



CORSO FORMAZIONE MEDICINA GENERALE anno 2018

Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino (MICI)

Dott. Luciano Orsini

L'Essenziale

Le MICI sono malattie idiopatiche causate da una risposta immunitaria disregolata alla microflora intestinale ospite.

I due principali tipi di malattia infiammatoria intestinale sono la **Colite Ulcerosa** (UC), che è limitata alla mucosa del colon, e il **Morbo di Crohn** (CD), che può colpire qualsiasi segmento del tratto gastrointestinale dalla bocca all'ano, è caratterizzata da "skip lesions", aspetto acciottolato, ed è transmurale.

Esiste una predisposizione genetica per le MICI, e i pazienti con questa condizione sono più inclini allo sviluppo di neoplasie.

Segni e Sintomi

Generalmente, le manifestazioni dipendono dall'area del tratto intestinale coinvolto. I **sintomi**, tuttavia, **non** sono **specifici** per questa malattia.

Il paziente affetto da MICI si può presentare con:

- Crampi addominali

- Abitudini intestinali irregolari, passaggio di muco senza sangue o pus
- Perdita di peso
- Febbre, sudore
- Malessere, stanchezza
- artralgie
- Ritardo della crescita e ritardo nella maturazione sessuale nei bambini
- Manifestazioni extraintestinali (10-20%): artrite, uveite o malattia del fegato
- Feci grossolanamente sanguinolente, occasionalmente con tenesmo: tipico della UC, meno comune nel CD
- Malattia perianale (es. Fistole, ascessi): 50% per cento dei pazienti con CD

L'Organizzazione mondiale di Gastroenterologia indica che i seguenti sintomi possono essere associati a danno infiammatorio dell'apparato digerente ^[1]:

- Diarrea: possibile presenza di muco / sangue nelle feci; si verifica durante la notte; incontinenza
- Stitichezza: può essere il sintomo principale in UC limitato al retto; può verificarsi la stipsi; può procedere all'ostruzione intestinale
- Anomalie del movimento intestinale: possibile presenza di dolore o sanguinamento rettale, grave urgenza, tenesmo
- Crampi e dolori addominali: comunemente presenti nel quadrante inferiore destro in CD; si verificano nel quadrante periombelicale o nel quadrante inferiore sinistro in UC da moderata a grave
- Nausea e vomito: più spesso in CD che in UC

Diagnosi

L'esame in pazienti con MICI può includere i seguenti **risultati**, che sono direttamente **correlati alla gravità dell'attacco**:

- Febbre
- Tachicardia
- Disidratazione
- Tossicità
- Pallore, anemia
- Megacolon tossico: emergenza medica; i pazienti appaiono settici, hanno febbre alta, letargia, brividi e tachicardia, oltre ad avere dolori addominali, dolorabilità, distensione crescenti
- Massa nel quadrante addominale inferiore destro: può essere presente nel CD
- Complicanze perianali: si possono osservare fino al 90% dei casi di CD ^[2]

ESAMI DI LABORATORIO

Sebbene diversi studi di laboratorio possano essere di aiuto nella gestione delle MICI e fornire informazioni di supporto, **nessun test di laboratorio è abbastanza specifico da stabilire in modo adeguato e definitivo la diagnosi**, inclusi i seguenti:

- Emocromo completo
- Valutazione nutrizionale: valutazione della vitamina B12, studi di ferro, folato di globuli rossi, marcatori nutrizionali

- VES e PCR
- Calprotectina fecale
- Studi sierologici: anticorpi citoplasmatici antineutrofili perinucleari (ANCA), anticorpi anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA)
- Studi sulle feci: coltura di feci, studi sugli ovuli e sui parassiti, coltura di patogeni batterici e valutazione dell'infezione da Clostridium difficile ^[3]

IMAGING

per valutare i pazienti con MICI:

- Rx Torace e Diretta Addome
- Rx clisma opaco a doppio contrasto
- Ecografia addominale
- Scansione tomografia computerizzata addominale / pelvica / risonanza magnetica
- Tomografia computerizzata
- Colonscopia, con biopsie di tessuto / lesioni
- Sigmoidoscopia flessibile
- Endoscopia gastrointestinale superiore
- Enteroscopia delle capsule / enteroscopia a doppio palloncino

Gestione

L'approccio medico per i pazienti con MICI è rappresentato dalla terapia sintomatica e dal ripristino alla normalità della mucosa intestinale dopo trattamento farmacologico graduale e con escalation del regime terapeutico fino a quando si ottiene una risposta adeguata (**approccio "step-up" o "stepwise"**), come il seguente:

- **Fase I - Aminosalicilati** (formulazioni per via orale, per clistere, per supposte): per la fase acuta e per mantenere la remissione; **più efficace in UC** che in CD
- **Fase IA - Antibiotici**: usati con parsimonia in UC (efficacia limitata, aumento del rischio di colite pseudomembranosa associata ad antibiotici); in CD, più comunemente usato per malattie perianali, fistole, masse infiammatorie intra-addominali
- **Fase II - Corticosteroidi** (per via endovenosa, orale, topica, rettale): solo nei casi acuti o riacutizzazioni della malattia
- **Fase III - Immunomodulatori**: efficaci per limitare l'uso degli steroidi e nei casi refrattari; trattamento di scelta per fistole e mantenimento della remissione nei pazienti intolleranti o non response agli aminosalicilati
- **Fase IV - Agenti Biologici**: tendono ad essere specifici della malattia (cioè, un agente lavora per CD ma non per UC, o viceversa)

Farmacoterapia

I seguenti farmaci possono essere utilizzati in pazienti con IBD:

- Derivati dell'acido 5-aminosalicilico (ad esempio, sulfasalazina, mesalamina, balsalazide, olsalazina)
- Antibiotici (ad es. Metronidazolo, ciprofloxacina, rifaximina)
- Agenti corticosteroidi (es. Idrocortisone, prednisone, metilprednisolone, prednisolone, budesonide, desametasone)
- Agenti immunosoppressori (ad es. Azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina)

- Inibitori del fattore di necrosi tumorale (es. Infliximab, adalimumab, certolizumab pegol)
- Anticorpi monoclonali (ad esempio, natalizumab)
- Antagonisti dei recettori H2 (ad es. Cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina)
- Inibitori della pompa protonica (es. Omeprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo magnesio, rabeprazolo sodico, pantoprazolo)
- Agenti antidiarroici (ad es. Diphenoxylate e atropine, loperamide, colestiramina)
- Agenti antispasmodici anticolinergici (es. Dicitlomina, iosciamina)

Chirurgia

La Colite Ulcerosa è curabile chirurgicamente.

La resezione chirurgica invece non è curativa nel Morbo di Chron, la ricorrenza è la norma. Da richiedere tempestivamente una consulenza chirurgica in caso di grave colite o ostruzione intestinale e nei casi di sospetto megacolon tossico.

L'intervento chirurgico nelle MICI include quanto segue:

- UC: Proctocolectomia con ileostomia, proctocolectomia totale con anastomosi ileoanale
- Colite fulminante: la procedura chirurgica scelta è la colectomia subtotale con ileostomia terminale e la creazione di una sacca tipo Hartmann
- CD: Chirurgia (non curativa) più comunemente eseguita in pazienti con complicazioni della malattia; generalmente consiste nella resezione conservativa (ad es., potenziale stricturoplastica vs chirurgia resettiva) per

preservare la lunghezza dell'intestino nel caso in cui sia necessario un ulteriore intervento chirurgico ^[4]

- Pazienti selezionati con malattia del colon distale o del colon prossimale: opzione per anastomosi ileorettale o ileocolonica
- Grave fistole perianali: opzione per deviare ileostomia; generalmente, resezione per fistole enteroenteriche sintomatiche

Presentazione Clinica

Storia Clinica

Le manifestazioni della malattia infiammatoria intestinale (MICI) dipendono generalmente dall'area interessata del tratto intestinale.

I sintomi comunemente riscontrati della malattia di Crohn includono dolore addominale ricorrente e diarrea. A volte, la diagnosi può essere posticipata di alcuni mesi o di alcuni anni, poiché questi sintomi non sono specifici per MICI. I pazienti con MICI possono avere sintomi di [sindrome dell'intestino irritabile](#) (IBS), con crampi, abitudini intestinali irregolari e passaggio di muco senza sangue o pus.

I sintomi sistemici sono comuni nelle IBD e comprendono perdita di peso, febbre, sudorazione, malessere e artralgia. Una febbre di basso grado può essere il primo segnale di MICI. I pazienti sono comunemente affaticati, in relazione al dolore, all'infiammazione e all'anemia che accompagnano l'attività della malattia. Le recidive possono verificarsi con stress emotivo, infezioni o altre malattie acute, gravidanza, problemi dietetici, uso di lassativi o antibiotici o non aderenza alla terapia. I bambini possono

presentarsi con ritardo della crescita e ritardo o fallimento della maturazione sessuale. Nel 10-20% dei casi, i pazienti presentano manifestazioni extraintestinali, tra cui artrite, uveite o malattia del fegato (vedere Complicazioni).

Le feci molto sanguinolente, a volte con tenesmo, sebbene tipiche della colite ulcerosa, sono meno comuni nella malattia di Crohn. Si possono formare feci, ma predominano le feci sciolte se il colon o l'ileo terminale sono coinvolti in modo estensivo. Il 50% dei pazienti con malattia di Crohn può presentarsi con una malattia perianale (ad es. Fistole, ascessi). Occasionalmente, si può notare dolore acuto del quadrante inferiore destro e febbre, che imita l'appendicite o l'ostruzione intestinale. La perdita di peso è più comunemente osservata nella malattia di Crohn rispetto alla colite ulcerosa a causa del malassorbimento associato alla malattia del piccolo intestino, o la malattia del piccolo intestino può agire come un deterrente per l'appetito. Inoltre, i pazienti possono ridurre l'assunzione di cibo nel tentativo di controllare i loro sintomi.

La World Gastroenterology Organization (WGO) indica che i seguenti sintomi possono essere associati a danni infiammatori nel tratto digestivo ^[1] :

- **Diarrea:** muco o sangue possono essere presenti nelle feci; può verificarsi durante la notte; può verificarsi incontinenza
- **Stipsi:** questo può essere il sintomo principale nella colite ulcerosa, quando la malattia è limitata al retto; può verificarsi una stipsi e può procedere all'ostruzione intestinale
- **Anomalie del movimento intestinale:** possono essere presenti dolore o sanguinamento rettale, nonché grave urgenza e tenesmo
- **Crampi e dolori addominali:** comunemente presenti nel quadrante inferiore destro nella malattia di

Crohn; si verificano periombilicamente o nel quadrante inferiore sinistro nella colite ulcerosa da moderata a severa

- **Nausea e vomito:** si verificano più spesso nella malattia di Crohn che nella colite ulcerosa
-

Altre considerazioni includono una **storia familiare** di MICI, [celiachia](#) o cancro del colon-retto; l'uso di **farmaci** come antibiotici e farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS); la presenza di **disturbi dell'umore**; l'uso del **tabacco**; e **viaggi recenti**. ^[1]

Esame Obiettivo

Febbre, tachicardia, disidratazione e tossicità possono verificarsi in pazienti con malattia infiammatoria intestinale . Si può anche notare **pallore**, che riflette l'anemia. La prevalenza di questi fattori è direttamente correlata alla gravità dell'attacco.

Il **Megacolon tossico** è un'emergenza medica.

I pazienti presentano uno stato settico con febbre alta, letargia, brividi e tachicardia; dolore addominale più intenso del solito e distensione della parete addominale.

I pazienti con malattia di Crohn possono sviluppare una massa nel quadrante inferiore destro. **Complicanze**

perianali (ad es. Fessure perianali o fistole, ascessi, prolasso rettale) possono essere osservate fino al **90%** dei pazienti con questa malattia. ^[2] I segni comuni di

presentazione includono la perdita di sangue occulta (sangue occulto nelle feci) febbricola, dimagrimento ed l'anemia. L'esame rettale spesso rivela feci sanguinolente o un test delle feci Hemoccult positivo.

Il ritardo della crescita può essere l'unico segno d'esordio di MICI nei pazienti giovani. L'esame obiettivo dovrebbe

includere anche la ricerca di manifestazioni extraintestinali, come l'irite, l'episclerite, l'artrite e il coinvolgimento dermatologico. (vedi Complicanze).

Considerazioni diagnostiche

Circa il 90% dei pazienti con malattia di Crohn ha un coinvolgimento dell'ileo terminale e / o del colon destro. I pazienti pediatrici hanno più probabilità (circa il 20%) di presentarsi con una malattia limitata all'intestino tenue, sebbene i bambini molto piccoli presentino spesso dolore addominale tipo colico. Occasionalmente, il morbo di Crohn gastrico o duodenale si manifesta come una [malattia ulcerosa](#) apparentemente refrattaria .

Da prendere in considerazione l'anoressia e la bulimia in pazienti con sospetta malattia infiammatoria intestinale e sindrome dell'intestino irritabile ; queste malattie hanno in comune anche i dolori addominali, la perdita di peso e il vomito , ma la MICI viene frequentemente diagnosticata in tarda adolescenza e pazienti giovani-adulti, che sono anche gli anni di punta per l'anoressia e la bulimia.

A causa dei sintomi gastrointestinali non specifici della malattia di Crohn e della colite ulcerosa, devono essere prese in considerazione diverse altre diagnosi (vedi sotto) prima di stabilire una diagnosi di malattia di Crohn o di colite ulcerosa, in particolare in assenza di reperti endoscopici tipici e in popolazioni ad alto rischio per altri diagnosi.

Si noti che storicamente, e specialmente quando non è stata eseguita una scansione preoperatoria della tomografia

computerizzata (TC), la malattia di Crohn viene spesso diagnosticata al momento della laparotomia per presunta appendicite. Un'altra malattia nella diagnosi differenziale è la salmonellosi, che può presentarsi come una diarrea sanguinolenta.

Diarrea

Considerare le seguenti condizioni in pazienti con diarrea come sintomo dominante:

- Celiachia
- Colite microscopica
- Sindrome dell'intestino irritabile
- [Intolleranza al lattosio](#)
- Diarrea funzionale
- Infezioni gastrointestinali (ad es. [Tubercolosi intestinale](#) ,
[56] [amebiasi](#) , [56] [infezione](#) cronica da [Yersinia](#) , [56] e
[colite associata agli antibiotici / infezione da Clostridium difficile](#))
- [Malattia di Behçet](#) [56]
- AIDS
- Carenze di esterasi C1, [angioedema ereditario](#)
- Neoplasie maligne del colon-retto (ad es. [Adenocarcinoma](#) , linfoma)

Dolore addominale, sanguinamento gastroenterico e / o ulcera intestinale

Nei pazienti con dolore addominale predominante, sanguinamento gastroenterico e / o ulcera intestinale, considerare le seguenti condizioni nella diagnosi differenziale:

- Colite ischemica
- Colite indotta da radiazioni
- Malformazioni artero-venose
- Enteropatia da farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)
- Malattia di Behçet
- Tubercolosi intestinale
- Neoplasie del colon-retto

Diagnosi differenziale

- [Anoressia nervosa](#)
- Appendicite
- [Gastroenterite batterica](#)
- [Bulimia nervosa](#)
- [Celiachia \(Sprue\)](#)
- [Colite Diff da Clostridium Difficile](#)
- [Colite collagena e linfocitaria](#)
- [Colite da citomegalovirus](#)

- [diverticolite](#)
- [Gastroenterite eosinofila](#)
- [Avvelenamento da cibo](#)
- [Giardiasi](#)
- [Disturbi della motilità intestinale](#)
- [Lesione da radiazioni intestinali](#)
- [Sindrome dell'intestino irritabile](#)
- [Intolleranza al lattosio](#)
- [Infezione da Salmonella \(Salmonellosi\)](#)
- [Gastroenterite virale](#)

Workup

Considerazioni sull'approccio

Diversi esami di laboratorio sono utili per aiutare nella gestione della malattia infiammatoria intestinale (MICI) e fornire informazioni di supporto.

Tuttavia, nessun test di laboratorio è abbastanza specifico da stabilire in modo adeguato e definitivo la diagnosi di MICI.

I valori di laboratorio possono essere utilizzati come marker per l'infiammazione e lo stato nutrizionale e per cercare carenze di vitamine e minerali necessari.

Sono stati proposti studi sierologici per aiutare a diagnosticare la MICI e per differenziare la malattia di Crohn dalla colite ulcerosa, ma tali studi non sono raccomandati per la diagnosi di routine della malattia di Crohn o della colite ulcerosa.

Negli individui immunodepressi, provenienti da paesi del terzo mondo o con una storia di viaggio, può essere

necessario escludere la tubercolosi intestinale (TB). In questi casi, possono essere indicati il dosaggio della proteina derivata dalla tubercolina purificata (PPD) o l'interferone-gamma (ad es. QuantiFERON-TB, T-SPOT, test TB), nonché coltura per amebiasi, giardiasi, infezione da Strongoloide ed esami per istoplasmosi e coccidioidomicosi. ^[1]

La radiografia del torace può escludere la TBC polmonare, ma questa modalità di imaging non esclude la TBC extrapolmonare. ^[1]

Esami di laboratorio

Test ematologici

Emocromo (Conteggio completo delle cellule del sangue)

I componenti del conteggio completo delle cellule del sangue (CBC) possono essere utili indicatori dell'attività della malattia e della carenza di ferro o vitamine.

Una **leucocitosi**, conta elevata dei globuli bianchi (WBC), è comune nei pazienti con malattia infiammatoria attiva e non indica necessariamente un'infezione.

L'**anemia** è comune e può essere un'anemia di malattia cronica (di solito volume corpuscolare medio normale [MCV]) o anemia sideropenica (MCV è spesso bassa).

L'anemia può derivare da perdita di sangue acuta o cronica, malassorbimento (ferro, acido folico e vitamina B12) o può riflettere lo stato di malattia cronica. Si noti che l'MCV può essere elevato nei pazienti che assumono azatioprina (Imuran) o 6-mercaptopurina (6-MP). Generalmente, il conteggio delle piastrine è normale o può essere elevato (piastrinosi) nel contesto dell'infiammazione attiva.

