasive per identificare e localizzare la sede di infiammazione sono la scintigrafia con leucociti marcati con <sup>99m</sup>Tc e la <sup>18</sup>F-FDG-PET; considerata la bassa dose di radiazioni a cui espongono, sono metodiche preferibili nei pazienti giovani.

## 2.4 Classificazione

La classificazione della malattia di Crohn si rivela un elemento indispensabile ai fini di una personalizzazione della terapia e un adeguamento dell'aggressività dei trattamenti al fenotipo clinico. Lo standard per la tipizzazione di malattia è rappresentato dalla revisione di Montreal della classificazione di Vienna.<sup>29</sup>

Tabella 1: Classificazione di Montreal <sup>32</sup>

Età alla diagnosi	<b>A1:</b> inferiore a 16 anni <b>A2:</b> compresa tra 17 e 40 anni <b>A3:</b> superiore a 40 anni
Localizzazione	<b>L1:</b> ileale <b>L2:</b> colica <b>L3:</b> ileocolica <b>L4:</b> isolata alle alte vie digestive (è un modificatore ulteriore che si aggiunge a L1-L3 in caso di concomitante interessamento delle alte vie digestive)
Fenotipo	<b>B1:</b> non stenotante, non fistolizzante <b>B2:</b> stenotante <b>B3:</b> fistolizzante <b>p:</b> patologia perianale (viene aggiunto a B1-B3 in caso di concomitante patologia perianale)

Sebbene la localizzazione rimanga costante dopo la diagnosi, la malattia di Crohn è caratterizzata da una tendenza all'evoluzione nel tempo: il pregio della classificazione di Montreal è proprio quello di individuare precocemente mutamenti nel fenotipo di malattia, ai quali corrispondono diverse esigenze terapeutiche. Il limite è tuttavia rappresentato dalla rigidità del sistema classificativo che rende complicato indagare una malattia talmente mutevole.

Per ovviare a ciò è in fase di sviluppo il Crohn's Disease Digestive Damage Score (Lémann score): lo score dovrebbe essere in grado di fornire una stima del danno intestinale cumulativo in un momento preciso della storia del paziente, di misurare la progressione del danno intestinale nel tempo, consentendo di stratificare i pazienti con malattia di Crohn come ad alto o a basso rischio di rapida progressione del danno, e di

paragonare gli effetti del trattamento sulla progressione del danno intestinale al fine di determinare la reattività dell'indice.<sup>33</sup>

## **2.5 Valutazione dell'attività di malattia**

### **2.5.1 Score endoscopici**

Sono disponibili tre sistemi a punteggio per la caratterizzazione della malattia di Crohn a livello endoscopico.

#### **Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)**

Il CDEIS assegna un punteggio da 0 a 44, indicativo dell'attività di malattia, considerando cinque segmenti dell'intestino: ileo, colon destro, colon trasverso, colon sinistro e sigma, retto. È uno score complesso, poiché richiede abilità ed esperienza nel valutare e assegnare un punteggio corretto alle lesioni riscontrate, oltre a richiedere tempo per il suo completamento; per tali motivi non trova ampio utilizzo nella pratica clinica.<sup>33</sup>

#### **Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD)**

Proprio in considerazione della complessità nell'uso del CDEIS è stato messo a punto un modello più semplice come il SES-CD. Allo stesso modo del CDEIS esplora i 5 segmenti dell'intestino e a ognuno di essi assegna un punteggio da 0 a 6 per quattro variabili:

- dimensioni dell'ulcera;
- estensione dell'area ulcerata;
- estensione della superficie interessata da malattia;
- presenza di stenosi.

Il risultato finale al SES-CD presenta una buona correlazione con il punteggio al CDEIS. Nondimeno, anch'esso trova scarso impiego, anche in considerazione del fatto

che non consente di definire la guarigione della mucosa, ovvero l'assenza di attività di malattia all'esame endoscopico.

### **Rutgeerts endoscopic grading scale**

Si tratta di uno score sviluppato per la valutazione della recidiva post-chirurgica a livello di una anastomosi ileocolica; vengono considerate le lesioni localizzate sul versante ileale dell'anastomosi o sul tratto di ileo neoterminale che la precede. Lo score rappresenta il gold standard per stabilire la prognosi del paziente dopo la chirurgia, stimando in termini percentuali il rischio di recidiva a 5 anni dall'intervento.

*Tabella 2: Score endoscopico di Rutgeerts <sup>34</sup>*

<b>Score</b>	<b>Interpretazione</b>
i0	Remissione endoscopica post chirurgica: nessuna lesione nell'ileo neoterminale
i1	Remissione endoscopica post chirurgica: non più di 5 lesioni aftoidi anastomotiche o nell'ileo neoterminale
i2	Recidiva post chirurgica sostanziale: oltre 5 lesioni aftoidi nell'ambito di mucosa altrimenti regolare, o aree focali con altre lesioni, o ulcere sino a 1 cm confinate solo alla rima anastomotica.  Nel Modified Rutgeerts Score i2 viene ulteriormente suddiviso in: - i2a: lesioni confinate a livello dell'anastomosi ileocolica - i2b: lesioni a livello dell'ileo neoterminale
i3	Recidiva post chirurgica avanzata: ileite aftoide estesa, con mucosa diffusamente infiammata tra le molteplici afte
i4	Recidiva post chirurgica avanzata: infiammazione diffusa, con lesioni maggiori; ulcere ampie e/ noduli/acciottolato e/o restringimenti/stenosi

### 2.5.2 Score clinici

La stima dell'attività di malattia può derivare da una valutazione qualitativa.

- Si definisce quiescente una malattia in pazienti asintomatici senza evidenze di attività infiammatoria residua.
- La malattia lieve-moderata raffigura pazienti gestibili in un contesto ambulatoriale, in grado di alimentarsi normalmente per bocca, con un calo ponderale inferiore al 10%, lieve anemia, assenza di segni di disidratazione, tossicità e subocclusione intestinale.
- La malattia moderata-severa si associa a febbre, calo ponderale superiore al 10%, anemia moderata, distensione addominale, nausea e vomito.
- La malattia severa-fulminante si presenta con febbre elevata, anemia grave, vomito persistente, ostruzione intestinale, cachessia, complicanze ascessuali, resistenza alla terapia steroidea.

## Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Esistono anche degli indici quantitativi di misurazione dell'attività di malattia e fra questi uno dei più utilizzati è il Crohn's Disease Activity Index (CDAI). L'indice è la somma di otto componenti, a ciascuno dei quali viene assegnato un peso specifico.

Il punteggio totale, ottenuto dalla somma dei punti ricavati dalle singole variabili, viene decodificato in modo da correlare lo score del paziente con l'attività di malattia.

Tabella 3: Crohn's Disease Activity Index <sup>35</sup>

Variabile	Descrizione	Fattore di moltiplicazione
Numero di evacuazioni giornaliere	Ultimi 7 giorni	x2
Dolore addominale	0: assente 1: lieve 2: moderato 3: severo	x5
Condizioni generali	0: buone 1: relativamente buone 2: scarse 3: compromesse 4: gravi	x7
Manifestazioni extraintestinali e complicanze	Articolazioni, occhi, cute, fistole, ascessi, febbre > 38 °C	x20
Farmaci antidiarroici	0: no 1: sì	x 30
Massa addominale palpabile	0: no 2: dubbia 5: sì	x10
Ematocrito	Maschi: 47 – Htc osservato Femmine: 42 – Htc osservato	x6
Peso corporeo	(1-reale/ideale) x 100	x1

Tabella 4: Decodifica punteggio CDAI

Score	Decodifica
$\leq 150$	Remissione
151-219	Attività lieve
220-450	Attività moderata
$> 450$	Attività grave o molto grave

L'uso più appropriato dell'indice CDAI contempla valutazioni periodiche volte a verificare l'andamento del punteggio nel tempo.

### **Harvey-Bradshaw Index (HBI)**

L'Harvey-Bradshaw Index (HBI) è stato concepito come una versione semplificata del CDAI, per favorire una raccolta sistematica dei dati clinici relativi alla malattia di Crohn. L'indice considera cinque parametri, esclusivamente clinici; per ciascun parametro viene assegnato un punteggio e si effettua infine la somma dei punteggi ottenuti.

Tabella 5: Harvey Bradshaw Index <sup>35</sup>

Parametro	Input e punteggio
1. Benessere del paziente (giorno precedente)	0 = buono 1 = leggermente inferiore alla norma 2 = scarso 3 = molto scarso 4 = pessimo
2. Dolore addominale (giorno precedente)	0 = assente 1 = lieve 2 = moderato 3 = severo
3. Numero di evacuazioni liquide e molli (giorno precedente)	Possibilità di indicare un numero da 1 a 25
4. Massa addominale	0 = assente 1 = dubbia 2 = definita 3 = definita e sensibile alla palpazione
5. Presenza di complicanze	No (0 punti) Sì (possibilità di effettuare una selezione multipla, ogni complicazione selezionata si conteggia con 1 punto) - artralgia - uveite - eritema nodoso - ulcera aftoide - pioderma gangrenoso - fissurazione anale - comparsa di una nuova fistola - ascesso

Un punteggio <5 viene generalmente considerato come remissione clinica. Una riduzione di tre punti si considera rilevante per definire la risposta clinica.

Tabella 6: Decodifica punteggio HBI

Score	Decodifica
< 5	Remissione
5 – 7	Attività lieve
8 – 16	Attività moderata
> 6	Attività grave

## Perianal Crohn's Disease Activity Index (PDAI)

Con riferimento all'attività di malattia perianale è stato sviluppato uno score clinico apposito, volto a valutare le fistole attraverso cinque parametri, a ciascuno dei quali è possibile assegnare un punteggio da 0 a 4.<sup>36</sup>

Tabella 7: Perianal Crohn's Disease Activity Index<sup>35</sup>

Variabile	Score
Perdite	0 = nessuna perdita 1 = minime perdite mucose 2 = moderate perdite mucose o purulente 3 = perdita di sostanza 4 = perdita materiale fecale
Dolore e limitazione delle attività	0 = nessuna limitazione 1 = lieve discomfort, nessuna limitazione 2 = modesto discomfort, limitazione di alcune attività 3 = marcato discomfort, marcata limitazione delle attività 4 = dolore intenso, grave limitazione
Limitazione dell'attività sessuale	0 = nessuna 1 = lieve 2 = modesta 3 = marcata 4 = impossibilità nello svolgere l'attività sessuale
Tipologia di malattia perianale	0 = assenza di malattia perianale o polipi 1 = ragadi o lesioni mucosali posteriori 2 = < 3 fistole perianali 3 = > 3 fistole perianali 4 = ulcerazione della fistola a livello dello sfintere anale con significativa compromissione cutanea
Grado di rigonfiamento	0 = nessuno 1 = minimo 2 = modesto 3 = consistente 4 = grave o ascesso

### 3. Colite ulcerosa

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria cronica a carattere recidivante che coinvolge la sola mucosa intestinale; il retto è sempre interessato, e da qui la malattia può propagarsi in senso caudo-craniale verso il colon.

In base all'estensione è possibile discriminare diversi quadri di malattia:

- Proctite: coinvolgimento rettale.
- Colite sinistra: colpisce retto, sigma e può esserci un'estensione al colon discendente.

Nel corso della storia naturale della malattia vi è una tendenza frequente all'estensione prossimale delle lesioni.

- Pancolite: interessamento di tutto il colon; l'infiammazione a livello ciecale può associarsi ad un coinvolgimento ileale (ileite da reflusso). Molto frequente nel corso della storia naturale dei pazienti con pancolite la tendenza alla riduzione dell'estensione della malattia.

Nella maggior parte dei pazienti (57%) la malattia presenta un carattere intermittente, mentre meno frequenti sono i pazienti che a lungo termine mantengono la remissione (25%) e ancor meno quelli che tendono a presentare una malattia costantemente attiva (18%).<sup>1</sup>

La colite ulcerosa, rispetto alla malattia di Crohn, ha maggiori probabilità di esitare in complicanze severe, sebbene non frequenti, e la prognosi discende da questo, dalla gravità della malattia attiva e dalla sua durata. Nondimeno non è stato riscontrato un incremento della mortalità rispetto alla popolazione generale, diversamente da quanto osservato per la malattia di Crohn: il principale fattore di rischio è rappresentato in questo caso dalla cancerizzazione.<sup>37</sup>

### 3.1 Anatomia patologica

Come precisato sopra, la rettocolite ulcerosa colpisce sempre il retto, da qui si estende prossimalmente e continua coinvolgendo il colon in maniera parziale o completa; non sono presenti lesioni a salto.

La mucosa del colon colpita può essere leggermente arrossata e granulare, oppure presentare ulcere ampie, e può esservi un passaggio improvviso tra porzione di colon malata e parte normale. Le ulcere sono allineate lungo l'asse longitudinale del colon ma tipicamente non assomigliano alle ulcere serpiginose della malattia di Crohn. Spesso isole protrudenti di mucosa rigenerante vanno a sporgere nel lume formando pseudopolipi, e le punte di questi polipi possono fondersi a creare ponti di mucosa. La malattia cronica può portare ad atrofia della mucosa con una superficie mucosale piatta e liscia, priva delle normali pliche.

Non è presente ispessimento parietale, la superficie sierosa è normale e non si formano stenosi. Tuttavia, l'infiammazione e i mediatori della stessa possono danneggiare la tonaca muscolare propria e interferire con la funzionalità neuromuscolare, causando dilatazione del colon e megacolon tossico.

Le caratteristiche istologiche della mucosa comprendono infiltrati infiammatori, ascessi criptici, distorsione dell'architettura delle cripte e metaplasia epiteliale. Il processo infiammatorio è diffuso e generalmente limitato alla mucosa e sottomucosa superficiale. Nei casi gravi, la distruzione estesa della mucosa può essere accompagnata da ulcere e può estendersi più in profondità nella sottomucosa, mentre la tonaca muscolare propria è coinvolta solo in casi rari. A testimonianza del danno subito permangono fibrosi della sottomucosa, atrofia della mucosa e disorganizzazione architetturale, sebbene dopo una remissione prolungata anche le caratteristiche istologiche tornino a condizioni quasi normali. Non sono presenti granulomi.<sup>27</sup>

### 3.2 Caratteristiche cliniche

La colite ulcerosa tende ad insorgere nell'adolescente e nel giovane adulto, in genere con un picco di incidenza fra i 30 ed i 40 anni; interessa indifferentemente entrambi i sessi.<sup>38</sup> L'esordio è tipicamente insidioso, con una sintomatologia che si protrae per settimane o mesi prima che il paziente giunga all'attenzione del clinico.<sup>39</sup>

Le modalità di presentazione della malattia sono diverse. Esiste una varietà acuta, non frequente ma estremamente critica, caratterizzata da una massiva perdita di liquidi ed elettroliti, a cui conseguono disidratazione, disprotidemia e anemia; è una condizione che può avere un decorso fulminante oppure andare in remissione con una chirurgia in emergenza.

La forma più comune ha un carattere subacuto, con recidive di malattia intervallate da periodi di remissione completa o incompleta. La frequenza delle recidive viene solitamente definita nel corso dei primi tre anni di malattia; è possibile distinguere diversi pattern:

- Malattia persistente senza remissioni: presenta una sintomatologia tendenzialmente attenuata rispetto ad una forma dall'esordio acuto, tuttavia l'andamento di questi sintomi è continuo nel tempo; è un'evenienza poco frequente, coinvolge circa il 5% dei pazienti. A questa sintomatologia di fondo possono sovrapporsi riacutizzazioni, con peggioramento delle condizioni del paziente.
- Malattia con frequente tendenza alla recidiva, caratterizzata da più di due riprese di malattia nell'arco di un anno.
- Malattia a bassa probabilità di recidiva, con meno di una ricaduta all'anno.

La presentazione clinica risente della severità e dell'estensione della malattia. Il sintomo più frequente, riscontrabile in più del 90% dei pazienti è il sanguinamento rettale; altri sintomi tipici della malattia in fase attiva sono urgenza defecatoria, tenesmo rettale, emissione di materiale mucopurulento, defecazione nelle ore notturne e dolore addominale. Altri sintomi comprendono malessere generale, calo ponderale, anoressia, nausea e vomito.<sup>39</sup>

Nei pazienti con proctite prevale un quadro caratterizzato da rettorragia, urgenza e tenesmo rettale; in alcuni casi può esservi costipazione. Il riscontro di fistole semplici

può avvenire nel corso di colite ulcerosa, tuttavia quadri più complessi a livello perianale dovrebbero porre il sospetto di una malattia di Crohn.

La colite e la pancolite si associano frequentemente a feci semiformate o semiliquide a carattere mucoematico e a dolori colici.

Una delle principali complicanze associate alla colite ulcerosa è il megacolon tossico: è secondario all'estensione dell'infiammazione ai plessi nervosi mioenterici, con paralisi intestinale. L'assenza di peristalsi fa sì che il contenuto intestinale non progredisca lungo il canale alimentare ma tenda invece a ristagnare e ad accumularsi, con sovradistensione gassosa delle anse. Clinicamente il paziente presenta un quadro acuto con dolore addominale ingravescente, pallore, disidratazione, tachicardia e febbre.

Altre possibili complicanze, ma meno frequenti rispetto alla malattia di Crohn, sono stenosi, perforazioni da propagazione delle ulcere, emorragie, ascessi e fistole.

Il danno a carico della mucosa, associato ai fenomeni rigenerativi, correla con l'aumentato rischio di sviluppare neoplasie del colon-retto: nella colite ulcerosa il rischio di sviluppare la neoplasia è 5,6 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale; nella malattia di Crohn, con eccezione delle forme coliche, il rischio è più basso. Fattori che sicuramente incidono sul rischio sono la durata e l'estensione della malattia; fattori di rischio con una minore evidenza sono la familiarità positiva, la severità di malattia, l'età precoce all'esordio, la presenza di ileite da reflusso e una concomitante colangite sclerosante primitiva.

### **3.3 Diagnosi**

Risulta importante pervenire precocemente ad una diagnosi, con valutazione dell'estensione e della severità di malattia, poiché questi elementi condizionano in maniera significativa le scelte terapeutiche e la storia naturale della malattia stessa.

Il sospetto diagnostico è guidato dalle manifestazioni cliniche, supportate dalla valutazione endoscopica e da esami delle feci negativi per cause infettive.<sup>40</sup>

## **Parametri ematologici e fecali**

Il percorso diagnostico parte da indagini ematochimiche comprensive di esame emocromocitometrico, completo di conta leucocitaria, elettroliti sierici, funzioni renale ed epatica, assetto marziale, livelli di vitamina D, proteina C reattiva (PCR) e calprotectina fecale. Ai fini di una diagnosi differenziale con coliti infettive è indicato anche un esame microbiologico delle feci. In un paziente affetto da colite ulcerosa questi esami possono rivelare la presenza di trombocitosi da infiammazione cronica, anemia e leucocitosi, suggestivi per un'infezione o una malattia complicata.<sup>39</sup>

La PCR è un marker di infiammazione e, fatta eccezione per i quadri di proctite, presenta una buona correlazione con la severità della malattia. L'ipoalbuminemia è un altro parametro che riflette l'infiammazione indotta dalla malattia, sebbene non paragonabile alla PCR; è inoltre espressione di un quadro di malnutrizione. Occorre precisare che i marker di infiammazione citati non sono specifici per le malattie infiammatorie croniche intestinali: in questo senso non possono essere utili ai fini di una diagnosi differenziale con processi su base infettiva; inoltre, tali parametri possono risultare nella norma o solo lievemente alterati.

