



SANDRO ARDIZZONE, GIOVANNI MACONI, GABRIELE BIANCHI PORRO

Cattedra di Gastroenterologia, Ospedale "L. Sacco" Azienda Ospedaliera, Polo Universitario di Milano

Malattie infiammatorie croniche dell'intestino: terapia e diagnosi

INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), colite ulcerosa (CU) e malattia di Crohn (MC) costituiscono una delle sfide più affascinanti per il gastroenterologo, rappresentando un gruppo di patologie croniche dagli aspetti clinici e speculativi multiformi e, non infrequentemente, di difficile e complessa gestione.

In questi ultimi anni, pur rimanendone ignota l'etiologia, sono stati compiuti significativi progressi nella comprensione della patogenesi delle MICI e, conseguentemente, del loro trattamento: attualmente le possibilità terapeutiche disponibili sono in progressiva espansione e nuovi farmaci saranno pronti per l'impiego clinico, in un futuro molto prossimo.

Nuovi sviluppi sono stati ottenuti anche nella diagnostica delle MICI. All'endoscopia, infatti, che resta il gold standard per queste patologie e che si arricchisce di nuove metodiche (enteroscopia push, video camera), si sono affiancate nuove tecniche di immagine (ecografia, ecodoscopia, risonanza magnetica nucleare) che contribuiscono ad arricchire le possibilità di diagnosi non solo della patologia infiammatoria in sé, ma anche di valutarne l'evoluzione, le complicanze sia intestinali che extraintestinali, gli effetti della terapia medica e chirurgica.

In questo contributo, saranno segnalate le novità più significative nel campo della terapia e della diagnostica delle MICI, nel tentativo non solo di informare, ma anche di fornire alcuni risvolti utili nella pratica clinica quotidiana.

Data la vastità degli argomenti, questa revisione sarà corredata solo di una bibliografia essenziale nel contesto della quale, saranno segnalate le voci bibliografiche più importanti.

LA TERAPIA

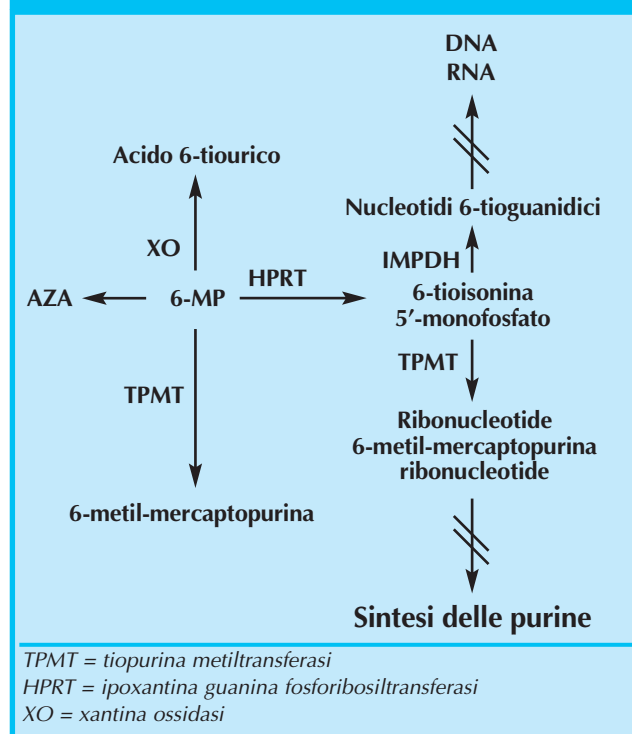
Recentemente sono state pubblicate revisioni approfondite e dettagliate sulla terapia delle MICI (1-6). In questo paragrafo si farà riferimento solo ai nuovi approcci terapeutici ed alle terapie emergenti quali le terapie biologiche.

Le terapie convenzionali

Azatioprina e 6-mercaptopurina. L'efficacia degli analoghi delle basi puriniche, azatioprina (AZA) e 6-mercaptopurina (6-MP), nel trattamento delle MICI è ben nota. Come è noto, l'AZA è un pro-farmaco che viene

rapidamente convertito in 6-MP attraverso una reazione non enzimatica. Dopo assorbimento intestinale, la 6-MP viene metabolizzata da tre enzimi che competono tra loro (Figura 1): la xantina ossidasi e la tiopurina S-metil-

Figura 1: Metabolismo dell'azatioprina



transferasi (TPMT) che scindono la 6-MP in metaboliti inattivi e l'ipoxantina fosforibosil transferasi che converte la 6-MP in metaboliti attivi (i nucleotidi 6 guanidici). L'attività enzimatica della tiopurina S-metiltransferasi è soggetta a variazioni genetiche nella popolazione: essa è virtualmente assente nello 0.3% dei casi, è ridotta nell'11% dei casi ed è normale nell'89% dei casi. In particolare, sono state descritte 3 diverse possibilità, geneticamente determinate, di metabolismo della 6-MP attraverso la TPMT. Esistono, infatti, omozigoti con due alleli altamente metabolizzanti la 6-MP; eterozigoti con due alleli, rispettivamente ad elevata e bassa attività metabolizzante ed, infine, individui sostanzialmente incapaci di metabolizzare la 6-MP attraverso quest'enzima. In questo ultimo gruppo, l'attività dell'enzima marcatamente ridotta si associa ad una più elevata fre-

quenza di effetti collaterali (mielodepressione ed epatossicità). Così, la conoscenza di questa variabilità genetica può essere di ausilio, nella pratica clinica quotidiana, per ottimizzare ed individualizzare il dosaggio di questi farmaci, al fine di ottenere un'efficacia terapeutica più elevata possibile con il minor rischio di effetti collaterali.