Valutazione nutrizionale: valutazione della vitamina B12,

studi di ferro, folato RBC, marcatori nutrizionali

[Carenza di vitamina B12](#) può verificarsi in pazienti con malattia di Crohn che hanno una significativa malattia dell'ileo terminale o in pazienti che hanno avuto una resezione terminale del ileo. La dose standard di somministrazione di vitamina B12 è 1000 mg per via sottocutanea o intramuscolo ogni mese, poiché la somministrazione orale è spesso insufficiente.

Gli studi su siero del ferro devono essere ottenuti al momento della diagnosi, poiché la MICI in fase attiva causala perdita di sangue GI, provocando [carenza di ferro](#).

Un'**anemia ipocromica microcitica** suggerisce una carenza di ferro; confermata dalla **sideremia** e **transferrina totale**, il ferro deve essere sostituito per via enterale o parenterale. Per la sostituzione parenterale, può essere utilizzato il saccarosio di ferro (IV) per via endovenosa e il dosaggio massimo è di 30 ml (1500 mg) alla volta.

Sebbene la [carenza di folati](#) non sia comune nelle persone con MICI, sono state sollevate diverse preoccupazioni riguardo questa vitamina. La sulfasalazina (Azulfidina) è un inibitore del folato reduttasi e può inibire il normale assorbimento di folato; molti gastroenterologi somministrano supplementi di folato in pazienti che assumono sulfasalazina. L'integrazione con acido folico è indicata in tutte le donne in gravidanza per aiutare a prevenire i difetti del tubo neurale; questo è particolarmente vero per i pazienti con MICI e la supplementazione con 2 mg / die o più (piuttosto che il solito 1 mg / die) dovrebbe essere considerata .

Lo stato nutrizionale può essere valutato dai livelli sierici di albumina, prealbumina e transferrina. Si noti che la transferrina è un parametro che in fase acuta può essere falsamente elevato nelle persone con MICI attiva.

Ipoalbuminemia può riflettere malnutrizione a causa della

scarsa assunzione orale o di enteropatia proteino-disperdente che possono coesistere con MICI attiva.

VES e PCR

la velocità di sedimentazione dell'eritrocito (VES) e il livello di proteina C-reattiva (PCR) sono spesso usati come marker sierologici per l'infiammazione, ma **non sono specifici** per MICI. Tuttavia, la misurazione di tali marcatori infiammatori aiuta anche a monitorare l'attività della malattia e la risposta al trattamento.

Un numero minore ma significativo di pazienti con malattia di Crohn o Colite ulcerosa potrebbe non avere livelli elevati di VES o di PCR anche nel contesto di un'infiammazione attiva significativa. Inoltre, i marcatori infiammatori possono essere elevati nel contesto di infezioni intestinali o extraintestinali sovrapposte.

Dosaggio della calprotectina fecale

La calprotectina fecale è stata proposta come un marker non invasivo dell'infiammazione intestinale nella MICI. ^[57]

[]] Poiché la neoplasia del colon retto e l'infezione gastrointestinale aumentano anche la calprotectina fecale, questo marker non è molto diffuso. Si noti che i parenti dei pazienti con MICI possono anche avere livelli elevati di calprotectina fecale (con gradi sconosciuti di infiammazione). ^[57]

Uno studio di Henderson et al ha indicato che la calprotectina fecale ha un'alta sensibilità e una modesta specificità per la diagnosi di MICI nei bambini. I ricercatori hanno condotto una revisione sistematica e una meta-analisi di 8 studi inclusi 394 casi di IBD pediatrici e 321 controlli non IBD. ^[58 , 59] L'uso della calprotectina fecale durante l'indagine di sospetta MICI pediatrica è stato

associato a una sensibilità aggregata del 97,8%, una specificità aggregata del 68,2%, un rapporto di verosimiglianza positivo di 3,07 e un rapporto di probabilità negativo di 0,03.

Esami Sierologici

pANCA e ASCA

Anticorpi anti-citoplasmatici perinucleari antineutrofili (pANCA) sono stati identificati in alcuni pazienti con colite ulcerosa e anticorpi anti- *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) sono stati trovati in pazienti con malattia di Crohn. La **combinazione di pANCA positivo e ASCA negativo ha un'elevata specificità per la colite ulcerosa**, mentre l'ASCA positivo, il pANCA negativo è più specifico per la malattia di Crohn. ^[1] Tuttavia, i risultati falsi positivi (e falsi negativi) non sono rari; pertanto, in questo momento, i marcatori sierologici non possono essere utilizzati per escludere o escludere definitivamente la malattia infiammatoria intestinale (IBD).

Si noti che in una variante della malattia di Crohn, che interessa in particolare il colon, si può avere un pANCA positivo, e ciò può complicare la diagnosi.

È stato dimostrato che la risposta sierica **all'anti-CBir1**, un anticorpo associato alla presenza di MICI, ha permesso di differenziare i risultati positivi alla pANCA nella colite ulcerosa rispetto alla malattia di Crohn ulcerosa simile alla colite. ^[60]

I pazienti con malattia di Crohn che hanno un maggior numero di ASCA positivi possono essere a maggior rischio di complicanze come stenosi e fistole e possono anche essere a più alto rischio di intervento chirurgico.

Tuttavia, i marcatori sierologici non sembrano predire la

risposta alla terapia medica, e attualmente non ci sono prove sufficienti per raccomandare l'uso di test anticorpali per prevedere le risposte a trattamenti medici o interventi chirurgici in pazienti con MICI. [60]

Esame delle feci

Prima di fare una diagnosi definitiva di malattia infiammatoria intestinale idiopatica (MICI), si deve eseguire una coltura delle feci, per ricercare ovuli e parassiti, una coprocoltura per batteri patogeni e valutare la presenza di una infezione da *Clostridium difficile*. [3] Come minimo, un dosaggio della tossina del *C. difficile* deve essere eseguito su qualsiasi paziente ricoverato in ospedale con MICI riacutizzata, perché la [colite pseudomembranosa](#) spesso si sovrappone alla colite da MICI.

Si noti che il livello del marcatore infiammatorio calprotectina nelle feci si correla in modo significativo con l'infiammazione del colon sia nella colite ulcerosa che nella malattia di Crohn. [61]

La presenza di colite da [citomegalovirus](#) deve essere esclusa nei casi refrattari agli steroidi. [1] L'amebiasi può essere difficile da identificare dalle feci; pertanto si devono richiedere i relativi test sierologici.

Il 50-80% dei casi di ileite acuta terminale può essere dovuto a infezione da *Yersinia* ([Enterocolite di *Yersinia*](#)). Questa infezione si presenta con un quadro clinico di pseudoappendicite. Come per le MICI, la yersiniosi ha un'alta frequenza di manifestazioni secondarie, come l'eritema nodoso e l'artrite monoarticolare.

Quindi, nel giusto contesto clinico, un sospetto di *Yersiniosi* dovrebbe essere preso in considerazione.

Esami Radiologici

Rx Torace ed Rx addome

La radiografia addominale può consentire la valutazione dei reni, degli ureteri e della vescica per la nefrolitiasi e dei corpi vertebrali per osteopenia o osteoporosi nonché la presenza di sacroileite.

Se è presente una grave colite fulminante, la radiografia addominale può rivelare un colon edematoso e irregolare con identificazione digitale (vedere la prima immagine sotto). Occasionalmente, può essere presente la pneumatosi coli (aria nella parete del colon). La presenza di aria libera e l'evidenza di megacolon tossico, che appare come un lungo segmento continuo di colon pieno d'aria superiore a 6 cm di diametro, indicano un'emergenza chirurgica. (Vedi le immagini qui sotto.)

Il [Megacolon tossico](#) è una complicanza potenzialmente letale della colite ulcerosa e richiede un intervento chirurgico urgente. Questa condizione si verifica prevalentemente nel colon trasverso, probabilmente perché l'aria si accumula lì nella posizione supina. Il colon trasverso è dilatato, in genere più di 8 cm (la dilatazione superiore a 6 cm è considerata anormale). È necessaria una colectomia se non si verifica alcun miglioramento entro 24-48 ore. Le radiografie sono necessarie a intervalli da 12 a 24 ore per monitorare il decorso della dilatazione e valutare la necessità di una colectomia di emergenza.

Clisma opaco a doppio contrasto.

La tecnica di imaging del clisma conbario è stato uno dei primi studi che ha consentito la caratterizzazione dei risultati tipici associati alla malattia infiammatoria intestinale (MICI). Il clisma opaco può essere utile in caso di accesso limitato o assente all'endoscopia, in caso di colonscopia incompleta o per misurare la lunghezza della stenosi. ^[1]

Diversi termini sono stati usati per descrivere le anomalie riscontrate dopo gli studi sul colon del bario, tra cui:

- L'aspetto "a tubo di piombo o a un tubo di stufa" suggerisce una colite ulcerosa cronica che ha provocato una perdita di architettura del colon a causa del colon che diventa un tubo rigido .

Enteroclistma del tenue e Fistulografia

Nell'enteroclistma del tenue si posiziona un sondino nasoenterico o oroenterico e il materiale di contrasto viene instillato direttamente nell'intestino tenue. Si richiede quando si necessita di un dettaglio fine della mucosa intestinale o l'intestino tenue distale non è adeguatamente visualizzato dalla Rx standard dell'intestino tenue a causa della diluizione dell'agente di contrasto quando passa attraverso l'intestino tenue (solitamente dilatato).

Negli studi fistulografici, il contrasto può anche essere inserito direttamente in una fistola enterocutanea per aiutare a determinare il decorso della fistola in previsione della correzione chirurgica e per aiutare a guidare l'approccio chirurgico.

Ecografia

L'ecografia (US) è una tecnica non invasiva nella diagnosi della malattia di Crohn. Sebbene questa tecnica abbia una

sensibilità dell'84% e una specificità del 92%, ha meno accuratezza quando la malattia è localizzata prossimalmente all'ileo terminale. ^[62] L'ecografia, la risonanza magnetica (MRI) e la tomografia computerizzata (CT) hanno una precisione simile per l'intero intestino e sono affidabili nell'identificazione di fistole, ascessi e stenosi;

TAC e Risonanza Magnetica

I risultati della scansione della tomografia computerizzata (TC) dell'addome e della pelvi possono essere molto indicativi di malattia infiammatoria intestinale (IBD). L'ispessimento delle pareti intestinali sulle scansioni TC non è specifico e può verificarsi a seguito della sola contrazione muscolare liscia, specialmente in assenza di altri cambiamenti infiammatori extraintestinali; tuttavia, la presenza di alterazioni di tipo infiammatorio (ad es., ispessimento del mesentere, rinforzo della parete), aumento della vascolarità ["segno di pettine"]) aumenta significativamente il valore predittivo della TC.

La TC è lo studio ideale per determinare se il paziente ha ascessi e può essere utilizzato per guidare il drenaggio percutaneo di questi ascessi. Le fistole possono anche essere rilevate durante le scansioni CT. La scansione TC è la migliore per dimostrare gli ascessi intra-addominali, l'infiammazione mesenterica e le fistole.

L'uso della risonanza magnetica (MRI) è stato validato in uno studio prospettico che ha confrontato questa modalità di imaging con lo standard Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS). ^[63]

La RM ha permesso di valutare con precisione lo spessore della parete intestinale, la presenza e il grado di edema e le ulcere nei pazienti con malattia di Crohn.

Questo studio ha confermato che attraverso l'aumento del contrasto relativo (RCE), la risonanza magnetica può svolgere un ruolo essenziale nel predire l'attività della malattia e la gravità nella malattia di Crohn. [63]

Inoltre, la risonanza magnetica pelvica ha una maggiore sensibilità per la diagnosi delle complicanze perirettali nel Crohn.

Colonscopia e Sigmoidoscopia

Colonscopia

è uno degli strumenti più preziosi a disposizione del medico per la diagnosi e il trattamento della malattia infiammatoria intestinale (MICI), anche se i suoi limiti devono essere riconosciuti.

Innanzitutto, non tutti i casi di l'infiammazione della mucosa sono dovuti alla malattia infiammatoria cronica idiopatica. Devono sempre essere prese in considerazione le cause infettive dell'infiammazione, così come la diverticolite e l'ischemia (che sono molto più frequenti nella popolazione anziana rispetto alle MICI, nonostante l'aspetto colonscopico e istologico simile).

Se utilizzata in modo appropriato, la colonscopia può aiutare a determinare l'entità e la gravità della colite, assistere nella guida del trattamento e fornire tessuto per aiutare nella diagnosi. Nelle mani esperte, il colonscopio può raggiungere frequentemente l'ileo terminale e consentire la

valutazione dell'infiammazione per aiutare nella diagnosi o l'esclusione del Morbo di Crohn. L'infiammazione può occasionalmente verificarsi nell'ileo terminale in pazienti con colite ulcerosa, in tal caso l'infiammazione è lieve e senza ulcere;

La colonscopia o la sigmoidoscopia rivelano che il retto è quasi sempre coinvolto nella colite ulcerosa, ma è frequentemente risparmiato nella malattia di Crohn. La malattia può essere limitata al retto (proctite); al colon retto, sigmoideo e discendente (colite sinistra); o all'intero colon (pancolite). La colite ulcerosa non coinvolge nessun altro segmento del tratto gastrointestinale. La colectomia è curativa.

La colonscopia con ileoscopia nella valutazione del morbo di Crohn ha una sensibilità del 74% e una specificità del 100%, portando a un valore predittivo positivo del 100% come test diagnostico. ^[67]

La colonscopia può anche essere utilizzata anche per fini terapeutici. L'uso terapeutico più comune è la dilatazione delle stenosi nei pazienti con malattia di Crohn. Le stenosi del colon, anastomotico e persino del piccolo intestino possono spesso essere dilatate usando dilatatori pneumatici attraverso il colonscopio. L'iniezione intralesionale di steroidi (ad es. Triamcinolone a 5 mg in 4 quadranti) può essere d'aiuto, ma di solito è di valore transitorio e deve ancora essere valutata in studi controllati.

I pazienti con MICI sottoposti a procedure endoscopiche possono presentare tassi di complicanze più elevati rispetto alla popolazione generale. I rischi della colonscopia (ad es.

eeazione a farmaci, sanguinamento, perforazione) e il rischio di sanguinamento aumentano in presenza di infiammazione. Aumenta anche il rischio di perforazione, in particolare nei pazienti che assumono alte dosi di steroidi a lungo termine o che hanno una colite grave.

La colonscopia svolge anche un ruolo importante nella sorveglianza del carcinoma del colon-retto in pazienti con mi.

L'utilità della sorveglianza endoscopica può essere ulteriormente ottimizzata mediante autofluorescenza più endoscopia ad alta risoluzione, microscopia confocale guidata dalla cromoendoscopia e microscopia laser confocale in combinazione con imaging a banda stretta ed endoscopia ad alta risoluzione, nonché cromoendoscopia con colorante blu di metilene e biopsie mirate . [68]

Sigmoidoscopia flessibile

La sigmoidoscopia flessibile è utile per una diagnosi preliminare in pazienti con diarrea cronica o sanguinamento rettale; tuttavia, a causa della lunghezza limitata dello strumento (60 cm), può solo aiutare a diagnosticare la colite ulcerosa distale o la proctite. Raramente, la colite del Crohn può essere diagnosticata sulla base di risultati sigmoidoscopici flessibili. Si noti che l'infiammazione sigmoidea, in particolare nei pazienti più anziani, può essere confusa con diverticolite o ischemia.

Esofago Gatro Duodeno Scopia

è utilizzata per la valutazione dei sintomi del tratto gastrointestinale superiore, in particolare nei pazienti con malattia

di Crohn. Ulcerazioni aftose si verificano nello stomaco e nel duodeno nel 5-10% dei pazienti con malattia di Crohn. La diagnosi di malattia di Crohn può essere effettuata dopo che le ulcere gastriche o duodenali non riescono a guarire con la sola terapia medica, di solito si associano malattia ileale o ileocolica [Linee guida sull'uso dell'endoscopia nella diagnosi e nella gestione dell'IBD](#) sono disponibili presso la [American Society for Endoscopy gastrointestinale](#) . [69]

Enteroscopia

Enteroscopia con capsula

Nell'enteroscopia concapsula, il paziente ingerisce una videocamera incapsulata che trasmette le immagini a un ricevitore all'esterno del paziente. È più comunemente usato per trovare fonti oscure di perdita di sangue gastrointestinale (GI), le immagini possono trovare ulcerazioni associate alla malattia di Crohn se l'endoscopia superiore e la colonscopia non sono rivelatrici. In uno studio, il tasso di rilevamento delle anomalie era del 70,5% per i pazienti con sospetta malattia del piccolo intestino e la resa diagnostica per i pazienti con sanguinamento GI oscuro era più alta (85,7%) rispetto a quella per i pazienti con dolore addominale o diarrea (53,3%). [70]

L'enteroscopia con capsula può anche aiutare nella diagnosi della malattia del Crohn dell'intestino tenue quando il normale esame diagnostico con colonscopia e endoscopia superiore è negativo. [1]

Tuttavia, non tutte le piccole ulcere intestinali rappresentano manifestazioni della malattia di Crohn. Il rischio maggiore è rappresentato dalla possibilità che la telecamera venga depositata nel punto di una stenosi, che può richiedere un intervento chirurgico per la rimozione. Il rischio della capsula standard può essere evitato utilizzando una capsula di pervietà che si disintegra in caso di stenosi o eseguendo uno studio alternativo di imaging

dell'intestino tenue per escludere tali stenosi in pazienti con sintomi sospetti.

Esame Istologico

Colite ulcerosa

La colite ulcerosa è un'inflammazione superficiale della parete intestinale quasi interamente limitata all'intestino crasso (quando è coinvolto il cieco, potrebbe esserci qualche infiammazione nell'ileo più distale, cosiddetta "ileite da contrazione"). Solo in casi complicati come l'evoluzione in megacolon tossici sono gli strati più profondi della parete dell'intestino coinvolti con il processo infiammatorio.

