

INTRODUZIONE M.I.C.I.

La Rettocolite Ulcerosa e la malattia di Crohn sono delle malattie infiammatorie croniche intestinali (M.I.C.I.) che, secondo il registro epidemiologico regionale e nazionale, affliggono circa 200.000 italiani. Esse sono caratterizzate da un andamento cronico e recidivante e da un'elevata morbidità. Date tali caratteristiche, queste patologie incidono in maniera notevole sulla qualità di vita del paziente e sul sistema sanitario. I principali sintomi sono rappresentati da dolore addominale, diarrea muco sanguinolenta, calo ponderale e possono evolvere in severi quadri caratterizzati da variabili complicanze che necessitano degli interventi tempestivi sia di tipo medico che chirurgico.

L'eziologia e la patogenesi delle M.I.C.I. rimane tuttora sconosciuta. Tra le ipotesi più accreditate dalla comunità scientifica risulterebbe che, in soggetti geneticamente predisposti, una inappropriata risposta immunitaria nei confronti di antigeni normalmente presenti, determinerebbe un processo infiammatorio cronico che si perpetua nel tempo. Negli anni sono stati individuati dei fattori di rischio, diversi e distinti per le due malattie, che pur non in grado di determinare l'esordio, possono influenzare il tempo e il percorso di esse.

Le malattie infiammatorie croniche intestinali, pur avendo in comune alcune caratteristiche cliniche epidemiologiche e patogenetiche, costituiscono due malattie differenti nel percorso e la entità clinica.

COLITE ULCEROSA

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria cronica intestinale che interessa il colon nella sua intera estensione, iniziando sempre dal retto e proseguendo verso gli altri tratti in maniera continua. È, inoltre, caratterizzata dalla presenza di lesioni ulcerose che colpiscono la mucosa.

L'esordio della patologia si presenta sempre con diarrea muco-sanguinolenta derivante dal coinvolgimento primario del retto. A differenza del morbo di Crohn, la diagnosi di solito viene effettuata nei primi 6 mesi dall'esordio dei sintomi, i quali solitamente sono molto evidenti e rendono necessario l'approfondimento diagnostico. Il percorso è caratterizzato da periodi di remissione e riacutizzazione perciò diventa fondamentale l'inquadramento della patologia al fine di iniziare subito una terapia specifica.

Fattori di rischio

- a) **Famigliarità.** La colite ulcerosa non è una malattia geneticamente trasmessa. Studi epidemiologici hanno dimostrato che in una famiglia in cui sia già presente un caso conclamato, la possibilità di riscontrare altri casi di M.I.C.I. è maggiore rispetto a quella della popolazione generale. In realtà questa affermazione non dovrebbe creare allarmismo ma prestare maggiore attenzione sui sintomi premonitori ed effettuare una diagnosi precoce.
- a) **Farmaci Anti-Infiammatori Non Steroidei (FANS).** Questi farmaci non sono correlabili alle cause della malattia ma ne viene sconsigliato l'uso dal momento che possono determinare un peggioramento della patologia e a volte una riacutizzazione più severa.

- b) Paese Industrializzato. Dagli studi epidemiologici risulta che le M.I.C.I. sono più frequenti nei paesi occidentali o comunque più industrializzati; la probabile causa risiede nelle abitudini alimentari e nei fattori ambientali.
- c) Etnia. Qualsiasi gruppo etnico può essere colpito da tale patologia, tuttavia gli studi hanno messo in evidenza che alcuni gruppi hanno una maggiore percentuale di rischio rispetto ad altri, questo è il caso delle popolazioni Nord Europee e del gruppo di discendenza ebraica Ashkenazi.

Sede della malattia.

La rettocolite ulcerosa è una malattia che inizia dal retto e si estende verso il resto del colon. Viene classificata alla luce della sua estensione e della severità del quadro clinico.

Estensione:

- Proctite Ulcerosa. Coinvolgimento solo del retto
- Colite sinistra (left side). Coinvolgimento del retto, del sigma e del colon discendente in maniera continua.
- Pancolite ulcerosa (Extended). Il coinvolgimento del colon si estende oltre la flessura colica splenica e può arrivare fino al cieco.

Severità:

- Lieve
- Moderata
- Grave

Sintomatologia.

La sintomatologia della Rettocolite ulcerosa è caratterizzata dalla presenza di diarrea con feci liquide, dalla frequente presenza di sangue, dolori addominali, tenesmo rettale, urgenza evacuativa, perdita di peso, astenia e a volte febbre.

La gravità e l'entità dei sintomi dipendono dalla estensione e dal grado di severità della malattia. Lo stesso decorso è caratterizzato da periodi di remissione e periodi di riacutizzazione e dipende dalla risposta alla terapia impostata.