Anche per la colite ulcerosa è stato valutato il ruolo di alcune proteine di derivazione neutrofila come marcatori della flogosi intestinale: calprotectina, elastasi, lisozima, lactoferrina. Fra queste, la calprotectina fecale rappresenta il marcatore più sensibile: i suoi valori presentano una buona correlazione con la severità di malattia riscontrata all'endoscopia e sono utili per individuare le recidive o valutare la risposta ai trattamenti. In questo senso, si presenta come un valido parametro non invasivo da impiegare nel follow-up del paziente.<sup>28</sup>

## **Parametri sierologici**

I marker sierologici più frequentemente approfonditi in questa tipologia di pazienti sono gli anticorpi perinucleari anti-citoplasma dei neutrofili (pANCA) e gli anticorpi anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA). In genere i pANCA sono riscontrabili in più del

65% dei pazienti con colite ulcerosa. Nondimeno, la bassa sensibilità non rende ragione di un loro impiego routinario nella diagnosi e nelle decisioni terapeutiche.<sup>41</sup>

### **Esame endoscopico**

Il gold standard per la diagnosi di colite ulcerosa e per la diagnosi differenziale con la malattia di Crohn è la colonscopia con concomitante ileoscopia retrograda e prese biottiche multiple. Elemento endoscopico caratteristico della colite ulcerosa è il coinvolgimento infiammatorio diffuso a partenza dal retto con estensione continua in senso prossimale; la demarcazione fra le aree di mucosa infiammata e le aree sane è in genere netta. Altri reperti tipici sono eritema ed iperemia mucosale, ulcerazioni multiple, mucosa friabile e tendente al sanguinamento spontaneo. In una malattia di lunga durata è possibile riscontrare atrofia della mucosa con perdita delle haustra, stenosi luminali, polipi e pseudopolipi. Reperti microscopici caratteristici sono infiltrati linfoplasmocitici nella lamina propria, ascessi e distorsione delle cripte con deplezione mucipara, metaplasia a cellule di Paneth; tali elementi non sono tutti riscontrabili nella malattia precoce, ma la loro presenza è estremamente predittiva per la diagnosi di colite ulcerosa.<sup>1 40</sup>

La colonscopia è controindicata nei casi di colite severa o fulminante, a causa dell'elevato rischio di perforazione; nei pazienti con colite sinistra è possibile al più una sigmoidoscopia, ossia un'esplorazione limitata al tratto distale.

L'esame endoscopico diventa importante anche ai fini della sorveglianza oncologica per il cancro del colon-retto. La sorveglianza viene in genere iniziata dopo una durata di malattia di 8-10 anni, con controlli periodici a cadenza annuale o biennale; per le forme di malattia associate a colangite sclerosante primitiva è consigliata una sorveglianza annuale a partire dalla diagnosi di quest'ultima.<sup>42</sup>

## Imaging

L'ecografia addominale è un esame non invasivo, a basso costo e facilmente ripetibile; queste proprietà lo rendono uno strumento utile nella pratica clinica per il monitoraggio dell'attività di malattia, grazie ad una buona sensibilità nel valutare l'infiammazione intestinale (80-90%), e per stimare la risposta ai trattamenti. I limiti sono legati al fatto di risentire dell'esperienza dell'operatore e alla bassa specificità nel discriminare la colite ulcerosa da altre cause di infiammazione colica.

L'integrazione della funzione Doppler pare vantaggiosa nello stabilire il grado di attività di malattia ed il rischio di recidiva, tuttavia anche questa tecnica richiede la sua applicazione da parte di un medico con esperienza specifica. <sup>41</sup>

La TC virtuale presenta dei limiti di applicazione nello studio della colite ulcerosa, motivo per cui non costituisce un'alternativa alla colonscopia tradizionale; anche la RM presenta un ruolo minoritario rispetto all'endoscopia. Le due metodiche possono evidenziare ispessimenti e disomogenità parietali a livello dei settori interessati dal processo infiammatorio. <sup>1</sup>

La scintigrafia con leucociti marcati <sup>99m</sup>Tc e <sup>18</sup>F-FDG-PET sono metodiche valide e non invasive utili per definire l'estensione della malattia e il grado di severità dell'infiammazione e per monitorare la risposta alla terapia. <sup>43 44</sup>

Nei quadri acuti di malattia, in presenza di complicanze come megacolon tossico o perforazioni, è utile l'esecuzione di un esame radiologico diretto dell'addome senza mezzo di contrasto. Questo consente di escludere dilatazioni del colon (definibili tali per diametri  $\geq 5,5$ cm) indicative di un indirizzo chirurgico del paziente, e di fornire informazioni circa le caratteristiche della malattia. <sup>45</sup> Alcuni reperti radiologici predittivi di una scarsa risposta al trattamento sono la presenza di isole di mucosa sana delimitate da aree ulcerate, evidenti come opacità circolari, e il riscontro di almeno due raccolte aeree nelle anse del piccolo intestino. <sup>46</sup>

### 3.4 Classificazioni

#### 3.4.1 Classificazione di Montreal

La classificazione di Montreal si propone di valutare l'estensione e la localizzazione della colite ulcerosa.<sup>32</sup>

Tabella 8: Classificazione di Montreal per l'estensione della colite ulcerosa

<b>Codice</b>	<b>Distribuzione</b>	<b>Descrizione</b>
E1	Proctite	Malattia confinata al retto
E2	Colite sinistra	Malattia limitata al colon distale, fino alla flessura splenica
E3	Estesa	Estensione di malattia oltre la flessura splenica, inclusi i quadri di pancolite

In aggiunta a questa classificazione ne è stata proposta un'altra che definisce la gravità di malattia attraverso la suddivisione in quattro categorie, le quali considerano come parametri la frequenza evacuativa e la sintomatologia sistemica.

Tabella 9: Classificazione di Montreal per severità della colite ulcerosa

<b>Codice</b>	<b>Severità</b>	<b>Definizione</b>
S0	Remissione clinica	Asintomatico
S1	Colite ulcerosa lieve	Meno di 4 scariche al giorno, con o senza sangue Assenza di sintomatologia sistemica Indici infiammatori nella norma
S2	Colite ulcerosa moderata	Più di 4 scariche al giorno Minimi segni di tossicità sistemica
S3	Colite ulcerosa grave	Almeno 6 scariche ematiche al giorno Frequenza cardiaca $\geq 90$ bpm Temperatura $\geq 37.5$ °C Emoglobina $\leq 10,5$ g/100ml VES $\geq 30$ mm/h

### 3.4.2 Score endoscopici

Esistono molteplici indici endoscopici per la caratterizzazione della colite ulcerosa: il loro significato è fornire un supporto alla pratica clinica nella definizione della migliore strategia terapeutica, in funzione delle proprietà della mucosa evidenziabili con l'endoscopia.

Uno dei primi indici endoscopici validati per la definizione della severità della colite ulcerosa è il Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS), che considera tre parametri nei settori colici più colpiti dalla malattia.<sup>39</sup>

Tabella 10: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity<sup>33</sup>

<b>Parametro</b>	<b>Punteggio</b>	<b>Caratteristiche</b>
Pattern vascolarizzazione	0	Normale
	1	Parziale esclusione
	2	Assenza completa
Sanguinamento	0	Non visibile
	1	Coaguli sulla superficie mucosa
	2	Ridotto sanguinamento endoluminale
	3	Sanguinamento franco
Erosioni e ulcere	0	Assenti, mucosa normale
	1	Lievi difetti della mucosa ( $\leq 5\text{mm}$ )
	2	Estesi difetti mucosali ( $> 5\text{mm}$ ), superficiali
	3	Lesioni escavate

Uno dei sistemi a punteggio più diffuso nella pratica clinica è il Mayo Clinic Subscore, calcolato sulle lesioni più gravi osservate valutando retto, sigma e idealmente anche il colon discendente.

Tabella 11: Mayo Clinic Subscore <sup>47</sup>

Score	Attività di malattia	Reperti endoscopici
0	Normale o inattiva	Mucosa normale o esiti di guarigione (lesioni cicatriziali, pseudopolipi)
1	Lieve	Eritema, reticolo vascolare diradato o distorto, lieve friabilità da contatto, erosioni (al massimo 1)
2	Moderata	Eritema marcato, reticolo vascolare non riconoscibile, rilevante fragilità da contatto, erosioni (almeno 2)
3	Grave	Sanguinamento spontaneo, ampie ulcerazioni

Nel contesto dei trial clinici sono stati messi a punto altri score endoscopici.

- **Baron Score:** considera il pattern di vascolarizzazione, il grado di friabilità della mucosa e la tendenza al sanguinamento. La forma modificata valuta anche la presenza di granulazioni e ulcere. <sup>41</sup>
- **Truelove and Witts score:** esamina caratteristiche come iperemia e granularità della mucosa.
- **Powell-Tuck Index:** discrimina, in base alla presenza di sanguinamento, fra mucosa emorragica e non emorragica.
- **Sutherland Index:** valuta la friabilità della mucosa, la sua tendenza al sanguinamento e la presenza di essudato.
- **Rachmilewitz Index:** i parametri considerati sono il pattern di vascolarizzazione, l'iperemia della mucosa e la presenza di granulazioni, la friabilità, la presenza di ulcerazioni, il sanguinamento. <sup>33</sup>

### 3.4.3 Score clinici

#### Indice di Truelove e Witts

Nella pratica clinica, uno degli indici di attività di malattia più utilizzati è quello di Truelove e Witts, che considera il numero di scariche ematiche giornaliere e la presenza di segni di tossicità sistemica, come febbre, tachicardia, anemia e rialzo degli indici di flogosi. Rappresenta uno score utile per una corretta gestione dei quadri acuti di malattia, al fine di stabilire la necessità di ospedalizzazione del paziente e l'eventuale ricorso alla terapia steroidea.<sup>33</sup>

Tabella 12: Indice di Truelove e Witts<sup>46</sup>

Attività di malattia	Scariche ematiche al giorno	Segni di tossicità sistemica
Lieve	< 4 scariche/die, quantità di sangue minima o assente	Temperatura < 37,5 °C Frequenza cardiaca < 90 bpm Emoglobina > 11,5 g/dl VES < 20 mm/ora PCR normale
Moderata	4-6 scariche/die con sangue	Temperatura ≤ 37,8 °C Frequenza cardiaca ≤ 90 bpm Emoglobina ≥ 10,5 g/dl VES ≤ 30 mm/h PCR ≥ 30 mg/l
Severa	> 6 scariche/die con sangue	Temperatura >37,8 °C Frequenza cardiaca > 90 bpm Emoglobina < 10,5 g/dl VES > 30 mm/h PCR > 30 mg/l

## Mayo Clinic Score - Disease Activity Index (DAI)

Sono dei sistemi a punteggio estremamente diffusi, utili nella valutazione della malattia all'esordio, della sua evoluzione nel tempo, della risposta ai trattamenti.

Entrambi gli score considerano una serie di parametri clinici per definire la gravità di malattia.<sup>48 33</sup>

Tabella 13: Disease Activity Index<sup>47</sup>

<b>Parametri</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Frequenza di evacuazione (al giorno)	Normale	1-2 oltre la norma	3-4 oltre la norma	≥ 5 oltre la norma
Sanguinamento rettale	Assente	Feci striate di sangue in meno della metà dei casi	Sangue evidente nelle feci nella maggior parte dei casi	Sanguinamento in assenza di feci
Valutazioni endoscopiche	Mucosa normale o esiti di guarigione	Attività lieve	Attività moderata	Attività grave
Giudizio medico complessivo	Normale	Attività lieve	Attività moderata	Attività grave

Esiste una variante del Mayo Score, il Partial Mayo Score, che considera i medesimi criteri fuorché le caratteristiche endoscopiche della mucosa.

## Simple Colitis Clinical Activity Index (SCCAI)

Costituisce un sistema a punteggio valido ed affidabile per valutare la risposta clinica e la remissione di malattia. È strutturato in una serie di sintomi a cui viene assegnato un punteggio.

Tabella 14: Simple Colitis Clinical Activity Index <sup>49</sup>

Sintomo	Score	Caratteristiche
Frequenza di evacuazione (giorno)	0	1-3
	1	4-6
	2	7-9
	3	>9
Frequenza di evacuazione (notte)	1	1-3
	2	4-6
Urgenza defecatoria	1	Urgente
	2	Immediata
	3	Incontinenza
Sangue nelle feci	1	Tracce
	2	Occasionalmente evidente
	3	Frequentemente evidente
Condizioni generali	0	Molto buone
	1	Al di sotto della media
	2	Scarse
	3	Molto scarse
	4	Gravi
Manifestazioni extraintestinali	1	1 punto per manifestazione

## 4. Trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali

### 4.1 Trattamento farmacologico

Gli obiettivi da raggiungere nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali sono fondamentalmente tre:

- Indurre la remissione dei sintomi, come diarrea, dolore addominale, sanguinamento rettale e febbre, e ridurre l'infiammazione, promuovendo la riparazione del danno a livello tissutale.
- Mantenere la remissione dei sintomi, per prevenire le recrudescenze della malattia e la sua progressione.
- Prevenire le complicanze, quali stenosi o fistole. In questo senso è importante l'integrazione con il trattamento chirurgico.

La scelta del trattamento deve considerare le caratteristiche della malattia, in termini di frequenza delle recidive, estensione e gravità della stessa, le possibili manifestazioni extraintestinali e le complicanze, ma anche bilanciare il rischio correlato ai possibili effetti collaterali indotti dalle terapie proposte.<sup>50</sup>

#### 4.1.1 Farmaci

##### Aminosalicilati

Farmaci contenenti acido 5-aminosalicilico (5-ASA) si sono rivelati efficaci nel trattamento delle IBD. Nello specifico della malattia di Crohn presentano peculiare efficacia nelle forme attive a livello ileale, colico e ileocolico. Nella colite ulcerosa lieve-moderata rappresentano farmaci di prima linea per indurre la remissione di malattia e, una volta ottenuta, per mantenerla.

Sono disponibili diversi preparati che permettono di far arrivare l'acido 5-aminosalicilico attivo ai segmenti distali dell'intestino tenue e del colon: si ricordano sulfasalazina (5-ASA + sulfapiridina), olsalazina (dimero di acido 5-aminosalicilico), balsalazide (5-ASA + 4-aminobenzol- $\beta$ -alanina) e varie forme di mesalazina.

In merito alla mesalazina, sono disponibili diverse formulazioni medicinali del 5-ASA, con azione nei segmenti di intestino bersaglio della terapia: alcune formulazioni saranno attive su tutto l'intestino tenue, altre solo su intestino tenue distale e colon prossimale. In merito alla tipologia di somministrazione, alcune formulazioni come clismi e supposte possono raggiungere alte concentrazioni nel retto e nel sigma.

L'efficacia della terapia risente della capacità, da parte del farmaco, di raggiungere in elevate concentrazioni i siti dove la patologia è in fase attiva, e questo giustifica le diverse formulazioni che possono essere variamente impiegate in funzione delle esigenze terapeutiche.

L'azione principale del salicilato è il blocco della sintesi di prostaglandine per inibizione della ciclossigenasi. Altri potenziali meccanismi d'azione comprendono: modulazione dei mediatori dell'infiammazione derivati dalla via della lipossigenasi; interferenza con la produzione di citochine proinfiammatorie e con l'attività di NF-kB; inibizione delle funzioni cellulari delle cellule natural killer, dei linfociti mucosali e dei macrofagi.

I possibili effetti indesiderati della sulfasalazina, soprattutto dose-dipendenti, includono nausea, disturbi gastrointestinali, cefalea, artralgie, mialgie, soppressione midollare, malessere generale. Sono possibili reazioni da ipersensibilità con febbre, dermatite esfoliativa, pancreatite, polmonite, anemia emolitica, pericardite, epatite. Gli altri preparati sono invece ben tollerati.<sup>51</sup>

### Glucocorticoidi

Prednisone e prednisolone per os sono i glucocorticoidi più comunemente impiegati nella pratica gastroenterologica. L'idrocortisone in clisma, schiuma o supposta è usato per massimizzare gli effetti a livello colico e minimizzare l'assorbimento sistemico.

Budesonide è un potente analogo sintetico del prednisolone, dotato però di bassa biodisponibilità per via orale; ad oggi, risulta preferibile al prednisolone in caso di malattia ileale o ileo-ciecale.

I glucocorticoidi agiscono inibendo la produzione di chemochine e citochine proinfiammatorie (quali TNF- $\alpha$  e IL-1), riducendo l'espressione di molecole di adesione

cellulare dell'infiammazione e inibendo la trascrizione dei geni di ciclossigenasi-2 e NF-kB. <sup>51</sup>

Sono frequentemente usati per indurre la remissione sia nella malattia di Crohn che nella colite ulcerosa non responsiva alla prima linea terapeutica con aminosalicilati; nel trattamento della patologia infiammatoria intestinale coinvolgente retto o sigma si preferisce somministrare i glucocorticoidi per via rettale, perché si ha un assorbimento sistemico più basso. Non sono utili per il mantenimento della remissione. <sup>52</sup>

### Tiopurine

Gli analoghi delle purine azatioprina e 6-mercaptopurina sono antimetaboliti purinici con proprietà immunosoppressive: interferiscono con la sintesi dei ribonucleotidi, inibendo così la divisione e la proliferazione cellulare, e attraverso la modulazione del signalling cellulare regolano l'apoptosi dei linfociti T.

Nella malattia di Crohn possono essere impiegati nella malattia in fase attiva ma non in monoterapia, in virtù di una lenta cinetica d'azione che rende ragione di una latenza media dell'effetto terapeutico di circa 17 settimane: vengono utilizzati in associazione oppure per ridurre la posologia della terapia steroidea. Trovano applicazione anche nella terapia di mantenimento della remissione, con un riscontro positivo nell'80% dei pazienti. <sup>51</sup>

Nella colite ulcerosa l'efficacia di tale classe di farmaci è dubbia e per questo motivo presentano minori indicazioni rispetto alla malattia di Crohn; possono essere proposti come terapia di mantenimento in caso di recidiva durante il trattamento con aminosalicilati, in caso di steroidodipendenza o ancora in pazienti che hanno beneficiato della terapia induttiva con tacrolimus o ciclosporina.

Si rendono necessari esami ematochimici periodici per monitorare i possibili effetti collaterali, quali nausea, vomito, mielodepressione ed epatopatia. Possono verificarsi reazioni da ipersensibilità, con febbre, eruzioni cutanee, pancreatite, diarrea, epatite.

## Farmaci anti-TNF

Nelle IBD si riscontrano alterazioni dei meccanismi che regolano la risposta dei linfociti Th1; una delle citochine proinfiammatorie fondamentali per la risposta delle cellule Th1 è il TNF- $\alpha$ . Anticorpi monoclonali anti-TNF possono formare legami crociati con i recettori per il TNF presenti sulla membrana cellulare ed inibire l'attività di macrofagi e linfociti T.

I farmaci anti-TNF sono generalmente impiegati come farmaci di seconda linea in seguito al fallimento terapeutico con corticosteroidi o immunosoppressori; nondimeno, possono essere suggeriti come trattamento di prima scelta in pazienti con forme gravi e complesse di malattia: nella malattia di Crohn gli agenti anti-TNF hanno mostrato particolare efficacia quando impiegati nelle fasi iniziali della malattia, prima che siano insorte le complicanze, ed è stato evidenziato un maggior beneficio da una terapia di associazione con azatioprina o 6-mercaptopurina.<sup>53 54</sup> Anche nella colite ulcerosa si presentano come una valida alternativa all'azatioprina per conseguire il mantenimento della remissione o per ridurre il carico di glucocorticoidi nei casi di steroide-dipendenza.