La colite ulcerosa coinvolge principalmente la mucosa e la sottomucosa, con formazione di ascessi di cripta e ulcerazioni della mucosa. La mucosa appare in genere granulata e friabile. Nei casi più gravi, si formano gli pseudopolipi, costituiti da aree di crescita iperplastica con mucosa gonfia circondata da mucosa infiammata con ulcere poco profonde. Nella colite ulcerosa grave, l'inflammazione e la necrosi possono estendersi al di sotto della lamina propria per coinvolgere la sottomucosa e i muscoli circolari e longitudinali.

L'inflammazione nella colite ulcerosa coinvolge quasi sempre il retto ed è contigua, indipendentemente dall'entità del colon coinvolto. L'eccezione a questa regola è che l'inflammazione iniziale può apparire irregolare durante la colonscopia che viene eseguita molto presto nel processo della colite ulcerosa, anche se i campioni biopsici della mucosa apparentemente normale spesso rivelano un'inflammazione. L'inflammazione intestinale della colite ulcerosa coinvolge solo il colon. **Campioni di biopsia**

dimostrano infiltrati neutrofili con ascessi di cripta e distorsione di cripta. I granulomi non si verificano nella colite ulcerosa.

I reperti istologici tipici della colite ulcerosa comprendono l'espansione dell'infiammazione cronica nella mucosa e, nei casi attivi, la presenza di infiammazione acuta. Nei casi lievemente attivi, vi è una criptite acuta che progredisce in ascessi della cripta in casi moderatamente attivi. Nei casi gravi, le ulcere della mucosa si sviluppano a seguito del processo infiammatorio acuto in corso. Le aree di mucosa relativamente conservata tra le aree ulcerate possono avere un aspetto polipoide grossolanamente e sono indicate come "pseudopolipi". Nei casi di lunga data, può svilupparsi una displasia della mucosa dell'intestino crasso che predispone d un maggior rischio di adenocarcinoma coloretale.

Malattia di Crohn

L'intera parete intestinale è coinvolta nell'infiammazione nella malattia di Crohn.

Campioni di biopsia possono dimostrare granulomi (circa il 50% delle volte). La presenza di granulomi è spesso utile per fare la diagnosi ma non è necessaria.

Poiché i campioni biopsici ottenuti mediante colonscopia sono generalmente campioni di mucosa superficiale, il patologo può avere difficoltà a formulare una diagnosi definitiva di colite ulcerosa o malattia di Crohn sulla base dei soli risultati istologici. Tuttavia, l'istologia aiuta anche a

escludere altre cause di infiammazione, compresa la colite infettiva e la colite ischemica. Il modello caratteristico dell'infiammazione nella malattia di Crohn è un coinvolgimento trasmurale della parete intestinale da infiltrati linfoidi che contiene granulomi sarcoidi in circa la metà dei casi (più comunemente nella sottomucosa). Inoltre sono caratteristici i cambiamenti proliferativi nella mucosa muscolare e nei nervi disseminati nella parete intestinale e nel plesso mioenterico. Nei focolai coinvolti dell'intestino tenue e grande, l'iperplasia delle cellule di Paneth è frequente e si possono osservare aree di metaplasia pilorica. In casi conclamati si formano ulcere lunghe e profonde.

Considerazioni sull'Approccio Terapeutico

I 2 obiettivi della terapia sono il raggiungimento della remissione (induzione) e la prevenzione dei riacutizzazioni della malattia (mantenimento). Si noti che un approccio top-down, con l'uso iniziale di farmaci biologici e immunomodulatori, è spesso intrapreso per prevenire complicanze. ^[75]

La cura di un paziente con malattia infiammatoria intestinale può essere di natura medica o chirurgica o, in molti pazienti, una combinazione di entrambi. L'algoritmo di gestione dipende anche dal fatto che la diagnosi sia la malattia di Crohn o la colite ulcerosa. L'approccio medico per i pazienti con MICI è sia la cura sintomatica (cioè il sollievo dei sintomi) sia la guarigione della mucosa seguendo un approccio graduale ai farmaci, con un'escalation del regime medico fino al raggiungimento di una risposta.

Il concetto di guarigione profonda della mucosa, in particolare nella malattia di Crohn, è sempre più richiesto. Secondo diversi studi, che coinvolgono principalmente agenti anti-TNF (e occasionalmente immunomodulatori/modificatori), l'eliminazione dell'infiammazione (come dimostrato da criteri endoscopici e istologici) comporta una diminuzione in percentuale di intervento chirurgico, di corticosteroidi e di ricoveri. [76, 77, 78, 79, 80, 81, 82] questi risultati incoraggiano l'uso di agenti immunomodificanti (mercaptopurina o azatioprina) o uno degli agenti anti-TNF nel decorso iniziale della MICI. [76, 77, 78, 79, 80, 81, 82]

Terapia sintomatica / terapia di supporto

Terapia sintomatica

Oltre al trattamento dell'infiammazione di base, i pazienti con malattia infiammatoria intestinale (MICI) possono richiedere una terapia sintomatica, in particolare quando i loro sintomi non sono correlati all'infiammazione attiva. Il trattamento con agenti antidiarroici come loperamide o diphenoxylate / atropina deve essere generalmente evitato nei pazienti con infiammazione attiva, poiché questi farmaci possono precipitare un megacolon tossico in individui con significativa infiammazione del colon. Allo stesso modo, altri agenti che possono avere effetti anticolinergici dovrebbero essere evitati, anche se i farmaci antispastici possono talvolta essere utili per il sollievo sintomatico. Nei pazienti con malattia di Crohn che hanno una significativa malattia ileale o che hanno avuto una resezione ileale, la diarrea a volte può essere dovuta a malassorbimento di sali biliari. In questi pazienti, il trattamento con resine leganti la bile, come la colestiramina, può essere utile per gestire la diarrea.

Terapia di supporto

Le riacutizzazioni delle MICI in pazienti con malattia da lieve a moderata sono generalmente gestiti in regime ambulatoriale. Tuttavia, un'importante e talvolta trascurata preoccupazione nella gestione delle IBD è il dosaggio e la durata della della terapia corticosteroidea.

Per una riacutizzazione di gravità moderata, una dose di prednisone di 20-40 mg / die o equivalente è spesso sufficiente . Una volta controllati i sintomi, segue una riduzione progressiva della dose di steroidi.

I pazienti sono candidati per l'uso di immunomodulatori (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato) o agenti anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol) e agenti biologici se le riacutizzazioni sono frequenti (> 1-2 volte), se la durata dell'uso di steroidi è prolungata (più di poche settimane all'anno), se la riduzione della dose di steroidi causa la ricorrenza dei sintomi (dipendente da steroidi) o se gli steroidi non sembrano funzionare (refrattari agli steroidi). Un problema di mantenimento della salute di particolare importanza nei i pazienti con IBD è una riduzione della densità ossea a causa della diminuzione dell'assorbimento del calcio (a causa del processo patologico di base) o dell'uso di corticosteroidi. L'osteoporosi è una complicanza molto grave, che coinvolge il 40% dei pazienti con MICI e aumenta il rischio di fratture. Tutti i pazienti che hanno assunto steroidi per più di 3 mesi, così come donne in postmenopausa, dovrebbero sottoporsi a test con studi sulla densità ossea; il trattamento con bifosfonati e integratori di calcio può essere iniziato in pazienti con densità ossea significativamente bassa.

Panoramica della terapia “stepwise”

Un approccio graduale (ora generalmente indicato come

approccio **step-up**), qui di seguito indicato, può essere intrapreso nella **MICI da lieve a moderata** .

Il **primo** passo nella terapia farmacologica di solito è rappresentato dai farmaci **aminosalicilati**.

Esistono diversi aminosalicilati, ma nessuno è superiore agli altri, dai dati a disposizione, per tutti i casi. Questi agenti sembrano avere una maggiore efficacia per il trattamento della colite ulcerosa rispetto alla malattia di Crohn, per la quale i dati di efficacia sono limitati.

Per la malattia di Crohn, occasionalmente si utilizza metronidazolo o ciprofloxacina, in particolare per la malattia perianale o una massa infiammatoria.

Se le condizioni del paziente non migliorano dopo ad una adeguata dose di aminosalicilati, come secondo passo si ricorre ai corticosteroidi, che tendono a fornire un rapido sollievo dei sintomi e una significativa diminuzione dell'infiammazione. ^[83]

Per le riacutizzazioni moderate si utilizza il prednisone per os a 10-40 mg / die; per quelle più gravi, si aumenta la posologia (occasionalmente dosi fino a 60 mg / giorno). Una volta ottenuta una buona risposta clinica, la dose viene ridotta progressivamente in genere in tempi brevi; a volte la riduzione deve essere più graduale e prolungata per prevenire le recidive soprattutto in quei pazienti che in passato hanno avuto un'esposizione prolungata agli steroidi. Se riducendo gli steroidi ricompaiono i sintomi si dovrebbe prendere in considerazione l'uso di farmaci alternativi (immunomodulatori o terapia anti-TNF).

Gli agenti immuno-modificanti sono farmaci di stadio III e vengono usati se i corticosteroidi falliscono o sono necessari per periodi prolungati. Le terapie con anticorpi monoclonali anti-TNF sono anche farmaci di stadio III che sono efficaci sia nella malattia di Crohn che nella colite

ulcerosa; alcuni studi hanno dimostrato che hanno una maggiore efficacia rispetto all'azatioprina.

Tradizionalmente, gli agenti anti-TNF sono stati somministrati quando la malattia di Crohn non rispondeva agli steroidi e agli immunosoppressori; tuttavia, nei casi di MICI severa, complicata o possibilmente aggressiva l'introduzione precoce di questi agenti associati agli immunosoppressori ha il potenziale di modificare il decorso della malattia. ^[75]

In alcuni pazienti con malattia ad alto rischio è stato quindi suggerito un approccio step-down utilizzando inizialmente gli agenti anti-TNF per prevenire le complicanze e migliorare i risultati .

In generale, uno degli obiettivi principali è quello di svezzare il paziente dagli steroidi il più presto possibile per prevenire gli effetti avversi a lungo termine di questi agenti. Ardizzone e altri suggeriscono che la mancanza di guarigione della mucosa dopo la terapia con corticosteroidi è l'unico fattore associato a esiti negativi a 5 anni. ^[84]

Fase I - Aminosalicilati

I 5 preparati di aminosalicilato orale disponibili sono la sulfasalazina , la mesalamina , la balsalazide e l'olsalazina. Sono disponibili anche formulazioni di clisteri e supposte. Tutti questi farmaci sono derivati dell'acido 5-aminosalicilico (5-ASA); le principali differenze sono nel meccanismo e nel sito di assorbimento. Alcuni di questi agenti hanno anche effetti avversi unici che mancano in altri agenti di questa

classe.

Tutti gli aminosalicilati sono utili per trattare le riacutizzazioni per mantenere la remissione. Nessuno degli aminosalicilati ha dimostrato di avere una maggiore efficacia rispetto a tutti gli altri per il trattamento della colite ulcerosa. Questi agenti sembrano essere più efficaci nelle persone con colite ulcerosa rispetto alle persone con malattia di Crohn; nei pazienti con Crohn lieve, l'indicazione primaria è per la malattia del Colon (come nel caso della sulfasalazina ^[1] ; somministrare acido folico se viene usata la sulfasalazina). Gli aminosalicilati hanno solo un debole effetto nel prevenire la recidiva dopo l'intervento chirurgico nei pazienti con malattia di Crohn. ^[85]

Per i pazienti in remissione da colite ulcerosa distale, può essere usato il 5-ASA per via orale o rettale , nonché un regime di combinazione di 5-ASA orale e topico. ^[1] Nel trattamento della malattia del retto, il 5-ASA rettale è preferito rispetto agli steroidi rettali. ^[1] È stata descritta una risposta alla dose per quanto riguarda l'uso di questi agenti per la colite ulcerosa. Per una malattia moderata, una dose di 4,8 g / die di mesalamina si è dimostrata più efficace di 2,4 g / die. ^[86]

Agenti Probiotici

Come indicato in letteratura la supplementazione delle miscele probiotiche ad alta potenza (ad es. VSL # 3 ^[24, 87, 88]) riduce l'indice di attività della colite ulcerosa nei pazienti con colite ulcerosa recidivante da lieve a moderata che sono stati trattati con 5-ASA. Gli studi condotti su pazienti con malattia di Crohn sono stati molto meno promettenti.

Step IA - Antibiotici

Gli antibiotici **metronidazolo** e **ciprofloxacina** sono gli antibiotici più comunemente usati nelle persone con malattia infiammatoria intestinale (MICI).

Secondo una revisione sistemica, la terapia antitubercolare, i macrolidi, i fluorochinoloni, i 5-nitroimidazoli e il rifaximina (da soli o in combinazione) non determinano remissione nella malattia di Crohn attiva e raramente hanno dimostrato di indurre la remissione nella colite ulcerosa. ^[89]

Gli antibiotici sono usati **solo con moderazione nei pazienti con colite ulcerosa** a causa della limitata efficacia del trattamento e a causa dell'aumentato rischio di sviluppare una colite pseudomembranosa associata agli antibiotici. Nelle persone con malattia di Crohn, gli antibiotici sono utilizzati per varie indicazioni, più comunemente per la malattia perianale, le fistole e le masse infiammatorie intra-addominali.

Gli antibiotici hanno potenziali effetti avversi, tra cui nausea, anoressia, diarrea e infezioni micotiche (candida). La neuropatia periferica può essere osservata in associazione con metronidazolo e, quando presente, richiede l'interruzione della terapia con tale farmaco. Infine, gli antibiotici possono anche aumentare il rischio di colite da *Clostridium difficile* .

Fase II: Corticosteroidi

I corticosteroidi sono agenti antinfiammatori ad azione rapida utilizzati nel trattamento della malattia infiammatoria intestinale (IBD). Questi farmaci sono indicati solo per le riacutizzazioni della malattia e non hanno alcun ruolo nel mantenimento della remissione.

I corticosteroidi possono essere somministrati con varie vie

a seconda della posizione e della gravità della malattia; possono essere somministrati per via endovenosa (es. metilprednisolone, idrocortisone), per via orale (ad es. prednisone, prednisolone, budesonide, desametasone) o topicamente (cioè clistere, supposta o preparati di schiuma). I corticosteroidi sono limitati dai loro effetti avversi, in particolare con l'uso prolungato.

Le potenziali complicanze dell'uso di corticosteroidi includono anomalie degli elettroliti, osteoporosi, necrosi ossea avascolare, ulcera peptica, cataratta, glaucoma, disfunzioni neurologiche e endocrine, complicazioni infettive e disturbi psichiatrici occasionali (inclusa la psicosi).

Il consensus sul trattamento con questi agenti indica che dovrebbero essere ridotti una volta che la remissione è stata indotta. I corticosteroidi non hanno un ruolo nel mantenimento della remissione.

I pazienti che sono preoccupati per le terapie immunosoppressive, compresi gli immunomodulatori o gli agenti del fattore di necrosi anti-tumorale (TNF), dovrebbero essere informati sulla potenziale maggiore incidenza di complicanze che si verificano con l'uso a lungo termine di steroidi e con lasciando la malattia senza terapia. I pazienti con uso prolungato di steroidi possono necessitare anche di esami oftalmologici per l'aumentato rischio di sviluppare glaucoma e cataratta.

La valutazione periodica della densità minerale ossea è raccomandata per i pazienti che assumono steroidi per più di 3 mesi. ^[90] Gli agenti utilizzati per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi (ad esempio i bifosfonati) sono utili per prevenire la perdita ossea associata all'uso di corticosteroidi.

Corticosteroidi per via endovenosa

I corticosteroidi per via endovenosa sono spesso usati in

pazienti gravemente malati e ospedalizzati; pochi dati sono stati pubblicati sul dosaggio ottimale endovenoso o corticosteroidi orali. Il massimo dosaggio del metilprednisolone EV è di 20 mg ogni 6 ore o idrocortisone 100 mg ogni 8 ore.

Una volta osservata una risposta clinica (di solito entro 3-5 giorni), la dose del corticosteroide EV può essere ridotta gradualmente. La conversione in un corticosteroide orale viene effettuata con una riduzione graduale del dosaggio in regime ambulatoriale, ma in ospedale.

Corticosteroidi orali

Quando si utilizzano corticosteroidi orali, il dosaggio è variabile e pochi dati sono stati pubblicati per indicare il dosaggio ottimale.

Il range posologico più comune per riacutizzazioni moderate di MICI è prednisone a 10-40 mg / die. Per riacutizzazioni più gravi, possono essere utilizzate dosi fino a 60 mg / giorno, ma non ci sono dati di supporto. Una volta vista una risposta clinica, la dose viene ridotta. La maggior parte dei pazienti che usano corticosteroidi orali può occasionalmente tollerare una riduzione più rapida; raramente è necessaria una riduzione prolungata per prevenire le ricadute. Quando si verifica tale situazione, è da prendere in considerazione l'uso di farmaci alternativi (modificatori immunitari o terapia anti-TNF).

La Budesonide (Entocort EC), un corticosteroide sintetico, è disponibile per la malattia di Crohn con interessamento ileale o ileo-colecale. ^[70] Budesonide ha un ampio metabolismo di primo passaggio, che limita gli effetti avversi sistemici. ^[90] Tuttavia, un certo assorbimento si verifica per un periodo prolungato di esposizione. Budesonide è anche meno efficace di altri glucocorticosteroidi standard per il trattamento della malattia di Crohn ileale e non ha

dimostrato efficacia nel mantenimento della terapia oltre i 12 mesi. ^[89]

Secondo le linee guida dell'American Gastroenterological Association (AGA), i preparati a rilascio ileale di budesonide sono indicati per il trattamento di pazienti con malattia di Crohn di tipo ileale e il colon-retto destro di grado lieve-moderato. ^[90] Questi preparati non hanno dimostrato di essere efficaci nei pazienti con colite ulcerosa, ma sono in corso studi clinici in questo contesto. ^[90]

Corticosteroidi topici

I corticosteroidi topici sono usati nelle persone con malattia del colon distale in modo simile a quello della mesalazina topica; la principale differenza è che anche se la mesalamina topica può essere utilizzata per aiutare a mantenere la remissione, i corticosteroidi topici sono utilizzati per la malattia attiva e hanno solo un piccolo ruolo nel mantenimento della remissione. Secondo le linee guida AGA, la terapia topica con idrocortisone (raccomandazione di grado A) o budesonide (raccomandazione di grado B) è efficace per l'infiammazione del colon distale in pazienti con MICI da lieve a moderata. ^[90]

I pazienti con colite ulcerosa prevalentemente distale possono essere trattati con budesonide topico, uno steroide sintetico che ha effetti antinfiammatori locali e limitati effetti sistemici. ^[91] Sebbene il budesonide topico sia efficace, sono state sviluppate nuove formulazioni orali a rilascio controllato per consentire il trattamento dell'intero colon. ^[91]

Corticosteroidi rettali

Le supposte sono utili nel trattamento delle malattie distali (proctite e proctosigmoidite).

