

LE MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI IN CORSO DI MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Elisabetta Colombo, Vito Annese
A nome del comitato scientifico AIGO

COSA SONO?

Sono quadri patologici interessanti organi diversi a distanza dall'apparato digerente.

SONO FREQUENTI? SI POSSONO IDENTIFICARE DELLE CONDIZIONI DI RISCHIO?

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MC: morbo di Crohn; CU: colite ulcerosa) sono spesso associate (36%) a manifestazioni extraintestinali.

La presenza, in un paziente con malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI) di una manifestazione extraintestinale (ME) incrementa la suscettibilità a manifestarne una seconda.

Tra i pazienti con MICI è facile osservare una sovrapposizione di varie manifestazioni extraintestinali (eritema nodoso, artrite periferica, ecc...); inoltre sembrerebbe che i pazienti con morbo di Crohn complicato da malattia fistolizzante perianale abbiano un maggiore rischio di complicanze extraintestinale nel corso della storia clinica.

QUALI SONO?

In questa tabella sono elencate la più frequenti manifestazioni extraintestinali in corso di MICI suddivise in tre gruppi in base al meccanismo patogenetico di base.

ME immuno-relate

(Malattie che si manifestano in occasione di una recidiva clinica della malattia infiammatoria cronica intestinale)

Artrite
Eritema nodoso
Stomatite aftosa
Pioderma gangrenoso
Irite/uveite

ME autoimmuni

(Malattie che si riscontrano in pazienti affetti da MICI, ma che sono indipendenti dalla fase di attività della malattia infiammatoria cronica intestinale)

Alopecia areata
Spondilite anchilosante
Vitiligine
Pancreatite
Anemia emolitica
Polimiosite

ME metaboliche

(Malattie che sono espressione dell'impatto della MICI sull'equilibrio metabolico del paziente)

Anemia
Eventi trombo-embolici
Osteoporosi/penia
Nefrolitiasi
Steatosi epatica
Colelitiasi
Amiloidosi
Ritardo crescita
Colelitiasi

QUALI SONO I DISTRETTI PIU' COLPITI?

1. Articolazioni e ossa
2. Cute
3. Occhi

QUALI SONO LE PRINCIPALI COMPLICANZE EXTRAINTESTINALI A CARICO DELLE ARTICOLAZIONI?

Le manifestazioni articolari sono importanti e colpiscono circa il 15% dei pazienti.

Sono di maggior riscontro tra i pazienti affetti da morbo di Crohn (9-20%) rispetto ai pazienti con colite ulcerosa (10%); mentre non vi sono differenza in funzione del sesso.

Si distingue un'artropatia periferica ed un' artrite assiale ed inoltre una forma poli-articolare ed un'altra pauci-articolare.



| Fattori | Tipo 1 (Pauciarticolari) | Tipo 2 (Poliarticolari) |
|--|------------------------------|------------------------------|
| ✓ Articolazioni coinvolte | Grandi articolazioni | Piccole articolazioni |
| ✓ N° di articolazioni coinvolte | <5 | >5 |
| ✓ Durata degli attacchi dolorosi | < a 10 sett. (media 5) | Da mesi ad anni (media 3 aa) |
| ✓ Associazione con l'attività della MICI sottostante | Parallela | Indipendente |

Dal punto di vista terapeutico ci si avvale di antidolorifici (paracetamolo da solo o associato a codeina), fisiochinesiterapia e se fortemente necessari steroidi e antinfiammatori non steroidei.

Tra le forme assiali ricordiamo:

- **spondilite anchilosante**
- **sacroileite.**

Colpiscono circa il 5-25% dei pazienti, hanno un andamento indipendente con l'attività della malattia infiammatoria sottostante; nel caso della spondilite è facile il riscontro di associazione con l'HLA B27. Presentano un andamento evolutivo ed invalidante che nei casi più severi porta alla fusione dei corpi vertebrali e delle articolazioni sacroiliache con conseguente limitazione funzionale.