Le molecole disponibili sono Infliximab, Adalimumab, Certolizumab. Il primo viene somministrato per via endovenosa, mentre gli altri due vengono somministrati sottocute. Infliximab è un anticorpo monoclonale IgG chimerico, 75% umano e 25% murino, che si lega con elevata affinità al TNF- $\alpha$  umano. La sua efficacia è stata confermata per mezzo di studi clinici randomizzati che hanno evidenziato la sua capacità di indurre e mantenere la remissione della malattia di Crohn. Rappresenta una valida opzione nel trattamento della colite ulcerosa di grado moderato-grave, resistente al trattamento orale con mesalazina o corticosteroidi.

Adalimumab è un anticorpo IgG anti-TNF monoclonale completamente umano: forma dei complessi con il TNF- $\alpha$  solubile e previene la sua interazione con i recettori presenti sulla superficie cellulare, con conseguente riduzione della funzionalità dei macrofagi e dei linfociti T. Il suo impiego è approvato per il trattamento della malattia di Crohn in forma moderata-grave e nella colite ulcerosa resistente a corticosteroidi ed immunomodulatori.

Certolizumab pegol è un anticorpo monoclonale anti-TNF pegilato che può essere impiegato nell'indurre la remissione di malattia di Crohn.

L'effetto indesiderato più importante della terapia con Infliximab è rappresentato dalle infezioni, conseguenti alla soppressione della risposta infiammatoria mediata dai Th1; è stata riportata slatentizzazione della tubercolosi, con disseminazione dell'infezione. Anticorpi diretti contro l'epitopo murino della molecola si sviluppano in circa un terzo dei pazienti, con il potenziale di attenuare o abolire la risposta clinica. Possono verificarsi reazioni indesiderate, in genere in seguito alla seconda e alle successive infusioni; reazioni precoci lievi sono febbre, cefalea, vertigini, orticaria, dolore toracico, dispnea, instabilità emodinamica. Reazioni gravi includono ipotensione arteriosa marcata, difficoltà respiratoria, spasmi muscolari, malessere toracico. Sono evenienze rare le reazioni ritardate (1-2 settimane) all'infusione, di più frequente riscontro nei pazienti trattati ripetutamente con infliximab per periodi prolungati: trisma, artromialgie, febbre, eruzioni cutanee, orticaria, edemi.

Infliximab può causare gravi reazioni epatiche, motivo per cui si rende necessario un monitoraggio periodico degli enzimi epatici; può causare inoltre un peggioramento dello scompenso cardiaco in pazienti cardiopatici.

È stata riscontrato lo sviluppo di linfoma, tuttavia i tassi d'incidenza osservati possono essere sovrapponibili a quelli attesi nei pazienti con patologie infiammatorie intestinali.

#### Farmaci diretti contro le molecole di adesione

I leucociti utilizzano molecole di adesione secondarie appartenenti alla famiglia delle integrine. Le integrine sono glicoproteine eterodimeriche trans-membrana costituite da due subunità,  $\alpha$  e  $\beta$ , che regolano il processo di adesione cellulare. L'uso di anticorpi monoclonali anti-integrina è in grado di indurre un miglioramento significativo dell'infiammazione intestinale. I farmaci impiegati nella malattia di Crohn sono: Natalizumab, anticorpo monoclonale diretto contro l'integrina  $\alpha_4$  che inibisce l'adesione dei leucociti e la loro migrazione nel focus flogistico; Vedolizumab, molecola più selettiva che antagonizza l'integrina  $\alpha_4\beta_7$ .

Nell'ambito delle terapie biologiche Ustekinumab, anticorpo anti-IL12/23, ha mostrato efficacia nella risposta clinica e nella remissione di malattia. Altre molecole in fase di studio sono gli inibitori della Janus chinasi come Tofacitinib, anticorpi anti-IL-6, anticorpi anti-madCAM, oligonucleotidi antisenso inibitori di SMAD7 come Mongersen.

### Immunomodulatori

Il metotrexato è un farmaco antimetabolita che inibisce la diidrofolato reduttasi, enzima coinvolto nella biosintesi di timidina e purine. A basse dosi antagonizza l'azione proinfiammatoria dell'interleuchina-1, stimola la produzione di molecole antinfiammatorie come l'adenosina, promuove l'apoptosi dei linfociti T attivati. Attualmente, il suo uso è riservato al trattamento della malattia di Crohn in fase attiva o nella recidiva in pazienti che non tollerano la terapia con tiopurine o farmaci anti-TNF. È ridotta la sua efficacia nella colite ulcerosa.

Poiché l'assorbimento del farmaco per bocca è mutevole, vi è indicazione alla somministrazione per via intramuscolo o sottocutanea.

Possibili fenomeni di tossicità si manifestano inizialmente a livello gastrointestinale, con nausea, vomito, diarrea e stomatite, e possono essere attenuati con la concomitante assunzione di acido folico. Il trattamento a lungo termine può indurre polmoniti e epatotossicità, motivo per cui un rialzo della transaminasi pone indicazione alla sospensione della terapia fino alla normalizzazione dei parametri.

La ciclosporina è un agente immunosoppressore che può essere impiegato da solo o in associazione con altri agenti immunosoppressori. Agisce interferendo con la differenziazione dei linfociti T venuti a contatto con l'antigene, prevenendone l'attivazione; nello specifico, la ciclosporina lega una proteina intracellulare e forma con essa un complesso in grado di inibire la calcineurina, interferendo con l'attivazione di un fattore di trascrizione specifico per i linfociti T. È in grado inoltre di inibire la trascrizione di IL-2, IL-3, INF- $\gamma$ . I possibili fenomeni di tossicità comprendono: ipertensione, iperglicemia, nefrotossicità ed epatotossicità, alterazioni dello stato mentale, convulsioni.

Tacrolimus è un antibiotico macrolidico ad attività immunosoppressiva; è più potente della ciclosporina, sebbene abbia un meccanismo d'azione simile ad essa: formando un complesso con una proteina intracellulare inibisce la calcineurina e con essa la maturazione dei linfociti T. gli effetti tossici sono simili a quelli della ciclosporina (nefrotossicità, neurotossicità, iperglicemia, ipertensione, iperkaliemia, disturbi gastrointestinali).

Il micofenolato mofetile è un derivato semisintetico dell'acido micofenolico in grado di inibire la risposta linfocitaria B e T mediata. La tossicità comprende disturbi gastrointestinali e mielosoppressione.

#### **4.1.2 Terapia farmacologica malattia di Crohn**

Nella gestione della malattia di Crohn vengono definiti degli schemi terapeutici volti a indurre la remissione della malattia e a mantenere nel tempo tale remissione.

Cardine dell'induzione sono i farmaci steroidei, ma in considerazione delle caratteristiche della malattia e del rischio di recidive è possibile considerare anche altre classi di farmaci, come gli immunosoppressori.

Il mantenimento della remissione difficilmente si basa sugli steroidi, poiché sembrano predisporre ad un decorso più complesso; le opzioni disponibili sono mesalazina, agenti anti-TNF- $\alpha$ , tiopurine o metotrexato. Il trattamento viene modulato sulla base della sede in cui la malattia è attiva, oltre che in funzione della sua gravità.<sup>52 29</sup>

#### Malattia ileo-ciecale

Nella malattia a localizzazione ileo-ciecale di grado lieve la terapia di scelta è Budesonide 9mg per bocca, che possiede una probabilità di indurre remissione due volte superiore rispetto al placebo. Altri farmaci steroidei che possono essere usati in alternativa sono idrocortisone e metilprednisolone per somministrazione endovenosa, metilprednisolone e prednisone per os. La scelta tende a ricadere sulla Budesonide in quanto possiede una maggiore attività topica a livello della mucosa intestinale e una minore biodisponibilità sistemica.

Le forme di grado lieve-moderato possono trarre un modesto seppur limitato beneficio dalla mesalazina, a dosaggio non inferiore a 4g/die.

L'impiego di antibiotici come metronidazolo e ciprofloxacina non è raccomandato, poiché gli effetti collaterali sono frequenti mentre sono ridotte le evidenze di efficacia nell'induzione della remissione della malattia. Evidenze più favorevoli in termini di promozione della remissione si hanno con la rifaximina.

Nella malattia di grado moderato la terapia di prima scelta è rappresentata ancora da Budesonide o steroidi sistemici; in pazienti refrattari o intolleranti alla terapia steroidea si può considerare l'impiego di agenti anti-TNF.

Nei casi in cui la malattia abbia una bassa tendenza alla recidiva gli steroidi possono essere usati in associazione a farmaci immunomodulatori.

In assenza di risposta agli steroidi o agli agenti anti-TNF Vedolizumab si presenta come una valida alternativa.

Nella malattia di grado severo gli steroidi sono ancora la prima linea di intervento, con l'uso di prednisolone o idrocortisone. In caso di mancata risposta si può proseguire secondo un approccio farmacologico, ricorrendo agli anti-TNF o a Vedolizumab, oppure è possibile considerare l'alternativa chirurgica.<sup>29</sup>

### Malattia colica

La malattia in fase attiva viene gestita con steroidi sistemici. In caso di ricorrenza le alternative sono farmaci anti-TNF e Vedolizumab. Gli immunomodulatori possono essere proposti in associazione agli steroidi in seguito alla valutazione del fenotipo di malattia. Non vi sono evidenze di efficacia circa l'impiego di sulfasalazina e mesalazina. Antibiotici come metronidazolo e ciprofloxacina vengono considerati per il trattamento delle complicanze settiche.<sup>29</sup>

### Malattia esofagea e gastroduodenale

In queste localizzazioni di malattia è possibile proporre corticosteroidi sistemici per la remissione della fase acuta e immunosoppressori, come tiopurine e metotrexato, per il

mantenimento; spesso vengono associati inibitori di pompa protonica. Nelle forme lievi il solo trattamento antisecretivo può essere sufficiente.<sup>29</sup>

#### Malattia estesa digiuno-ileale

La terapia iniziale rimane a base di corticosteroidi sistemici, tuttavia è da considerare il ricorso precoce a farmaci anti-TNF, scelta appropriata in caso di malattia recidivante.

La terapia immunosoppressiva all'esordio è indicata in pazienti che presentano un'intensa attività di malattia associata ad una prognosi scadente.

#### **4.1.3 Terapia farmacologica colite ulcerosa**

L'obiettivo principale nel trattamento dei pazienti affetti da colite ulcerosa è indurre e mantenere nel tempo la remissione di malattia libera da steroidi. La guarigione delle lesioni correla con una riduzione del tasso di recidiva, del rischio chirurgico e di cancerizzazione. Le scelte terapeutiche risentono dell'estensione e del grado di attività della malattia.<sup>55 56</sup>

Il farmaco di prima scelta nell'induzione della remissione sono gli aminosalicilati; in assenza di risposta la seconda linea terapeutica è rappresentata dagli steroidi sistemici. Qualora entrambe le opzioni non consentano di ottenere la remissione della malattia il paziente è candidabile al trattamento con anti-TNF come Infliximab e Adalimumab.

Gli aminosalicilati ricorrono anche nella terapia di mantenimento della remissione. In pazienti recidivanti o steroidodipendenti le alternative sono tiopurine e agenti anti-TNF.

#### Proctite

Nella malattia lieve-moderata il trattamento iniziale si basa su mesalazina topica; può essere utilizzata in formato schiuma rettale o clistere, ma la formulazione in supposta è meglio tollerata dal paziente e consente al medicinale di raggiungere una buona concentrazione a livello del retto. Possibili combinazioni sono mesalazina topica e per bocca o mesalazina e steroidi topici.

Nelle proctiti refrattarie è possibile considerare il ricorso a steroidi sistemici, farmaci immunosoppressori e biotecnologici.<sup>55</sup>

### Colite sinistra

La forma lieve-moderata viene trattata in prima linea con clisteri a base di aminosalicilati combinati con mesalazina per bocca; questa associazione si è rivelata più efficace rispetto alla sola terapia topica con aminosalicilati o ai soli steroidi topici.

Nella malattia moderata-severa o nelle forme lievi-moderate non responsive alla mesalazina è possibile ricorrere alla terapia steroidea sistemica.<sup>55</sup>

### Colite estesa

Terapia di prima linea nelle forme lievi e moderate include clismi con aminosalicilati combinati con mesalazina per bocca in singola o doppia dose giornaliera. In caso di mancata risposta o in presenza di una malattia più aggressiva si impiegano gli steroidi sistemici. La colite ulcerosa grave, indipendentemente dalla sua estensione, è una condizione potenzialmente mortale, richiede pertanto l'ospedalizzazione e la gestione intensiva del paziente.<sup>55</sup>

## **4.2 Terapia nutrizionale**

L'interesse per un possibile impiego della dieta come strategia terapeutica in queste patologie è vasto. È noto che l'alimentazione può ricoprire un ruolo nella loro patogenesi ma non vi sono ancora evidenze certe a favore di un loro impiego nel trattamento: i meccanismi con cui agisce non sono tutt'ora ben definiti, si ipotizza che possa ridurre l'esposizione antigenica, potenziare lo stato nutrizionale e l'assorbimento di sostanze nutritive, modificare il microbioma e modulare la risposta immunitaria.<sup>57</sup>

Ad oggi non è possibile parlare di una dieta specifica per le malattie infiammatorie croniche intestinali in grado di favorire la remissione della malattia in fase attiva. Ciò non preclude la possibilità di fornire ai pazienti delle raccomandazioni di carattere

nutrizionale personalizzate sulla forma di malattia. Il razionale del supporto nutrizionale risiede nella correzione dei deficit inevitabilmente connessi con la malattia, nella riduzione delle complicanze nel paziente sottoposto a chirurgia e nel mantenimento dello stato nutrizionale nei casi di intestino corto non compensati.

Gli studi condotti per approfondire il ruolo della nutrizione nelle malattie infiammatorie croniche intestinali sono focalizzati principalmente sulla malattia di Crohn, dove peraltro vi sono evidenze di una sua efficacia nel paziente pediatrico.

Non vi è indicazione a diete di eliminazione, salvo in caso di intolleranze alimentari, né all'uso di probiotici nella malattia in fase attiva. Nella malattia attiva con concomitante terapia steroidea può rendersi necessaria la supplementazione di calcio e vitamina D a supporto del tessuto osseo.

In caso di diarrea severa o ingenti perdite dalla stomia è possibile ricorrere all'infusione di fluidi ed elettroliti per contrastare la disidratazione e il malassorbimento.

Nelle forme stenose è indicato modificare la consistenza degli alimenti, preferendo una dieta semiliquida o liquida.<sup>58</sup>

Nella malattia in fase attiva la prima strategia nutrizionale si basa sulla supplementazione per bocca a completamento di una normale alimentazione; se non è possibile l'assunzione per os è possibile posizionare un sondino nasogastrico o nasodigiunale. Qualora tutto ciò non sia sufficiente si prende in considerazione la nutrizione enterale, la quale trova indicazione come prima linea terapeutica nell'indurre la remissione della malattia in fase attiva in bambini e adolescenti; negli adulti invece è stato dimostrato come gli steroidi siano più efficaci della nutrizione enterale nell'ottenere la remissione.<sup>59</sup> La nutrizione parenterale non ha mostrato significativi benefici a confronto con la nutrizione enterale, se non nel contesto perioperatorio per ridurre la frequenza di complicanze post-chirurgiche, specialmente in pazienti con grave stato di malnutrizione.<sup>60</sup>

La possibilità di trovare in futuro un'alternativa terapeutica nell'alimentazione si basa necessariamente sul presupposto di una personalizzazione che consideri tanto le caratteristiche della malattia quanto quelle del paziente, nonché il possibile impatto di un nuovo regime alimentare sulla qualità di vita e quindi le ripercussioni sull'aderenza alla terapia.

## 4.3 Trattamento chirurgico

### 4.3.1 Malattia di Crohn

Le principali indicazioni chirurgiche nella malattia di Crohn sono relative alle complicanze di malattia: occlusione intestinale, ascessi, fistole. Trovano indicazione relativa alla chirurgia l'inadeguata risposta cronica alla terapia medica, la steroido-dipendenza e le complicanze extraintestinali.

La malattia di Crohn espone il paziente a un significativo rischio di essere più volte sottoposto ad interventi nel corso della propria vita, in ragione del fatto che le complicanze accennate sopra come criteri assoluti per l'indicazione chirurgica sono espressione dei diversi fenotipi con cui la malattia può manifestarsi a livello dell'intestino.<sup>61</sup>

#### Resezione

In caso di malattia coinvolgente una singola porzione dell'intestino è possibile proporre una colectomia segmentale; qualora invece più tratti dell'intestino siano interessati l'indicazione ricade su una colectomia totale o subtotale. La scelta del tipo di intervento è guidata dalle condizioni cliniche del paziente e dal numero di segmenti coinvolti; quando possibile viene preferita la colectomia segmentale.

Le criticità di questi interventi risiedono nell'intervenire su un tessuto infiammato e quindi di difficile gestione, soprattutto per quanto attiene il rischio emorragico, e nella possibile recidiva di malattia a ridosso dell'anastomosi, con il possibile sviluppo di complicanze stenotiche. Riguardo a ciò, per ridurre il rischio si pone indicazione all'esecuzione di una anastomosi latero-laterale ampia, piuttosto che una termino-terminale.

Avendo un potenziale di recidiva elevato ed essendoci un significativo rischio di reintervento, è importante bilanciare l'estensione della resezione con la lunghezza residua dell'intestino del paziente.

Nelle forme ricorrenti di malattia con localizzazione colica le strategie possibili sono l'esecuzione di una colectomia totale o subtotale oppure il confezionamento di una ileostomia di derivazione per ritardare o addirittura evitare una resezione intestinale: il transito del materiale fecale viene deviato, ponendo a riposo il tratto a valle, e si associa la terapia medica.

Nelle pancoliti refrattarie si può considerare il ricorso ad una proctocolectomia con confezionamento di pouch ileo-anale, previa esclusione di storia di malattia a livello perianale.

Nella malattia di Crohn in sede ileo-cecale non complicata da stenosi, la resezione laparoscopica si pone come una valida alternativa alla terapia medica, poiché non vi sono differenze in termini di outcome fra le due tipologie di trattamento.

### Stricturoplastica

In presenza di una complicanza occlusiva a livello del piccolo intestino, specialmente in pazienti già sottoposti a resezioni multiple e quindi a maggior rischio di sviluppare una sindrome da intestino corto, è possibile intervenire con una stricturoplastica, che consente di evitare la rimozione di segmenti intestinali permettendo al tempo stesso di risolvere la complicanza.

Esistono diverse tipologie di intervento: stricturoplastica secondo Heineke-Mikulitz, stricturoplastica secondo Finney, stricturoplastica secondo Michelassi.

In alternativa alla stricturoplastica nelle stenosi singole, di lunghezza inferiore ai 5 cm e raggiungibili endoscopicamente è possibile il trattamento con dilatazione meccanica mediata da palloncino pneumatico.

In caso di esordio acuto della complicanza occlusiva, diventa essenziale quando possibile una iniziale gestione medica del paziente, con riposo intestinale e decompressione gastrica, terapia infusiva ed eventualmente steroidi in caso di infiammazione attiva; questo consente di proporre una chirurgia in elezione, la quale sicuramente espone il paziente a rischi minori rispetto ad una chirurgia in urgenza o emergenza.

## Gestione chirurgica della malattia perianale

La malattia perianale può complicarsi in ascessi perianali e fistole, semplici o complesse.

Gli ascessi perianali possono giovare di un trattamento antibiotico; confermata la diagnosi di raccolte ascessuali l'intervento chirurgico consiste nell'incisione e nel drenaggio dell'ascesso.