Fase III - Immunomodulatori

Gli immunomodulatori hanno un inizio di azione più lento (in genere, un ritardo da 2 a 3 mesi) e, di conseguenza, non vengono utilizzati per l'induzione della remissione. Tuttavia, questi agenti hanno mostrato efficacia per la loro azione di risparmiatori di steroidi in persone con malattia refrattaria; sono anche usati come trattamento primario per le fistole e il mantenimento della remissione nei pazienti intolleranti o non responder agli aminosalicilati.

Gli immunosoppressori **6-mercaptopurina (6-MP)** e **azatioprina (AZA)** vengono usati in pazienti con malattia infiammatoria intestinale la cui remissione è difficile da mantenere con i soli aminosalicilati da . Gli inibitori della calcineurina come la **ciclosporina A (CSA)** e il **tacrolimus**, così come il **metotrexato (MTX)**, sono anche agenti immunomodulanti ^[1] ; La CSA è quasi esclusivamente limitata alla colite acuta grave, mentre il tacrolimus è stato utilizzato sia nella malattia perianale del Crohn che nella colite ulcerosa. ^[1]

I dati su MTX supportano l'uso di MTX intramuscolare nella malattia di Crohn, ma tali dati sono carenti nella colite ulcerosa. L'unica sperimentazione di MTX nella colite ulcerosa ha utilizzato una terapia orale a basso dosaggio ^[92] ; non è stato studiato un MTX orale a dose maggiore o MTX parenterale (IM o SQ) nella colite ulcerosa. Diversi studi clinici hanno dimostrato che la terapia continuativa con AZA in pazienti con colite ulcerosa ha impedito la ricaduta, rispetto a quelli che hanno interrotto il trattamento. Tuttavia, altri studi hanno mostrato tendenze ma nessun beneficio statisticamente significativo di AZA nella colite ulcerosa. ^[93]

Agenti tiopurinici

L'American Gastroenterological Association (AGA), in accordo con la Food and Drug Administration (FDA)

statunitense, raccomanda che i pazienti vengano sottoposti a **valutazione del genotipo o fenotipo della tiopurina metiltransferasi (TPMT) prima di iniziare la terapia con AZA o 6-MP.** ^[90] Gli individui che hanno bassa attività enzimatica o sono omozigoti carenti nella mutazione TPMT sono a rischio di leucopenia molto grave, con potenziali complicanze settiche e potrebbero non essere buoni candidati per la terapia con questi farmaci. ^[90]

Circa l'11% delle persone con attività TPMT eterozigote risponde bene alla terapia ma è soggetto a mielotossicità, sebbene ciò possa essere ridotto al minimo con l'uso di dosi più basse. Questi pazienti, così come quelli con attività TPMT wild-type, richiedono il monitoraggio per le complicanze. ^[90]

Effetti collaterali e monitoraggio

L'uso di immunomodulatori richiede il monitoraggio dei parametri del sangue; possono causare neutropenia o pancitopenia significative che giustificano una riduzione della dose o l'interruzione. L'emocromo con formula e i test di funzionalità epatica devono essere controllati mensilmente così come i test di funzionalità epatica. Dopo un anno di dosaggio stabile senza alcuna alterazione dell'emocromo (eccetto la linfopenia attesa), l'intervallo può essere aumentato.

L'effetto citopenico è tipicamente dose-dipendente, sebbene alcuni pazienti siano più sensibili di altri. La dose tipica di AZA è 2-2,5 mg / kg / die, mentre la dose di 6-MP è 1-1,5 mg / kg / giorno.

In alcuni studi, è stato dimostrato che i livelli ematici di 6-tioguanina guidano il dosaggio, ma tali test offrono scarso vantaggio, a un costo molto maggiore per il monitoraggio di routine e l'aggiustamento della dose, oltre a emocromo e test di funzionalità epatica. Negli studi indipendenti, i livelli

dei metaboliti non hanno mostrato alcuna correlazione con l'efficacia clinica, ma possono aiutare nel monitoraggio delle complicanze.

Altri effetti avversi degli immunosoppressori comprendono febbre, eruzione cutanea, complicazioni infettive, epatite, pancreatite e depressione del midollo osseo. Il motivo più comune per sospendere gli immunomodulatori nelle prime settimane è lo sviluppo del dolore addominale; occasionalmente si verifica una pancreatite biochimicamente dimostrabile.

Sono state espresse preoccupazioni in merito allo sviluppo di tumori maligni nei pazienti che assumono 6 MP e azatioprina. Questi agenti sono stati associati ad un'incidenza di linfoma da 2 a 4 volte superiore e ad un aumento dei tumori della pelle non melanoma, ma curiosamente, vi è una diminuzione di 3,5 volte nel carcinoma del colon-retto.

Anticorpi monoclonali anti-TNF-alfa ***infliximab***

Infliximab è un anticorpo monoclonale anti-TNF-alfa che viene somministrato per infusione per il trattamento della malattia di Crohn. Infliximab è approvato dalla FDA sia per la colite ulcerosa che per la malattia di Crohn; sembra avere un più alto tasso di efficacia nella malattia di Crohn.

Infliximab è generalmente somministrato con 3 infusioni separate di 5 mg / kg per l'induzione della remissione di MICI da moderata a grave alle settimane 0, 2 e 6, seguite da infusioni ogni 8 settimane per il mantenimento della remissione. Vande Casteele et al. hanno scoperto che il targeting delle concentrazioni minime di infliximab a livelli di 3-7 µg / ml comporta un uso più efficiente di questo agente in pazienti con IBD. [[94](#)]

Una revisione sistemica dell'efficacia delle terapie biologiche nelle MICI ha confermato che gli agenti anti-TNF-alfa e il natalizumab sono efficaci nell'indurre la remissione della malattia di Crohn in fase attiva. ^[95] Per la malattia di Crohn, il tasso di risposta può arrivare fino all'80% (il tasso di risposta abituale al natalizumab è di circa il 60%) e l'induzione del tasso di remissione è del 30-50% dopo una singola dose; con dosaggi multipli, si raggiungono tassi di remissione più elevati. Per la colite ulcerosa, i tassi di risposta possono raggiungere il 50-70%.

Hanno più probabilità di beneficiare della terapia anti-TNF: i pazienti con malattia di Crohn da moderata a grave che evidenziano un'inflammatione attiva; coloro che hanno dipendenza da corticosteroidi o sono refrattari agli steroidi. ^[96]

Prima di somministrare agenti anti-TNF, si deve escludere la coesistenza di una infezione in caso di c ascesso perianale e addominale (incluso *Mycobacterium tuberculosis*), e si consiglia cautela se un paziente è portatore del virus dell'epatite B. ^[96]

La sospensione della terapia con infliximab, anche nei pazienti in remissione prolungata, si associa ad un alta percentuale di riacutizzazione della malattia. In uno studio su 115 pazienti con malattia di Crohn che sono stati trattati per un minimo di 1 anno con infliximab e un antimetabolita, che avevano avuto almeno 6 mesi di remissione senza corticosteroidi e che hanno successivamente sospeso la terapia con infliximab, 45% (52/115) ha avuto una recidiva con una media di follow-up di 28 mesi, con un tasso di recidive di 1 anno del 43,9%. ^[97] I fattori di rischio per la ricaduta includevano il sesso maschile, la conta dei leucociti superiore a $6.0 \times 10^9 / L$, il livello di proteina C-reattiva di 5.0 mg / L o maggiore e un livello di calprotectina fecale di

300 µg / go più.

Il ri-trattamento con infliximab ha avuto successo nell'88% dei pazienti che hanno avuto una ricaduta. ^[97]

Infliximab è anche indicato per il trattamento della malattia di Crohn fistolizzante. Per questa indicazione, la fistola risponde (si chiude) nel 68% dei pazienti trattati con infliximab, sebbene il 12% possa sviluppare un ascesso. La risposta può essere mantenuta continuando il dosaggio regolarmente (cioè ogni 8 settimane) dopo la dose di induzione.

Effetti collaterali di infliximab

Gli effetti avversi di infliximab sono rarissimi possono includere sintomi di ipersensibilità e simil-influenzali; quest'ultimo può essere spesso evitato mediante pretrattamento con paracetamolo e difenildramina. Sono stati segnalati rari casi di reazioni simili al lupus e neoplasie linfoproliferative, sebbene il fatto che i tumori maligni siano correlati al farmaco o al processo patologico sottostante rimane incerto; è più probabile che siano dovuti all'uso concomitante di immunosoppressori.

Adalimumab, Certolizumab, Golimumab

Altri agenti anti-TNF includono adalimumab (Humira), che viene somministrato per iniezione sottocutanea (SC) ogni 2 settimane dopo una dose di carico di 6 iniezioni per 4 settimane ^[98] ; certolizumab pegol , che viene somministrato mediante iniezione SC ogni 4 settimane (approvato solo per il morbo di Crohn); e golimumab , che viene somministrato per iniezione sottocutanea (SC) ogni 4 settimane dopo due dosi di carico (approvato solo per la colite ulcerosa).

Natalizumab

Natalizumab , un agente mirato a prevenire l'accumulo di linfociti nell'intestino malato bloccando gli effetti sia dell'integrina $\alpha4\beta7$ (specifica dell'intestino) che dell'integrina $\alpha4\beta1$ (CNS specifico), è stato approvato dalla FDA, ma è disponibile solo attraverso un programma di distribuzione limitato. Natalizumab è un farmaco per via endovenosa che ha dimostrato efficacia nella malattia di Crohn, ma sono stati segnalati 3 casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva, un'infezione virale opportunistica potenzialmente fatale. Il rischio è generalmente evidente in quelli con precedente esposizione immunosoppressiva o con una durata di infusione per più di 2 anni. [99]

Vedolizumab

Vedolizumab (Entyvio), un altro integrin antagonista, è approvato per la malattia di Crohn e la colite ulcerosa. [100] È specifico per l'integrina $\alpha4\beta7$. L'approvazione è stata basata su diversi studi clinici di fase 3 che hanno simultaneamente valutato il vedolizumab sia per la colite ulcerosa che per la malattia di Crohn e pazienti coinvolti in circa 40 paesi. Tra i pazienti con malattia di Crohn che hanno avuto una risposta alla terapia di induzione con vedolizumab, il 39,0% di quelli assegnati a vedolizumab ogni 8 settimane era in remissione clinica alla 52^o settimana, rispetto al 21,6% assegnato al placebo. Nei pazienti con colite ulcerosa che hanno avuto una risposta all'induzione di vedolizumab, il 41,8% ha continuato ad essere in remissione clinica a 52 settimane rispetto al 15,9% di pazienti trattati con placebo.

Fase IV - Agenti da sperimentazione clinica

Gli agenti da sperimentazione clinica tendono ad essere

specifici per la malattia (cioè un agente lavora per la malattia di Crohn ma non per la colite ulcerosa o viceversa). Questi includono le **molecole anti-adesione e le terapie anticitochine**.^[1] Nella malattia di Crohn, agenti aggiuntivi includono terapie marcatori con cellule T e cellule staminali mesenchimali; nella colite ulcerosa sono state studiate anche proteine anti-infiammatorie.^[1]

Gli agenti sperimentali usati nelle persone con malattia di Crohn includono talidomide (50-300 mg / giorno PO) e interleuchina (IL) -11 (1 mg / settimana SC). Gli agenti sperimentali utilizzati nelle persone con colite ulcerosa comprendono cerotto alla nicotina (14-21 mg / die per via topica), clistere di butirrato (100 ml per retto due volte al giorno) ed eparina (10.000 U SC due volte al giorno). Diverse controindicazioni, interazioni e precauzioni sono associate a questi farmaci.

Gestione Ospedaliera

I pazienti devono essere ricoverati in ospedale se è previsto un intervento chirurgico o se le loro condizioni non rispondono al trattamento ambulatoriale, se sono disidratati, o se hanno dolore incontrollato o diarrea.

Iniziare fleboclisi reidratante . Richiedere una Rx diretta addome per escludere ostruzione o megacolon. Se il paziente è nauseabondo o vomita o ha evidenza di ostruzione o megacolon, può essere utile posizionare il sondino nasogastrico. Da prendere in considerazione una consulenza chirurgica in caso di grave colite o ostruzione intestinale.

Se il paziente ha una colite attiva, inviare un campione di feci per il test della tossina del *Clostridium difficile* e la coltura microbiologica di routine. Gli esami di laboratorio da considerare includono un emocromo con formula conteggio

; velocità di sedimentazione eritrocitaria; livelli di albumina, glucosio, calcio, magnesio, fosfato e BUN / creatinina; stato elettrolitico; e un test di gravidanza nelle donne in età fertile.

I pazienti con colite acuta grave sono trattati con corticosteroidi IV. Gli antibiotici non sono abitualmente utilizzati, ma possono essere indicati in pazienti selezionati. La correzione dello squilibrio elettrolitico e una eventuale emotrasfusione sono indicati sulla base dei risultati di laboratorio.

L'IBD Sydney Organization e le segnalazioni del gruppo di lavoro del Consensus sulle malattie infiammatorie dell'intestino australiano includono quanto segue per i pazienti con colite ulcerosa acuta grave ^[101] :

- Ricovero
- Sigmoidoscopia flessibile senza preparazione per valutare la gravità ed escludere la colite da citomegalovirus
- Profilassi del tromboembolismo endovenoso
- Idrocortisone EV 100 mg tid / qid e monitoraggio ravvicinato
- In caso di risposta insufficiente entro il terzo giorno, iniziare la terapia con infliximab o ciclosporina
- Se nessuna risposta entro il 7 giorno di tale terapia o se si verifica un deterioramento clinico, prendere in considerazione la colectomia.

I pazienti con sospetta ostruzione intestinale non devono ricevere nulla per bocca (NPO), ad eccezione dei farmaci. La maggior parte dei pazienti con colite ulcerosa può mantenere una dieta regolare (o povera di fibre), a meno che non sia presente un megacolon o che si stia programmando un intervento chirurgico.

Anche se può essere contemplata una valutazione colonscopica, considerare l'aumento del rischio di perforazione in persone con colite acuta.

Valutare e correggere l'emocromo dopo idratazione e i livelli di elettroliti, secondo indicazioni. A seconda della risposta alle condizioni iniziali, può essere preso in considerazione l'introduzione della dieta.

Entro la seconda o terza giornata ospedaliera, la maggior parte dei pazienti deve mostrare evidenti miglioramenti clinici dopo steroidi per via endovenosa. Valutare lo stato degli elettroliti se vengono ancora somministrati liquidi EV. La dose di corticosteroidi può essere ridotta gradualmente. Se il paziente non migliora, considera altre opzioni di trattamento; questi possono includere iperalimentazione, altre terapie mediche, intervento chirurgico o trasferimento ad una struttura di assistenza terziaria.

Continuare a reintrodurre la dieta, se tollerato, il 4° giorno di ricovero. Passare alla ai farmaci orali. Molti pazienti con una riacutizzazione della malattia di Crohn o colite ulcerosa possono essere dimessi a questo punto (occasionalmente anche prima); alcuni potrebbero richiedere un altro giorno di terapia endovenosa.

Se non sono stati compiuti progressi nelle condizioni del paziente dal momento del ricovero, sono necessari ulteriori trattamenti, incluso un intervento chirurgico (vedere Intervento chirurgico, di seguito) o trattamenti medici più aggressivi. Ancora una volta, prendere in considerazione il trasferimento a una struttura di assistenza terziaria. Se il paziente non è stato in grado di tollerare una dieta orale, iniziare l'iperalimentazione e / o riconsiderare l'intervento chirurgico.

La maggior parte dei pazienti dovrebbe essere in grado di essere dimessa prima o alla quinta giornata di ricovero. Una

dieta regolare dovrebbe essere tollerata, con alcune restrizioni se sono presenti stenosi. È possibile ottenere un livello di VES per la futura valutazione della malattia, ma è improbabile che il suo risultato modifichi la gestione corrente.

Dimettere il paziente con farmaci per via orale, con follow-up appropriato come paziente ambulatoriale, in genere entro poche settimane.

Gestione della malattia refrattaria

La terapia step-down deve essere presa in considerazione all'inizio della gestione dei pazienti con malattia difficile o refrattaria. Questo approccio utilizza immunosoppressori o agenti anti-TNF prima nel trattamento del paziente MICI rispetto all'approccio step-up appena descritto .

Immunomodulatori

Se è difficile ridurre la dose di corticosteroidi, se la malattia è refrattaria alla terapia con corticosteroidi, o se i pazienti sono dipendenti da corticosteroidi, ricorrere agli immunosoppressori 6-MP o azatioprina. Il dosaggio tipico di 6-MP o azatioprina è di 1-2 mg / kg / giorno. A dosi più elevate, è necessario un monitoraggio più attento, compresa la misurazione dell'enzima tiopurina metiltransferasi (TPMT); monitorare il dosaggio di 6-TG e 6-MMP; richiedere emocromo e determinare le funzionalità epatiche, renali, pancreatiche.

Questi agenti non sono usati per riacutizzazioni acute, perché il tempo che intercorre tra l'inizio del trattamento e l'inizio di un'azione significativa può essere di 2-3 mesi. La risposta agli immunomodulatori può essere dose-dipendente; il monitoraggio della conta ematica è necessario per proteggere il paziente dalla tossicità ematologica associata a questi agenti.