Per quanto riguarda l'efficacia terapeutica dell'AZA e della 6-MP nel trattamento delle MICI, mentre il loro ruolo nel trattamento della MC è provato da numerosi studi clinici controllati e metanalitici, meno definito lo è nella terapia della CU. Tuttavia, due recenti studi (2) hanno dimostrato come l'AZA sia efficace nel trattamento della CU cortico-dipendente. Nel primo, prospettico e in singolo cieco, condotto presso il nostro Istituto, 52 pazienti affetti da CU cortico-dipendente sono stati randomizzati a ricevere AZA (27 pazienti) 2 mg /Kg/die o acido 5-aminosalicilico (5-ASA) orale (25) alla dose di 3.2 g/die. Al momento della randomizzazione, la malattia era in fase di attività clinica ed endoscopica. Tutti i pazienti sono stati trattati con m-prednisolone 40 mg/die a scalare. L'attività clinica ed endoscopica è stata monitorata, rispettivamente, mediante l'indice di Powel-Tuck e di Baron. L'outcome del trattamento è stato definito come:

a) successo = induzione della remissione clinica ed endoscopica e sospensione dello steroide;

b) fallimento = necessità di un ulteriore ciclo di steroidi sistemici, oltre quello iniziale, o di colectomia. Al termine del previsto periodo di trattamento, i pazienti trattati con AZA hanno ottenuto un più elevato tasso di successo terapeutico rispetto a quelli in terapia con 5-ASA (58% vs 26%, $p=0.04$). Nel secondo studio, retrospettivo, l'efficacia dell'AZA è stata valutata in 131 pazienti con CU, in termini di capacità del farmaco nell'indurre sospensione dello steroide e nel mantenere in remissione della malattia. I tassi di remissione e di interruzione della terapia steroidea sono stati del 66%, 41% e del 45%, rispettivamente dopo 1, 3 e 5 anni di terapia con AZA.

5-ASA. L'efficacia del 5-ASA nel trattamento della CU, sia in fase attiva che in remissione, nonché la sua capacità di prevenire la recidiva post-operatoria nella MC, è ben nota. Recentemente, sono stati pubblicati studi sperimentali ed epidemiologici circa la sua efficacia nel ridurre il rischio di cancro colo-rettale (CRC) in pazienti affetti da CU. Com'è noto, il CRC è una delle complicanze più temibili della CU, il cui rischio aumenta con l'aumentare della durata e con l'estensione della malattia.

In particolare, è stato pubblicato uno studio caso controllo, retrospettivo, realizzato da due prestigiosi gruppi, l'uno britannico, l'altro svedese, che ha dimostrato come la regolare assunzione di salicilati sia in grado di ridurre significativamente l'insorgenza di CRC in una popolazione di pazienti affetti da CU (7). Sono stati identificati 102 casi di CRC in CU che, a loro volta, sono stati appaiati a controlli affetti da malattia infiammatoria cronica intestinale, tratti dal database del

Leicestershire. Nella valutazione comparativa dei casi con i controlli, sono stati utilizzati criteri quali età, sesso, estensione della malattia al momento della diagnosi, durata della malattia (entro un intervallo di tempo di 5 anni). Inoltre, nei controlli il colon doveva essere normale. L'età media al momento della diagnosi di CRC era di 57 anni, con un intervallo medio tra diagnosi di CU e di CRC di 16 anni. Nel 57% dei casi, la neoplasia era localizzata al retto-sigma. Mediante regressione lineare multipla, è stato calcolato l'OR (odds ratio) per ogni possibile fattore di esposizione associato allo sviluppo di CRC. Così, è stato riscontrato che il fattore protettivo più evidente contro lo sviluppo di CRC è stata la regolare assunzione di 5-ASA, farmaco che ha permesso di ridurre il rischio di CRC dell'81%. Ulteriori fattori di protezione sono stati: frequenti visite ospedaliere e almeno una o due colonscopie effettuate lungo il periodo di osservazione.

Il 5-ASA, dunque, previene lo sviluppo di CRC nella CU e questo effetto diviene statisticamente più evidente per dosaggi superiori a 1.2 g/die. Anche la SASP esercita un effetto protettivo, anche se meno pronunciato rispetto a quello del 5-ASA, e per dosaggi ≥ 2 g/die.

È questo il primo studio controllato, anche se retrospettivo, che dimostra con robusta evidenza quanto il 5-ASA sia davvero efficace nel prevenire il CRC in pazienti affetti da CU. Tuttavia, alcuni suoi limiti devono essere evidenziati. È, come già detto, uno studio retrospettivo, i controlli non sono stati perfettamente appaiati (tra di loro prevalevano pazienti di origine asiatica, fatto di per sé potenzialmente condizionante il determinarsi o meno di CRC) e, ancora, una più elevata frequenza di controlli clinici ed endoscopici può di per sé contribuire a ridurre il rischio di CRC, indipendentemente dall'assunzione o meno di 5-ASA.