Il trattamento chirurgico delle fistole semplici prevede fistulotomia oppure posizionamento di setone. Nelle fistole complesse è raccomandata un'integrazione dei trattamenti medico e chirurgico: la terapia medica si basa in prima linea sugli agenti anti-TNF, mentre antibiotici e tiopurine rappresentano una seconda linea di intervento. Il trattamento chirurgico raccomandato è il posizionamento di setone, con risparmio ove possibile delle strutture sfinteriali; un'altra opzione è il lembo di avanzamento endorettale, plausibile per una malattia che non coinvolge la regione rettale, non si associa a stenosi e presenta un singolo tramite fistoloso prossimale. Se la severità della malattia lo richiede si può eseguire una stomia escludente, tenendo la proctectomia come ultima risorsa.<sup>36</sup>

### **4.3.2 Colite ulcerosa**

Il ricorso alla chirurgia nella colite ulcerosa avviene in presenza di una malattia in fase attiva severa, complicata da emorragia incontrollabile, perforazione o megacolon tossico; più frequentemente la chirurgia viene proposta in presenza di una malattia cronica non responsiva alle terapie mediche. L'indicazione alla chirurgia si ha anche in caso di displasia o evoluzione carcinomatosa.<sup>62</sup>

Alla luce dell'evoluzione delle terapie mediche il ruolo della chirurgia è stato ridimensionato, pur rivestendo ancora un ruolo importante nella gestione della colite ulcerosa. Tali sviluppi hanno reso ragione della definizione di criteri per la selezione dei pazienti candidati alla chirurgia e hanno promosso la selezione di tecniche chirurgiche che riducessero al minimo le complicanze e le morbidità postoperatorie, al fine di

conseguire un ottimale outcome a lungo termine e promuovere una buona qualità di vita.<sup>63</sup>

Esistono diverse tipologie di intervento e la scelta è condizionata dallo stadio clinico di malattia, dall'estensione reale e dallo stato funzionale dell'intestino che residua dopo la chirurgia. Gli interventi possibili sono:

- Colectomia totale o subtotale con ileostomia terminale
- Proctocolectomia totale con ileostomia
- Proctocolectomia totale
- Proctocolectomia restaurativa

L'intervento gold standard è la proctocolectomia restaurativa, mentre in condizioni di urgenza e nei pazienti a maggior rischio la scelta ricade sulla colectomia totale addominale con ileostomia, lasciando in situ un moncone rettale o retto-colico.<sup>56</sup> La colectomia subtotale con ileostomia rimane la tecnica di scelta nelle forme acute e severe di malattia e nei pazienti cronici in scarse condizioni generali.<sup>62</sup>

L'intervento di proctocolectomia restaurativa è suddiviso in tre fasi distinte: asportazione del colon-retto; ricostruzione della sacca rettale tramite un'ansa presa dall'ileo terminale; anastomosi della sacca rettale con l'ano. La funzione di reservoir del retto si ottiene tramite il confezionamento di una pouch ileale, una tasca ottenuta ripiegando e anastomizzando l'ileo terminale; esistono diverse forme con cui viene creata la pouch, ma quella più utilizzata è la configurazione a J. Trattandosi di una tecnica impegnativa l'intervento viene in genere eseguito in due o tre fasi ed è generalmente prevista una ileostomia di protezione. La porzione distale di retto che viene conservata per eseguire l'anastomosi con la pouch, la cuff, può costituire un focus di ripresa della malattia, con un rischio proporzionale alla lunghezza residua della cuff; al contempo, una dimensione appropriata della cuff è essenziale per effettuare l'anastomosi e ridurre il rischio di deiscenze. La pouch può essere interessata da processi patologici, il più frequente dei quali è la pouchite: trattasi di un'inflammazione della tasca che si presenta clinicamente con aumento delle scariche giornaliere, urgenza di evacuazione, crampi addominali associati a febbre, sensazione gravativa a livello pelvico, incontinenza. La pouchite è generalmente secondaria ad una disbiosi, per questo motivo il suo trattamento contempla l'uso di antibiotici e probiotici.

## **5. Manifestazioni extraintestinali nelle malattie infiammatorie croniche intestinali**

La malattia di Crohn e la colite ulcerosa sono malattie infiammatorie sistemiche: sebbene la sorgente dei sintomi che conduce all'attenzione clinica sia a livello gastrointestinale, tali patologie si associano di frequente al coinvolgimento di altri organi e apparati. Queste manifestazioni extraintestinali (EIMs) sono condizioni su base infiammatoria che possono avere un decorso indipendente rispetto alla patologia gastrointestinale (come l'uveite e la spondilite anchilosante) oppure correre in parallelo con essa (ad esempio le artralgie periferiche, l'eritema nodoso, la stomatite aftosa, l'episclerite).

La definizione più completa identifica le manifestazioni extraintestinali come patologie infiammatorie in un paziente affetto da malattia infiammatoria cronica intestinale, con localizzazione esterna all'intestino; la patogenesi è secondaria ad una estensione o traslocazione della risposta immunitaria attiva a livello intestinale, oppure a un processo flogistico indipendente promosso dalla malattia dell'intestino, o ancora ad una condivisione dei medesimi fattori di rischio.<sup>64</sup>

La prevalenza reale delle manifestazioni extraintestinali non è ben definita, in quanto risente delle diverse metodologie di raccolta dei dati e dei differenti criteri diagnostici; si stima che più del 50% dei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali presenti almeno una manifestazione extraintestinale, meno del 30% ne presenta due.<sup>65</sup>

L'associazione con la patologia intestinale non esclude che tali manifestazioni possano anticipare la diagnosi di malattia in tale sede: ciò è riscontrabile in circa il 25% dei pazienti. La probabilità di sviluppare tali condizioni incrementa all'aumentare della durata della malattia e si riscontra un rischio maggiore in coloro che già ne presentano una.<sup>65 66</sup>

Le EIM sono più frequenti nella malattia di Crohn che nella colite ulcerosa, specialmente nei pazienti con malattia a localizzazione colica. Alcune sono più frequenti nelle donne, come l'irite e l'uveite, mentre altre si riscontrano maggiormente nel soggetto maschile, ad esempio la spondilite anchilosante.<sup>67</sup>

## 5.1 Patogenesi

Come accennato sopra, i meccanismi alla base delle manifestazioni extraintestinali non sono ancora del tutto noti. Vi sono due ipotesi patogenetiche che tentano di istituire un nesso fra l'intestino e gli altri foci di malattia.<sup>64</sup>

La prima ipotesi suppone un'estensione extraintestinale del processo infiammatorio attivo a livello dell'intestino. Il razionale che la alimenta risiede in diversi elementi, fra cui l'espressione ectopica di molecole di adesione e chemochine specifiche per l'intestino come MADCAM-1 e CCL25: questo potrebbe favorire la migrazione anomala di linfociti T attivati dalla malattia intestinale in sedi esterne. Nondimeno, le evidenze in merito a questo meccanismo sono deboli al di fuori della manifestazioni extraintestinali epatiche.<sup>68</sup>

È possibile però che la migrazione di leucociti a partenza dall'intestino verso altre sedi sia mediata da molecole di adesione aspecifiche, come VAP-1 (proteina vascolare di adesione all'endotelio), o esprimendo recettori per le chemochine quali CXCR3 e CCR5. Un danno di qualsiasi entità a livello extraintestinale può stimolare il reclutamento di queste cellule effettrici e promuovere il processo infiammatorio.

Si ritiene che anche il microbiota rivesta un ruolo in questa ipotesi: può favorire l'espressione di antigeni capaci di attivare una risposta immunitaria specifica e, qualora trasportati nel circolo venoso portale, potrebbero stimolare tale risposta anche in altri distretti. Ancora, l'attivazione della risposta immunitaria può derivare da una cross-reattività con antigeni del microbiota o dell'ospite.

Infine, un altro possibile percorso, ancora debole in quanto a evidenze scientifiche, sostiene che la progressione a livello extraintestinale sia guidata da autoanticorpi e da immunocomplessi a partenza dall'intestino.

La seconda ipotesi sostiene invece che il meccanismo infiammatorio alla base della manifestazioni extraintestinali sia indipendente da quello che promuove la malattia intestinale: le due realtà patologiche possono condividere fattori di rischio ambientali o la predisposizione genetica, e questi elementi concorrono a determinare un'alterata funzione immunitaria che esita nei differenti percorsi di malattia. Pur seguendo meccanismi diversi, la malattia intestinale può creare un substrato favorente le EIMs:

uno dei fenomeni in studio è il priming neutrofilico, secondo cui leucociti esposti a citochine infiammatorie o ad altre molecole di segnale a livello intestinale possono incrementare la loro capacità di rispondere agli stimoli. Ancora, sembra che le malattie infiammatorie intestinali, in ragione delle molecole infiammatorie immesse in circolo o dei prodotti del microbiota, influenzino i processi ematopoietici a livello midollare.

Secondo alcuni studi il microbiota, con la sua composizione e i suoi mutamenti, può essere cruciale nella patogenesi delle manifestazioni extraintestinali: l'attività metabolica specifica di alcuni microorganismi potrebbe avere effetti immunomodulatori con ripercussioni sulle sedi ectopiche. Si è ipotizzato anche che alterazioni precoci del microbiota nei primi anni di vita incidano determinando lo sviluppo di una risposta immunitaria aberrante, in grado di favorire lo sviluppo di processi infiammatori patologici a livello intestinale o in altre sedi.

Per quanto attiene la condivisione dei fattori di rischio, si sottolinea un'importante sovrapposizione di loci genetici di rischio per le IBD e le loro manifestazioni extraintestinali. Diversi geni codificanti per complessi maggiori di istocompatibilità e loci HLA-dipendenti sono condivisi dalle due condizioni: esemplificativo in questo senso l'HLA-B27, che presenta una forte sovrapposizione con le manifestazioni articolari; <sup>69</sup> anche NOD2, descritto in precedenza come gene di rischio per le malattie intestinali, può essere riscontrato in patologie extraintestinali come la sacroileite e l'uveite. Nelle manifestazioni extraintestinali, così come nelle malattie dell'intestino, è possibile riscontrare alterazioni a carico di geni coinvolti nel traffico linfocitario, nei pathway di wnt, RANK/RANKL/OPG e TGF- $\beta$ , dei geni coinvolti nella risposta immunitaria adattativa e nei processi apoptotici.

## 5.2 Manifestazioni extraintestinali articolari

Il termine spondiloartrite (SpA) racchiude al suo interno diverse tipologie di malattia: spondilite anchilosante, artrite reattiva, artrite psoriasica, spondiloartriti non differenziate e artriti enteropatiche. Queste entità patologiche condividono alcune caratteristiche:

- interessamento del rachide e delle articolazioni sacro-iliache;
- coinvolgimento asimmetrico delle articolazioni distali di grosse dimensioni, fatta eccezione per l'artrite psoriasica;
- entesite come elemento caratteristico delle spondiloartriti e utile ai fini della diagnosi differenziale con altre artropatie;
- forte associazione con l'antigene di istocompatibilità HLAB27;
- sieronegatività agli anticorpi tipici dell'artrite reumatoide (fattore reumatoide e anticorpi anti-peptidi citrullinati), motivo per cui sono anche note con il termine di spondiloartriti sieronegative;
- sintomi extra-articolari a livello oculare, cutaneo, mucosale e ungueale.

Le differenze sono riscontrabili nella sede di interessamento articolare, con un prevalente coinvolgimento delle articolazioni periferiche nei pazienti con spondilite reattiva, artrite psoriasica e artrite enteropatica, a differenza della spondilite anchilosante che predilige lo scheletro assiale.

Sede primaria del processo infiammatorio è l'entesi, ovvero il punto di inserzione ossea di tendini e legamenti; tale interessamento è responsabile della gran parte delle manifestazioni tipiche delle spondiloartriti, quali la spondilite, la sacroileite, l'entesite e l'oligoartrite.

La spondilite è un processo infiammatorio attivo che origina dagli angoli anteriori dei corpi vertebrali e che evolve in ossificazione dei legamenti e formazione di sindesmofiti, esitando in un progressivo irrigidimento del rachide, una riduzione della lordosi lombare e un'accentuazione della cifosi dorsale, una contrattura in flessione di anche e ginocchia.

Nella sacroileite l'infiammazione interessa i due versanti della rima articolare, determinando erosioni superficiali, sclerosi, proliferazione ossea e formazione di ponti

ossei, progressiva obliterazione della rima articolare. La tipologia di dolore caratteristica della sacroileite è la sciatica mozza, un dolore sciatalgico a carattere alternante che non si estende fino al piede ma si arresta al ginocchio, elemento tipico di un interessamento delle sacro-iliache.

L'entesite è la flogosi delle inserzioni di tendini, legamenti, fasce e capsule articolari sull'osso ed è la lesione sempre riscontrabile nelle spondiloartriti; dal punto di vista clinico è caratterizzata da dolore e tumefazione.

L'artrite periferica è una oligoartrite che interessa prevalentemente le grosse articolazioni degli arti inferiori, come ginocchia e caviglie; nell'artrite psoriasica è più frequente l'interessamento asimmetrico delle piccole articolazioni acrali.<sup>70</sup>

### 5.2.1 Classificazione

Le spondiloartriti (SpA) possono essere distinte in forme assiali e periferiche, in accordo con i criteri proposti dall'Assessment of SpondyloArthritis Society (ASAS).

<sup>71,69</sup>

Tabella 15: Criteri ASAS per la classificazione delle spondiloartriti assiali<sup>71</sup>

Sacroileite all'imaging <i>più</i> $\geq 1$ manifestazione da SPA  <b>oppure</b>  HLA-B27 <i>più</i> $\geq 2$ manifestazioni da SPA	
<b>Manifestazioni riconducibili a SPA</b>  - dolore lombare infiammatorio - artrite - entesite (tallone) - uveite - dattilite - psoriasi - morbo di Crohn/colite ulcerosa - buona risposta ai FANS - storia familiare di SPA - HLA-B27 - PCR aumentata	<b>Sacroileite all'imaging</b>  - infiammazione attiva (acuta) alla risonanza magnetica altamente suggestiva per sacroileite associata a SPA - sacroileite definita radiograficamente in accordo con i criteri di New York modificati

Tabella 16: Criteri ASAS per la classificazione delle spondiloartriti periferiche <sup>71</sup>

<b>≥1 manifestazione di SPA</b>		<b>≥2 manifestazioni da SPA</b>	
- uveite		- artrite	
- psoriasi		- entesite	
- morbo di Crohn/colite ulcerosa	<i>oppure</i>	- dattilite	
- infezioni precedenti		- dolore lombare infiammatorio	
- HLA-B27		- storia familiare di SPA	
- sacroileite all'imaging			

### 5.2.2 Spondiloartriti e malattie infiammatorie croniche intestinali

È nota la presenza di una stretta associazione fra le malattie infiammatorie dell'intestino e le spondiloartriti, le quali tendono con non poca frequenza a concomitare nello stesso paziente.

Nei pazienti affetti da spondiloartrite assiale la prevalenza di condizioni come la malattia di Crohn o la colite ulcerosa va dal 6% al 14%, un valore superiore a quello della popolazione generale (0,01%-0,5%). Queste manifestazioni vengono riscontrate più frequentemente in pazienti di sesso maschile e la frequenza tende a ridursi con l'età. Alcuni studi suggeriscono che lo sviluppo della malattia intestinale risenta del grado di attività della malattia a livello articolare e della sintomatologia dolorosa alla diagnosi.

È opportuno evidenziare come, a fianco di forme evidenti e diagnosticabili, nel 60% dei pazienti con spondiloartrite è possibile riscontrare a livello microscopico un'inflammazione intestinale clinicamente silente; <sup>72 72</sup> fra questi, il 5%-20% svilupperà la malattia di Crohn nell'arco di cinque anni. <sup>73 74</sup> Tale reperto è riscontrabile soprattutto in pazienti giovani, di sesso maschile, affetti da una malattia dall'esordio precoce e dal decorso progressivo, con un riscontro radiologico di sacroileite. <sup>71</sup>

Viceversa, le spondiloartriti sono riscontrabili nel 10%-39% dei pazienti affetti da malattia infiammatoria cronica intestinale, ed in questo senso rappresentano la più frequente EIM. <sup>71 75 76 77</sup> La prevalenza di spondiloartrite assiale è maggiore nei pazienti con malattia di Crohn (10%) rispetto a quelli con colite ulcerosa (3%); studi più recenti hanno stimato al rialzo la frequenza di spondilite (10%-25%) e sacroileite (30%-36%) in questa categoria di pazienti. <sup>69 78 79</sup>

Per quanto riguarda le artropatie periferiche, la prevalenza totale va dal 7% al 16%, con una tendenza all'incremento nei pazienti più giovani, e anche per queste forme vi è una maggiore correlazione con la malattia di Crohn (10%-20%) rispetto alla colite ulcerosa (5%-14%).<sup>69 80 81 82 83 84</sup>

Nei pazienti con malattia di Crohn il coinvolgimento articolare prevale nei quadri di colite rispetto a quelli di ileite, mentre si è osservato che nella colite ulcerosa le proctiti isolate si associano raramente a manifestazioni di questo tipo.

Le spondiloartriti assiali presentano in genere un decorso parallelo alle IBD. Le forme associate alle malattie infiammatorie croniche intestinali sono:

- Sacroileite: infiammazione uni o bilaterale delle articolazioni sacroiliache, più frequentemente asintomatica; i soggetti sintomatici riferiscono dolore e riduzione della mobilità.
- Lombalgia: ha un esordio insidioso, con comparsa di dolore attenuato dall'esercizio e che non migliora con il riposo; può insorgere anche nelle ore notturne e associarsi a rigidità mattutina.
- Spondilite anchilosante: forma più tipica delle spondiloartriti, caratterizzata da un processo infiammatorio con prevalente coinvolgimento dello scheletro assiale, ma con possibile estensione alle articolazioni e alle entesi. Per la diagnosi il riferimento sono i criteri di New York modificati: la diagnosi di spondilite anchilosante è definita in base alla presenza della componente radiologica e almeno di un criterio clinico.<sup>85</sup>

Tabella 17: Criteri di New York modificati<sup>86</sup>

<b>Criteri clinici</b>
- Dolore lombare $\geq 3$ mesi, migliora con l'esercizio fisico ma non con il riposo. - Limitazione della mobilità lombare sul piano sagittale e frontale - Limitazione dell'espansione toracica relativa ai valori normali per età e sesso.
<b>Criteri radiologici</b>
- Sacroileite bilaterale $\geq$ grado 2 - Sacroileite unilaterale $\geq$ grado 3

Per quanto concerne le artriti periferiche, si distinguono due entità:

- Tipo 1: è una oligoartrite (<5 articolazioni coinvolte), tipicamente asimmetrica e non erosiva; interessa soprattutto le articolazioni degli arti inferiori, con una sintomatologia autolimitante di durata inferiore alle 10 settimane. Questa forma in genere correla con l'attività della malattia intestinale e con una positività al complesso di istocompatibilità HLA-B27.
- Tipo 2: è una poliartrite ( $\geq 5$  articolazioni coinvolte) simmetrica, a carico soprattutto degli arti superiori; presenta un andamento cronico, con sintomi che permangono per mesi o anni, ed è indipendente rispetto alla malattia intestinale.<sup>67</sup>

### 5.2.3 Diagnosi

La diagnosi di spondiloartrite assiale oltre che fondarsi su reperti clinici richiede una valutazione strumentale, con esecuzione di risonanza magnetica o radiografie delle articolazioni sacroiliache; avendo una sensibilità maggiore, la risonanza può individuare una malattia in fase precoce in pazienti sintomatici ma con radiografie nella norma.

La diagnosi per le artriti periferiche si basa sul riscontro di segni di flogosi, come gonfiore, dolorabilità e dolenzia.

Importante la diagnosi differenziale con le artralgie e l'osteonecrosi associate alla terapia steroidea e con la sindrome simil-lupica secondaria al trattamento con Infliximab.