Anticorpi monoclonali

Un agente alternativo è infliximab, un anticorpo monoclonale contro TNF-alfa. La FDA ha approvato l'infliximab per il trattamento della malattia di Crohn nel luglio 2005 e per il trattamento della colite ulcerosa nell'agosto 2005. Per essere efficace nel mantenere la remissione, questo farmaco viene generalmente somministrato in 3 dosi da 5 mg / kg per 6 settimane (a settimane) 0, 2 e 6), con dosi di mantenimento ogni 8 settimane.

Uno studio randomizzato e controllato ha dimostrato che adalimumab può indurre la remissione in pazienti con malattia di Crohn refrattaria al trattamento con infliximab. [

[102](#)] Questa terapia ha portato alla guarigione delle mucose e alla riduzione dell'ospedalizzazione e dell'intervento chirurgico. Il tasso di infezione grave era del 2-4%, non maggiore della percentuale di pazienti trattati con placebo. [

[102](#)]

Smettere di fumare

Un cambiamento dello stile di vita che può portare benefici ai pazienti con malattia di Crohn è la cessazione del fumo. L'uso del tabacco è stato collegato all'aumento del numero e della gravità delle riacutizzazioni della malattia di Crohn e la cessazione dell'abitudine al fumo da sola è occasionalmente sufficiente per ottenere la remissione della malattia di Crohn refrattaria.

Gestione della Remissione

L'approccio top-down (cioè l'uso precedente di immunosoppressori e di agenti biologici) include la necessità di una guarigione della mucosa potenziata da steroidi e raggiunge una remissione più precoce e completa

rispetto alla terapia step-up. Una regola generale è che una volta raggiunta la remissione, i farmaci usati per ottenere la remissione dovrebbero essere proseguiti, eccetto gli steroidi, che dovrebbero essere ridotti gradualmente, perché non hanno alcun ruolo nel mantenere la remissione ^[104] e il loro uso può portare a una malattia debilitante, in particolare dopo un uso a lungo termine. La iperalimentazione endovenosa domiciliare sta diventando sempre più disponibile per quei rari pazienti con malattia di Crohn in cui è necessario un prolungato riposo intestinale (ad esempio, casi di grave malattia di fistolizzazione). I pazienti con un intestino corto possono richiedere una iperalimentazione prolungata.

Gestione del paziente anziano con IBD

Le malattie del polmone (soprattutto la BPCO) nella malattia di Crohn sono comorbidità comuni, principalmente a causa del fumo; le malattie cardiovascolari, sebbene comuni nel paziente più anziano, non hanno alcun legame diretto con le MICI.

La MICI può anche essere un fattore condizionante nel trattamento del cancro alla prostata (per evitare la lesione rettale), ma generalmente non è un fattore determinante nel cancro della mammella.

La maggior parte delle preoccupazioni riguardanti l'interazione di altri processi patologici e le MICI ruotano attorno ai farmaci usati per trattare le varie condizioni; pertanto, il medico che cura il paziente più anziano deve continuamente essere consapevole delle interazioni farmacologiche. Sebbene l'avvento delle cartelle cliniche elettroniche faciliti il controllo di tali interazioni, resta compito del medico determinare quali interazioni siano clinicamente significative.

L'aspirina e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono frequentemente utilizzati per i disturbi cardiovascolari e reumatologici; questi agenti e gli inibitori della cicloossigenasi di tipo 2 (COX-2) sono noti per causare riacutizzazioni nelle MICI (non sempre, ma spesso abbastanza per essere clinicamente importanti). [105]

La maggior parte degli aminosalicilati non ha interazioni sostanziali con FARMACI non-MICI. Gli effetti collaterali dei corticosteroidi possono essere esacerbati nella popolazione più anziana, in particolare in quelli con diabete, perdita ossea accelerata e cataratta.

Gli agenti anti-TNF sono generalmente controindicati nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (CHF), ma possono essere utilizzati una volta controllato il CHF. Gli agenti immunosoppressori hanno un'interazione clinicamente importante con l'allopurinolo, poiché l'allopurinolo aumenta enormemente i livelli sierici di mercaptopurina e azatioprina al punto che questi agenti possono rapidamente manifestare tossicità.

Intervento chirurgico

La colite ulcerosa è una malattia chirurgicamente curabile.

Il morbo di **Crohn** invece può coinvolgere qualsiasi segmento del tratto gastrointestinale dalla bocca all'ano; **la resezione chirurgica non è curativa**, in quanto la recidiva è la norma. Inoltre, la necessità ripetuta di interventi chirurgici e la resezione intestinale può portare a una

[sindrome dell'intestino corto](#) e alla dipendenza dalla nutrizione parenterale.

Colite ulcerosa

Da considerare l'intervento chirurgico per i pazienti nei quali la terapia medica fallisce, (in quanto è curativa per la malattia del colon) e per quelli con displasia o malignità del colon. ^[3]

Circa il 25-30% dei pazienti necessita di una terapia chirurgica. ^[1] Le indicazioni per la colectomia sono le seguenti:

- Inflammatione intrattabile

- Cambiamenti precancerosi (displasia di alto grado o displasia multicentrica comprovata di basso grado confermata da 2 patologi esperti)

- Intolleranza alla terapia medica

- Megacolon tossico

- Perforazione

Le opzioni chirurgiche per la colite ulcerosa variano.

Attualmente, le 2 scelte più comuni sono la proctocolectomia con ileostomia e la proctocolectomia totale con anastomosi ileoanale.

L'operazione più comune eseguita per trattare la colite ulcerosa è la [sacca ileale / anastomosi anale](#) (IPAA). In questa procedura multistage, viene effettuata una ileostomia deviante e viene creata una sacca ileale e anastomizzata direttamente all'ano, con rimozione completa della mucosa rettale. Dopo che l'anastomosi ileoanale è guarita, l'ileostomia viene rimossa e il flusso attraverso l'ano viene ristabilito.

La principale complicanza di questa procedura è lo sviluppo postoperatorio della pouchite acuta o cronica. Molto raramente, particolarmente in quelli con una diagnosi preoperatoria di colite indeterminata, può svilupparsi la malattia di Crohn della sacca. La IPAA offre un'opzione eccellente per i pazienti più giovani con colite ulcerosa. Tuttavia, l'IPAA è anche associato a un sostanziale tasso di infertilità (dovuto alla dissezione pelvica).

La chirurgia elettiva può talvolta essere eseguita per via laparoscopica. Per la colite fulminante, la procedura chirurgica di scelta consiste in una colectomia subtotale con ileostomia finale e la creazione di una sacca tipo Hartmann.

Uno studio basato sulla popolazione di de Silva et al ha mostrato che i principali fattori predittivi di gravi complicanze postoperatorie sono l'età e molteplici comorbidità. Inoltre, i peggiori risultati si sono verificati quando l'intervento chirurgico è stato eseguito 14 o più giorni dopo il ricovero in ospedale in condizioni di emergenza in pazienti che non hanno avuto risposta alle cure mediche. ^[106]

Per i pazienti che intendono iniziare una gravidanza, è preferibile una colectomia subtotale per evitare la riduzione del 48% della fecondità con la procedura IPAA.

Malattia di Crohn

La chirurgia per la malattia di Crohn è più comunemente eseguita in pazienti con complicazioni della malattia (cioè, stenosi, fistole). Approssimativamente il 70% dei pazienti con malattia di Crohn ileocolica richiede un intervento chirurgico. ^[1] In generale, viene raccomandata la resezione conservativa (compresa la potenziale stricturoplastica, al

contrario della chirurgia resettiva) per preservare la lunghezza dell'intestino nel caso in cui sia necessario un ulteriore intervento chirurgico in futuro. [4]

Sebbene la chirurgia sia un'importante opzione terapeutica per la malattia di Crohn, i pazienti devono essere consapevoli che non è curativo e che la recidiva dopo l'intervento chirurgico è la regola. La recidiva della malattia in genere imita il pattern di malattia originale presso l'anastomosi chirurgica. L'evidenza endoscopica di un'inflammatione ricorrente è presente nel 93% dei pazienti 1 anno dopo l'intervento.

Nella resezione segmentale, un segmento di intestino con malattia di Crohn attiva o una stenosi viene resecato e l'intestino rimanente viene rianastomizzato. In generale, viene asportato il più piccolo intestino, poiché il rischio di recidiva della malattia è significativo. [107]

Nei pazienti con stenosi della cicatrice molto corta, può essere eseguita una stricturoplastica intestinale. In questa procedura, viene eseguita un'incisione longitudinale attraverso la stenosi, e quindi l'incisione viene riparata con una sutura orizzontale. Tutta la mucosa viene risparmiata e l'ostruzione viene risolta. Fino a 6-8 stricturoplastiche possono essere eseguite in un'unica sessione operativa.

La stricturoplastica è associata a una percentuale di complicanze settiche del 6-8% (il 2-3% dei pazienti richiede il reintervento); questo può essere prevenuto con una gestione preoperatoria ottimale per controllare la componente infiammatoria della stenosi prima dell'intervento chirurgico.

L'anastomosi endorettale o ileocolonica è un'opzione disponibile per alcuni pazienti con malattia del colon distale o del colon-retto prossimale.

Nei pazienti con gravi fistole perianali è possibile optare per una ileostomia o colostomia. In questa procedura, il colon distale viene defunzionalizzato e viene creata una ileostomia o colostomia temporanea. L'ileostomia o la colostomia viene poi rimossa dopo 6 mesi o più. Molti pazienti che perseguono questa opzione scelgono di rinunciare alla reanastomosi dopo il posizionamento di uno stoma e un conseguente miglioramento della qualità della vita. Circa il 50% dei pazienti sottoposti a rianastomosi presenta recidive della malattia perianale.

Fistole enteroentriche sintomatiche sono generalmente asportate, sebbene la recidiva sia comune. La terapia medica postoperatoria spesso impedisce la recidiva, anche se mancano dati sull'efficacia. Una meta-analisi di 9 studi randomizzati ha suggerito che i preparati a 5-ASA forniscono un beneficio molto modesto per il mantenimento. ^[85] Il programma di prevenzione preferito varia tra immunosoppressori e terapia biologica.

Contracezione prechirurgica

Prima di sottoporsi a un intervento elettivo maggiore, le donne con MICI devono interrompere l'uso di contraccettivi orali combinati per un minimo di 4 settimane prima dell'intervento e devono essere utilizzati metodi alternativi di contraccezione. ^[108] A ciascun paziente, quando è possibile, si consiglia di riprendere la contraccezione orale.

Se una donna con MICI sta valutando la sterilizzazione, si consigliano a lei e al suo partner metodi contraccettivi alternativi (ad es. Contraccezione reversibile a lunga durata d'azione, vasectomia). Si noti che nelle donne con una storia di chirurgia pelvica o addominale, la sterilizzazione laparoscopica non può essere considerata un metodo contraccettivo appropriato. ^[108]

Corticosteroidi e intervento chirurgico

Se possibile, l'uso di corticosteroidi deve essere ridotto al minimo prima dell'intervento chirurgico. Risultati scadenti postoperatori sono stati associati a dosi di prednisone superiori a 30 mg / die. ^[1]

Le raccomandazioni dell'Organizzazione mondiale di Gastroenterologia (WGO) per ridurre i corticosteroidi dipendono dalla durata dell'uso di corticosteroidi, come segue ^[1]:

Meno di 1 mese: è consentita la sospensione improvvisa postoperatoria

1-3 mesi, con una dose di 20 mg / die o superiore: riprendere 5 mg / giorno a settimana dopo l'intervento;

3-6 mesi: riduzione di di 2,5 mg / giorno a settimana;

più di 6 mesi: ridurre lentamente, a 1 mg / sett o meno una volta che la dose è di 10 mg / giorno

Dieta, modifiche dello stile di vita e attività

Nessun cambiamento di dieta o stile di vita noto previene la malattia infiammatoria intestinale e non è stato dimostrato che sostanze dietetiche note causino l'attivazione della MICI.

L'uso del tabacco è stato collegato all'aumento del numero e della gravità delle riacutizzazioni della malattia di Crohn e la cessazione

dell'abitudine al fumo può contribuire a ottenere la remissione nei pazienti con malattia di Crohn.

L'intolleranza al lattosio è comune nelle persone con malattia di Crohn o colite ulcerosa e può imitare i sintomi di della MICI.

Dieta

Sebbene la dieta abbia dimostrato di avere poca o nessuna influenza sull'attività infiammatoria in caso di colite ulcerosa, ne può influenzare i sintomi. Per questo motivo, i pazienti sono spesso invitati a modificare la dieta, in particolare l'adattamento di una dieta a basso residuo, anche se l'evidenza non supporta che tale una dieta possa essere benefica nel trattamento della colite ulcerosa. Tale dieta, tuttavia, potrebbe ridurre la frequenza dei movimenti intestinali.

A differenza dei pazienti con colite ulcerosa, la dieta può influenzare l'attività infiammatoria in persone con malattia di Crohn. Nulla per bocca (NPO) può accelerare la riduzione dell'infiammazione, così come l'uso di una formula liquida o predigerita per l'alimentazione enterale. Sebbene una meta-analisi nel 1995 abbia dimostrato che gli steroidi erano superiori alla sola dieta liquida per la malattia di Crohn, una dieta liquida sembrava superiore a una dieta regolare per ridurre l'infiammazione. Il problema con l'utilizzo di diete liquide enterali, in particolare le formulazioni predigerite, è che l'appetibilità limita l'assunzione di calorie adeguate . Potrebbe essere necessaria un'alimentazione parenterale.

In uno studio prospettico su 56 pazienti con malattia di Crohn quiescente in terapia di mantenimento con infliximab (5 mg / kg, q 8 sett), Yamamoto et al. Hanno riscontrato che la nutrizione enterale concomitante non migliorava significativamente la percentuale di mantenimento della remissione clinica nei pazienti con malattia di Crohn. ^[109] Nello studio, 32 pazienti hanno

ricevuto concomitante nutrizione enterale (infusione della dieta elementare durante la notte, una dieta povera di grassi durante il giorno) e 24 pazienti non hanno ricevuto nutrizione enterale e non hanno avuto restrizioni dietetiche. [109]

L'integrazione multivitaminica è raccomandata nei pazienti con MICI. [1] Per i pazienti con carenza di vitamina B12 o vitamina D, deve essere somministrata un'integrazione di queste vitamine. I risultati di 2 studi suggeriscono che il legame tra vitamina D e MICI può essere di particolare importanza. [110, 111, 112]

In uno degli studi, 3217 pazienti con malattia di Crohn o colite ulcerosa e bassi livelli di vitamina D avevano un maggior rischio di chirurgia e ospedalizzazione. [111]

Pazienti con malattia di Crohn e livelli di 25-idrossivitamina D inferiori a 20 ng / ml avevano un maggior rischio di ospedalizzazione e di ospedalizzazione correlata alla malattia di baserispetto a quelli con livelli superiori a 30 ng / ml.

Stime simili sono state osservate per la colite ulcerosa. Nell'altro studio, i pazienti con malattia di Crohn che hanno assunto 2000 UI di vitamina D al giorno per 3 mesi hanno acquisito forza muscolare e hanno migliorato la qualità della vita. [112]

I pazienti che ricevono terapia steroidea devono ricevere la supplementazione di vitamina D e calcio. Il ferro per via parenterale (IM settimanale o IV) può essere usato in pazienti con anemia cronica da carenza di ferro che non sono in grado di tollerare la formulazione orale. [1]

Attività

Generalmente, i pazienti non devono limitare l'attività quando la MICI è inattiva.

Durante le riacutizzazioni della malattia, l'attività fisica è limitata dall'entità della fatica e del dolore addominale o dalla diarrea che il paziente sta vivendo. Quando il dolore addominale persiste malgrado la terapia medica che induce remissione dell'

infiammazione si devono considerare altre cause, inclusi ascesso, stenosi, nefrolitiasi, IBS e malattia psichiatrica.

Nella maggior parte dei casi, la diarrea limita l'attività principalmente a causa della mancanza di accesso immediato ai servizi igienici in molti luoghi e / o occupazioni.

La disidratazione può essere un problema, che spesso richiede l'idratazione EV o l'uso di soluzioni di reidratanti orali.

È stata dimostrata che un'attività fisica da moderata a intensa fino a 12 settimane migliora i punteggi i sintomi e la qualità della vita, tra cui energia, sonno, emozione e funzionamento fisico. [113]

Tale attività è stato definito come 20-60 minuti di intenso esercizio 3-5 giorni alla settimana. I miglioramenti si verificano nonostante la mancanza di cambiamento nel peso corporeo, il tempo di transito orale- anale, i movimenti intestinali a settimana o la consistenza delle feci. Questo studio evidenzia anche che il deterioramento sintomatico è più probabile negli individui fisicamente inattivi.

Fertilità e Gravidanza

Si invitano i Colleghi ad informarsi sulla prescrizione di farmaci in donne che stanno tentando di avere una gravidanza o sono in stato di gravidanza o stanno allattando al seno. [108]

Tutti gli aminosalicilati (sulfasalazina, mesalamina, olsalazina, balsalazide) e corticosteroidi sembrano essere sicuri nelle donne in tutte le fasi della fertilità, della gravidanza e dell'allattamento. Gli uomini dovrebbero evitare la sulfasalazina durante i periodi in cui le loro patner stanno tentando di rimanere incinta.

Fertilità

Nelle donne con IBD, la fertilità è normale o solo minimamente compromessa. La maggior parte dei casi clinici e degli studi controllo non mostrano esiti negativi di gravidanze in pazienti con MICI che assumono immunomodulatori. I difetti alla nascita non sono superiori a quelli della popolazione generale. Se un paziente

sta assumendo un immunosoppressore e rimane incinta, i dati attuali supportano il consenso sul fatto che il proseguimento di tale terapia durante la gravidanza è la scelta più sicura sia per la madre che per il feto. ^[114]

L'unico agente controindicato nelle donne che prendono in considerazione la gravidanza è il metotrexato (MTX), che ha dimostrato effetti teratogeni. MTX deve essere sospeso 3 mesi prima del concepimento pianificato.

Per gli uomini con MICI, la sulfasalazina può ridurre la conta spermatica e la motilità degli spermatozoi, causando una azoospermia funzionale; gli altri aminosalicilati non hanno questo effetto. Gli effetti dello sperma sono reversibili interrompendo la sulfasalazina. Nessuna prova certa indica che l'uso di immunomodulatori nel padre porta ad un aumento dei difetti alla nascita, anche se questo è stato suggerito in uno studio spagnolo.