Dal punto di vista terapeutico ci si avvale per le forme meno sintomatiche di sulfasalazina (salazopirina), in caso contrario la terapia immunomodulante con Infliximab, associata o meno alla terapia immunosoppressiva tradizionale (azatioprina e methotrexate). L'infliximab (o gli altri anti-TNF) in particolare si è dimostrato negli ultimi anni il trattamento di scelta in grado di apportare notevole miglioramento, talora anche regressione, del coinvolgimento articolare.

RACCOMANDAZIONI PER IL PAZIENTE

Rivolgersi al proprio Gastroenterologo di fiducia in modo tale da eseguire tempestivamente esami di approfondimento quindi intraprendere una terapia specifica mirata, impedendo in tal modo la progressione della complicanza ed il ripristino di una buona qualità di vita.

QUALI SONO LE PRINCIPALI COMPLICANZE A CARICO DELL'APPARATO SCHELETRICO?

Le MICI si associano anche ad un'alta prevalenza di alterazioni del metabolismo osseo quali l'osteoporosi, che interessa circa il 30-64% dei pazienti con MC ed il 9-43% con CU e l'osteopenia che interessa circa il 7-41% sia dei pazienti con MC che con CU. Entrambe le condizioni sono sostenute da un progressivo riassorbimento di calcio (la differenza tra le due condizioni è funzione della gravità di tale perdita); ne consegue un progressivo indebolimento quindi una sua maggior fragilità con conseguente incremento del rischio di fratture anche per traumi di minima entità.

L'osteoporosi (Trabecole ossee, che nell'osteoporosi diventano più sottili e quindi l'osso diventa più fragile) è causata da vari fattori quali:

- 1) malnutrizione/malassorbimento con la riduzione dell'apporto di Vit. D e calcio;
- 2) la terapia steroidea, talvolta reiterata e prolungata nel tentativo di controllare



il processo infiammatorio della MICI;

- 3) l'attività infiammatoria della malattia intestinale, a causa del rilascio di varie citochine (sostanze infiammatorie);
- 4) lo stile di vita come l'abitudine al fumo, inattività fisica e

scarsa esposizione al sole.

Nei pazienti con morbo di Crohn, rispetto alla popolazione generale, si è rilevata una maggior frequenza di frattura dopo la diagnosi (MC 15,7%; CU 5.4%, controlli 1,4%); inoltre il rischio di frattura è circa tre volte più elevato nelle donne con morbo di Crohn rispetto agli uomini, e nelle donne in pre-menopausa rispetto a quelle in post-menopausa. Dal punto di vista terapeutico si dispone di farmaci inibitori del riassorbimento osseo (bifosfonati, calcio e vit. D) e stimolatori della deposizione ossea, ma fondamentale è la diagnosi precoce mediante l'esecuzione periodica di DEXA (densitometria ossea).

RACCOMANDAZIONI PER IL PAZIENTE

Sospendere il fumo di sigaretta, assumere adeguato apporto di calcio con la dieta (1 tazza di latte al giorno se tollerato), svolgere attività fisica, esporsi al sole, non assumere steroidi senza consenso medico, eseguire densitometria ossea basale.

QUALI SONO LE PRINCIPALI MANIFESTAZIONI A CARICO DELLA CUTE?

Tali manifestazioni interessano circa il 15% dei pazienti con MICI. Le varietà cliniche più frequenti sono l'eritema nodoso ed il pioderma gangrenoso.

L'*eritema nodoso* lo si riscontra in entrambe le malattie a differenza del pioderma gangrenoso che più frequentemente accompagna la colite ulcerosa. Clinicamente si manifesta con la comparsa di noduli arrossati ed estremamente dolenti, localizzati prevalentemente agli arti inferiori sulla superficie estensoria. E' determinato da una ipodermite, ossia un'infiammazione a carico dei vasi dermoipodermici provocata da immunocomplessi circolanti. Compare in occasione di una riaccensione clinica della MICI ed è frequente l'associazione con l'artrite periferica e la stomatite afosa.



NODULI ERITEMATOSI, DOLENTI

- ✓ Il *Pioderma gangrenoso* si manifesta più spesso nei pazienti con colite ulcerosa; ha un andamento indipendente dall'attività della MICI sottostante e, clinicamente, esordisce con la comparsa di pustole che si rompono, si ulcerano e si fondono con le lesioni vicine provocando lesioni a volte molto estese e deturpanti che alla guarigione esitano in vaste cicatrici.