### 5.2.4 Trattamento

In considerazione della possibile sovrapposizione fra i meccanismi patogenetici, la gestione delle due entità patologiche è relativamente simile, salvo alcuni elementi differenziali.<sup>71</sup>

Nello specifico, sebbene i FANS siano di frequente impiegati nei pazienti con spondiloartrite, il loro uso sarebbe da evitare in concomitanza di una malattia infiammatoria intestinale, specie se in fase attiva; nondimeno, pare che brevi cicli di terapia (non superiori alle 2 settimane) potrebbero non associarsi ad esacerbazioni di

malattia. Dall'altro lato, a fronte di evidenze di efficacia sul loro uso per il trattamento della malattia di Crohn e la colite ulcerosa, gli steroidi sistemici non trovano applicazione nella terapia delle spondiloartriti.

Nelle spondiloartriti, soprattutto nelle forme periferiche, hanno mostrato una discreta efficacia metotrexato e sulfasalazina, farmaci che, come visto in precedenza, possono trovare applicazione anche nelle malattie infiammatorie croniche intestinali.

Il gold standard nei quadri in cui le due patologie coesistono e non rispondono alle precedenti linee terapeutiche è rappresentato dagli agenti anti-TNF. Tutti i farmaci di questa classe sono approvati per il trattamento della spondiloartrite assiale, ma solo alcuni di loro attualmente sono indicati per Crohn e colite ulcerosa: si ricordino fra questi Infliximab e Adalimumab. Etanercept agisce bloccando sia TNF- $\alpha$  che TNF- $\beta$ , è usato nelle spondiloartriti ma non è efficace sulla malattia intestinale. Ustekinumab, anticorpo monoclonale diretto contro IL-12 e IL-23, si è rivelato efficace nella malattia di Crohn ma non nelle spondiloartriti assiali. Secukinumab è un anticorpo anti-IL-17 approvato per il trattamento delle spondiloartriti, ma non trova applicazione nella malattia di Crohn. Vedolizumab, anticorpo anti-integrina, si è rivelato efficace sia nella malattia di Crohn che nella colite ulcerosa, ancora contrastanti i risultati a livello articolare. Tofacitinib, insieme a Filgotinib e Upadacitinib, appartiene ad una nuova classe di molecole, gli inibitori selettivi di JAK, che promettono ottimi risultati in diverse condizioni immunomediate, fra cui le spondiloartriti; diversi studi stanno valutando l'efficacia di questi farmaci anche sulle malattie intestinali.

### **5.3 Manifestazioni extraintestinali oculari**

Le manifestazioni oculari in corso di malattie infiammatorie croniche intestinali possono essere espressione di meccanismi patogenetici condivisi dalle due entità patologiche oppure possono essere forme secondarie alle terapie in atto o alle modificazioni imposte dalla malattia intestinale.

L'incidenza di queste manifestazioni si attesta intorno al 4%-12%, a seconda della popolazione osservata.

I più comuni processi patologici riscontrabili in questa classe di pazienti sono l'uveite e l'episclerite.

### 5.3.1 Uveite

È un'inflammatione endoculare a carico dell'uvea, la tonaca vascolare dell'occhio posta tra retina e sclera. Sulla base della Standardization of Uveitis Nomenclature è possibile classificarle in base alla sede anatomica di flogosi.<sup>65</sup>

- Uveite anteriore: interessa iride e corpo ciliare;
- Uveite intermedia: coinvolge l'umor vitreo;
- Uveite posteriore: estesa a tutta la coroide e alla retina sovrastante;
- Panuveite: coinvolgimento di tutta la tonaca vascolare dell'uvea.

Sintomi classici includono fotofobia, dolore, lacrimazione e calo visivo.

L'oftalmopatia interessa il 1,7% dei pazienti con colite ulcerosa ed il 7,4% dei pazienti con Crohn;<sup>87</sup> tende ad avere un decorso indipendente rispetto alla malattia intestinale e può precederne l'esordio sintomatologico.

Il trattamento include steroidi topici ed eventualmente agenti anti-TNF, come Infliximab, Adalimumab e Golimumab.

### 5.3.2 Episclerite

È espressione di un processo flogistico a carico dell'episclera, una sottile membrana vascolare interposta tra la congiuntiva e la sclera; non si associa tipicamente a dolore, si manifesta come un'area di iperemia localizzata ad una zona limitata del bulbo oculare con scarsa lacrimazione e assenza di fotofobia.

Si verifica nel 5%-8% dei pazienti con colite ulcerosa e nel 3-10% dei pazienti con malattia di Crohn; a differenza dell'uveite, tende ad associarsi a fasi di riacutizzazione della malattia intestinale.<sup>67</sup>

Generalmente è una condizione che tende ad autolimitarsi, in presenza di sintomatologia è possibile ricorrere a farmaci antinfiammatori non steroidei sistemici o steroidi topici.

## **5.4 Manifestazioni extraintestinali mucocutanee**

Costituiscono un eterogeneo gruppo di patologie, la cui ricorrenza nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali è stimata intorno al 16%;<sup>88</sup> sono distinguibili fra loro in base alle proprietà eziopatogenetiche.

1. Lesioni cutanee con caratteristiche istologiche sovrapponibili alla sottostante malattia intestinale, come il Crohn metastatico.
2. Lesioni cutanee probabilmente associate alla condivisione di epitopi antigenici, responsabili poi di manifestazioni reattive; appartengono a questa categoria l'eritema nodoso ed il pioderma gangrenoso.
3. Dermatosi associate alle malattie infiammatorie croniche intestinali, come la psoriasi.
4. Manifestazioni cutanee secondarie alla terapia della malattia intestinale, specialmente con riferimento agli agenti anti-TNF; si ricordino eczema, eczema psoriasiforme, xerosi.

### **5.4.1 Eritema nodoso**

Dermatosi infiammatoria acuta caratterizzata da noduli sottocutanei palpabili e dolenti, generalmente simmetrici e non ulcerati, localizzati principalmente sulla superficie estensoria degli arti inferiori. Ricorre nel 3%-6% dei pazienti con IBD, con una prevalenza nel sesso femminile.<sup>89 90</sup> In genere si associa al decorso della malattia intestinale, ma non alla sua gravità; il trattamento è basato sulla malattia sottostante.

### **5.4.2 Pioderma gangrenoso**

Dermatosi caratterizzata da ulcere necrotiche cutanee, intensamente dolorose e rapidamente progressive; può interessare qualsiasi parte del corpo, ma i siti più frequenti sono gli arti e le aree adiacenti la stomia. La lesione origina come una papula, una pustola o un nodulo, che in seguito si ulcera e si espande, sviluppando un'area scavata che accoglie materiale purulento con un caratteristico bordo violaceo.

La prevalenza di pioderma gangrenoso nella popolazione affetta da malattia infiammatoria intestinale è del 2%;<sup>65-91</sup> le due patologie tendono generalmente ad avere un decorso indipendente l'una dall'altra.

Il trattamento include corticosteroidi sistemici, agenti anti-TNF come Infliximab e Adalimumab, inibitori della calcineurina.

#### **5.4.3 Sindrome di Sweet**

Nota anche come dermatosi neutrofila febbrile acuta, è una condizione patologica caratterizzata da papule e placche dolenti, dure e di colore rosso, tipicamente localizzate agli arti superiori, al volto e sul collo; concomitano febbre e leucocitosi neutrofila.

È più frequente nelle donne e nei pazienti con malattia intestinale a coinvolgimento colico.

Il trattamento è basato su steroidi sistemici e, in caso di resistenza, su farmaci immunosoppressori.

#### **5.4.4 Poliarterite nodosa cutanea**

Forma rara e limitata di poliarterite nodosa, caratterizzata da vasculite cutanea e segni extracutanei lievi e transitori, come artralgia, artrite, mialgia, neuropatia periferica; può presentarsi nella forma di livedo reticularis. L'eziologia è varia, ma il 10% di queste forme è riconducibile alle malattie infiammatorie croniche intestinali.<sup>65</sup>

#### **5.4.5 Crohn metastatico**

È la più rara manifestazione extraintestinale dermatologica: si caratterizza per lesioni cutanee granulomatose non caseose, non in continuità con il tratto gastrointestinale. Non sembra presentare una relazione con l'attività di malattia a livello intestinale.

#### **5.4.6 Lesioni orogenitali**

Comprendono afte, ulcere superficiali sanguinanti e cheilite angolare. Nella malattia di Crohn le manifestazioni orali compaiono nel 6% dei pazienti; <sup>89 92 93</sup> tendono a seguire l'andamento della malattia sottostante e a rispondere ai trattamenti impostati per la stessa.

#### **5.5 Manifestazioni extraintestinali epatobiliari**

Nei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali possono concomitare condizioni patologiche associate al tratto epato-bilio-pancreatico; si ricordano sinteticamente steatosi epatica non alcolica, trombosi delle vene porta ed epatica, epatite granulomatosa, ascessi epatici, amiloidosi epatica.

La principale manifestazione epatobiliare è però rappresentata dalla colangite sclerosante primitiva, con una prevalenza del 4%-5%. <sup>67</sup>

##### **5.5.1 Colangite sclerosante primitiva**

Nel 70% dei pazienti con colangite sclerosante primitiva è riscontrabile una malattia infiammatoria intestinale, in particolare la colite ulcerosa, con una predilezione per i soggetti di sesso maschile. È una malattia caratterizzata da un processo infiammatorio esitante in fibrosi e stenosi delle vie biliari intraepatiche ed extraepatiche. <sup>65</sup>

Clinicamente si riscontrano astenia e prurito nelle fasi iniziali, seguiti tardivamente da ittero; può essere presente dolore addominale ricorrente con febbre. I sintomi hanno un carattere intermittente e possono essere confusi con quelli della malattia intestinale sottostante; occorre ricordare che spesso in questa categoria di pazienti la colangite sclerosante primitiva tende ad essere asintomatica, motivo per cui è importante l'educazione e la sensibilizzazione del paziente al fine di diagnosticarla benché clinicamente silente.

Per la diagnosi di colangite sclerosante primitiva è raccomandata l'esecuzione di una colangio-risonanza in pazienti con anomalie inspiegabili dei marcatori di colestasi

epatica, indipendentemente dai sintomi riferiti.<sup>94 95</sup> Vi è indicazione alla biopsia epatica qualora la risonanza non sia dirimente ma permane il sospetto oppure in presenza di elementi suggestivi per epatite autoimmune, come il riscontro di autoanticorpi (ANA, SMA, LKM) o di elevati livelli di IgG4.

Il riscontro di colangite sclerosante primitiva incide severamente sulla prognosi del paziente con malattia infiammatoria intestinale. Le possibili complicanze associate includono: colestasi, colangiti, coledocolitiasi, osteoporosi, stenterrea. Possono inoltre concomitare altre patologie su base autoimmune, come tiroiditi, diabete di tipo 1, celiachia.

Significativo il rischio oncologico di questi pazienti: il processo infiammatorio distruttivo a livello delle vie biliari può esitare nella cirrosi epatica, con aumentato del rischio evolutivo in epatocarcinoma. È inoltre aumentato il rischio di carcinoma del colon-retto rispetto ai pazienti con Crohn o colite ulcerosa in cui non è presente colangite, motivo per cui è raccomandata una sorveglianza endoscopica ogni 1-2 anni dalla diagnosi della malattia.<sup>96 97</sup> L'unica terapia efficace nella colangite sclerosante primitiva è il trapianto di fegato; le terapie mediche proposte, come l'acido urodesossicolico, gli steroidi ed i farmaci immunosoppressori, non si sono rivelate efficaci nel modificare la storia naturale della malattia e la sua progressione verso il trapianto.

### **5.5.2 Pancreatite**

Le manifestazioni pancreatiche associate alle malattie infiammatorie intestinali sono secondarie a numerosi meccanismi eziopatogenetici.

- Litiasi biliare: causa del 60% dei casi di pancreatite acuta; la sua prevalenza è aumentata nella malattia di Crohn rispetto alla popolazione generale.
- I farmaci impiegati nel trattamento della malattia intestinale possono associarsi a tossicità pancreatica.
- Le alterazioni anatomiche indotte dalla malattia di Crohn a livello duodenale possono complicare in pancreatite secondaria a processi ostruttivi o fistolizzanti.
- Meccanismi autoimmuni.

La pancreatite acuta è caratterizzata da un'inflammatione della ghiandola associata a sintomatologia intensa e caratteristica, con dolore epigastrico irradiato a sbarra e al dorso, a volte associato a vomito. La diagnosi è posta in presenza di almeno due su tre criteri: dolore addominale tipico, incremento delle lipasi sieriche, imaging suggestivo.

Nella pancreatite cronica l'inflammatione protratta nel tempo esita in un sovvertimento della struttura del parenchima, con deposizione di tessuto fibroso e progressiva insufficienza d'organo. Sembra esserci una maggiore incidenza di pancreatite cronica nei pazienti affetti da IBD, con una maggiore frequenza nella colite ulcerosa rispetto alla malattia di Crohn, sebbene l'associazione fra le due condizioni patologiche non sia ad oggi completamente definita.<sup>98</sup>

## **5.6 Manifestazioni extraintestinali polmonari**

Nel contesto delle malattie infiammatorie croniche intestinali può esserci un coinvolgimento delle vie aeree a qualsiasi livello dell'albero polmonare, comprensivo di infiammazioni sia a carico delle vie aeree (bronchiti, bronchiectasie, bronchiti croniche) che del parenchima (polmonite lobare e interstiziale, polmonite eosinofila, polmonite granulomatosa interstiziale, polmonite interstiziale linfocitica).<sup>65</sup> Nel complesso rappresentano rare manifestazioni extraintestinali e devono essere poste in diagnosi differenziale con le complicanze polmonari iatrogene.

## **5.7 Manifestazioni extraintestinali renali**

L'insufficienza renale è riscontrabile nel 2% dei pazienti con malattia di Crohn;<sup>99</sup> tra i fattori incidenti vi sono l'età, la durata della malattia, l'estensione della resezione intestinale e un'anamnesi positiva per calcolosi. È difficile però la distinzione fra forme associate alla malattia intestinale e forme secondarie ai trattamenti.

È stata documentata un'associazione fra malattie infiammatorie intestinali ed alcune glomerulonefriti: nefropatia da IgA, glomerulonefrite membranoproliferativa, glomerulonefrite membranosa. Altre nefropatie riscontrate in associazione, sebbene a basse frequenze, sono l'amiloidosi renale e la nefrite tubulo-interstiziale.<sup>65</sup>

Manifestazione secondaria ai farmaci impiegati nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali è invece la nefrolitiasi.

## **5.8 Manifestazioni extraintestinali cardiovascolari**

I pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali presentano un modesto incremento del rischio per eventi cardiocerebrovascolari e ischemia intestinale.<sup>100 101</sup> A fronte di ciò, non si evidenzia un incremento della mortalità cardiovascolare rispetto alla popolazione generale. L'aumentato rischio non sembra correlare con una maggiore esposizione ai fattori di rischio cardiovascolari, bensì è probabilmente secondario all'infiammazione cronica sistemica indotta dalla patologia intestinale, promuovente l'aterogenesi: il rischio di eventi cardiovascolari e la mortalità ad essi associata sono omogenei alla popolazione generale in pazienti con malattia in fase quiescente.<sup>102</sup>

## **6. Multidisciplinarietà nelle malattie infiammatorie croniche intestinali**

Le malattie infiammatorie croniche intestinali sono condizioni patologiche decisamente impegnative per i pazienti che ne soffrono: la sintomatologia invalidante, le possibili complicanze intestinali, le manifestazioni extraintestinali associate ed i trattamenti medico-chirurgici impostati incidono in maniera inevitabile sullo stato di salute dell'individuo; nondimeno presentano anche risvolti negativi sul piano psichico, sociale ed economico, in conseguenza delle limitazioni che la malattia o la sua gestione impongono. Questi elementi nel loro complesso rendono ragione degli effetti potenzialmente severi sulla qualità di vita dei pazienti.

Un altro fattore di complicazione è rappresentato dal possibile ritardo diagnostico: studi recenti stimano che il tempo medio dall'insorgenza dei sintomi alla diagnosi è di 4 mesi per la colite ulcerosa e 9 per la malattia di Crohn; questo ritardo si ripercuote sulle misure di controllo della malattia, anch'esse impostate tardivamente, esitando in un maggior rischio di complicanze o trattamenti invasivi.<sup>103</sup>

Da queste considerazioni iniziali emerge come anche sul versante clinico la gestione sia oltremodo complessa; affinché questa possa essere ottimale si rende necessario un approccio integrato, basato sul confronto ed il dialogo fra i diversi specialisti.

Al fine di un corretto management è necessaria una personalizzazione del percorso di cura, alla luce tanto del fenotipo di malattia quanto delle esigenze del paziente.

E' importante impostare una strategia terapeutica bilanciata fra i benefici e i potenziali rischi connessi ai trattamenti, che consenta di gestire efficacemente la malattia in fase acuta, determinandone la remissione, e al contempo mantenerne il controllo nel tempo. Fondamentale è disporre di strumenti diagnostici non invasivi per il monitoraggio della malattia in maniera tale da valutare la risposta ai trattamenti ed intercettare possibili riacutizzazioni o complicanze.

In considerazione del rischio oncologico aumentato, soprattutto nei pazienti con colite ulcerosa, diventa anche cruciale impostare un'adeguata sorveglianza.

È infine essenziale incrociare i bisogni del paziente, legati agli esiti negativi che la malattia può avere sul benessere psicofisico e sulla qualità di vita in generale.<sup>104</sup>

Vi sono evidenze circa il fatto che la gestione di questi pazienti in unità dedicate, in cui confluiscono diversi professionisti con un'esperienza specifica, sia in grado di migliorare il percorso di cura, nel senso di una diagnosi precoce e appropriata, di un'adeguata strategia di follow-up e di trattamenti appropriati.<sup>105 106</sup>

Nel contesto delle malattie infiammatorie croniche intestinali le manifestazioni extraintestinali sono riscontrabili in più di un terzo dei pazienti e fra queste le manifestazioni articolari sono le più comuni, le più invalidanti e maggiormente impattanti sulla qualità di vita. Tali manifestazioni tendono ad essere spesso sottodiagnosticate nelle fasi precoci: la diagnosi delle spondiloartriti assiali avviene solitamente a distanza di 8-11 anni dalla comparsa dei sintomi.

I sintomi articolari possono precedere le manifestazioni intestinali nel 30%-50% dei pazienti, oppure svilupparsi in contemporanea nel 15%-40% dei casi.<sup>107</sup>

In considerazione del rapporto bidirezionale fra queste due entità patologiche, diventa importante una gestione condivisa del paziente da parte del gastroenterologo e del reumatologo, al fine di diagnosticare precocemente manifestazioni articolari nel contesto delle IBD, e viceversa diagnosticare in anticipo la malattia intestinale insorta nel paziente con spondiloartrite. La diagnosi precoce si traduce in risvolti positivi sul benessere psicofisico e sulla risposta ai trattamenti impostati, specialmente alla luce delle nuove terapie trasversali fra le due patologie.<sup>108</sup>

La diagnosi precoce delle spondiloartriti può sfuggire spesso alla valutazione clinica, si rende quindi necessaria un'integrazione con indagini strumentali efficaci nel riscontrare la malattia quantunque in fase subclinica. Vi sono evidenze che l'ecografia costituisca uno strumento valido per lo studio dell'entesopatia, mentre per quanto riguarda le forme a coinvolgimento assiale il gold standard per la diagnosi precoce è la risonanza magnetica, sebbene sia possibile ricorrere anche ad altre metodiche come TC e radiografie.<sup>109</sup>

Per quanto concerne il trattamento, qualora malattie infiammatorie croniche intestinali e spondiloartriti coesistessero nello stesso paziente, dovrebbe essere modulato in considerazione delle variabilità con cui la malattia può presentarsi a livello intestinale ed extraintestinale, del grado di attività delle malattie, delle eventuali complicanze associate e del coinvolgimento articolare periferico o assiale.