Gravidanza

La maggior parte dei bambini nati da genitori con MICI sono sani. La prevalenza di prematurità, natimortalità e difetti alla nascita è simile a quella nella popolazione generale. La prevalenza dell'aborto spontaneo è leggermente superiore nei pazienti con MICI (12,2%) rispetto alla popolazione generale (9,9%). La Proctocolectomia precedente o ileostomia non è un impedimento per una gravidanza di successo; tuttavia, esiste una controversia riguardo al tipo di parto (taglio cesareo o vaginale) che è più appropriato quando una donna ha avuto un intervento di chirurgia con anastomosi anale. ^[108]

Le donne che hanno subito una tale procedura dovrebbero consultare i loro ostetrici e gastroenterologi. ^[108]

Gli aminosalicilati, inclusa la sulfasalazina, sono sicuri durante la gravidanza. Supplementi di folati dovrebbero essere assunti. I corticosteroidi sono anche sicuri, ma se sono necessarie alte dosi vicino alla fine della gravidanza, monitorare il bambino per i segni di soppressione surrenale. Continuare la terapia

immunosoppressiva (cioè 6-MP, azatioprina) sembra essere sicuro in gravidanza, ^[105 , 115] così come il metronidazolo (Flagyl) e la ciprofloxacina .

È considerato sicuro continuare gli inibitori del TNF-alfa durante la gravidanza (FDA categoria B), ma sono state espresse preoccupazioni riguardo all'elevato livello di agenti anti-TNF somministrati per via materna nella circolazione fetale. ^[116 , 117 , 118 , 119] I produttori di infliximab e adalimumab raccomandano l'interruzione di questi 2 agenti durante il terzo trimestre di gravidanza, sebbene non vi sia alcuna documentazione sui danni fetali.

Il Certolizumab non attraversa la placenta. ^[116 , 117 , 118 , 119]

In uno studio retrospettivo, multicentrico, il trattamento della MICI con tiopurine e farmaci anti-TNF-alfa non ha aumentato il rischio di complicanze durante la gravidanza o le complicanze neonatali. ^[120] La percentuale di risultati di gravidanza globale sfavorevoli e il tasso di complicanze neonatali erano più bassi nelle donne in gravidanza trattate con tiopurine da solo rispetto a quelle esposte a farmaci anti-TNF-alfa o non esposti a nessuno dei due gruppi di agenti.

Una contraccezione efficace deve essere utilizzata con determinate terapie farmacologiche. ^[108] Sia i partner maschili che quelli femminili trattati con metotrexato devono usare un contraccettivo efficace per almeno 3 mesi dopo il trattamento con questo agente.

Altre preoccupazioni che sono state sollevate includono la potenziale riduzione della fertilità con la colectomia totale addominale con intervento di chirurgia della borsa ileale / anastomosi anale (IPAA) (principalmente a causa di aderenze). ^[121 , 122] Questa possibilità può essere probabilmente evitata usando un approccio laparoscopico, e se si verifica infertilità, la fertilità può spesso essere normalizzata dalla lisi delle adesioni.

Secondo l'unità di efficacia clinica della Facoltà di salute sessuale e riproduttiva nel Regno Unito, le donne con MICI dovrebbero pianificare il concepimento quando la loro malattia è stabile e ben controllata. ^[108] I pazienti di sesso maschile e femminile necessitano di consulenza pre-gravidanza per aiutarli nella migliore gestione della loro condizione prima del concepimento. ^[108]

Precauzioni contraccezione

Consigliare alle donne che hanno una malattia di Crohn con intestino tenue e malassorbimento che la contraccezione orale può avere una ridotta efficacia. ^[108] È raccomandata un'ulteriore contraccezione per le donne con contraccettivi ormonali combinati che ricevono anche regimi antibiotici per meno di 3 settimane, nonché per 7 settimane dopo la sospensione dell'antibiotico. Si noti che alcuni farmaci prescritti per uso rettale o genitale possono influire negativamente sull'efficacia del preservativo. ^[108] Inoltre, considerare se i contraccettivi possano avere un effetto sulle malattie associate a MICI (ad es. Osteoporosi, tromboembolia venosa, colangite sclerosante primaria).

Nelle donne con MICI sottoposte a un intervento chirurgico elettivo di maggiore entità, la contraccezione orale combinata deve essere sospesa per almeno 4 settimane prima della procedura. ^[108] Queste donne dovrebbero usare la contraccezione alternativa.

Allattamento al seno

I metaboliti della sulfasalazina possono essere rilevati nel latte materno. Basse concentrazioni di mesalamina e concentrazioni più elevate dei suoi metaboliti possono essere rilevate anche nel latte materno, ma il significato di questo è sconosciuto. Inoltre, i corticosteroidi possono essere rilevati anche nel latte materno. Gli immunosoppressori sono escreti nel latte materno e dovrebbero essere considerati solo caso per caso; o la terapia deve essere interrotta o il bambino deve essere nutrito artificialmente.

Gli antibiotici (metronidazolo , ciprofloxacina] devono essere generalmente evitati durante l'allattamento, poiché vengono escreti nel latte materno; l'allattamento al seno o i farmaci dovrebbero essere interrotti. Questi agenti sono probabilmente sicuri per la fertilità e durante la gravidanza.

Gli agenti anti-TNF (cioè infliximab, adalimumab) attraversano la placenta, mentre il certolizumab no, a causa dell'assenza del frammento Fc. Si trovano nel sangue del cordone ombelicale ma non nel latte materno.

Sebbene piccole quantità di agenti topici siano assorbite e quindi possano essere escrete nel latte materno, le concentrazioni sono molto inferiori a quelle con le forme orali degli stessi farmaci. Questi farmaci sono probabilmente ragionevolmente sicuri durante l'allattamento.

Consulenze

Nei pazienti con MICI grave , con complicanze come stenosi o fistole e con riacutizzazioni che richiedono il ricovero, è spesso necessaria la consulenza chirurgica. La consultazione precoce con un chirurgo è particolarmente importante in pazienti con malattia grave o complicanze extraluminari, poiché un intervento ritardato può essere associato a esiti peggiori.

Un radiologo interventista può essere consultato quando si desidera il drenaggio percutaneo di un ascesso. La consulenza specialistica è la migliore per la gestione delle manifestazioni extracoliche (es. Uveite, artrite, dermatite, colangite sclerosante). Si consideri inoltre di organizzare consultazioni per i pazienti con un dietologo e un infermiere per il trattamento della stomia, se indicato

•

Sommario Farmaci

Derivati dell'acido 5-aminosalicilico

Riepilogo della classe

I derivati dell'acido 5-aminosalicilico (ASA) sono efficaci nel ridurre le reazioni infiammatorie. Tutti gli aminosalicilati sono utili per il trattamento di riacutizzazioni di colite ulcerosa da lieve a moderata e occasionalmente di colite di Crohn e per mantenere la remissione.

Sulfasalazina compressa, rivestita enterica (rilascio ritardato)
500mg

Colite ulcerosa

Casi da lievi a moderati, terapia aggiuntiva nei casi più gravi e prolungamento della remissione

3-4 g / giorno PO diviso TID dopo i pasti; potrebbe iniziare 1-2 g qDay

Artrite reumatoide

Risposta inadeguata o intolleranza ai salicilati o ad altri FANS

Rivestito enterico: 2-3 g / giorno PO diviso TID dopo i pasti; potrebbe iniziare 0,5-1 g qDay

Malattia di Crohn (off-label)

3-6 g / giorno PO diviso TID dopo i pasti
dopo i pasti

Somministrare in dosi ugualmente divise

La sulfasalazina è considerata la migliore per la malattia del colon, sebbene sia anche considerata la terapia di prima linea per la malattia di Crohn. Questo agente è usato per la malattia acuta e per il mantenimento della remissione.

Mesalamina

La mesalamina è un 5-ASA che agisce sistemicamente e ha anche attività come anti-infiammatorio topico.

Balsalazide

La balsalazide è un profarmaco 5-ASA collegato a un vettore 4-amminobenzoil- (beta) -alanina mediante un legame azoico; i batteri del colon rompono il legame azoico, rilasciando il 5-ASA attivo. I metaboliti del farmaco possono ridurre l'infiammazione bloccando la produzione di metaboliti dell'acido arachidonico nella mucosa del colon.

Olsalazina

L'olsalazina è utile per la malattia attiva e il mantenimento della remissione nella colite ulcerosa; è un 5-ASA collegato a un 5-ASA da un legame azoico; i batteri del colon rompono il legame azoico, rilasciando il 5-ASA attivo. Si noti che un evento avverso di alta secrezione ileale di cloruro crea un diverso tipo di diarrea, che diminuisce la sua accettabilità.

Antibiotici

Riepilogo della classe

Il metronidazolo e la ciprofloxacina sono gli antibiotici più comunemente usati nelle persone con malattia infiammatoria intestinale MICI. Gli antibiotici sono meno efficaci nelle persone con colite ulcerosa, ad eccezione di megacolon fulmineo o pouchite fulminante. La Rifaximina è un antibiotico ad ampio spettro approvato dalla FDA che può anche aiutare a trattare i pazienti con MICI.

Metronidazolo

Il metronidazolo è un agente antibiotico e antiprotozoico ampiamente disponibile ed economico. Questo agente inibisce la sintesi proteica e provoca la morte cellulare negli organismi sensibili diffondendosi nell'organismo e causando una perdita della struttura del DNA elicoidale e la rottura del filamento. Il

profilo degli eventi avversi del metronidazolo comprende cefalea, disgeusia e neuropatia.

Ciprofloxacina

La ciprofloxacina è un antibiotico fluorochinolone comunemente usato per il trattamento delle infezioni del tratto urinario, della pelle e del tratto respiratorio. Questo agente inibisce la sintesi del DNA batterico e, di conseguenza, la crescita inibendo la DNA girasi e le topoisomerasi, che sono necessarie per la replicazione, la trascrizione e la traduzione di materiale genetico. Si consiglia cautela con l'uso di ciprofloxacina per la rottura del tendine.

Rifaximin

Rifaximina è un antibiotico non assorbito (<0,4%), ad ampio spettro specifico per patogeni enterici del tratto gastrointestinale (cioè gram-positivo, gram-negativo, aerobico, anaerobico). È un analogo strutturale la rifampicina e si lega alla subunità beta della RNA polimerasi batterica dipendente dal DNA, inibendo così la sintesi dell'RNA.

I Corticosteroidi

Riepilogo della classe

Gli agenti corticosteroidi sono i trattamenti di scelta per un attacco di malattia infiammatoria intestinale ; somministrare per via endovenosa nella malattia grave. Somministrare dosi maggiori str in pazienti già in terapia con steroidi. Non usare steroidi per mantenere la remissione dell'IBD, a causa della loro mancanza di efficacia e potenziali complicanze, tra cui necrosi ossea avascolare, osteoporosi, cataratta, labilità emotiva, ipertensione, diabete mellito, caratteristiche cushingoidi, acne e peli facciali. Le supposte sono utili nel trattamento delle malattie distali (proctite e proctosigmoidite).

Idrocortisone

Gli steroidi corticosurrenali agiscono come potenti inibitori dell'infiammazione. Possono causare effetti metabolici profondi e vari, in particolare in relazione al sodio, all'acqua e alla tolleranza al glucosio, oltre alla loro modifica della risposta immunitaria dell'organismo. Alternativamente steroidi adrenocorticali possono essere usati in dosaggio equivalente.

Prednisone

- Il prednisone agisce come un potente inibitore dell'infiammazione. I corticosteroidi alternativi possono essere usati in dosaggio equivalente.

Metilprednisolone

Il metilprednisolone ha un maggiore effetto collaterale di ritenzione di sali e acqua.

Prednisolone

possono essere usati in dosaggio equivalente.

Budesonide

Budesonide altera il livello di infiammazione nei tessuti inibendo più tipi di cellule infiammatorie e diminuendo la produzione di citochine e altri mediatori coinvolti in reazioni infiammatorie. Solo il 10% è biodisponibile a causa del metabolismo di primo passaggio.

Desametasone

- Il desametasone ha molti benefici farmacologici, ma ci sono anche effetti avversi significativi. Stabilizza le membrane cellulari e lisosomiali, aumenta la sintesi del surfattante, aumenta le concentrazioni sieriche di vitamina A e inibisce le prostoglandine e le citochine proinfiammatorie.

Immunosoppressori

Riepilogo della classe

Gli agenti immunosoppressori sono utili come agenti risparmiatori di steroidi, nelle fistole curative e nei pazienti con gravi controindicazioni all'intervento. ^[104] Questi farmaci sono usati in pazienti che sono refrattari o incapaci di tollerare steroidi e nei pazienti in cui la remissione è difficile da mantenere con gli aminosalicilati da soli. L'azatioprina e il suo metabolita, 6-mercaptopurina (MP), sono utili nella malattia di Crohn complicata da fistole rettali ricorrenti o malattia perianale; tuttavia, la risposta clinica può richiedere fino a 6 mesi. Anche il metotrexato è stato provato.

Azatioprina

- L'azatioprina inibisce la mitosi e il metabolismo cellulare contrastando il metabolismo delle purine e inibendo la sintesi di DNA, RNA e proteine; questi effetti possono ridurre la proliferazione delle cellule immunitarie e determinare una minore attività autoimmune.

6-Mercaptopurina

- 6-Mercaptopurina è un analogo purinico che inibisce la sintesi del DNA e dell'RNA, causando l'arresto della proliferazione cellulare.

Metotrexato

- Il metotrexato altera la sintesi del DNA e induce l'apoptosi e la riduzione della produzione di interleuchina (IL) -1. È indicato per la malattia da moderata a grave e il mantenimento della remissione. L'inizio dell'azione è in ritardo.

Ciclosporina

- Secondo le linee guida dell'American Gastroenterological Association (AGA), la ciclosporina per via endovenosa è

efficace per evitare interventi chirurgici in pazienti con colite ulcerosa che non hanno risposto a 7-10 giorni di corticosteroidi orali o parenterali ad alte dosi. La somministrazione concomitante di corticosteroidi per via endovenosa è raccomandata in questi casi.

La ciclosporina è un polipeptide ciclico che sopprime alcune immunità umorali e, in misura maggiore, reazioni immunitarie cellulo-mediate, quali ipersensibilità ritardata, rigetto dell'allograft, encefalomielite allergica sperimentale e malattia da trapianto contro ospite.

Per bambini e adulti, il dosaggio si basa sul peso corporeo ideale.

Inibitori del TNF

Riepilogo della classe

Anticorpi monoclonali diretti contro il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α) interrompono il TNF endogeno. Sono stati osservati aumenti dei livelli di TNF α nella malattia di Crohn e nella colite ulcerosa e si ritiene che facciano parte della patogenesi della MICI.

Il TNF α induce citochine proinfiammatorie (es. Interleuchine), migliora la migrazione dei leucociti, attiva neutrofili ed eosinofili e induce degradazione enzimatica.

Questa classe include adalimumab, certolizumab, golimumab e infliximab. Infliximab e adalimumab sono approvati dalla FDA sia per la malattia di Crohn che per la colite ulcerosa, mentre il certolizumab è approvato dalla FDA solo per la malattia di Crohn e per il golimumab solo per la colite ulcerosa.

Infliximab è stato il primo di questa classe per l'uso nella malattia infiammatoria intestinale. ^[69] Infliximab è più efficace contro la malattia di Crohn della colite

ulcerosa. Questo farmaco promuove la guarigione della mucosa; guarisce le fistole perianali e enterocutanee; e ha dimostrato di ridurre i segni e i sintomi, ottenere la remissione clinica e la guarigione delle mucose ed eliminare l'uso di corticosteroidi. ^[123] Infliximab è indicato per i pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale. ^[104]

Infliximab neutralizza la citochina TNF-alfa e inibisce il suo legame con il recettore TNF-alfa. Viene miscelato in 250 ml di soluzione fisiologica normale e IV infuso in 2 ore. È indicato sia per la colite ulcerosa che per la malattia di Crohn.

Adalimumab (Humira)

Adalimumab è un agente bloccante del TNF che è stato approvato dalla FDA sia per la malattia di Crohn che per la colite ulcerosa. Viene somministrato per iniezione sottocutanea.

Adalimumab è un anticorpo monoclonale G1 immunoglobulina umana (Ig) ricombinante specifico per TNF umano. Si lega specificamente al TNF-alfa e blocca l'interazione con i recettori TNF di superficie cellulare p55 e p75.

Certolizumab

- Certolizumab è un agente bloccante del TNF che è stato approvato dalla FDA per il trattamento della malattia di Crohn ma non per la colite ulcerosa. Viene somministrato per iniezione sottocutanea.

Certolizumab pegol è un fattore di necrosi antitumorale peghilato (TNF) -alfa blocker, che provoca un'interruzione del processo infiammatorio. È indicato per la malattia di Crohn da moderata a grave in soggetti la cui condizione non ha risposto alle terapie convenzionali.

Golimumab

- Anticorpo monoclonale umano anti-TNF-alfa. Indicato per la colite ulcerosa ma non per la malattia di Crohn. È amministrato dall'iniezione di SC.

Inibitori dell'integrina Alpha 4

Riepilogo della classe

Gli inibitori dell'integrina stanno emergendo come opzioni per MICI da moderata a grave in pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso risposta o sono intolleranti ad un bloccante del TNF o ad un immunomodulatore; o hanno avuto una risposta inadeguata con, erano intolleranti o dimostrato dipendenza da corticosteroidi.

Natalizumab

- Natalizumab è un anticorpo monoclonale IgG4-1C umanizzato ricombinante prodotto in cellule di mieloma murino. Si lega alle subunità alfa-4 delle integrine $\alpha4\beta1$ e $\alpha4\beta7$ espresse sulla superficie dei leucociti, che inibiscono l'adesione dei leucociti $\alpha4$ -mediata ai loro recettori. Nella malattia di Crohn, l'interazione dell'integrina $\alpha4\beta7$ con il recettore endoteliale MAdCAM-1 è stata implicata come un importante contributo all'infiammazione cronica che è un segno distintivo della malattia.