Le terapie non convenzionali

Terapie biologiche. Le tecniche di biologia molecolare hanno permesso di trasferire gli incoraggianti risultati ottenuti in laboratorio a nuove strategie terapeutiche per le IBD. Questi farmaci, noti come "terapie biologiche", hanno come bersaglio specifici siti nella complessa cascata di citochine e chemochine che partecipano all'attivazione del sistema immunitario e comprendono la terapia genica e la manipolazione dei fattori immunitari e infiammatori. Attualmente, sono stati sperimentati diversi tipi di farmaci con meccanismi diversi: preparazioni biologiche native, proteine ricombinanti, terapie basate su anticorpi monoclonali, nucleotidi antisense, terapie geniche (3,6).

Terapia genica. Esistono pochi dati circa l'applicazione della terapia genica nelle MICI e riguardano essenzialmente studi effettuati su modelli animali. Partendo dal concetto che la risposta immunitaria Th1 può essere regolata da citochine Th2, è stato valutato l'effetto dell'interleuchina 4 (IL-4), veicolata da un vettore rappresentato dall'adenovirus umano ricombinante, sulla coli-



te sperimentale del ratto. In questo studio, la somministrazione intraperitoneale dell'adenovirus combinato a IL-4 era associato ad un danno mucosale e sistemico significativamente inferiore rispetto ai ratti di controllo.

IL-10. Sinora solo due studi controllati in doppio cieco verso placebo hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità dell'IL-10 nel trattamento della MC lieve-moderata.

In entrambi gli studi il farmaco è stato somministrato per 28 giorni, a vari dosaggi per via sottocutanea. Nel primo studio non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di efficacia rispetto al placebo, mentre nel secondo, l'impiego di IL-10 ha permesso il raggiungimento della remissione clinica nel 23% dei pazienti rispetto allo 0% del gruppo di controllo.

Anti-TNF. Il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α) è un mediatore infiammatorio chiave che svolge un ruolo fondamentale nella patogenesi delle MICI e soprattutto della MC. Bloccarne, pertanto, gli effetti può determinare l'interruzione dei processi infiammatori mucosali tipici delle MICI. Infliximab è un anticorpo monoclonale IgG1 umano-chimerico capace di neutralizzare il TNF α . Il suo impiego ha prodotto un significativo progresso nella terapia della MC, soprattutto nei pazienti con malattia refrattaria alle terapie sopra indicate. Studi clinici controllati (8-10) hanno dimostrato che l'Infliximab si è dimostrato significativamente efficace nell'indurre e nel mantenere la remissione nei pazienti con MC refrattaria, in fase di attività moderata-severa, nell'indurre guarigione delle lesioni endoscopiche e nel trattamento delle fistole perianali.

In uno studio clinico, randomizzato, multicentrico, controllato verso placebo (8), 108 pazienti affetti da MC in fase di attività moderata-severa, con un valore basale di CDAI compreso tra 220 e 400, refrattaria alla terapia tradizionale (5-ASA, AZA, 6-MP, steroidi), sono stati trattati con una singola somministrazione intravenosa di Infliximab, alla dose di 5, 10, o 20 mg/kg, o placebo. Come end point primario è stata considerato un decremento del valore di CDAI di almeno 70 punti rispetto al valore basale a 4 settimane, non accompagnata da variazione delle terapie concomitanti o da intervento chirurgico per la malattia intestinale. Come end point secondari sono stati considerati: 1) il tasso di remissione, definita come valore di CDAI < 150; 2) la riduzione della PCR e 3) il miglioramento dell'indice di qualità di vita specifico per le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBDQ). A 4 settimane, 22/27 (82%) dei pazienti che avevano ricevuto 5 mg/kg di Infliximab avevano ottenuto una risposta clinica ($p < 0.001$ vs placebo), mentre in 13/27 (48%) era stata ottenuta remissione rispetto al solo 4% di quelli trattati con placebo.

L'effetto del trattamento con Infliximab sulle lesioni mucose è stato valutato in 30 pazienti con MC trattati con una singola infusione di Infliximab o placebo. I pazienti sono stati sottoposti ad ileocolonscopia con biopsie. L'attività clinica è stata valutata mediante CDAI, mentre quella endoscopica applicando il CDEIS (Crohn's Disease

Endoscopic Index and Severity). Dopo 4 settimane, è stata osservata una significativa riduzione parallela sia del CDAI che del CDEIS ($r=0.561$, $p=0.002$). Anche lo score istologico è risultato significativamente ridotto (scomparsa quasi completa dell'infiltrato neutrofilo e linfoplasmocitario) tra i pazienti trattati con Infliximab rispetto a quelli in placebo ($p<0.01$) (9).