Complicanze

Le complicanze nella rettocolite Ulcerosa sono condizioni che prevedono un peggioramento della patologia stessa con evoluzione in diversi quadri clinici. Si possono così verificare complicanze come anemia grave, perforazione del colon, megacolon tossico, disidratazione grave e alterazione del corredo elettrolitico, aumentato rischio di sviluppo adenocarcinoma del colon.

Manifestazioni extra-intestinali.

La Rettocolite Ulcerosa, alla luce della sua condizione immunologica, molto spesso si potrebbe correlare a manifestazioni extra-intestinali che possono essere delle vere condizioni patologiche con percorso autonomo o strettamente correlato alla malattia intestinale. Le manifestazioni extra-intestinali includono:

- a) Manifestazioni Articolari: spondilite anchilosante e artrite
- b) Manifestazioni Cutanee: eritema nodoso e pioderma gangrenoso
- c) Malattie Epatiche: Colangite sclerosante che si collega di solito con la presenza di positività di autoanticorpi p-c ANCA.
- d) Manifestazioni Oculari: Irite e iridociclite.
- e) Calcolosi colecistica e renale
- f) Rischio di malattia tromboembolica

Diagnosi

La diagnosi della rettocolite ulcerosa, a differenza di quella del morbo di Crohn, viene solitamente effettuata nei primi 6 mesi dalla comparsa dei sintomi. La storia clinica diventa cruciale per la diagnosi ma, alla luce della esistenza di diverse patologie che possono presentare gli stessi sintomi, diventa fondamentale eseguire una diagnosi differenziale. Il paziente che presenta una alterazione significativa nelle sue abitudini intestinali deve mettere a conoscenza il proprio medico curante che procederà ad avviare degli esami specifici. La comparsa di dolore addominale persistente, la presenza di diarrea duratura o notturna con risveglio da dolori addominali e sangue nelle feci sono sintomi meritevoli di approfondimento diagnostico.

Gli esami richiesti sono i seguenti:

- Esami ematochimici: emocromo con formula, indici di infiammazione (ves, pcr fibrinogeno), enzimi della funzionalità renale epatica e pancreatica, elettroliti.
- Esami su feci: oltre la coprocoltura parassitologico e ricerca di miceti su feci, la presenza di positività di sangue occulto nelle feci porta all'esecuzione di esami endoscopici. Gli specialisti del settore, gastroenterologi dedicati, richiedono anche la calprotectina fecale, si tratta di un esame con una sensibilità molto elevata per presenza di MICI e può essere utilizzato anche per valutare l'andamento della malattia.
- Esami specifici per eseguire diagnosi differenziale con altre patologie infettive, immunologiche, vascolari e neoplastiche.

- **Esami strumentali**

1. **Colonoscopia con ileoscopia retrograda.** Si tratta dell'esame cardine per la diagnosi perché valuta la presenza di lesioni tipiche della malattia sulla mucosa. Attraverso le biopsie, con l'esame istologico l'esperto anatomopatologo riconosce delle alterazioni strutturali tipiche della malattia. Tale esame permette anche di tenere sotto controllo la possibile presenza tumorale, dal momento che i pazienti affetti da M.I.C.I. presentano un fattore di rischio maggiore in confronto alla popolazione generale.
2. **Rx addome.** Esame radiologico che mette in evidenza la presenza di livelli idro-aerei (condizione in caso di occlusione) o la presenza di aria libera in addome (condizione in caso di perforazione), o anche condizioni più gravi come la complicanza severa di mega colon tossico.

Terapia.

Lo specialista, dopo aver visionato gli esami e alla luce del quadro clinico del paziente, delle caratteristiche individuali, dell'eventuale presenza di altre patologie, valuterà la strategia terapeutica che, come anticipato, sarà personalizzata con un obiettivo ben specifico da portare a termine.

I farmaci che vengono utilizzati sono i seguenti.