Vedolizumab

- Vedolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante che si lega specificamente all'integrina $\alpha4\beta7$. Blocca l'interazione dell'integrina di $\alpha4\beta7$ con una molecola di adesione cellulare indirizzata all'intestino (MAdCAM-1) e inibisce la migrazione dei linfociti T della memoria attraverso l'endotelio nel tessuto parenchimale gastrointestinale infiammato. È indicato sia per la colite ulcerosa che per la malattia di Crohn.

- 1.
- 2.
- 3.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTI

- 1 Linea guida globale per le organizzazioni gastroenterologiche. Malattia infiammatoria intestinale: una prospettiva globale. Monaco di Baviera, Germania: Organizzazione mondiale per la gastroenterologia (WGO); 2009.
- 2 Dichiarazione di posizione medica dell'Associazione Gastroenterologica Americana: malattia di Crohn perianale. Gastroenterologia. 2003 nov. 125 (5): 1503-7. [[Medline](#)].
- 3 Kornbluth A, Sachar DB. Linee guida per la pratica della colite ulcerosa negli adulti: American College of

- Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2010 Mar. 105 (3): 501-23; quiz 524. [\[Medline\]](#).
- 4 Kiran RP, Nisar PJ, Church JM, Fazio VW. Il ruolo della procedura chirurgica primaria nel mantenimento della continuità intestinale per i pazienti con colite di Crohn. Ann Surg. 2011 giugno 253 (6): 1130-5. [\[Medline\]](#).
 - 5 Agrawal D, Rukkannagari S, Kethu S. Patogenesi e approccio clinico alle manifestazioni extraintestinali della malattia infiammatoria intestinale. Minerva Gastroenterol Dietol. 2007 settembre 53 (3): 233-48. [\[Medline\]](#).
 - 6 Thoreson R, Cullen JJ. Fisiopatologia delle malattie infiammatorie intestinali: una panoramica. Surg Clin North Am. 2007 giugno 87 (3): 575-85. [\[Medline\]](#).
 - 7 Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, et al. Lo studio sull'associazione genome-wide identifica nuovi loci di suscettibilità per la malattia di Crohn e implica l'autofagia nella patogenesi della malattia. Nat Genet. 2007 maggio. 39 (5): 596-604. [\[Medline\]](#). [\[Testo completo\]](#).
 - 8 Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Ruolo della genetica nella diagnosi e prognosi della malattia di Crohn. World J Gastroenterol. 2012 Jan 14. 18 (2): 105-18. [\[Medline\]](#). [\[Testo completo\]](#).
 - 9 Lashner B. Malattia infiammatoria intestinale. Carey WD, ed. Cleveland Clinic: Current Clinical Medicine - 2009. Philadelphia, Pa: Saunders; 2009.
 - 10 Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosi e gestione della malattia di Crohn. Sono un medico di famiglia. 2011 dic. 15. 84 (12): 1365-75. [\[Medline\]](#).
 - 11 Trinchieri A, Lizzano R, Castelnuovo C, Zanetti G, Pisani E. Modelli urinari di pazienti con calcoli renali associati a malattia infiammatoria cronica intestinale. Arch Ital Urol Androl. 2002 giu. 74 (2): 61-4. [\[Medline\]](#).
 - 12 Amre DK, D'Souza S, Morgan K, et al. Gli squilibri nel consumo alimentare di acidi grassi, verdure e frutta sono associati al rischio di malattia di Crohn nei bambini. Am J Gastroenterol. 2007 set. 102 (9): 2016-25. [\[Medline\]](#).

- 13 Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Assunzione di proteine animali e rischio di malattia infiammatoria intestinale: lo studio prospettico E3N. *Am J Gastroenterol*. 2010 ottobre 105 (10): 2195-201. [\[Medline\]](#).
- 14 Bengtson MB, Solberg IC, Aamodt G, Jahnsen J, Moum B, Vatn MH. Rapporti tra malattia infiammatoria intestinale e fattori perinatali: sia la malattia materna che quella paterna sono legate alla nascita pretermine della prole. *Inflamm intestinale dis*. 2010 maggio. 16 (5): 847-55. [\[Medline\]](#).
- 15 Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, et al. Associazione di genotipo NOD2 (CARD 15) con decorso clinico della malattia di Crohn: uno studio di coorte. *Lancetta*. 2002, 11 maggio. 359 (9318): 1661-5. [\[Medline\]](#).
- 16 Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Associazione di varianti ripetute ricche di leucina NOD2 con suscettibilità al morbo di Crohn. *Natura*. 2001 31 maggio 411 (6837): 599-603. [\[Medline\]](#).
- 17 Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. Uno studio di associazione genome-wide identifica IL23R come un gene della malattia infiammatoria intestinale. *Scienza*. 2006 Dic 1. 314 (5804): 1461-3. [\[Medline\]](#).
- 18 Glas J, Seiderer J, Wetzke M, et al. rs1004819 è la principale variante di IL23R associata alla malattia nei pazienti affetti da malattia di Crohn in Germania: analisi combinata delle varianti di IL23R, CARD15 e OCTN1 / 2. *PLoS One*. 2007 set 5. 2 (9): e819. [\[Medline\]](#). [\[Testo completo\]](#).
- 19 Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, et al. IL23R Arg381Gln è associato all'insorgenza dell'infiammazione intestinale infantile in Scozia. *Intestino*. 2007 agosto 56 (8): 1173-4. [\[Medline\]](#). [\[Testo completo\]](#).
- 20 Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. L'associazione a livello genomico definisce più di 30 loci di suscettibilità distinti per la malattia di Crohn. *Nat Genet*. 2008 agosto 40 (8): 955-62. [\[Medline\]](#). [\[Testo completo\]](#).

- 21 Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, et al. Una scansione di associazione genome-wide di SNP non sinonimo identifica una variante di suscettibilità per la malattia di Crohn in ATG16L1. *Nat Genet.* 2007 Febbraio 39 (2): 207-11. [\[Medline\]](#).
- 22 Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, et al. Le varianti di sequenza nel gene IRGM dell'autofagia e in più altri loci replicanti contribuiscono alla suscettibilità alla malattia di Crohn. *Nat Genet.* 2007 Jul. 39 (7): 830-2. [\[Medline\]](#). [\[Testo completo\]](#).
- 23 Libioulle C, Louis E, Hansoul S, et al. Nuovo locus della malattia di Crohn identificato da mappe di associazione genome-wide ad un gene desert su 5p13.1 e modula l'espressione di PTGER4. *PLoS Genet.* 2007 Apr 20. 3 (4): e58. [\[Medline\]](#). [\[Testo completo\]](#).
- 24 Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Prove per l'uso di probiotici e prebiotici nella malattia infiammatoria intestinale: una revisione degli studi clinici. *Proc Nutr Soc.* 2007 agosto 66 (3): 307-15. [\[Medline\]](#).
- 25 Consorzio Wellcome Trust Case Control. Studio dell'associazione genome-wide di 14.000 casi di sette malattie comuni e 3.000 controlli condivisi. *Nature.* 7 giugno 2007 447 (7145): 661-78. [\[Medline\]](#). [\[Testo completo\]](#).
- 26 Fisher SA, Tremelling M, Anderson CA, et al. I determinanti genetici della colite ulcerosa includono il locus ECM1 e cinque loci implicati nella malattia di Crohn. *Nat Genet.* 2008 giugno 40 (6): 710-2. [\[Medline\]](#). [\[Testo completo\]](#).
- 27 Weersma RK, Zhernakova A, Nolte IM, et al. ATG16L1 e IL23R sono associati a malattie infiammatorie intestinali ma non alla celiachia nei Paesi Bassi. *Am J Gastroenterol.* 2008, marzo 103 (3): 621-7. [\[Medline\]](#).
- 28 Silverberg MS, Cho JH, Rioux JD, et al. Loci ulcerosi di rischio di colite sui cromosomi 1p36 e 12q15 trovati nello studio di associazione genome-wide. *Nat Genet.* 2009 41 febbraio (2): 216-20. [\[Medline\]](#). [\[Testo completo\]](#).

- 29Okada Y, Yamazaki K, Umeno J, et al. L'aplotipo HLA-Cw * 1202-B * 5201-DRB1 * 1502 aumenta il rischio di colite ulcerosa, ma riduce il rischio di malattia di Crohn. Gastroenterologia. 2011 set. 141 (3): 864-871.e1-5. [\[Medline\]](#).
- 30Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie. Malattia infiammatoria intestinale (IBD). Disponibile all'indirizzo <http://www.cdc.gov/ibd/#epidIBD>. Accesso: 6 agosto 2012.
- 31Molodecky NA, So IS, Rabi DM, et al. Incrementare l'incidenza e la prevalenza delle malattie infiammatorie intestinali nel tempo, sulla base di una revisione sistematica. Gastroenterologia. 2012 gennaio 142 (1): 46-54.e42; quiz e30. [\[Medline\]](#).
- 32Loftus EV Jr. Epidemiologia clinica della malattia infiammatoria intestinale: incidenza, prevalenza e influenze ambientali. Gastroenterologia. 2004 maggio. 126 (6): 1504-1517. [\[Medline\]](#).
- 33Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Colite ulcerosa nella contea di Olmsted, Minnesota, 1940-1993: incidenza, prevalenza e sopravvivenza. Intestino. 2000, 46 marzo (3): 336-43. [\[Medline\]](#). [\[Testo completo\]](#).
- 34Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Morbo di Crohn nella contea di Olmsted, Minnesota, 1940-1993: incidenza, prevalenza e sopravvivenza. Gastroenterologia. 1998, giugno 114 (6): 1161-8. [\[Medline\]](#).
- 35Roth MP, Petersen GM, McElree C, Feldman E, Rotter JI. Origini geografiche di pazienti ebrei con malattia infiammatoria intestinale. Gastroenterologia. 1989 ottobre 97 (4): 900-4. [\[Medline\]](#).
- 36Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Variazione geografica della malattia infiammatoria intestinale negli Stati Uniti. Gastroenterologia. 1991 gennaio 100 (1): 143-9. [\[Medline\]](#).

- 37Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidenza delle malattie infiammatorie intestinali in tutta Europa: c'è una differenza tra nord e sud? Risultati dello studio collaborativo europeo sulle malattie infiammatorie intestinali (EC-IBD). *Intestino*. 1996, 39 novembre (5): 690-7. [[Medline](#)]. [[Testo completo](#)].
- 38Langholz E. Tendenze attuali nella malattia infiammatoria intestinale: la storia naturale. *Therap Adv Gastroenterol*. 2010 3 marzo (2): 77-86. [[Medline](#)]. [[Testo completo](#)].
- 39Carta T, Hubbard R, Logan RF. Mortalità nella malattia infiammatoria intestinale: uno studio di coorte basato sulla popolazione. *Gastroenterologia*. 2003 dicembre 125 (6): 1583-90. [[Medline](#)].
- 40Jess T, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Sopravvivenza e causa di mortalità specifica in pazienti con malattia infiammatoria intestinale: uno studio a lungo termine per gli esiti nella contea di Olmsted, Minnesota, 1940-2004. *Intestino*. 2006 settembre 55 (9): 1248-54. [[Medline](#)]. [[Testo completo](#)].
- 41Hutfless SM, Weng X, Liu L, Allison J, Herrinton LJ. Mortalità per uso farmacologico tra i pazienti con malattia infiammatoria intestinale, 1996-2003. *Gastroenterologia*. 2007; 133 (6): 1779-86. [[Medline](#)].
- 42Dorn SD, Sandler RS. La malattia infiammatoria intestinale non è un fattore di rischio per la mortalità per malattie cardiovascolari: i risultati di una revisione sistematica e di una meta-analisi. *Am J Gastroenterol*. 2007, marzo 102 (3): 662-7. [[Medline](#)].
- 43[Linee guida] Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. Dichiarazione di posizione medica AGA sulla diagnosi e gestione della neoplasia del colon-retto nella malattia infiammatoria intestinale. *Gastroenterologia*. 2010 Feb. 138 (2): 738-45. [[Medline](#)].
- 44Dichiarazione di posizione medica AGA sulla diagnosi e gestione della neoplasia del colon-retto nella malattia

- infiammatoria intestinale. 2010. Disponibile all'indirizzo [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(09\)02202-1/fulltext](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(09)02202-1/fulltext) . Accesso: 6 agosto 2012.
- 45 Sorveglianza colonoscopica per la prevenzione del cancro del colon-retto in soggetti con colite ulcerosa, morbo di Crohn o adenomi. Londra, Regno Unito: Istituto nazionale per la salute e l'eccellenza clinica (NICE); 2011. Disponibile all'indirizzo <http://guideline.gov/content.aspx?id=34830> . Accesso: 6 agosto 2012.
- 46 Barclay L. COPD, l'asma può aumentare il rischio di malattia infiammatoria intestinale. Medscape Medical News di WebMD. 20 novembre 2014. Disponibile all'indirizzo <http://www.medscape.com/viewarticle/835213> . Accesso: 22 novembre 2014.
- 47 Brassard P, Vutcovici M, Ernst P, et al. Aumento dell'incidenza delle malattie infiammatorie intestinali nei residenti del Québec con malattie delle vie aeree. Eur Respir J. 2015 aprile 45 (4): 962-8. [[Medline](#)] .
- 48 Brooks AJ, Rowse G, Ryder A, Peach EJ, Corfe BM, Lobo AJ. Revisione sistematica: morbilità psicologica nei giovani con malattia infiammatoria intestinale - fattori di rischio e impatti. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Jul. 44 (1): 3-15. [[Medline](#)] .
- 49 Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, et al. La storia naturale della proctite ulcerosa: uno studio retrospettivo multicentrico. Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII). Am J Gastroenterol. 2000 Feb. 95 (2): 469-73. [[Medline](#)] .
- 50 Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Colite ulcerosa e decorso clinico: risultati di uno studio di follow-up a 5 anni basato sulla popolazione (studio IBSEN). Inflamm intestinale dis. 2006 luglio 12 (7): 543-50. [[Medline](#)] .
- 51 Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, et al. Corso clinico nella malattia di Crohn: risultati di uno studio di follow-up decennale basato sulla popolazione norvegese. Clin

- Gastroenterol Hepatol. 2007 5 dicembre (12): 1430-8. [\[Medline\]](#).
- 52Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Gestione della malattia di Crohn negli adulti. Am J Gastroenterol. 2009 febbraio 104 (2): 465-83; quiz 464, 484. [\[Medline\]](#).
- 53Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Articolo di revisione: la storia naturale della recidiva del morbo di Crohn postoperatorio. Aliment Pharmacol Ther. 2012, marzo 35 (6): 625-33. [\[Medline\]](#).
- 54Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Manifestazioni extraintestinali della malattia infiammatoria intestinale: epidemiologia, diagnosi e gestione. Ann Med. 2010, Mar. 42 (2): 97-114. [\[Medline\]](#).
- 55Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequenza e fattori di rischio per manifestazioni extraintestinali nella coorte di malattie infiammatorie intestinali svizzere. Am J Gastroenterol. 2011 gennaio 106 (1): 110-9. [\[Medline\]](#).
- 56[Guida] Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. International Gastroenterology Organization Practice Linee guida per la diagnosi e la gestione di IBD nel 2010. Inflamm Bowel Dis. 2010 16 gennaio (1): 112-24. [\[Medline\]](#).
- 57Gisbert JP, McNicholl AG. Domande e risposte sul ruolo della calprotectina fecale come marker biologico nella malattia infiammatoria intestinale. Dig Liver Dis. 2009 gen. 41 (1): 56-66. [\[Medline\]](#).
- 58Salute Reuters. Studio supporta un uso più ampio della calprotectina fecale nel workup IBD pediatrico. Medscape Medical News di WebMD. 27 maggio 2013. Disponibile all'indirizzo <http://www.medscape.com/viewarticle/804796>. Accesso: 1 giugno 2013.
- 59Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. L'accuratezza diagnostica della calprotectina fecale durante l'indagine sulla sospetta malattia infiammatoria intestinale pediatrica: una revisione sistematica e una meta-analisi. Am J Gastroenterol. 2014 maggio. 109 (5): 637-45. [\[Medline\]](#).

- 60Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Anticorpi sierologici nella malattia infiammatoria intestinale: una revisione sistematica. *Inflamm intestinale dis.* 2012 18 luglio (7): 1340-55. [\[Medline\]](#).
- 61D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, et al. Calprotectina e lattoferrina nella valutazione dell'infiammazione intestinale e della malattia organica. *Int J Colorectal Dis.* 2007 22 aprile (4): 429-37. [\[Medline\]](#).
- 62Panes J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Revisione sistematica: l'uso di ultrasonografia, tomografia computerizzata e risonanza magnetica per la diagnosi, la valutazione dell'attività e le complicanze addominali della malattia di Crohn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 lug. 34 (2): 125-45. [\[Medline\]](#).
- 63Rimola J, Ordas I, Rodriguez S, et al. Imaging a risonanza magnetica per la valutazione della malattia di Crohn: validazione dei parametri di gravità e indice quantitativo dell'attività. *Inflamm intestinale dis.* 2011 agosto 17 (8): 1759-68. [\[Medline\]](#).
- 64Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG, et al. L'enterografia CT come strumento diagnostico nella valutazione delle patologie dell'intestino tenue: revisione dell'esperienza clinica con oltre 700 casi. *RadioGraphics.* 2006 maggio-giugno 26 (3): 641-57; discussione 657-62. [\[Medline\]](#).
- 65Guimaraes LS, Fidler JL, Fletcher JG, et al. Valutazione dell'appropriatezza delle indicazioni per l'enterografia CT nei pazienti più giovani. *Inflamm intestinale dis.* 2010 16 febbraio (2): 226-32. [\[Medline\]](#).
- 66Solem CA, Loftus EV Jr, Fletcher JG, et al. Imaging del piccolo intestino nella malattia di Crohn: uno studio prospettico, in cieco, a 4 vie. *Gastrointest Endosc.* 2008 agosto 68 (2): 255-66. [\[Medline\]](#).
- 67Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosi e gestione della malattia di Crohn. *Sono un medico di famiglia.* 2011 dic. 15. 84 (12): 1365-75. [\[Medline\]](#).