In uno studio multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo, 94 pazienti con MC fistolizzante (fistole enterocutanee e perianali) sono stati randomizzati a ricevere Infliximab 5 o 10 mg/kg o placebo, alle settimane 0,2 e 6 (10). End point primario è stata considerata una riduzione del 50% rispetto al basale del numero di fistole drenanti, in occasione di almeno 2 visite consecutive, distanti un mese l'una dall'altra. Una fistola è stata considerata chiusa in assenza di drenaggio attivo malgrado una modesta pressione. I pazienti sono stati valutati alle settimane 2, 6, 10, 14, 18, 22 e 26. L'end point primario è stato raggiunto da 21/31 (68%) dei pazienti trattati con Infliximab rispetto a 8/31 (26%) di quelli in terapia con placebo. La completa chiusura delle fistole è stata osservata nel 55% dei pazienti in terapia con Infliximab contro il 13% del gruppo placebo ($p = 0.001$). Il tempo mediano di risposta nel gruppo Infliximab è stato di 2 settimane, con una durata mediana di efficacia terapeutica di 3 mesi.

In un'esperienza condotta presso il nostro Istituto (11), 63 pazienti (M/F 31/32, età mediana 33 anni) sono stati trattati con Infliximab per malattia infiammatoria/refrattaria (31 pazienti) e/o fistolizzante (32 pazienti). In tutti i casi è stato somministrato Infliximab alla dose di 5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6. Dopo la prima infusione, una valutazione clinica e di laboratorio è stata effettuata alle settimane 2, 6 e 10. Per i pazienti affetti da MC infiammatoria/refrattaria, i parametri di risposta sono stati considerati:

- 1) risposta clinica, una riduzione del CDAI di almeno 70 punti rispetto al valore basale;
- 2) remissione clinica, definita come CDAI <150. Per i pazienti con malattia fistolizzante, il riscontro della completa chiusura delle fistole, a 10 settimane, è stato considerato come risposta completa al trattamento, mentre la risposta terapeutica è stata ritenuta parziale solo in presenza di una riduzione del numero delle fistole drenanti. Secondo una valutazione "intention to treat", dei 31 pazienti con malattia infiammatoria refrattaria, dopo 2 settimane dalla prima infusione, hanno ottenuto una risposta e remissione clinica, rispettivamente, 14 (42.5%) e 10 (31.3%) pazienti. Alla decima settimana (dopo 4 settimane dalla terza infusione), in 25/31 (80.6%) e in 22/31 (71%) è stata ottenuta, rispettivamente, risposta e remissione clinica. In 14/19 (74%) pazienti in terapia steroidea, in corso di trattamento con Infliximab, è stato possibile sospendere completamente tale trattamento. Per quanto riguarda i pazienti con MC fistolizzante, alla decima settimana, una risposta completa è stata osservata in 15/32 (46.9%), una risposta parziale in 8/32 (25%), mentre non è stato otte-

nuto alcun risultato terapeutico in 9/32 (28.1%) pazienti. Bassa è stata l'incidenza di effetti indesiderati (16%) e non è stata condizionata dal concomitante trattamento con immunosoppressori.

Gli effetti terapeutici dell'Infliximab, inoltre, persistono in maniera significativa anche nel lungo termine (12). Esistono altri antagonisti del TNF α quali gli anticorpi monoclonali CDP571, l'etanercept o altre formulazioni a somministrazione orale o sottocutanea, la cui efficacia terapeutica è attualmente in fase di studio.

Talidomide. La talidomide agisce producendo la riduzione di TNF α e inibendo la sintesi di IL-12, un'importante citochina immunoregolatoria che svolge un ruolo critico nella risposta immunitaria cellulare. Questo farmaco è stato valutato solo in studi clinici non controllati nella MC attiva e fistolizzante. I risultati ne hanno dimostrato l'efficacia terapeutica che deve, tuttavia, essere confermata in studi clinici controllati e da bilanciare con i noti effetti teratogeni che ne limitano ovviamente l'impiego.

Tacrolimus. Il tacrolimus (FK506) è un antibiotico macrolide con proprietà immunomodulatorie, utilizzato per la prevenzione del rigetto nel trapianto di fegato. Uno dei meccanismi d'azione del tacrolimus, l'inibizione dell'IL-2, è simile a quello della ciclosporina. Studi non controllati e case reports hanno dimostrato l'efficacia di questo farmaco nella MC refrattaria e fistolizzante. Solo un recente studio controllato ha valutato l'efficacia del farmaco nei confronti delle fistole enterocutanee e perianali della MC, dimostrando una migliore risposta parziale (definita come riduzione \leq 50% delle fistole drenanti) rispetto al placebo, ma nessuna differenza significativa nell'indurre la completa chiusura delle lesioni.

Mofetil micofenolato. Il mofetil micofenolato esplica la propria azione sopprimendo potenzialmente la proliferazione dei linfociti e riducendo la produzione di INF γ ma non di TNF α da parte dei linfociti T. Un trial clinico controllato effettuato in pazienti affetti da MC attiva in terapia steroidea, ha confrontato azatioprina e micofenolato mofetil, mostrando una simile efficacia tra i due farmaci.

