



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Corso Integrato di Pediatria Generale e Specialistica
Anno accademico 2014-2015

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALE (MICI)

Prof L. Da Dalt

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI (MICI)

Perché è importante parlarne?

Incidenza in costante aumento

- ✓ **Presentazione clinica spesso aspecifica (i sintomi extra-intestinali precedono anche di anni i sintomi intestinali)**
- ✓ **Sovente vi è un ritardo diagnostico**
- ✓ **Diagnosi precoce essenziale per recuperare un ritardo / arresto di crescita che è la regola**
- ✓ **Utilizzo di indagini screening poco o nulla invasive come l'ecografia e/o la scintigrafia con leucociti marcati**
- ✓ **Importanza della terapia nutrizionale**

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI (MICI)

- ✓ **MORBO DI CROHN**
- ✓ **COLITE ULCEROSA**
- ✓ **COLITE INDETERMINATA**

MORBO DI CHRON (MC)



- ✓ Flogosi a tutto spessore della parete intestinale
- ✓ Istologicamente caratterizzato da flogosi cronica granulomatosa con granulomi non caseificanti, infiammazione discontinua transmurale, aggregati linfocitari
- ✓ Interessa il tubo digerente in maniera segmentaria
- ✓ Può colpire qualsiasi tratto dell'apparato gastro-enterico (dalla bocca all'ano)
- ✓ Localizzazione più frequente ileo terminale

COLITE ULCEROSA (CU)

Rettocolite ulcerosa



- ✓ Flogosi confinata alla **mucosa e alla sottomucosa**
- ✓ Istologicamente caratterizzata da un infiltrato infiammatorio leucocitario, dilatazione delle cripte di Lieberkuhn, ascessi criptici, alterazione dell'architettura ghiandolare
- ✓ Le lesioni sono di tipo **continuo** e si estendono dal retto verso l'intestino cieco
- ✓ Localizzazione esclusiva nel **colon a partenza dal retto** (che è sempre interessato)

COLITE ULCEROSA (CU)

Rettocolite ulcerosa



- ✓ Denominazione diversa a seconda dell'estensione della malattia (proctite ulcerosa, colite distale, pancolite)
- ✓ Distribuzione anatomica in età pediatrica
 - 41% Pancolite
 - 34% Colon sinistro
 - 26% Proctosigmoidite

COLITE INDETERMINATA (CI)

- ✓ **Nel 15% dei casi la flogosi del colon è aspecifica**
- ✓ **Istologicamente non è possibile una distinzione tra CU e MC**
- ✓ **Solo l'evoluzione nel tempo consente la distinzione tra le due forme**

INCIDENZA IN ETÀ PEDIATRICA

- ✓ **Storicamente maggior prevalenza nel Nord Europa**
- ✓ **Attualmente notevole diffusione anche nell'Europa Mediterranea (miglioramento delle condizioni socio-economiche)**
- ✓ **Negli ultimi 5 anni progressivo aumento dei casi ad esordio in età pediatrica (25% dei nuovi casi della popolazione generale ha meno di 20 anni)**
- ✓ **Attualmente l'incidenza <16 anni di età è di 6 casi /100.000 per anno**
- ✓ **L'età media di diagnosi è compresa fra 10 – 12 anni di età**

INCIDENZA IN ETÀ PEDIATRICA

Registro Italiano Pediatrico MICI (Aprile 2008)

- ✓ 52 % Retto Colite Ulcerosa
- ✓ 40 % Malattia di Crohn
- ✓ 8 % Colite Indeterminata

PECULIARI FORME DI MICI NEL LATTANTE

- ✓ Alcune forme di enterocolite intrattabile del lattante possono essere assimilate alle due forme cliniche di MICI
- ✓ Forma precoce (anche neonatale) caratterizzata da colite emorragica, simile alla RCU
- ✓ Forma caratterizzata da enterocolite, malattia perianale (fistole - ascessi) e orale (afte - ulcere granulomatose) simile alla MC
- ✓ Rarissime, molto gravi, difficili da trattare

EZIOLOGIA

Attualmente sconosciuta, possibile eziologia multifattoriale:

- 1. Suscettibilità genetica**
- 2. Eventi scatenanti**
- 3. Fattori ambientali**

EZIOLOGIA: SUSCETTIBILITÀ GENETICA

- ✓ **Predisposizione genetica a sviluppare MICI: associazione con determinati alplotipi del sistema HLA (Morbo di Crohn: DR7, DRB3, DQ4; Retto Colite Ulcerosa: DR2, DR15, DR9, DR 103)**
- ✓ **Presenza di una particolare variante del gene NOD2/CARD15 e predisposizione al Morbo di Crohn (determinante una abnorme risposta immunologica dell'organismo verso antigeni presenti normalmente nel lume intestinale)**

EZIOLOGIA: FATTORI AMBIENTALI

- ✓ **Cambiamento nell' alimentazione**
- ✓ **Mutamenti nell' epidemiologia delle infezioni**
- ✓ **Migliorate condizioni igieniche**
- ✓ **Cambiamenti della flora batterica commensale**