ULCERA NON INFETTA tipica espressione del pioderma gangrenoso

RACCOMANDAZIONI PER IL PAZIENTE

Sono complicanze che necessitano di una diagnosi tempestiva. Pertanto è necessario che il paziente si rivolga al proprio Gastroenterologo di fiducia ed ad un Dermatologo per intraprendere la terapia specifica in modo precoce.

QUALI SONO LE COMPLICANZE OCULARI IN CORSO DI MICI?

Le manifestazioni oculari insorgono in circa il 5% dei pazienti con MICI (MC: 3,5-6,3% - CU: 1,6-4,6%). In generale la loro comparsa e gravità correla con l'attività della malattia infiammatoria intestinale sottostante. Si distinguono:

- ✓ *Uveite anteriore o posteriore*: infiammazione del corpo ciliare di maggior riscontro nei pazienti con spondilite anchilosante sieropositiva.
- ✓ *Episclerite*



- ✓ *Irite*
- ✓ *Cheratocongiuntivite*

Dal punto di vista patogenetico si ritiene che siano causate dalla deposizione in loco di immunocomplessi circolanti e la loro comparsa indicherebbe un andamento particolarmente aggressivo della malattia infiammatoria intestinale.

RACCOMANDAZIONI PER IL PAZIENTE

Sono delle patologie che possono avere un'evoluzione grave esitando anche in cecità. Si deduce che è fondamentale la diagnosi precoce e pertanto in presenza di rossore oculare, disturbi della visione o dolore oculare, bisogna rivolgersi immediatamente allo specialista.

QUALI SONO LE PRINCIPALI ALTERAZIONI A CARICO DEL SANGUE?

Le alterazioni emocoagulatorie rilevate nei pazienti con MICI sono varie e multiple:

- *Anemia sideropenica*: conseguente ad un ridotto assorbimento intestinale di ferro, soprattutto nei pazienti con MC, oppure ad un'aumentata perdita soprattutto nelle fasi di attività sia del MC che della CU. Inoltre l'infiammazione orienta l'incorporazione del Ferro nella ferritina piuttosto che a favore del midollo osseo, e si verifica un ridotto assorbimento secondario alla riduzione dell'appetito che spesso accompagna i pazienti nelle fasi di riaccensione della MICI.
- *Anemia da carenza di acido Folico*: secondario ad un malassorbimento, o ad un ridotto assorbimento provocato dai farmaci (es. salazopirina)
- *Anemia da carenza di Vit, B 12*: la si riscontra più frequentemente nei pazienti con malattia di Crohn per scarso assorbimento di tale vitamina a causa dell'infiammazione o resezione dell'ultima ansa ileale.
- *Anemia emolitica*: quadro clinico fortunatamente raro che può essere sia di tipo autoimmune che secondaria all'uso di farmaci, in particolare mesalazina a sulfasalazina.

Per quanto riguarda il sistema della coagulazione, sono descritte alterazioni che espongono i pazienti al rischio di trombosi venose o, più raramente, arteriose.

Le complicanze trombo-emboliche sono rappresentate dalla formazione in prima istanza da un coagulo di sangue che in un secondo tempo può frantumarsi; i frammenti, gli emboli, possono essere trasportati in altri distretti corporei dal torrente circolatorio andando ad ostruire un vaso determinando l'ischemia.

Esse insorgono acutamente solitamente nelle fasi di importante attività clinica; interessano solitamente gli arti inferiori. Si possono identificare una serie di fattori di rischio o scatenanti che, unitamente talvolta anche alla co-presenza di mutazioni genetiche dei fattori della coagulazione, possono determinarne la comparsa:

- disidratazione secondaria alla diarrea con emoconcentrazione
- immobilità
- piastrinosi, secondaria all'infiammazione
- attivazione dei fattori della coagulazione
- diminuzione dei fattori anticoagulanti (antitrombina III)
- deficit qualitativi e quantitativi delle piastrine

QUALI SONO LE COMPLICANZE A CARICO DEL SISTEMA EPATO-BILIARE IN CORSO DI MICI?