Probiotici. Le crescenti evidenze circa il ruolo della flora batterica intestinale nella patogenesi della CU, hanno suggerito di valutare i possibili effetti benefici della manipolazione della flora batterica mediante l'impiego dei probiotici nella terapia delle MICI. I possibili meccanismi d'azione dei probiotici comprendono la probabile produzione di fattori antimicrobici, l'interazione competitiva con germi patogeni e il ripristino della normale omeostasi batterica intestinale. I probiotici più studiati sono stati i ceppi di *Escherichia coli* non patogeno, NISSLE 1927, valutati in trial clinici randomizzati nella terapia di mantenimento della CU, e altri batteri come bifidobatteri, lattobacilli e ceppi di *Streptococcus thermophilus* valutati nella terapia di mantenimento e nella prevenzione della pouchite. I risultati di questi studi sono promettenti.

LA DIAGNOSI

Genetica

Come è noto, studi epidemiologici, clinici e molecolari, hanno fortemente evidenziato il ruolo della predisposizione genetica nel determinare suscettibilità per le MICI. Gli studi di linkage sull'intero genoma di replicazione hanno fino ad oggi individuato un certo numero di loci di suscettibilità (IBD1, IBD2, IBD3, IBD4, IBD5, etc): alcuni di questi conferirebbero suscettibilità alle MICI nel loro insieme, altri loci alla MC ed altri ancora alla CU. La prima e più replicata regione di linkage nelle MICI è stata la regione centromerica del cromosoma 16 (IBD1). Due gruppi indipendenti hanno recentemente scoperto che il gene di suscettibilità per la MC in IBD1 codifica una proteina chiamata NOD2 (nucleotide oligomerization domain) o, come più recentemente ridefinita, NOD2/CARD15 (caspase recruitment domain) (13-14).

La proteina NOD2/CARD15 è espressa intracellularmente nei monociti periferici ed è coinvolta nella attivazione del fattore nucleare kB (NFkB), un fattore di trascrizione che attiva l'espressione di numerosi geni, tra cui quelli codificanti proteine con un ampio spettro di attività infiammatoria ed immunomodulatoria come il TNF α . Recenti analisi genotipo-fenotipo (15-16) hanno documentato che tre varianti alleliche del gene CARD15 sono associate quasi esclusivamente a MC ileale con probabile "behaviour" stenotico. In un altro studio recente (16), è stata riscontrata un'associazione robusta tra manifestazioni oculari (uveite) e HLA-B*27, B*58 HLADRB1*0103 e, ancora, tra eritema nodoso e - 1031 TNF α .

La scoperta, pertanto, di questo gene non ha soltanto implicazioni patogenetiche, ma anche diagnostiche poiché contribuisce alla migliore definizione di sottogruppi di malattia per i quali è possibile prevedere determinati "comportamenti" clinici e di risposta alla terapia.

Endoscopia

Il ruolo dell'endoscopia nella diagnosi delle MICI è ben definito. Tuttavia, mentre di facile accesso sono il tratto digestivo superiore e quello inferiore, l'esplorazione del piccolo intestino è tradizionalmente affidata alla radiologia e più recentemente all'enteroscopia. Va osservato che, mentre la radiologia è in grado di fornire segni indiretti di normalità o di lesione, l'enteroscopia permette la visione diretta della mucosa intestinale. Il limite principale di quest'ultima metodica, però, è che per ovvie ragioni tecniche gran parte del piccolo intestino resta inesplorato. In questo campo, l'introduzione della *video capsula endoscopica* (VCE), ha permesso di compiere un ulteriore e sensibile progresso nella diagnostica del piccolo intestino.

La VCE è composta di un contenitore di 26 mm di lunghezza, di 11 mm di diametro e di 3.4 g di peso. Attraversando il piccolo intestino, la VCE è in grado di catturare 2 immagini al secondo, permettendo la visualizzazione



lizzazione ottimale di tutta la mucosa intestinale. È possibile localizzare la sede delle lesioni, di indicare sospette aree di sanguinamento, di ingrandire le immagini. Molto entusiasmanti sono i risultati di numerose e consistenti esperienze cliniche recentemente pubblicate. In particolare, un recente studio italiano prospettico (17) ha dimostrato che la potenzialità diagnostica del transito seriato con bario fu del 5% verso il 31% della VCE nell'identificare la fonte di sanguinamento. Tra i 20 che hanno partecipato allo studio, in 3 era sospettata una possibile MC. In 2 di questi, la VCE ha permesso di porre la diagnosi definitiva della malattia infiammatoria. Ulteriori studi sono in corso di realizzazione e pubblicazione.

Ecografia intestinale

L'impiego dell'ecografia nello studio dell'intestino ha una storia recente e per gran parte rivolta alla valutazione del morbo di Crohn. Gli studi (18, 25) effettuati in questi ultimi anni permettono di identificare tre principali indicazioni all'impiego dell'ecografia intestinale nell'ambito dello studio delle malattie infiammatorie croniche: la valutazione dei pazienti con sospetto clinico di morbo di Crohn, la diagnosi differenziale tra colite di Crohn e colite ulcerosa ed infine il follow-up dei pazienti con morbo di Crohn (Tabella I).