Diversi autori e gruppi di ricerca hanno tentato di proporre strumenti di screening per individuare precocemente segni o sintomi sospetti per un coinvolgimento articolare o intestinale, in maniera tale da indirizzare il paziente presso lo specialista adeguato in funzione del suo profilo di rischio.

Un possibile modello di screening, proposto da Sanz Sanz et al. a partire da una revisione della letteratura, considera la valutazione da parte del clinico di una serie di criteri suggestivi per spondiloartrite: la positività di almeno uno di essi pone indicazione alla valutazione reumatologica.<sup>110</sup>

*Tabella 18: Criteri di screening per SpA in pazienti con IBD (J. Sanz Sanz et al.)<sup>111</sup>*

<b>Criteri di screening per spondiloartrite</b>	
<input type="checkbox"/>	Lombalgia cronica (presente per almeno 3 mesi) insorta prima dei 45 anni
<input type="checkbox"/>	Lombalgia (in accordo con almeno 4 su 5 criteri ASAS: insorgenza <40 anni, insorgenza graduale, migliora con l'esercizio, non migliora con il riposo, dolore notturno) o sciatica mozza
<input type="checkbox"/>	Positività HLA-B27 (se disponibile)
<input type="checkbox"/>	Sacroileite all'imaging
<input type="checkbox"/>	Artrite (attuale o pregressa)
<input type="checkbox"/>	Entesopatia calcaneale
<input type="checkbox"/>	Dattilite: infiammazione diffusa di un dito della mano o del piede

Ancora, in un articolo di Varkas et al. Vengono proposti algoritmi e flowchart diagnostiche per semplificare il percorso di riconoscimento delle patologie articolari e consentire quindi una diagnosi e un trattamento più precoci.<sup>112</sup>

In alternativa, è possibile considerare un coinvolgimento diretto del paziente mediante la somministrazione di questionari. Uno di questi, presentato in un research article da Queiro et al., indaga una serie di sintomi suggestivi per interessamento delle articolazioni periferiche o dello scheletro assiale, a cui il paziente può rispondere in modo dicotomico. Per entrambe le categorie il questionario viene considerato positivo in presenza di due risposte affermative su tre.<sup>113</sup>

Tabella 19: R. Queiro et al., Performance of two Screening Questionnaires for Inflammatory Arthritis in Patients with Inflammatory Bowel Disease <sup>113</sup>

<b>Artralgie periferiche</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Presenta dolore articolare?</li> <li>2. Quando si sveglia al mattino nota una rigidità articolare che dura più di 30 minuti?</li> <li>3. Presenta delle articolazioni gonfie?</li> </ol>
<b>Spondiloartrite assiale</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Soffre di mal di schiena?</li> <li>2. Quando si sveglia al mattino nota una rigidità alla schiena di durata superiore ai 30 minuti?</li> <li>3. Le è mai capitato che il mal di schiena fosse tale da svegliarla la notte?</li> </ol>

Soffermandosi nello specifico sulle spondiloartriti assiali, gli autori Alnaqbi et al. hanno operato una revisione della letteratura e proposto un nuovo questionario, il Toronto Axial Spondyloarthritis on Inflammatory Bowel Disease (TASQ-IBD). <sup>107</sup> Si compone di sedici domande suddivise in tre aree: una indaga la malattia intestinale, chiedendo al paziente di specificare se affetto da malattia di Crohn o colite ulcerosa e la terapia in atto; una l'eventuale presenza di sintomatologia articolare, con il pregio rispetto ad altri modelli di presentare un'immagine che possa aiutare a localizzare con precisione la sede di dolorabilità; infine la terza area approfondisce un'eventuale sintomatologia a carico delle articolazioni periferiche.

DATE (dd/mm/yyyy) _/_/----	Date of Birth (dd/mm/yyyy) _/_/----	SEX <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	STUDY #
----------------------------------	---	--	---------

**Toronto Axial Spondyloarthritis Questionnaire (TASQ) for Patients with Inflammatory Bowel Disease**

1. Has there been a time when you had pain or stiffness in your back for 3 months or more?  
Please check (✓) the correct response.  
 Yes  No

**IF YES TO QUESTION 1, PLEASE ANSWER ALL QUESTIONS BELOW BY CHECKING (✓) THE CORRECT RESPONSE AND FILL IN THE BLANK WHEN REQUIRED ON BOTH PAGES**

**Inflammatory bowel disease**

2. What type of inflammatory bowel disease do you have? **Check ONE answer**  
 Crohn's disease     Ulcerative colitis     Unclassified (indeterminate) colitis
3. Has your inflammatory bowel disease ever been treated with a biologic drug such as Remicade or Humira or other biologic drugs?  
 Yes  No

**IF YES**, please answer the following (if **NO** → skip to Question 4):

Specify the biologic drug:	Currently	Previously
Remicade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Humira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

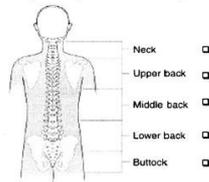
Did your back pain or stiffness, that lasted for 3 months or more, improve **after** taking ANY biologic drug?  
 Yes  No

**Back pain or stiffness**

4. At what age did your back pain or stiffness begin? \_\_\_\_\_ years of age
5. When your back pain first began, did it develop: (**check ONE answer**)  
 Quickly (over hours or days)     Slowly (over weeks or months)
6. Is your back stiff in the morning?  
 Yes  No
- IF YES**, for how long? \_\_\_\_\_ number of hour(s)    \_\_\_\_\_ number of minute(s)

7. Does your back pain currently wake you up at night?  
 Yes  No
- IF YES** → Does it improve during the night upon getting up, walking or stretching?  
 Yes     No, this would not improve my back pain     No, I do not get up

8. Where is your back pain or stiffness usually located? **Check all that apply.**



9. Does your back pain or stiffness improve **at all** with daily physical activities?  
 Yes  No
10. Does your back pain or stiffness improve **at all** with rest?  
 Yes  No
11. Does your back pain or stiffness improve after taking anti-inflammatory drugs (such as Motrin™, Advil™, Voltaren™, Naprosyn™, Aleve™, Indocin™, Mobic™, or Celebrex™)?  
 Yes     No, these do not improve my symptoms     No, I do not take anti-inflammatory drugs
12. Do you have a parent or sibling who has been diagnosed with Ankylosing Spondylitis?  
 Yes  No  Unknown

**Extra-axial features:**

13. Has a doctor ever diagnosed you with **any** of the following conditions? **Check all that apply.**

<input type="checkbox"/> Ankylosing Spondylitis	<input type="checkbox"/> Iritis or uveitis	<input type="checkbox"/> Psoriasis
---	--	------------------------------------

14. Have you ever had pain **and** swelling in any joint that was **not** related to injury?  
 Yes  No
15. Have you ever had pain **and** swelling of your entire finger or toe that was **not** related to injury?  
 Yes  No
16. Have you ever had heel pain that was **not** related to injury?  
 Yes  No

Figura 1: TASQ-IBD (K. A. Alnaqbi et al.)

Sempre nell'ambito di questionari di facile compilazione da parte del paziente, ma al contempo efficaci nell'indagare elementi sospetti per coinvolgimento articolare in pazienti con IBD, si ricorda il questionario DETAIL (The DETection of Arthritis in Inflammatory boweL diseases, Di Carlo et al.).<sup>114</sup> Realizzato con la collaborazione di un esteso gruppo di esperti, il questionario si compone di sei domande di semplice comprensione a cui il paziente può rispondere in modo dicotomico e rapido, anche nel contesto di una sala d'attesa. Gli autori hanno definito un valore soglia di tre risposte affermative su sei per ottenere una rivalutazione del paziente da parte del reumatologo, poiché tale punteggio correlava con una significativa probabilità di presentare un quadro di spondiloartrite.

Tabella 20: M. Di Carlo et al., *DETAIL questionnaire* <sup>114</sup>

<b>Domande</b>	<b>Sì</b>	<b>No</b>
1. Le è mai capitato che le dita di mani o piedi o di altre articolazioni diventassero gonfie e doloranti senza una ragione apparente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Le è mai capitato che il dito della mano o del piede si gonfiasse tanto da somigliare ad un “salsicciotto”?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ha mai sofferto di dolore ai talloni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ha mai sofferto di mal di schiena per un periodo superiore ai 3 mesi e senza nessuna causa apparente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Soffre di mal di schiena che insorge al mattino o dopo il riposo e che invece migliora con l’esercizio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Il mal di schiena è tale da svegliarla la notte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Più recentemente, Variola et al. hanno messo a punto un nuovo questionario, frutto della collaborazione di gastroenterologi e reumatologi: l’IBIS-Q (Ibd Identification of Spondyloarthritis Questionnaire). <sup>111</sup> Il razionale consiste nel disporre di uno strumento semplice e veloce per evidenziare una serie di fattori di rischio meritevoli di approfondimento reumatologico, cercando al contempo di superare alcuni limiti dei questionari precedentemente illustrati: il TASQ-IBD è infatti influenzato nei suoi risultati dal livello culturale dei pazienti, oltre al fatto che tende a focalizzarsi maggiormente sul coinvolgimento dello scheletro assiale; il *DETAIL* è più semplice, ma non è stato ancora validato il suo uso in altre lingue. L’IBIS-Q si compone di 14 domande e la positività ad almeno tre di esse indirizza alla visita reumatologica; ha mostrato una buona sensibilità nel rilevare le spondiloartriti in pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali, sebbene non consenta la diagnosi differenziale con la fibromialgia, condizione che può determinare falsi positivi.

Tabella 21: A. Variola et al., IBIS-Q <sup>111</sup>

<b>Domande</b>
<b>1.</b> Ha mai sofferto di dolore ai talloni?
<b>2.</b> Ha mai sofferto di mal di schiena durato più di 3 mesi e non correlato ad un trauma?
<b>3.</b> Le è mai capitato che i polsi fossero gonfi senza una ragione apparente?
<b>4.</b> Le è capitato di alzarsi la notte e dover camminare per attenuare il mal di schiena?
<b>5.</b> La mattina al risveglio risente di una rigidità articolare di durata superiore ai 30 minuti?
<b>6.</b> Le è mai capitato di soffrire di torcicollo per settimane o mesi?
<b>7.</b> Ha mai sofferto di un dolore che dalla coscia si estendeva al ginocchio ma non oltre?
<b>8.</b> Trova difficoltà nel raccogliere degli oggetti da terra senza dover flettere le ginocchia?
<b>9.</b> Le è mai capitato che un dito le si gonfiasse come un “salsicciotto” per alcuni giorni?
<b>10.</b> Trova difficoltà nell’allacciarsi le scarpe?
<b>11.</b> Fa fatica ad abbottonarsi la camicia?
<b>12.</b> Ha difficoltà a camminare a causa del dolore ai piedi?
<b>13.</b> Le è mai capitato che le mani fossero gonfie e doloranti?
<b>14.</b> Le è mai capitato che i piedi fossero gonfi e doloranti?

## 7. Disegno dello studio

### 7.1 Razionale dello studio

Nonostante la forte associazione evidenziata fra malattie infiammatorie croniche intestinali e manifestazioni extraintestinali articolari, persiste tutt'oggi una notevole difficoltà nel riconoscimento precoce di queste condizioni; in aggiunta, non sempre nel contesto di una valutazione gastroenterologica viene approfondita in modo adeguato un'eventuale sintomatologia articolare potenzialmente sottesa alla malattia intestinale.

Tanto per la malattia a livello intestinale quanto per il coinvolgimento articolare è fondamentale evitare ritardi nella diagnosi, in quanto ciò si associa ad un decorso clinico peggiore oltre che ad una minor risposta ai trattamenti.<sup>110 115 116</sup>

Diversi autori hanno proposto modelli di screening basati sulla compilazione di un questionario da parte dei pazienti: fra questi l'attenzione del nostro studio si è focalizzata sul questionario DETAIL (Di Carlo, M. et al.), composto da sei domande a risposta dicotomica riconosciute da un consensus di esperti come significative per rilevare segni o sintomi di coinvolgimento articolare; la brevità del questionario e l'uso di un linguaggio semplice hanno lo scopo di facilitarne la comprensione per il maggior numero di pazienti e consentirne una compilazione rapida, anche nel contesto di una sala d'attesa ambulatoriale. In base al punteggio ottenuto al questionario, previa la definizione di un cut-off, sono stati selezionati i pazienti con la maggiore probabilità di presentare manifestazioni articolari e quindi meritevoli di una rivalutazione reumatologica volta a confermare o confutare tale sospetto. Nella coorte in cui è stato somministrato, il questionario ha mostrato una buona capacità come strumento di screening, aprendo lo scenario ad una sua possibile applicazione nella pratica clinica quotidiana.

## **7.2 Obiettivi dello studio**

Obiettivo primario dello studio è validare un questionario ottenuto dalla revisione dei modelli proposti dalla letteratura, con particolare riferimento al questionario DETAIL.

Lo scopo è riuscire a definire un punteggio minimo al questionario a partire dal quale il sospetto di un coinvolgimento extraintestinale articolare giustifica l'invio del paziente ad una valutazione reumatologica.

Obiettivo secondario è confermare, attraverso la valutazione reumatologica, il sospetto diagnostico suggerito dal questionario.

## **7.3 Questionario**

Il questionario è stato elaborato con la collaborazione della U.O. di Reumatologia ed Immunologia clinica degli Spedali Civili di Brescia. Partendo dal questionario DETAIL e approfondendo la letteratura in merito ad altri possibili questionari attinenti l'area di interesse è stato formulato un nuovo questionario. Diversamente dal DETAIL, composto di sei domande, il nuovo questionario è strutturato in dieci domande, in parte attinte dal modello proposto da Di Carlo et al. e in parte colte da consensus di esperti chiamati a individuare le domande più suggestive per evidenziare il coinvolgimento articolare in questa categoria di pazienti. Per conservare la praticità di somministrazione e l'aderenza dei pazienti è stata confermata la scelta di ricorrere a risposte chiuse.

Nome: ..... Cognome: .....

Data di nascita: .....

**Questionario di screening per coinvolgimento articolare in pazienti affetti da malattia infiammatoria cronica intestinale (rielaborazione del The DETection of Arthritis in Inflammatory boweL diseases questionnaire)**

Le chiediamo alcuni minuti del suo tempo per rispondere alle semplici domande riportate nella tabella seguente. Lo scopo del questionario è individuare, in pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn e colite ulcerosa), condizioni di rischio per patologie articolari meritevoli di un approfondimento reumatologico.

Indichi cortesemente la malattia infiammatoria intestinale che le è stata diagnosticata barrando la casella corrispondente:

**Morbo di Crohn**   **Rettocolite ulcerosa**

<b>Domande</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
1. Le è mai capitato che le dita di mani o piedi o altre articolazioni diventassero gonfie e doloranti senza nessuna ragione apparente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Se le è capitato che un dito della mano o del piede si gonfiasse, questo somigliava ad un "salsicciotto"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ha mai avuto dolore ai talloni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Le è mai capitato di soffrire di mal di schiena, durato almeno tre mesi, senza una causa apparente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Se ha sofferto di mal di schiena, questo era presente sin dal mattino e/o dopo il riposo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Se ha sofferto di mal di schiena, questo migliorava con l'esercizio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Se ha sofferto di mal di schiena, il dolore era tale da svegliarla la notte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. La mattina, al risveglio, avverte un intorpidimento a carico di alcune articolazioni che dura più di mezz'ora?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Le è capitato di assumere antidolorifici almeno due volte a settimana a causa di dolori articolari?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ci sono in famiglia dei parenti che soffrono di artrite?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La ringraziamo per il tempo dedicato alla compilazione del questionario.

**Firma** .....

Figura 2: Questionario rielaborato per lo studio pilota

## **7.4 Pazienti**

Lo studio pilota è uno studio clinico di tipo retrospettivo e prospettico.

Oggetto dello studio sono i soggetti con diagnosi di malattia infiammatoria cronica intestinale afferenti all'Ambulatorio delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali e all'ambulatorio per la terapia infusiva di farmaci biologici della SSVD Gastroenterologia dell'ASST Spedali Civili di Brescia.

Il questionario è stato somministrato a 106 pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale, includendo sia pazienti aventi una documentazione attestante il coinvolgimento extraintestinale articolare, sia pazienti con anamnesi muta a livello reumatologico.

La somministrazione del questionario è avvenuta nel periodo dal 22 giugno 2020 al 31 agosto 2020.

### **7.4.1 Criteri di inclusione**

I pazienti a cui è stato somministrato il questionario sono stati selezionati secondo i seguenti criteri di inclusione:

- pazienti maschi e femmine con almeno 18 anni di età;
- pazienti con diagnosi di malattia infiammatoria cronica intestinale, con o senza manifestazioni extraintestinali documentate;
- pazienti con capacità di comprensione della lingua italiana;
- pazienti che hanno prestato il proprio consenso alla compilazione del questionario ed al trattamento dei propri dati.

### **7.4.2 Criteri di esclusione**

I criteri che hanno pregiudicato l'arruolamento dei pazienti sono i seguenti:

- pazienti con diagnosi non accertata di malattia infiammatoria cronica intestinale;
- presenza di barriera linguistica con impossibilità alla comprensione e compilazione del questionario;

- pazienti che non acconsentono alla compilazione del questionario.

### **7.4.3 Creazione del campione**

I pazienti a cui è stato somministrato il questionario sono stati selezionati fra quelli afferenti all'Ambulatorio delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali e all'ambulatorio infusionale della SSVD Gastroenterologia nel periodo dal 22 giugno 2020 al 31 agosto 2020. Sono stati coinvolti anche i pazienti che si sono resi disponibili ad una compilazione in modalità telematica del questionario, in ragione delle limitazioni imposte dalla vigente emergenza sanitaria.

Al termine della raccolta sono stati creati due gruppi:

- **Controlli:** composto da pazienti con diagnosi di malattia infiammatoria cronica intestinale e manifestazioni extraintestinali articolari documentate (nei quadri di spondiloartriti assiali e periferiche).
- **Casi:** composto da pazienti con diagnosi di malattia infiammatoria cronica intestinale ma non di spondiloartrite.

Il gruppo di controllo è stato sviluppato con l'obiettivo di definire sensibilità e specificità del questionario nell'individuare i pazienti con un'anamnesi positiva per coinvolgimento articolare; nondimeno è funzionale alla definizione di un valore soglia da applicare al gruppo dei casi, in maniera tale da selezionare i pazienti meritevoli di una rivalutazione reumatologica.

### **7.4.4 Dati raccolti**

Per ogni soggetto appartenente alle due popolazioni in studio sono stati raccolti i seguenti dati:

- Cognome e nome;
- Data di nascita;
- Sesso;
- Diagnosi di malattia infiammatoria cronica intestinale;
- Localizzazione di malattia a livello dell'apparato digerente;

- Anno di diagnosi della malattia infiammatoria cronica intestinale;
- Durata della malattia;
- Terapia farmacologica in atto;
- Punteggio riportato al questionario;
- Appartenenza al gruppo dei casi o al gruppo dei controlli, in base alla documentazione sanitaria disponibile nel fascicolo sanitario del paziente.

#### **7.4.5 Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti**

Il questionario è stato somministrato a 106 pazienti, di cui 53 femmine e 53 maschi. Vi è una distribuzione bilanciata fra pazienti affetti da malattia di Crohn (50%) e da colite ulcerosa (49%); un paziente è affetto da colite indeterminata (1%). La distribuzione per età vede una lieve prevalenza di pazienti con età compresa fra i 40 e i 60 anni, poco rappresentata la platea di pazienti con età superiore ai 60 anni.