Sono complicanze relativamente frequenti con una frequenza compresa tra il 5 e 15%.

E' frequente il riscontro di alterazioni degli indici di funzionalità epatica secondari ad una condizione di steatosi epatica dovuta all'infiammazione cronica, alla malnutrizione ed alla terapia corticosteroidea.

In altri casi tali alterazioni possono essere secondarie ad un'**epatite cronica autoimmune** a potenziale evoluzione cirrogena.

I pazienti con malattia di Crohn sviluppano più frequentemente, rispetto ai pazienti con colite ulcerosa ed alla popolazione generale, la **colecistiti** (calcolosi della colecisti) Si tratta di solito di calcoli di colesterolo che si formano per un'alterazione del circolo enteroepatico dei sali biliari, per ridotto assorbimento, che condiziona una bile più densa ed addensamento del colesterolo in cristalli.

Altra condizione seria quanto relativamente rara è la **colangite sclerosante** (2,5-7,5%).

La sua diagnosi talvolta può anticipare l'esordio della malattia o comparire anche dopo l'intervento di colectomia; il suo andamento è indipendente dall'attività della MICI sottostante. Il quadro clinico è molto variabile; dal quadro di cirrosi conclamata ad un quadro di sintomaticità. La diagnosi viene posta mediante dati di laboratorio (esame di funzionalità epatica, ricerca di anticorpi specifici) e strumentali (ecografia, CPRE, colangio-RMN, biopsia epatica).

QUALI SONO LE PRINCIPALI COMPLICANZE A CARICO DELL'APPARATO URINARIO NELLE MICI?

La **nefrolitiasi**, ossia la formazione di calcoli a livello del rene e/o delle vie urinarie, è la più frequente e colpisce solitamente i pazienti con morbo di Crohn con durata di malattia superiore a 8-10 aa. La loro formazione è conseguente a due meccanismi patogenetici:

- 1) perdita con la diarrea di acqua e bicarbonato, con conseguente aumento della concentrazione e dell'acidità delle urine predisponente alla formazione di calcoli di urato;
- 2) il malassorbimento di sali biliari predispone alla formazione di calcoli di ossalato attraverso la riduzione degli ioni calcio disponibile per legarsi all'acido ossalico, con conseguente iperossaluria.

RACCOMANDAZIONI PER IL PAZIENTE

Non potendo agire su alcuni fattori, ciò che può essere utile è un adeguato apporto di liquidi con la dieta (circa 2l di acqua/die) al fine di evitare che i cristalli abbiano modo di conglomerarsi dando origine a veri e propri calcoli.

VI SONO COMPLICANZE ANCHE A CARICO DEL CUORE, CERVELLO E POLMONI?

Sì, ma sono fortunatamente rare.

Sono descritti casi di pericardite (infiammazione della membrana che riveste il cuore) autoimmune o secondaria al trattamento con salicilati; di solito si verifica una completa risoluzione del quadro clinico con la sospensione del farmaco.

A carico dell'apparato respiratorio si possono riscontrare forme di alveoliti (l'alveolo è la regione più piccola del polmone dove avviene l'ossigenazione del sangue) allergiche secondarie a salazopirina o mesalazina; mentre il metotrexate può indurre fibrosi polmonare.

Da ultimo, a carico del sistema nervoso centrale, si possono rilevare disturbi della sensibilità secondaria a deficit di vit. B12; disturbi del visus secondaria a deficit di vit. A. Vi sono poi dei disturbi quali cefalea, parestesie agli arti inferiori che possono verificarsi in corso di trattamento con metronidazolo; ed ancora parestesie e tremori in corso di terapia con ciclosporina.

In conclusione:.....

Le MICI si possono associare a varie patologie a carico di altri organi che se precocemente diagnosticate, possono essere curate evitando che evolvano in forme più severe ed irreversibili alterando la Vostra qualità di vita.

Pertanto è raccomandabile riferire al proprio gastroenterologo di fiducia, ma anche al proprio medico di famiglia, qualsiasi segno o disturbo a voi nuovo per una corretta diagnosi.