Tabella I: Indicazioni all'impiego dell'ecografia intestinale nel morbo di Crohn

- Indagine di screening / Indagine di I° livello
- Diagnosi differenziale nelle IBD sospette o certe
- Valutazione / Follow-up del morbo di Crohn

Estensione
 Recidiva dopo chirurgia radicale
 Complicanze intraaddominali
 Attività

L'ecografia intestinale come indagine di screening per il morbo di Crohn. Un'indagine di screening dove essere ampiamente disponibile, non invasiva, economica (note caratteristiche dell'ecografia) e sensibile. La sensibilità dell'esame ecografico nello screening nel morbo di Crohn, è stata determinata in numerosi studi, concordi nell'attribuire all'indagine sensibilità e specificità superiori all'85%.

L'ecografia intestinale nella diagnosi differenziale del morbo di Crohn. Il riscontro ecografico di ispessimento delle pareti intestinali di per sé, non è indicativo della presenza di morbo di Crohn. Molte patologie intestinali di natura infettiva, neoplastica ed infiammatoria si evidenziano ecograficamente con un ispessimento delle pareti. Sono quindi la sede, l'estensione e le caratteristiche ecografiche dell'ispessimento che permettono di distinguere all'ecografia, con una diversa sensibilità, un'appendicite, una diverticolite, una neoplasia, un'enterite infettiva o una malattia infiammatoria cronica. Il

morbo di Crohn è, tra le diverse patologie intestinali, quella rilevabile all'ecografia con la più elevata sensibilità, probabilmente in relazione alla sua localizzazione. Il rilievo ecografico di ispessimento delle pareti dell'intestino in corrispondenza dell'ileo terminale, rappresenta, infatti, un dato utile nella diagnostica differenziale delle malattie intestinali, in particolare nei pazienti con colite infiammatoria cronica. La diagnosi di morbo di Crohn può essere infatti suggerita dall'ispessimento delle pareti localizzato a livello dell'ileo terminale, dalla presenza di segmentarietà dell'ispessimento o dalla presenza di lesioni concomitanti come ascessi e fistole. Tuttavia, anche le caratteristiche ecografiche della parete ispessita permettono di differenziare una colite ulcerosa da una colite di Crohn in oltre l'80% dei pazienti.

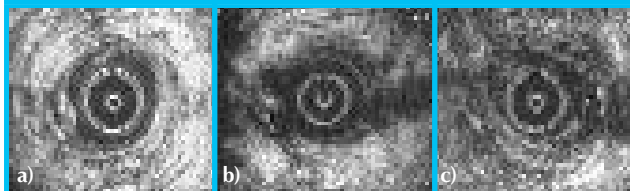
L'ecografia nel follow-up dei pazienti con morbo di Crohn. L'ecografia può essere utilizzata per determinare la sede e l'estensione del morbo di Crohn, per diagnosticare eventuali complicanze intraddominali, per rilevare le recidive post-chirurgiche e per determinarne l'attività. Di queste indicazioni, quella probabilmente di maggior interesse è la possibilità di diagnosticare precocemente le complicanze intestinali come le stenosi, le fistole e gli ascessi. L'ecografia intesa come agile strumento diagnostico utilizzabile 'al letto del malato', permette una rapida e spesso radicale modifica della terapia in atto, rilevando complicanze chirurgiche non più suscettibili di un trattamento medico. L'accuratezza con cui vengono diagnosticate le complicanze intraddominali del Crohn, è stata probabilmente - e paradossalmente - più studiata con l'ecografia che con le metodiche radiologiche standard e, per ora, non esistono studi di confronto tra queste metodiche. L'ecografia è in grado di rilevare la presenza di stenosi, identificate all'esame radiologico con mezzo di contrasto, in oltre il 75% dei pazienti. Ma la percentuale è ancora superiore, oltre 90%, se si considerano i pazienti con stenosi più severe, candidati all'intervento chirurgico. Altrettanto accurata è la diagnosi ecografica degli ascessi intraddominali rilevabili mediamente nell'80% dei pazienti, con un'accuratezza probabilmente variabile in relazione alla dimensione e alla localizzazione, essendo maggiore per gli ascessi intraperitoneali superficiali (vicini o contigui alla parete addominale) e minore degli ascessi intraperitoneali profondi, per quelli pelvici, e quelli estesi tra le pareti dell'intestino ed il mesentere. Ad eccezione delle fistole enterocutanee, il cui decorso è ben documentabile con la fistolografia ecografica e radiografica, le fistole interne (enteroenteriche ed entero-mesenteriche) sono di difficile diagnosi sia per la radiologia con mezzo di contrasto, che le rileva solo nel 40-60% dei pazienti successivamente sottoposti ad intervento chirurgico, che per l'ecografia intestinale. La sensibilità dell'ecografia nella diagnosi delle fistole interne varia dal 50% al 87% ed è legata verosimilmente al gold standard di riferimento, alla selezione della casistica e alla stessa definizione ecografica di fistola utilizzata nei diversi studi. Sebbene non esistano lavori in cui sia stata confrontata l'accuratezza dia-

gnostica di ecografia ed esame radiologico nella diagnosi delle fistole entero-enteriche, è possibile che le due metodiche abbiano accuratezza comparabile e che siano complementari e quindi entrambe utilizzabili per incrementare la sensibilità nella diagnosi dei tramiti fistolosi interni. In conclusione, l'impiego dell'ecografia intestinale è indicato come indagine di screening nei pazienti con sintomatologia compatibile con Crohn, può essere utile nella diagnosi differenziale tra colite ulcerosa e colite di Crohn e riveste un ruolo importante nel follow-up della malattia. In tale ambito, la principale indicazione risiede nella determinazione precoce delle complicanze intraddominali, mentre l'impiego per altri scopi, come la valutazione dell'attività, necessita ancora di una precisa collocazione nella pratica clinica.