- 68 Baumgart DC. Sorveglianza endoscopica nella malattia di Crohn e colite ulcerosa: chi ha bisogno di cosa e quando? Dig Dis. 2011. 29 Suppl 1: 32-5. [\[Medline\]](#).
- 69 Leighton JA, Shen B, Baron TH, et al. Linea guida ASGE: endoscopia nella diagnosi e nel trattamento della malattia infiammatoria intestinale. Gastrointest Endosc. 2006 aprile 63 (4): 558-65. [\[Medline\]](#). [\[Testo completo\]](#).
- 70 Li CY, Zhang BL, Chen CX, Li YM. OMOM capsule endoscopia nella diagnosi di malattia del piccolo intestino. J Zhejiang Univ Sci B. 2008, 9 novembre (11): 857-62. [\[Medline\]](#). [\[Testo completo\]](#).
- 71 Yamamoto H, Kita H, Sunada K, et al. Esiti clinici dell'endoscopia a doppio palloncino per la diagnosi e il trattamento delle malattie del piccolo intestino. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 2 novembre (11): 1010-6. [\[Medline\]](#).
- 72 Moschler O, May A, Muller MK, Ell C. Complicanze e prestazioni dell'enteroscopia a doppio palloncino (DBE): risultati da un grande database DBE prospettico in Germania. Endoscopia. 2011 giugno 43 (6): 484-9. [\[Medline\]](#).
- 73 Gross SA, Stark ME. Esperienza iniziale con enteroscopia a doppio palloncino in un centro americano. Gastrointest Endosc. 2008 maggio. 67 (6): 890-7. [\[Medline\]](#).
- 74 Gerson LB, Flodin JT, Miyabayashi K. Enteroscopia assistita da palloncino: tecnologia e risoluzione dei problemi. Gastrointest Endosc. 2008 68 dicembre (6): 1158-67. [\[Medline\]](#).
- 75 Amezaga AJ, Van Assche G. Approcci pratici alle terapie "top-down" per il morbo di Crohn. Curr Gastroenterol Rep. 2016 Jul. 18 (7): 35. [\[Medline\]](#).
- 76 Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Guarigione delle mucose nella malattia infiammatoria intestinale: risultati di una coorte di popolazione norvegese. Gastroenterologia. 2007 agosto 133 (2): 412-22. [\[Medline\]](#).

- 77 Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. La guarigione della mucosa prevede l'esito a lungo termine della terapia di mantenimento con infliximab nella malattia di Crohn. *Inflamm intestinale dis.* 2009 15 settembre (9): 1295-301. [\[Medline\]](#).
- 78 Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. La guarigione della mucosa prevede una remissione clinica sostenuta in pazienti con malattia di Crohn in stadio iniziale. *Gastroenterologia.* 2010 febbraio 138 (2): 463-8; quiz e10-1. [\[Medline\]](#).
- 79 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azatioprina o terapia combinata per il morbo di Crohn. *N Engl J Med.* 2010 aprile 15. 362 (15): 1383-95. [\[Medline\]](#).
- 80 Ha C, Kornbluth A. Guarigione mucosale nella malattia infiammatoria intestinale: dove siamo ?. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010 12 dicembre (6): 471-8. [\[Medline\]](#).
- 81 Feagan BG, Lemann M, Befrits R, et al. Raccomandazioni per il trattamento della malattia di Crohn con antagonisti dei fattori di necrosi tumorale: una relazione di consenso di esperti. *Inflamm intestinale dis.* 2012 gennaio 18 (1): 152-60. [\[Medline\]](#).
- 82 Hanauer SB. La malattia di Crohn: intensificare o ridurre la terapia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003 17 febbraio (1): 131-7. [\[Medline\]](#).
- 83 Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Terapia con glucocorticosteroidi nella malattia infiammatoria intestinale: revisione sistematica e meta-analisi. *Am J Gastroenterol.* 2011 aprile 106 (4): 590-9; quiz 600. [\[Medline\]](#).
- 84 Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, et al. La guarigione della mucosa prevede risultati tardivi dopo il primo ciclo di corticosteroidi per la colite ulcerosa di nuova diagnosi. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 giu. 9 (6): 483-489.e3. [\[Medline\]](#).
- 85 Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Acido 5-aminosalicilico orale per il mantenimento della remissione

- chirurgicamente indotta nella malattia di Crohn. Cochrane Database Syst Rev. 2011. (1): CD008414. [\[Medline\]](#).
- 86 Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, et al. La mesalamina orale a rilascio ritardato di 4,8 g / die (compressa da 800 mg) è efficace per i pazienti con colite ulcerosa moderatamente attiva. Gastroenterologia. 2009 dic. 137 (6): 1934-43.e1-3. [\[Medline\]](#).
- 87 Tursi A, Brandimarte G, Papa A, et al. Trattamento della colite ulcerosa recidivante da lieve a moderata con VSL # 3 probiotico come aggiunta ad un trattamento farmaceutico standard: uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo. Am J Gastroenterol. 2010 ottobre 105 (10): 2218-27. [\[Medline\]](#).
- 88 Mach T. Utilità clinica dei probiotici nelle malattie infiammatorie intestinali. J Physiol Pharmacol. 26 novembre 2006 Suppl 9: 23-33. [\[Medline\]](#).
- 89 Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Terapia antibiotica nella malattia infiammatoria intestinale: una revisione sistematica e una meta-analisi. Am J Gastroenterol. 2011 aprile 106 (4): 661-73. [\[Medline\]](#).
- 90 [Linea guida] Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute dichiarazione di posizione medica su corticosteroidi, immunomodulatori e infliximab nella malattia infiammatoria intestinale. Gastroenterologia. 2006 marzo 130 (3): 935-9. [\[Medline\]](#). [\[Testo completo\]](#).
- 91 Silverman J, Otley A. Budesonide nel trattamento della malattia infiammatoria intestinale. Esperto Rev Clin Immunol. 2011 Jul. 7 (4): 419-28. [\[Medline\]](#).
- 92 Oren R, Arber N, Odes S, et al. Metotrexato nella colite ulcerosa attiva cronica: un trial multicentrico israeliano in doppio cieco, randomizzato. Gastroenterologia. 1996 maggio. 110 (5): 1416-1421. [\[Medline\]](#).
- 93 Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacia della terapia immunosoppressiva per la malattia infiammatoria intestinale: una revisione

- sistematica e una meta-analisi. Am J Gastroenterol. 2011 aprile 106 (4): 630-42. [\[Medline\]](#).
- 94Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Concentrazioni minime di dosaggio guida infliximab per pazienti con malattia infiammatoria intestinale. Gastroenterologia. 2015 giugno 148 (7): 1320-9.e3. [\[Medline\]](#).
- 95Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacia delle terapie biologiche nella malattia infiammatoria intestinale: revisione sistematica e meta-analisi. Am J Gastroenterol. 2011 apr. 106 (4): 644-59, quiz 660. [\[Medline\]](#).
- 96Rubin DT, Panaccione R, Chao J, Robinson AM. Una guida pratica e basata sull'evidenza sull'uso di adalimumab nella malattia di Crohn. Curr Med Res Opin. 27 settembre 2011 (9): 1803-13. [\[Medline\]](#).
- 97Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, et al. Il mantenimento della remissione tra i pazienti con malattia di Crohn in terapia con antimetaboliti dopo terapia con infliximab viene interrotto. Gastroenterologia. 2012 gennaio 142 (1): 63-70.e5; quiz e31. [\[Medline\]](#).
- 98Rubin DT, Panaccione R, Chao J, Robinson AM. Una guida pratica e basata sull'evidenza sull'uso di adalimumab nella malattia di Crohn. Curr Med Res Opin. 27 settembre 2011 (9): 1803-13. [\[Medline\]](#).
- 99US Food and Drug Administration. Comunicazione sulla sicurezza dei farmaci della FDA: nuovo fattore di rischio per leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata a Tysabri (natalizumab). Disponibile all'indirizzo <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm288186.htm>. Accesso: 11 luglio 2012.
- 100 Brown T. FDA OKs vedolizumab (Entyvio) per la colite ulcerosa, di Crohn. Medscape Medical News da WebMD. 20 maggio 2014. Disponibile all'indirizzo <http://www.medscape.com/viewarticle/825449>. Accesso: 1 giugno 2014.

- 101 Chen JH, Andrews JM, Kariyawasam V, et al, per l'Organizzazione IBD di Sydney e il gruppo di lavoro del consenso sulle malattie infiammatorie intestinali australiane. Articolo di revisione: colite ulcerosa acuta grave - dichiarazioni di consenso basate sull'evidenza. Aliment Pharmacol Ther. 2016 lug. 44 (2): 127-44. [\[Medline\]](#).
- 102 Peyrin-Biroulet L. Terapia anti-TNF nelle malattie infiammatorie intestinali: un'enorme recensione. Minerva Gastroenterol Dietol. 2010 Jun. 56 (2): 233-43. [\[Medline\]](#).
- 103 FDA. Etichette di farmaci per i bloccanti del fattore di necrosi tumorale (TNFa) includono ora avvertenze sull'infezione da Legionella e batteri di Listeria. US Food and Drug Administration. 7 settembre 2011. Disponibile su <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm270849.htm>. Accesso: 5 aprile 2012.
- 104 Mokrowiecka A, Daniel P, Slomka M, Majak P, Malecka-Panas E. Utilità clinica dei marcatori sierologici nella malattia infiammatoria intestinale. Hepatogastroenterology. 2009 gennaio-febbraio 56 (89): 162-6. [\[Medline\]](#).
- 105 Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Esacerbazione delle malattie infiammatorie intestinali associate all'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei: mito o realtà ?. Eur J Clin Pharmacol. 2009 ott. 65 (10): 963-70. [\[Medline\]](#).
- 106 de Silva S, Ma C, Proulx MC, et al. Complicanze postoperatorie e mortalità dopo colectomia per colite ulcerosa. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 9 novembre (11): 972-80. [\[Medline\]](#).
- 107 Lazarev M, Ullman T, Schraut WH, Kip KE, Saul M, Regueiro M. Tassi di resezione dell'intestino tenue nella malattia di Crohn e indicazione per un intervento chirurgico nel tempo: esperienza da un grande centro di cura terziario. Inflamm intestinale dis. 2010 maggio. 16 (5): 830-5. [\[Medline\]](#).

- 108 Unità di efficacia clinica di Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Salute sessuale e riproduttiva per soggetti con malattia infiammatoria intestinale. Londra (Regno Unito): Facoltà di assistenza sessuale e riproduttiva (FSRH); 2009.
- 109 Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K. Studio clinico prospettico: nutrizione enterale durante il trattamento con infliximab nella malattia di Crohn. J Gastroenterolo. 2010. 45 (1): 24-9. [\[Medline\]](#).
- 110 Helwick C. Bassa vitamina D esacerba la malattia infiammatoria dell'intestino. Medscape Medical News da WebMD. 21 maggio 2013. Disponibile all'indirizzo <http://www.medscape.com/viewarticle/804509>. Accesso: 1 giugno 2013.
- 111 Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, et al. La normalizzazione dello stato di vitamina D è associata a un ridotto rischio di chirurgia e ospedalizzazione nella malattia infiammatoria intestinale: uno studio prospettico. Gastroenterologia. 2013 maggio. 144 (5 Suppl 1): S-1.
- 112 Raftery TC, Healy M, Cox G, et al. L'integrazione con vitamina D migliora la forza muscolare, l'affaticamento e la qualità della vita nei pazienti con malattia di Crohn in remissione: risultati di uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo. Gastroenterologia. 2013 maggio. 144 (5 Suppl 1): S-227.
- 113 Johannesson E, Simren M, Strid H, Bajor A, Sadik R. L'attività fisica migliora i sintomi nella sindrome dell'intestino irritabile: uno studio controllato randomizzato. Am J Gastroenterol. Maggio 2011 106 (5): 915-22. [\[Medline\]](#).
- 114 Gisbert JP. Sicurezza degli immunomodulatori e dei farmaci biologici per il trattamento della malattia infiammatoria intestinale durante la gravidanza e l'allattamento. Inflamm intestinale dis. 2010 maggio. 16 (5): 881-95. [\[Medline\]](#).

- 115 FactTank - Novità nei numeri: Baby Boomer in pensione. Pew Research Center. 29 dicembre 2010. Disponibile su <http://pewresearch.org/databank/dailynumber/?NumberID=1150> . Accesso: 3 agosto 2012.
- 116 Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Esito della gravidanza in donne con malattia infiammatoria intestinale trattate con terapia antitumorale con fattore di necrosi. Inflamm intestinale dis. 2011 settembre 17 (9): 1846-54. [[Medline](#)] .
- 117 Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, et al. Elevata esposizione intra-uterina a infliximab dopo trattamento materno anti-TNF durante la gravidanza. Aliment Pharmacol Ther. Maggio 2011 33 (9): 1053-8. [[Medline](#)] .
- 118 Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Gravidanza in pazienti con reumatologia esposti al fattore di necrosi antitumorale (TNF) -alfa terapia. Reumatologia (Oxford). 2007 aprile 46 (4): 695-8. [[Medline](#)] .
- 119 O'Donnell S, O'Morain C. Articolo di revisione: uso della terapia con fattore di necrosi antitumorale nella malattia infiammatoria intestinale durante la gravidanza e il concepimento. Aliment Pharmacol Ther. 2008 maggio. 27 (10): 885-94. [[Medline](#)] .
- 120 Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, et al. Sicurezza di tiopurine e farmaci anti-TNF-a durante la gravidanza in pazienti con malattia infiammatoria intestinale. Am J Gastroenterol. 2013, marzo 108 (3): 433-40. [[Medline](#)] .
- 121 Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, Fearnhead NS. Impatto di anastomosi anale pouch-anale sulla fertilità femminile: meta-analisi e revisione sistematica. Int J Colorectal Dis. 2011 26 novembre (11): 1365-74. [[Medline](#)] .
- 122 Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, Bendsorp AJ, Lucas C, Bemelman WA. Tassi di gravidanza significativamente aumentati dopo la proctocolectomia

- restaurativa laparoscopica: uno studio trasversale. *Ann Surg.* 2012; 256 (6): 1045-8. [\[Medline\]](#).
- 123 Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab per il trattamento del pioderma gangrenoso: uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. *Intestino.* 2006 aprile 55 (4): 505-9. [\[Medline\]](#). [\[Testo completo\]](#).
- 124 Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Revisione sistematica e meta-analisi degli effetti delle tiopurine sugli esiti della nascita di pazienti di sesso femminile e maschile con malattia infiammatoria intestinale. *Inflamm intestinale dis.* 2013 Jan. 19 (1): 15-22. [\[Medline\]](#).
- 125 Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. La sicurezza di 6-mercaptopurina per i pazienti in età fertile con malattia infiammatoria intestinale: uno studio di coorte retrospettivo. *Gastroenterologia.* 2003 gen. 124 (1): 9-17. [\[Medline\]](#).
- 126 Garcia-Erce JA, Gomollon F, Munoz M. Trasfusione di sangue per il trattamento dell'anemia acuta nella malattia infiammatoria intestinale e altre malattie dell'apparato digerente. *World J Gastroenterol.* 2009 ott 7. 15 (37): 4686-94. [\[Medline\]](#). [\[Testo completo\]](#).
- 127 Granlund AB, Beisvag V, Torp SH, et al. Attivazione di proteine della famiglia REG nella colite. *Scand J Gastroenterol.* 2011, 46 novembre (11): 1316-23. [\[Medline\]](#). [\[Testo completo\]](#).
- 128 Kennedy NA, Rhatigan E, Arnott ID, et al. Una sperimentazione di mercaptopurina è una strategia sicura nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale intollerante all'azatioprina: uno studio osservazionale, una revisione sistematica e una meta-analisi. *Aliment Pharmacol Ther.* Nov 2013. 38 (10): 1255-66. [\[Medline\]](#).
- 129 Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, et al. Prognosi dopo infarto miocardico per la prima volta in pazienti con malattia infiammatoria intestinale in base

- all'attività della malattia: studio di coorte a livello nazionale. Esiti Circ Cardiovasc Qual. 2014, 7 novembre (6): 857-62. [\[Medline\]](#).
- 130 Stiles S. Colite ulcerosa, razzi di Crohn possono aumentare il rischio post-IM: studio di registro. Notizie su Heartwire da Medscape di WebMD. 17 ottobre 2014. Disponibile all'indirizzo <http://www.medscape.com/viewarticle/833424>. Accesso: 23 ottobre 2014.
- 131 [Linea guida] Howdle P, Atkin W, Rutter M, et al. Sorveglianza colonoscopica per la prevenzione del tumore del colon-retto in soggetti con colite ulcerosa, morbo di Crohn o adenomi: linea guida clinica 118. Istituto nazionale per l'eccellenza della salute e della cura (NICE). Marzo 2011. Disponibile su <https://www.nice.org.uk/guidance/cg118>. Accesso: 7 aprile 2011.
- 132 Bryant RV, Brain O, Travis SP. Terapia farmacologica convenzionale per malattia infiammatoria intestinale. Scand J Gastroenterol. 2015 gennaio 50 (1): 90-112. [\[Medline\]](#).
- 133 Garg SK, Loftus EV Jr. Rischio di cancro nella malattia infiammatoria intestinale: salire, scendere o ancora lo stesso ?. Curr Opin Gastroenterol. 2016 Jul. 32 (4): 274-81. [\[Medline\]](#).
- 134 Schaefer JS. MicroRNA: quanti nella malattia infiammatoria intestinale? Curr Opin Gastroenterol. 2016 Jul. 32 (4): 258-66. [\[Medline\]](#).
- 135 Bernstein CN. Tutti coloro che soffrono di malattie infiammatorie intestinali devono essere trattati con una terapia combinata ?. Curr Opin Gastroenterol. 2016 Jul. 32 (4): 287-93. [\[Medline\]](#).
- 136 Atreya R, Neurath MF. Dal banco al letto: imaging molecolare nelle malattie infiammatorie intestinali. Curr Opin Gastroenterol. 2016 Jul. 32 (4): 245-50. [\[Medline\]](#).
- 137 bura.regione.abruzzo.it/2018/

Speciale_13_02_02.pdf DELIBERA
REGIONE ABRUZZO PDTA-MICI