L'analisi dei dati raccolti distingue i pazienti in due gruppi: casi con anamnesi muta per coinvolgimento articolare e controlli con diagnosi di manifestazione extraintestinale articolare. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei due gruppi sono riassunte nella Tabella 22. Con riferimento ad essa si precisa come per i parametri relativi alla localizzazione di malattia il totale di ogni colonna possa essere superiore al 100%, poiché i pazienti possono presentare una malattia con multiple localizzazioni. Lo stesso dicasi per il parametro relativo alle terapie in atto, dal momento che alcuni farmaci possono essere utilizzati in combinazione.

## **Casi**

Il gruppo si compone di 77 pazienti, di cui 37 femmine e 40 maschi. L'età media del campione è di 44 anni.

Sono 36 i pazienti affetti da malattia di Crohn, con una prevalenza per il coinvolgimento ileale; 41 pazienti sono affetti da colite ulcerosa, con localizzazione di malattia soprattutto a livello di retto e sigma.

La maggioranza dei pazienti (65%) è in terapia con farmaci biologici, principalmente Adalimumab (46%) e Vedolizumab (36%); il 42% assume aminosalicilati, in monoterapia o in associazione con altri farmaci; ridotto il numero di pazienti che assume steroidi (5%) e tiopurine.

## **Controlli**

Il gruppo è formato da 29 pazienti, di cui 16 femmine e 13 maschi; l'età media è di 46 anni.

Un paziente è affetto da colite indeterminata, 17 da malattia di Crohn, a principale localizzazione ile-colica, e 11 da colite ulcerosa, con prevalenza per quadri di pancolite e proctosigmoidite.

Circa l'80% dei pazienti è in terapia con farmaci biologici, in particolare Adalimumab (48%) e Vedolizumab (30%); il 24% assume aminosalicilati.

Tabella 22: Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti

		<b>Casi</b>	<b>Controlli</b>
<b>Pazienti (numero)</b>		77	29
<b>Età (media)</b>		44,14	46,68
<b>Sesso</b>	Femmine Maschi	37 (48%) 40 (52%)	16 (55%) 13 (46%)
<b>Malattia infiammatoria cronica intestinale diagnosticata</b>	Malattia di Crohn Colite ulcerosa Colite indeterminata	36 (47%) 41 (53%) 0	17 (59%) 11 (38%) 1 (3%)
<b>Durata media malattia (anni)</b>		11,05	13,62
<b>Localizzazione malattia Crohn</b>	Gastrica Duodeno-digiunale Digiuno-ileale Ileale Ileo-colica Colica Perianale	1 (3%) 2 (5%) 2 (5%) 12 (33%) 20 (55%) 3 (8%) 6 (17%)	0 1 (6%) 0 4 (23%) 9 (53%) 4 (23%) 0
<b>Localizzazione colite ulcerosa</b>	Proctite Proctosigmoidite Colite sinistra Pancolite	6 (15%) 10 (24%) 6 (15%) 16 (39%)	1 (9%) 3 (27%) 2 (18%) 5 (45%)
<b>Terapia in atto</b>	Adalimumab Infliximab Ustekinumab Vedolizumab  Mesalazina  Glucocorticoidi  Tiopurine  Altro	23 (28%) 5 (6%) 4 (5%) 18 (23%)  32 (41%)  4 (5%)  1 (1%)  2 (2%)	11 (38%) 5 (17%) 1 (3%) 6 (21%)  6 (21%)  1 (3%)  0  0

## 8. Discussione

L'analisi statistica è stata condotta con un software apposito STATA versione 5.1.

I dati raccolti nel gruppo di controllo sono volti a definire il valore soglia da applicare nel gruppo dei casi, al fine di selezionare i pazienti che avendo riportato un determinato punteggio al questionario sono meritevoli di una rivalutazione per coinvolgimento articolare.

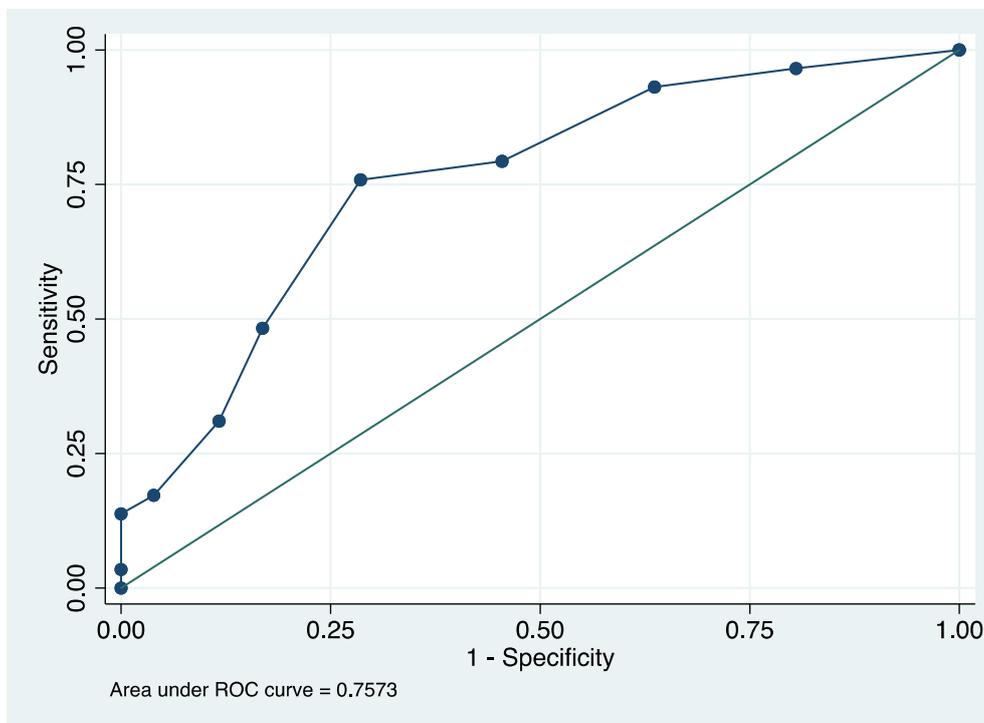
I singoli punteggi ottenuti al questionario sono stati inseriti all'interno di una tabella di contingenza (si veda la Tabella 23), dove per ciascuno di essi sono state calcolate sensibilità e specificità, in modo da poter valutare la variazione dei due parametri in base al valore soglia fissato.

*Tabella 23: Calcolo di sensibilità e specificità per singolo valore di cut-off*

Valore soglia	Sensibilità	Specificità	LR+	LR-
≥ 1	100.00%	0.00%	1.0000	
≥ 2	96.55	19.48%	1.1991	0.1770
≥ 3	93.10%	36.36%	1.4631	0.1897
≥ 4	79.31%	54.55%	1.7448	0.3793
<b>≥ 5</b>	<b>75.86%</b>	<b>71.43%</b>	<b>2.6552</b>	<b>0.3379</b>
≥ 6	48.28%	83.12%	2.8594	0.6223
≥ 7	31.03%	88.31%	2.6552	0.7809
≥ 8	17.24%	96.10%	4.4253	0.8611
≥ 9	13.79%	100.00%		0.8621
≥ 10	3.45%	100.00%		0.9655
> 10	0.00%	100.00%		1.0000

Dall'elaborazione di questi dati è emerso come il miglior risultato in termini di sensibilità e specificità si ottenga ponendo come valore soglia un punteggio maggiore o uguale a 5 al questionario, per il quale sensibilità e specificità sono rispettivamente del 75.8% e del 71.4%; il rapporto di verosimiglianza per questo valore (LR+) è 2.6552.

Una volta definiti tali valori è stato possibile tracciare una curva ROC (Disegno 1), riportando in un sistema di assi cartesiani la proporzione di veri positivi in ordinata e di falsi positivi in ascissa per ogni possibile valore soglia.



Disegno 1: Curva ROC: punteggi al questionario nel gruppo di controllo

La curva risultante è una spezzata, in ragione del fatto che sono stati considerati pochi valori soglia, e si localizza nell'angolo superiore sinistro degli assi cartesiani, discostandosi dalla bisettrice. L'area sottesa alla curva è 0.7573 (intervallo di confidenza 95% 0.6616 – 0.83309), suggestivo per una discreta validità dell'esame; si conferma la soglia teorica ottimale per un punteggio maggiore o uguale a 5.

Sulla scorta di queste informazioni è stata costruita una tabella di contingenza a doppia entrata (si veda Tabella 24). Nella colonna di intestazione è stato riportata la variabile indipendente, ovvero il punteggio al questionario con 5 come valore di soglia, mentre nella riga di intestazione è stata inserita la variabile dipendente, ovvero l'appartenenza al gruppo dei casi o dei controlli. Nella prima riga sono riportati i soggetti che hanno ottenuto un punteggio inferiore a 5 al questionario, nella seconda riga sono raccolti i pazienti che nei due gruppi hanno ottenuto un punteggio maggiore o uguale a 5. I due

totali di colonna indicano rispettivamente il numero complessivo di casi e controlli, i totali di riga indicano rispettivamente il numero di pazienti con punteggio inferiore a 5 e maggiore o uguale a 5. Utilizzando come valore soglia il punteggio di 5 al questionario la differenza fra i due gruppi è statisticamente significativa, come dimostra la quota percentuale di pazienti che hanno riportato un punteggio maggiore o uguale a 5 nei due gruppi (17% nel gruppo dei casi e 48% nel gruppo di controllo).

*Tabella 24: Accuratezza diagnostica del questionario*

<b>Cut-off 5</b>	<b>Casi</b>	<b>Controlli</b>	<b>Totale</b>
< 5	64	15	79
	83.12%	51.72%	74.53%
≥ 5	13	14	27
	16.88%	48.28%	25.47%
<b>Totale</b>	77	29	106
	100.00%	100.00%	100.00%

Sul totale dei pazienti, 79 (74.53%) hanno riportato un punteggio inferiore a 5: di questi, 64 (83.12%) appartengono al gruppo dei casi, mentre 15 (51.72%) rientrano nel gruppo di controllo. Con riferimento a questi ultimi sono state approfondite le caratteristiche cliniche: è emerso come la maggioranza di loro al momento della somministrazione del questionario fosse in trattamento con farmaci biologici (80%), elemento che potrebbe modulare la sintomatologia antalgica del paziente, condizionando le risposte fornite e quindi il punteggio riportato.

Osservando i 27 pazienti che invece hanno riportato un punteggio pari o superiore a 5 (25.47%), 14 (48.28%) rientrano nel gruppo di controllo, mentre 13 (16.88%) appartengono al gruppo dei casi; questi 13 pazienti, in considerazione del punteggio ottenuto, sarebbero meritevoli di una rivalutazione da parte del reumatologo nel sospetto di un coinvolgimento articolare. Questo campione è formato da 6 pazienti affetti da malattia di Crohn, con un focus di malattia prevalentemente ileale e una durata media di

malattia di 16 anni. Tali elementi potrebbero costituire un rilevante spunto di riflessione nel contesto di una eventuale positività diagnostica dei pazienti alla rivalutazione reumatologica, considerando che la letteratura evidenzia come le spondiloartriti assiali siano più frequenti nelle forme di malattia a coinvolgimento colico piuttosto che ileale, ma anche come le artriti periferiche risentano maggiormente della durata della malattia.

<sup>71 117 118</sup> I restanti 7 pazienti sono affetti da colite ulcerosa, soprattutto pancoliti, con una durata media di malattia di 5 anni; questo dato potrebbe allinearsi con la letteratura, che evidenzia una correlazione fra l'estensione di malattia e la frequenza di spondiloartrite.

119

I 14 pazienti del gruppo di controllo con punteggio pari o superiore a 5 comprendono 8 pazienti con malattia di Crohn a prevalente coinvolgimento del distretto colico e 6 pazienti con colite ulcerosa caratterizzati soprattutto da forme di malattia estesa.

Effettuando un'analisi più approfondita sulle risposte fornite al questionario, è stata valutata la percentuale di risposte affermative e negative per le singole domande in entrambi i gruppi, con i risultati riassunti nella Tabella 25.

*Tabella 25: Distribuzione percentuale delle risposte all'interno dei gruppi*

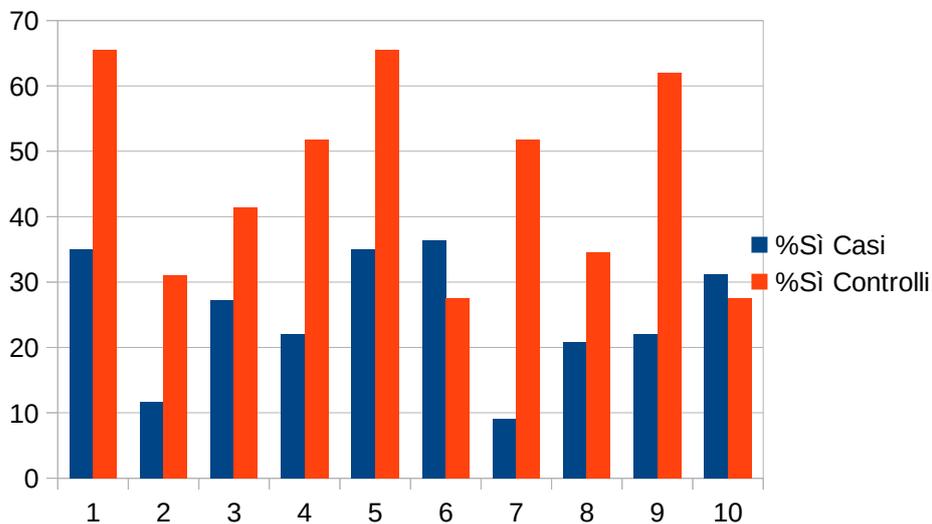
Domanda	Casi		Controlli	
	% Sì	% No	% Sì	% No
<b>1</b>	35,06	64,94	65,52	34,48
<b>2</b>	11,69	88,31	31,03	68,97
<b>3</b>	27,27	72,73	41,38	58,62
<b>4</b>	22,08	77,92	51,72	48,28
<b>5</b>	35,06	64,94	65,52	34,48
<b>6</b>	36,36	63,64	27,59	72,41
<b>7</b>	9,09	90,91	51,72	48,28
<b>8</b>	20,78	79,22	34,48	65,52
<b>9</b>	22,08	77,92	62,07	37,93
<b>10</b>	31,17	68,83	27,59	72,41

Nel gruppo di controllo le domande che hanno riportato con maggiore frequenza una risposta affermativa sono la numero 1 (65,52%) e la numero 5 (65,2%), dunque

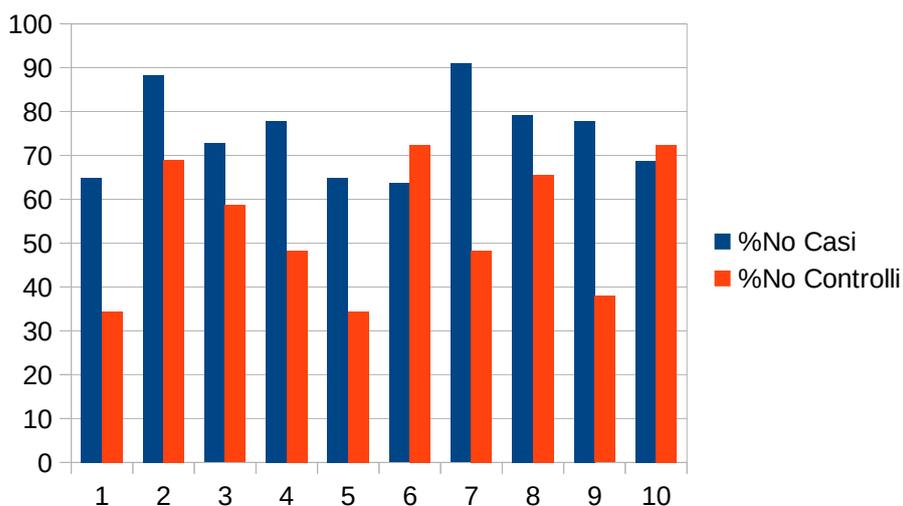
domande indaganti sia il coinvolgimento delle articolazioni periferiche sia l'interessamento dello scheletro assiale. La domanda con la maggiore frequenza di risposte negative è invece la numero 2, indagante episodi di dattilite (68,97%).

Nel gruppo dei casi è la domanda 6 a riportare la frequenza più alta di risposte positive (36,36%), mentre circa il 90% dei pazienti ha risposto in maniera negativa alla domanda numero 7.

Nei grafici seguenti (Figure 3-4) sono poste a confronto le risposte fornite dai due gruppi per singola domanda, osservando globalmente una prevalenza di risposte positive nel gruppo di controllo rispetto a quello dei casi, fatta eccezione per le domande 6 e 10.



*Figura 3:  
Confronto  
percentuale  
risposte  
positive nel  
gruppo dei  
casi e dei  
controlli*



*Figura 4:  
Confronto  
percentuale  
risposte  
negative nel  
gruppo dei  
casi e dei  
controlli*

## 9. Conclusioni e prospettive future

Il nostro studio ha portato allo sviluppo di un questionario di autosomministrazione da sottoporre ai pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali nel contesto ambulatoriale.

Attraverso l'analisi dei risultati all'interno del gruppo di controllo è stato possibile definire un valore soglia, fissato ad un punteggio maggiore o uguale a 5 al questionario, a partire dal quale il paziente è considerato meritevole di una rivalutazione reumatologica, nel sospetto di un coinvolgimento articolare non ancora diagnosticato.

Le criticità della nostra elaborazione statistica risentono dell'esiguità del campione, a sua volta condizionata dalle limitazioni all'accesso alle strutture ospedaliere dettato dalla vigente emergenza sanitaria; altro elemento influenzato da tale fattore è la tipologia di pazienti arruolati, costituiti principalmente da soggetti sottoposti a terapia infusiva, elemento che come accennato sopra potrebbe influenzare la sintomatologia e quindi le risposte dei pazienti al questionario.

In merito alla composizione del questionario sono stati interrogati i pazienti arruolati, che hanno confermato la comprensibilità delle domande poste, così come la rapidità e la facilità di compilazione del questionario.

Nel 5-10% dei casi è stato notato come i pazienti non completassero alcune domande in merito alla sintomatologia a livello dello scheletro assiale: è stato dunque approfondito tale aspetto considerando le domande in questione.

*Tabella 26: Domande 4, 5, 6, 7 del questionario adottato nello studio*

<b>Domande</b>	<b>Sì</b>	<b>No</b>
4. Le è mai capitato di soffrire di mal di schiena, durato almeno tre mesi, senza una causa apparente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Se ha sofferto di mal di schiena, questo era presente sin dal mattino e/o dopo il riposo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Se ha sofferto di mal di schiena, questo migliorava con l'esercizio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Se ha sofferto di mal di schiena, il dolore era tale da svegliarla la notte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nei casi in cui il questionario era incompleto è stato osservato come i pazienti avessero risposto negativamente alla domanda 4, evadendo le domande successive: interrogandoli al riguardo è emerso come i pazienti ritenessero che la risposta negativa alla domanda 4 escludesse la necessità di rispondere alle domande successive in merito al dolore lombare, da loro escluso nella prima domanda della serie.