Endosonografia anale

L'endosonografia anale (AE) può essere impiegata nella diagnosi di varie patologie ano-rettali (26). Essa può essere effettuata mediante diverse tecniche e con sonde di variabile frequenza (2.5-15 Mhz). Per quanto riguarda le MICI, esistono studi che ne hanno dimostrato l'utilità nella diagnosi differenziale tra MC e CU, contesto nel quale, in verità, l'AE potrebbe avere un ruolo di complementarietà diagnostica. Al contrario, invece, l'AE ha un ruolo importante, nella diagnosi delle lesioni tipiche da MC perianale. Essa, infatti, consente di porre in evidenza sia raccolte ascessuali che fistole perianali basse (al di sotto del piano degli elevatori) o complesse (al di sopra del piano degli elevatori, comprese le fistole retto-vaginali) (Fig. 2). Inoltre, permette di valutarne esattamente la sede e i rapporti che dette lesioni stabiliscono con le strutture sfinteriali e le strutture anatomiche vicinarie. Ciò ha un'importante valenza non solo diagnostica ma anche terapeutica poiché fornisce informazioni preziose circa il trattamento ottimale (medico o chirurgico o medico e chirurgico integrato). Mediante AE, è inoltre possibile effettuare una sorta di fistolografia iniettando dall'orizio esterno del tragitto fistoloso H_2O_2 . È così possibile seguirne il tragitto ed ottenere una migliore definizione della fistola perianale. In uno studio prospettico (27), l'AE, senza introduzione di H_2O_2 , è stata confrontata con la risonanza magnetica nucleare (RMN) e l'esplorazione del canale anale in narcosi, in 34 pazienti con malattia perianale di Crohn. L'accuratezza diagnostica di ciascuna delle 3 metodiche, è stata rispettivamente del 91%, 87% e 91%, per l'AE, la RMN e l'esplorazione in narcosi del canale anale e del 100% quando due di questi approcci vengono impiegati contemporaneamente. Un'altra possibile applicazione dell'AE è il monitoraggio degli effetti della terapia medica sulle lesioni (fistole e/o ascessi) perianali della MC. In particolare, come sopra riportato, l'Infliximab è un trattamento dotato di una certa efficacia nel trattamento della MC perianale. È stato già segnalato che a fronte di una chiusura dell'orificio esterno, il tragitto fistoloso può persistere ed influenzare il successivo decorso della fistola. In una nostra recente esperienza (28), nella quale 30 pazienti

Figura 2: Esempi di fistole perianali quali possono essere valutate all'endosonografia anale



- a) fistola bassa, transfinterica, al di sotto del piano degli elevatori
b) fistola complessa, al di sopra del piano degli elevatori dell'ano
c) fistola retto-vaginale

con MC e fistole perianali e retto-vaginali sono stati trattati con Infliximab 5 mg/Kg/die al tempo 0, 2 e 6 settimane, è stato valutato l'outcome clinico ed endosonografico a 10 settimane e ogni 6 mesi per un periodo medio di circa 16 mesi. Alla 10° settimana, in 15 pazienti la fistola era clinicamente chiusa, ma solo in 5 non era più visibile all'AE. Il tasso di chiusura clinica ed endosonografica delle fistole retto-vaginali è risultato significativamente inferiore rispetto a quello osservato per le fistole perianali (14.3% vs 63.6% alla 6° settimana e 28.6% vs 59.1% alla 10° settimana). Il tasso di recidiva della fistola è risultato essere significativamente inferiore solo nei pazienti che alla 10° settimana presentavano chiusura non solo clinica ma anche endosonografica del tragitto fistoloso.

Questi risultati trovano conferma in altri due studi recenti pubblicati (29-30) nei quali sia mediante risonanza magnetica che endosonografia ano-rettale, è stato dimostrato che malgrado la chiusura del suo orificio esterno, il tragitto fistoloso resta immutato in gran parte dei pazienti trattati con infliximab, esponendolo ad un più alto rischio di recidiva e di sviluppo di raccolte asessuali. L'AE è un'indagine, tuttavia, limitata dal fatto che non tutti i centri ne dispongono, è operatore dipendente ed, infine, non è praticabile, perché dolorosa, in alcuni pazienti con MC perianale severa o complicata da stenosi del canale anale.

CONCLUSIONI

I progressi compiuti nella comprensione della patogenesi delle MICI, offrono possibilità più ampie di terapia. La definizione di specifici target terapeutici (TNF- α , chemochine ed altri fattori infiammatori) ha permesso e consentirà nel futuro la messa a punto di terapie sempre più mirate. L'introduzione delle terapie biologiche potrebbe facilitare un cambiamento radicale del decorso delle MICI. È chiaro che solo la realizzazione di trials clinici controllati potrà provarlo.