- **Aminosalicilati.** Sono farmaci antiinfiammatori specifici per l'intestino. Il 5-ASA nota come mesalazina viene utilizzata in diverse formulazioni (topiche o per via orale con rilascio in sedi specifiche) in quadri di patologia lieve o come mantenimento. Gli studi clinici hanno dimostrato una minore efficacia nelle localizzazioni ileali. In passato veniva utilizzata anche la sulfasalazopirina ma a causa della sua ridotta efficacia antinfiammatoria intestinale ha indicazione di utilizzo nei quadri di MICI che presentano anche un coinvolgimento articolare.
- **Corticosteroidi.** Farmaco efficace per determinare la remissione clinica di u esordio di patologia o di una riacutizzazione e che per anni rappresentava l'unica terapia per le MICI. Le formulazioni possono essere topiche e per via orale e hanno indicazioni specifiche e per brevi periodi di terapia. A causa dei loro effetti collaterali a lungo termine, la comunità scientifica ha una politica terapeutica "Steroid-Free" e prevede l'utilizzo di tali farmaci solo quando necessari.
- **Immunomodulatori.** Sono farmaci immunosoppressori, tra questi vi sono le tiopurine (Azatioprina e 6-mercaptopurina) che hanno indicazione nell'utilizzo nelle MICI come terapie di mantenimento dopo aver indotto la remissione. La loro azione si esplica nel tempo e l'ottimizzazione del dosaggio e dell'efficacia terapeutica richiede almeno dai 3 ai 6 mesi di terapia. Il loro utilizzo, prima della sospensione, varia dai 3 ai 5 anni. Prima dell'utilizzo da parte dei pazienti, a causa dell'effetto immunosoppressore di tali farmaci, vengono richiesti degli esami di screening specifici e uno stretto follow up iniziale per individuare eventuali effetti collaterali. In caso di rettocolite ulcerosa in fase severa il protocollo della terapia di salvataggio prevede l'utilizzo della ciclosporina, immunosoppressore che viene utilizzato da decenni in altre patologie.

- **Biologici.** L'avvento dei farmaci biologici ha cambiato la visione e la prospettiva terapeutica delle MICI. Si tratta di farmaci in grado di modulare selettivamente il rilascio o l'attività di alcune molecole responsabili della risposta antinfiammatoria. Sono anticorpi monoclonali che hanno come target citochine o molecole specifiche della cascata infiammatoria. Allo stato attuale i farmaci biologici sono i seguenti:
 - a) Anticorpi monoclonali contro il fattore Tnf- α (Tumor necrosis factor- α). Tra questi il primo è stato L'infliximab con infusione endovenosa, Adalimumab somministrazione sottocutanea, Golimumab a somministrazione sottocutanea. Tutti e tre hanno come indicazione per la malattia di Crohn medio severa.
 - b) Anticorpo monoclonale contro le integrine ($\alpha 4\beta 7$). Vedolizumab che si presenta con maggiore selettività per il tratto gastroenterico e si somministra per via endovenosa, indicazione malattia di Crohn medio-severa

Si ricorda che l'attenzione della comunità scientifica e delle aziende farmaceutiche è sulla creazione di nuovi farmaci biologici con maggiore selettività ed efficacia.

- **Antibiotici.** Alcuni antibiotici (metronidazolo e ciproxin) presentano una indicazione nella rettocolite ulcerosa in fase di riacutizzazione con presenza di febbre per prevenire eventuali sovrapposizioni di infezioni intestinali
- **Probiotici.** Per quanto allo stato attuale in letteratura non c'è una vera evidenza clinica dell'efficacia dell'utilizzo dei probiotici (a parte l'utilizzo di VLS#3 nelle pouchiti), nell'esperienza clinica vengono usati per mantenere l'omeostasi della flora batterica intestinale e il microbiota.
- **Antidolorifici e antipiretici** in caso di riacutizzazione della patologia ma che però solo il paracetamolo può essere somministrato.

La scelta terapeutica nella Rettocolite dipende dal quadro clinico di esordio e può essere:

Strategia terapeutica di Step Up, graduale con l'evoluzione della patologia e il fallimento terapeutico dei farmaci di primo e secondo livello.

In caso invece di esordio della patologia in forma severa il paziente va ospedalizzato ed esegue una terapia aggressiva di salvataggio e nel caso di fallimento di essa si procede alla colectomia d'urgenza.

Chirurgia.

La chirurgia nella rettocolite ulcerosa si applica secondo le seguenti indicazioni:

- In caso di fallimento della terapia medica di salvataggio nella rettocolite ulcerosa in fase severa
- In caso di non risposta della patologia che mantiene uno stato attivo dopo aver eseguito la terapia Step Up
- In caso di riscontro durante il controllo con colonoscopia di displasia o tumore

L'intervento che viene eseguito è una procto-colectomia totale con il confezionamento di una anastomosi ileo-pouch-anale. La creazione dall'ultimo tratto ileale di una cavità neoformata che simula un serbatoio (pouch) ha come obiettivo la formazione di un neo-retto. Si tratta di un intervento delicato che può essere effettuato in due o tre fasi con il confezionamento di una ileostomia protettiva prima di proseguire alla ricanalizzazione. La chirurgia delle MICI è una chirurgia molto complessa per la tipologia delle lesioni e del paziente e deve essere eseguita da chirurghi esperti presso centri dedicati.