Prospettive future:

- Ampliare la platea di pazienti coinvolti nello studio, in modo da incrementare sensibilità e specificità della metodica affinché possa essere un utile strumento valutativo nella pratica clinica quotidiana.
- Concretizzare la multidisciplinarietà, fondamentale in questa categoria di pazienti, attraverso una rivalutazione reumatologica volta a confermare o escludere il sospetto di coinvolgimento articolare in coloro che hanno riportato un punteggio significativo al questionario, al fine di dimostrare l'effettiva efficacia dello strumento nel riconoscere tali situazioni.
- Perfezionare lo strumento al fine di ottenere la massima comprensibilità da parte dei pazienti; con riferimento alle osservazioni precedenti circa le domande sulla lombalgia si potrebbe pensare di rielaborare le domande o specificare nell'introduzione al questionario la necessità di rispondere a tutte le domande indipendentemente dalle risposte fornite.

*Luccia Comone*

## Bibliografia e sitografia

1. Lazzarin A., S. A. P. R. C. C. C. F. C. L. C. G. C. M. D. C. P. P. C. G. R. C. A. C. F. F. L. F. G. G. A. Medicina interna sistematica, VII edizione. *Edra Masson* (2015).
2. Windsor, J. W. & Kaplan, G. G. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 21, (2019).
3. Ng, S. C. *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 390, 2769–2778 (2017).
4. Xavier, R. J. & Podolsky, D. K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* (2007).
5. Khor, B., Gardet, A. & Xavier, R. J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* (2011).
6. Zhang, Y. Z. & Li, Y. Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* 20, 91–99 (2014).
7. Chapman-Kiddell, C. A., Davies, P. S. W., Gillen, L. & Radford-Smith, G. L. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* (2010).
8. Ananthakrishnan, A. N. *et al.* Environmental triggers in IBD: A review of progress and evidence. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (2018).
9. Johnson, G. J., Cosnes, J. & Mansfield, J. C. Review article: Smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* (2005).
10. Mahid, S. S., Minor, K. S., Soto, R. E., Hornung, C. A. & Galandiuk, S. Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* (2006).

11. Cosnes, J., Beaugerie, L., Carbonnel, F. & Gendre, J. P. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: An intervention study. *Gastroenterology* (2001).
12. Louis, E. *et al.* Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* (2003).
13. Abegunde, A. T., Muhammad, B. H., Bhatti, O. & Ali, T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J. Gastroenterol.* 22, 6296–6317 (2016).
14. Takeuchi, K. *et al.* Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* (2006).
15. Biancone, L. *et al.* Rofecoxib and early relapse of inflammatory bowel disease: An open-label trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2004).
16. Matuk, R. *et al.* The spectrum of gastrointestinal toxicity and effect on disease activity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* (2004).
17. Mahadevan, U., Loftus, E. V., Tremaine, W. J. & Sandborn, W. J. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* (2002).
18. Reinisch, W. *et al.* An open-label trial of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2003).
19. Khan, K. J. *et al.* Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology* (2011).

20. Cornish, J. A. *et al.* The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* (2008).
21. Khalili, H. *et al.* Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology* (2012).
22. Sternberg, E. M., Chrousos, G. P., Wilder, R. L. & Gold, P. W. The stress response and the regulation of inflammatory disease. in *Annals of Internal Medicine* (1992).
23. Joossens, M. *et al.* Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* (2011).
24. Martinez, C. *et al.* Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *Am. J. Gastroenterol.* (2008).
25. Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P. & Hashash, J. G. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month* 64, 20–57 (2018).
26. Malik, T. A. Inflammatory Bowel Disease. Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surgical Clinics of North America* (2015).
27. Robbins & Cotran. *Le basi patologiche delle malattie. Volume II* (2010).
28. Maaser, C. *et al.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J. Crohn's Colitis* 13, 144–164 (2019).
29. Gomollón, F. *et al.* 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J. Crohn's Colitis* 11, 3–25 (2017).

30. Rezapour, M., Amadi, C. & Gerson, L. B. Retention associated with video capsule endoscopy: systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy* (2017).
31. Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P. & Hashash, J. G. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month* (2018).
32. Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S. & Colombel, J. F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut* (2006).
33. Sturm, A. *et al.* Ecco-esgar guideline for diagnostic assessment in ibd part 2: Ibd scores and general principles and technical aspects. *J. Crohn's Colitis* 13, 273-284E (2019).
34. Sailer, J. *et al.* Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy. *Eur. Radiol.* (2008).
35. Sandborn, W. J. *et al.* A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* (2002).
36. Vermeire, S., Van Assche, G. & Rutgeerts, P. Perianal Crohn's disease: Classification and clinical evaluation. *Dig. Liver Dis.* 39, 959–962 (2007).
37. Malik, T. A. Inflammatory Bowel Disease. Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg. Clin. North Am.* 95, 1105–1122 (2015).
38. Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-biroulet, L. & Colombel, J. Ulcerative colitis. (2017).
39. Magro, F. *et al.* Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer

- surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J. Crohn's Colitis* 11, 649–670 (2017).
40. Kornbluth, A., Sachar, D. B. & Parameters, P. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults : American College of Gastroenterology , Practice Parameters Committee. *Am. J. Gastroenterol.* 105, 501–523 (2010).
  41. Dignass, A. *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J. Crohn's Colitis* 6, 965–990 (2012).
  42. Yashiro, M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. 20, 16389–16397 (2014).
  43. Charron, M., Di Lorenzo, C. & Kocoshis, S. CT and 99m Tc-WBC vs colonoscopy in the evaluation of inflammation and complications of inflammatory bowel diseases. *J. Gastroenterol.* (2002).
  44. Koutroubakis, I. E. *et al.* Active inflammatory bowel disease: Evaluation with 99mTc (V) DMSA scintigraphy. *Radiology* (2003).
  45. Gajendran, M. *et al.* A comprehensive review and update on ulcerative colitis,. *Disease-a-Month* 65, 100851 (2019).
  46. Stange, E. F. *et al.* European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J. Crohn's Colitis* 2, 1–23 (2008).
  47. Italian group for the study of inflammatory bowel disease. IG IBD scores.
  48. D'Haens, G. *et al.* A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 132, 763–786 (2007).
  49. Walmsley, R. S., Ayres, R. C. S., Pounder, R. E. & Allan, R. N. A simple clinical colitis activity index. *Gut* (1998).

50. Sales-Campos, H. *et al.* Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 48, 96–107 (2015).
51. Katzung, B. G. *Basic & Clinical Pharmacology. Basic and clinical Pharmacology* (2012).
52. Torres, J. *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J. Crohns. Colitis* 14, 4–22 (2020).
53. Colombel, J. F. *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* (2010).
54. Colombel, J. F. *et al.* Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* (2007).
55. Harbord, M. *et al.* Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J. Crohn's Colitis* 11, 769–784 (2017).
56. Dignass, A. *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J. Crohn's Colitis* 6, 991–1030 (2012).
57. Green, N., Miller, T., Suskind, D. & Lee, D. A review of dietary therapy for IBD and a vision for the future. *Nutrients* 11, (2019).
58. Bischoff, S. C. *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin. Nutr.* 39, 632–653 (2020).
59. Levine, A., Sigall Boneh, R. & Wine, E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut* 67, 1726–1738 (2018).
60. Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002. Linee guida SINPE 2002. *Riv. Ital. di Nutr. Parenter. ed Enterale* 20, 1–171 (2002).

61. Adamina, M. *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J. Crohns. Colitis* 14, 155–168 (2020).
62. Gallo, G., Kotze, P. G. & Spinelli, A. Surgery in ulcerative colitis: When? How? *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 32–33, 71–78 (2018).
63. Biondi, A. *et al.* Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. *World J. Gastroenterol.* 18, 1861–1870 (2012).
64. Hedin, C. R. H. *et al.* The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J. Crohn's Colitis* 13, 541–554 (2019).
65. Shores, N. J. & Bloomfeld, R. S. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Handb. Inflamm. Bowel Dis.* (2011).
66. Vavricka, S. R. *et al.* Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm. Bowel Dis.* 21, 1794–1800 (2015).
67. Harbord, M. *et al.* The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis* 10, 239–254 (2016).
68. Grant, A. J., Lalor, P. F., Hübscher, S. G., Briskin, M. & Adams, D. H. MAdCAM-1 expressed in chronic inflammatory liver disease supports mucosal lymphocyte adhesion to hepatic endothelium (MAdCAM-1 in chronic inflammatory liver disease). *Hepatology* (2001).
69. Peluso, R. *et al.* Enteropathic spondyloarthritis: From diagnosis to treatment. *Clin. Dev. Immunol.* 2013, (2013).
70. Perez-Alamino, R., Maldonado-Ficco, H. & Maldonado-Cocco, J. A. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel diseases: a link between GI and rheumatology. *Clin. Rheumatol.* 35, 291–296 (2016).

71. Fragoulis, G. E. *et al.* Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J. Gastroenterol.* 25, 2162–2176 (2019).
72. Cyfers, H. *et al.* Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* (2016).
73. De Vos, M., Mielants, H., Cuvelier, C., Elewaut, A. & Veys, E. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology* (1996).
74. Gilis, E. *et al.* The Role of the Microbiome in Gut and Joint Inflammation in Psoriatic Arthritis and Spondyloarthritis. *J. Rheumatol. Suppl.* (2018).
75. Van Praet, L. *et al.* Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: A multiparametric predictive model. *Ann. Rheum. Dis.* (2013).
76. Gionchetti, P., Calabrese, C. & Rizzello, F. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies. *J. Rheumatol.* (2015).
77. Smale, S., Natt, R. S., Orchard, T. R., Russell, A. S. & Bjarnason, I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis and Rheumatism* (2001).
78. Turkcapar, N. *et al.* The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol. Int.* (2006).
79. De Vlam, K. *et al.* Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: Prevalence and HLA association. *J. Rheumatol.* (2000).
80. Lakatos, L. *et al.* Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study. *World J. Gastroenterol.* (2003).

81. Veloso, F. T., Carvalho, J. & Magro, F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease: A prospective study of 792 patients. *J. Clin. Gastroenterol.* (1996).
82. Orchard, T. R., Wordsworth, B. P. & Jewell, D. P. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: Their articular distribution and natural history. *Gut* (1998).
83. Dekker Saeys, B. J., Meuwissen, S. G. M. & Van Den, E. M. II. Prevalence of peripheral arthritis, sacroiliitis, and ankylosing spondylitis in patients suffering from inflammatory bowel disease. *Ann. Rheum. Dis.* (1978).
84. Palm, Moum, B., Jahnsen, J. & Gran, J. T. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). *Rheumatology* (2001).
85. Brakenhoff, L. K. P. M., van der Heijde, D. M., Hommes, D. W., Huizinga, T. W. J. & Fidder, H. H. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J. Crohn's Colitis* 4, 257–268 (2010).
86. van der Linden, S., Valkenburg, H. A. & Cats, A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* (1984).
87. Zippi, M. *et al.* Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J. Gastroenterol.* (2014).
88. Vavricka, S. R. *et al.* Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am. J. Gastroenterol.* (2011).
89. Hagen, J. W., Swoger, J. M. & Grandinetti, L. M. Cutaneous Manifestations of Crohn Disease. *Dermatologic Clinics* (2015).

90. Thrash, B., Patel, M., Shah, K. R., Boland, C. R. & Menter, A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: Part II. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2013).
91. Nguyen, G. C. *et al.* Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanic whites: Characterization of a large North American cohort. *Am. J. Gastroenterol.* (2006).
92. Basu, M. K., Asquith, P., Thompson, R. A. & Cooke, W. T. Oral manifestations of Crohn's disease. *Gut* (1975).
93. Timani, S. & Mutasim, D. F. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinics in Dermatology* (2008).
94. Vitellas, K. M. *et al.* Comparison of MR cholangiopancreatographic techniques with contrast-enhanced cholangiography in the evaluation of sclerosing cholangitis. *Am. J. Roentgenol.* (2002).
95. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol.* (2009).
96. Eaden, J. A. & Mayberry, J. F. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* (2002).
97. Carter, M. J., Lobo, A. J. & Travis, S. P. L. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* (2004).
98. Fousekis, F. S., Theopistos, V. I., Katsanos, K. H. & Christodoulou, D. K. Pancreatic Involvement in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *J. Clin. Med. Res.* (2018).
99. Primas, C. *et al.* Renal insufficiency in IBD - Prevalence and possible pathogenetic aspects. *J. Crohn's Colitis* (2013).

100. Fumery, M. *et al.* Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of observational studies. *Journal of Crohn's and Colitis* (2014).
101. Singh, S., Singh, H., Loftus, E. V. & Pardi, D. S. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2014).
102. Kristensen, S. L. *et al.* Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Is Associated with Increased Risk of Myocardial Infarction, Stroke and Cardiovascular Death - A Danish Nationwide Cohort Study. *PLoS One* (2013).
103. Kinnucan, J. *et al.* Inflammatory Bowel Disease Care Referral Pathway. *Gastroenterology* 157, 242-254.e6 (2019).
104. Daperno, M. *et al.* Unmet medical needs in the management of ulcerative colitis: Results of an Italian delphi consensus. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2019, (2019).
105. Louis, E. *et al.* Optimising the inflammatory bowel disease unit to improve quality of care: Expert recommendations. *J. Crohn's Colitis* 9, 685–691 (2015).
106. Ricci, C., Lanzarotto, F. & Lanzini, A. The multidisciplinary team for management of inflammatory bowel diseases. *Dig. Liver Dis.* 40, 285–288 (2008).
107. Alnaqbi, K. A. *et al.* Development, sensibility, and reliability of the Toronto axial spondyloarthritis questionnaire in inflammatory bowel disease. *J. Rheumatol.* (2013).
108. Perez-Pampin, E. *et al.* P285 Usefulness of a multidisciplinary approach combining both rheumatology and gastroenterology for the assessment and treatment of inflammatory bowel disease patients. *J. Crohn's Colitis* (2017).

109. Bandinelli, F., Manetti, M. & Ibba-Manneschi, L. Occult spondyloarthritis in inflammatory bowel disease. *Clin. Rheumatol.* 35, 281–289 (2016).
110. Sanz Sanz, J., Juanola Roura, X., Seoane-Mato, D., Montoro, M. & Gomollón, F. Screening of Inflammatory Bowel Disease and Spondyloarthritis for Referring Patients Between Rheumatology and Gastroenterology. *Reumatol. Clínica (English Ed.* 14, 68–74 (2018).
111. Variola, A. *et al.* The IBIS-Q [IBd Identification of Spondyloarthritis Questionnaire]: A Novel Tool to Detect Both Axial and Peripheral Arthritis in Inflammatory Bowel Disease Patients. *J. Crohn's Colitis* 1–7 (2020).
112. Varkas, G. *et al.* Expert consensus: practical algorithms for management of inflammatory bowel disease patients presenting with back pain or peripheral arthropathies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 50, 1204–1213 (2019).
113. Queiro, R. *et al.* Performance of Two Screening Questionnaires for Inflammatory Arthritis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Biomed Res. Int.* 2018, 4–9 (2018).
114. Di Carlo, M. *et al.* The DETection of Arthritis in Inflammatory boweL diseases (DETAIL) questionnaire: development and preliminary testing of a new tool to screen patients with inflammatory bowel disease for the presence of spondyloarthritis. *Clin. Rheumatol.* 37, 1037–1044 (2018).
115. Sorrentino, D. Preclinical and Undiagnosed Crohn's Disease: The Submerged Iceberg. *Inflammatory Bowel Diseases* (2016).
116. Claudepierre, P. Spondyloarthritis: A window of opportunity? *Joint Bone Spine* (2014).
117. Salvarani, C. & Fries, W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritis associated with inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* (2009).

118. Olivieri, I. *et al.* Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews* (2014).
119. Dorofeyev, A. E., Vasilenko, I. V. & Rassokhina, O. A. Joint extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Dig. Dis.* (2009).



## **Ringraziamenti**

Un sentito ringraziamento alla professoressa Chiara Ricci per la gentilezza con cui mi ha accolto anni fa nel suo reparto, per la disponibilità che mi ha sempre riconosciuto nel corso del tempo e per l'opportunità che mi ha offerto realizzando questo progetto con il suo sostegno. Un ringraziamento anche all'intero reparto di Gastroenterologia degli Spedali Civili di Brescia, ai suoi medici, agli specializzandi e a tutto il personale per l'ospitalità che mi ha riservato in questi anni di frequentazione.

Un sincero ringraziamento al professor Franceschini per la disponibilità e l'entusiasmo con cui ha collaborato a questo progetto, per i suggerimenti e gli spunti forniti.

Alla mia famiglia.

Ai miei genitori, per avermi cresciuta contribuendo a rendermi la persona che sono oggi e per avermi dato sempre fiducia, permettendomi di fare le mie scelte in modo sereno e con la consapevolezza di avere sempre il loro supporto.

Ai miei fratelli, Marco ed Elena, da sempre un riferimento e un modello da seguire; grazie per essere sempre al mio fianco e per aiutarmi ogni tanto a non prendermi troppo sul serio. Grazie per essere i fratelli migliori che potessi avere, non saprò mai esprimere a parole il bene che vi voglio e l'affetto che mi lega a voi.

Ai miei nonni, a quelli che oggi sono presenti in questo momento speciale e a quelli che non ci sono ma il cui ricordo e affetto sono immutati: un grazie a voi, fonti inesauribili di affetto e incrollabile fiducia nei vostri nipoti.

A Riccardo. Le nostre strade hanno viaggiato a lungo parallele prima di incrociarsi, ma da quel momento tu sei sempre stato al mio fianco, pronto a sostenermi nelle scelte intraprese, a spronarmi quando l'incertezza prendeva il sopravvento, ma anche a congratularti per i traguardi che raggiungevo ed esaltare i lati migliori di me. Grazie per la fiducia che hai in me, ma soprattutto grazie per farmi scoprire ogni giorno la bellezza di amare ed essere amati.

Ai miei amici.

A Daniele, amico da una vita e futuro collega, grazie per avermi aiutata in questi anni e grazie per questa amicizia decennale che ancora oggi dopo anni rimane intatta.

A Nicole e Anna, le mie Ladies. La nostra amicizia ha superato abbondantemente il decennio senza perdere di importanza e valore: per me è speciale e non potrei mai rinunciarvi. Grazie per gli anni trascorsi insieme, da quando eravamo compagne di classe a quando abbiamo intrapreso percorsi diversi senza per questo separarci; grazie per le serate insieme, per tutte le risate che mi avete regalato, per i nostri indimenticabili viaggi dagli itinerari inconcepibili.

A Deborah, ci siamo incontrate per caso ma siamo rimaste amiche per scelta, nonostante il tempo e lo spazio ci remino sempre contro. Grazie per ascoltarmi e capirmi, grazie per esserci sempre, anche quando i chilometri non lo consentono.

Ai miei compagni di viaggio.

Un grazie speciale a Giulia, Giorgia e Federica: vi ringrazio per avermi supportata ma soprattutto sopportata in questi anni, per aver affrontato insieme questo lungo e faticoso percorso e per essere ancora qui a festeggiare il traguardo tutte insieme; grazie per aver reso tutto più dolce, in senso tanto letterale quanto figurato.

Grazie a Francesca, Andrea, Sofia, Chiara: la vostra compagnia, durante e al di fuori delle lezioni, ha contribuito a rendere più piacevoli e spensierati questi anni di studio.

Ad Alessandra: la tua compagnia negli anni in trasferta ha contribuito a farmi sentire a mio agio in un posto che col tempo è diventato una seconda casa. Grazie per non essere stata solo una coinquilina ma per essere diventata un'amica.

Grazie a chi c'è stato, a chi è rimasto e a chi continuerà ad esserci. Grazie a chi mi ha sostenuto e ha creduto in me. Grazie a chi mi ha dato fiducia, con la speranza di non averla tradita.

*“Non è mai un bene vivere troppo a lungo nel passato, e per quanto riguarda il futuro, non sembra più così spaventoso...può essere quello che vuoi tu. [...] E chi dice che non accadrà? Chi può dirmi che le mie fantasie non si avvereranno...almeno questa volta?”*