L'identificazione di polimorfismi dei geni codificanti enzimi dal ruolo chiave nel metabolismo di alcuni farmaci (per esempio, immunosoppressori), consentirà di individualizzare la terapia medica ottimizzandone l'efficacia e migliorandone il profilo di sicurezza.

La disponibilità di tecniche endoscopiche o di immagi-



ne sempre più sofisticate (oltre a quelle citate, la RNM, l'endosonografia anale tridimensionale, l'ultrasonografia con speciali mezzi di contrasto, etc), permetterà di affinare le possibilità diagnostiche non solo delle malattie infiammatorie in sé, ma anche di monitorarne il decorso e l'eventuale sviluppo di complicanze.

Corrispondenza:

Sandro Ardizzone,
Cattedra di Gastroenterologia, Ospedale "L. Sacco",
Via G.B. Grassi 74 - 20157 Milano
Tel. 0239042943
Fax 0239042232
e-mail: samari1@tin.it

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) SANDS BE. Therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118:S68-S82.
- 2) KATZ S. Update in medical therapy of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:397-407.
- 3) ARDIZZONE S, BIANCHI PORRO G. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med* 2002;252:475-496.
- 4) SHANAHAN F. Crohn's disease. *Lancet* 2002;359:62-69.
- 5) FARRELL RJ, PEPPERCORN MA. Ulcerative colitis. *Lancet* 2002;359:331-340.
- 6) SANDBORN WJ, TARGAN SR. Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:1592-1608.
- 7) EADEN JA, ABRAMS KR, MAYBERRY JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
- 8) TARGAN SR, HANAUER SB, VAN DEVENTER SJH, ET AL. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
- 9) D'HAENS G, VAN DEVENTER S, VAN HOGZAND R ET AL. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:1029-34.
- 10) PRESENT DH, RUTGEERTS P, TARGAN S ET AL. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
- 11) ARDIZZONE S, COLOMBO E, MACONI G ET AL. Infliximab in treatment of Crohn's disease: the Milan experience. *Digest Liv Dis* 2002;34:411-418.
- 12) HANAUER SB, FEAGAN BG, LICHTENSTEIN GR, ET AL. Maintenance Infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
- 13) HUGOT JP, CHAMAILLARD M, ZOULI H, ET AL. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
- 14) OGIURA Y, BONEN DK, INOHARA N, NICOLAE DL, CHEN FF, RAMOS R ET AL. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-6.
- 15) AHMAD T, ARMUZZI A, BUNCE M, ET AL. The molecular classification of the clinical manifestation of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:854-866.
- 16) ORCHARD TR, CHUA CN, AHMAD T ET AL. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002;123:714-718.
- 17) COSTAMAGNA G, SHAH SK, RICCONI ME, ET AL. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002;123:999-1005.
- 18) HOLT S, SAMUEL E. Grey scale ultrasound in Crohn's disease. *Gut* 1979; 20: 590-595.
- 19) SONNENBERG A, ERCKENBRECHT J, PETER P, ET AL. Detection of Crohn's disease by ultrasound. *Gastroenterology* 1982; 83: 430-434.
- 20) PEDERSEN BH, GRONVALL S, DORPH S, ET AL. The value of dynamic ultrasound scanning in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21:969-972
- 21) DI CANDIO G, MOSCA F, CAMPATELLI A, ET AL. Sonographic detection of postsurgical recurrence of Crohn disease. *AJR* 1986;146:523-526.
- 22) ANDREOLI A, CERRO P, FALASCO G, ET AL. Role of ultrasonography in the diagnosis of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1117-1121
- 23) MACONI G, PARENTE F, BOLLANI S, ET AL. Abdominal ultrasound in the assessment of extent and activity of Crohn's disease: clinical significance and implication of bowel wall thickening. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1604-1609
- 24) MACONI G, SAMPIETRO GM, PARENTE F ET AL. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscess in Crohn's disease. A prospective comparative study. *Am J Gastroenterology* 2003; 98 (7): 1545-55.
- 25) MACONI G, CARSANA L, FOCIANI P ET AL. Small bowel stenosis in Crohn's disease: Clinical, biochemical and ultrasonographic evaluation of histological features. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; In press.
- 26) POEN AC, FELT-BERSMA RJF. Endosonography in benign anorectal disease: an overview. *Scand J Gastroenterol* 1999;34 (Suppl. 230):40-48.
- 27) SCHWARTZ DA, WIERSEMA MJ, DIDIAC KM ET AL. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001;121:1064-1072.
- 28) ARDIZZONE S, MACONI G, COLOMBO G ET AL. Perianal fistulae following infliximab treatment: clinical and endosonographic outcome. *Inflamm Bow Dis*, 2003, In press.
- 29) BELL SJ, HALLIGAN S, WINDSOR ACJ ET AL. Response of fistulating Crohn's disease to infliximab treatment assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:387-393.
- 30) VAN ASSCHE G, VANBECKEVOORT D, BIELEN D ET AL. Magnetic resonance imaging of the effects of Infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:332-339.