Il sistema immunitario dell' organismo risulta incapace di adattarsi alle nuove condizioni

PATOGENESI

Morbo di Crohn (MC)

Iperattivazione dell'immunità cellulo-mediata mucosale. Ruolo centrale svolto dal Linfocita T CD4 di tipo Th1 che produce interferon gamma

Retto Colite Ulcerosa (RCU)

Predomina l'immunità umorale con deposizione a livello mucosale di immunocomplessi lesivi e formazione di auto-anticorpi

ASPETTI CLINICI DEL MORBO DI CROHN

Sintomi classici della malattia

- ✓ **Diarrea**
- ✓ **Dolori addominali**
- ✓ **Calo ponderale**

ASPETTI CLINICI DEL MORBO DI CROHN

A differenza dell'adulto in età pediatrica la malattia è subdola
Esordio con sintomi extra intestinali che possono precedere anche di anni l'insorgenza della sintomatologia gastro-intestinale

Febbre

Anoressia

Ritardo e/o arresto di crescita

Artrite

Eritema nodoso

Pubertà ritardata

Anemia

Affaticabilità

Epatopatia

Stomatiti ricorrenti

Malattia perianale

ASPETTI CLINICI DEL MORBO DI CROHN

Sintomi gastro-intestinali



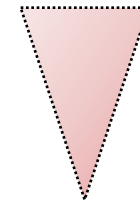
Localizzazione intestino tenue

Nausea

Dolori addominali

Diarrea protratta

Massa addominale palpabile



Localizzazione colica

Diarrea muco-ematica

Tenesmo

Fistole

Ragadi

Ascessi perianali

PCDAI (Paediatric Crohn's Disease Activity Index)

Score clinico di attività di malattia

- 1. Dolore addominale**
- 2. Numero di scariche/die**
- 3. Funzioni generali**
- 4. Peso**
- 5. Altezza (alla diagnosi)**
- 6. Velocità di crescita (ultimi 6-12 mesi)**
- 7. Presenza di fistole perianali**
- 8. Manifestazioni extra-intestinali**
- 9. HTC**
- 10. VES**
- 11. Albuminemia**

MALATTIE AUTOIMMUNI CLINICAMENTE ASSOCIATE AL MORBO DI CROHN

- ✓ **Eritema nodoso**
- ✓ **Spondilite**
- ✓ **Uveite**
- ✓ **Oligoartrite**

ASPETTI CLINICI DELLA COLITE ULCEROSA

Fase prodromica (< 5% dei casi)

- ✓ **Artrite**
- ✓ **Alvo irregolare**
- ✓ **Sangue occulto nelle feci**
- ✓ **Pioderma gangrenoso**
- ✓ **Dolori addominali**

ASPETTI CLINICI DELLA COLITE ULCEROSA

Forme lievi (50-60% dei casi)

- ✓ Diarrea protratta (< 4 evacuazioni/die)
- ✓ Tracce di sangue e muco nelle feci
- ✓ Dolori addominali
- ✓ Non febbre
- ✓ Non anemia
- ✓ Non calo ponderale

ASPETTI CLINICI DELLA COLITE ULCEROSA

Forme moderate (30% dei casi)

- ✓ **Diarrea muco-ematica (> 4 evacuazioni/die)**
- ✓ **Coliche addominali**
- ✓ **Tenesmo**
- ✓ **Anoressia**
- ✓ **Calo ponderale**
- ✓ **Febbricola**
- ✓ **Anemia lieve**

ASPETTI CLINICI DELLA COLITE ULCEROSA

Forme gravi-fulminanti (5% dei casi)

- ✓ > 6 scariche ematiche al giorno
- ✓ Dolore addominale importante
- ✓ Febbre
- ✓ Tachicardia
- ✓ Calo ponderale
- ✓ Anemia importante
- ✓ Leucocitosi
- ✓ Ipoalbuminemia

PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Disease Activity Index)

Score clinico di attività di malattia

- 1. Dolore addominale**
- 2. Sanguinamento rettale**
- 3. Consistenza evacuazioni**
- 4. Numero evacuazioni/die**
- 5. Evacuazioni notturne**
- 6. Livello attività del paziente**

MALATTIE AUTOIMMUNI CLINICAMENTE ASSOCIATE ALLA COLITE ULCEROSA

- ✓ **Pioderma gangrenoso**
- ✓ **Colangite sclerosante**
- ✓ **Artrite**
- ✓ **Tiroidite**
- ✓ **Fibroalveolite**

SOMIGLIANZE E DIFFERENZE NELLA CLINICA

Sintomi	MC	CU
Dolore addominale	Frequente, periappendicolare	Limitato all' evacuazione, tenesmo
Diarrea	Frequente	Sempre
Sangue macroscopico nelle feci	Raro	Sempre
Megacolon tossico	Rarissimo	Raro
Febbre	Frequente	Possibile
Perdita di peso	Di regola	Rara

SOMIGLIANZE E DIFFERENZE NELLA CLINICA

sintomi	MC	RCU
Rallentamento / arresto crescita	Di regola	Raro
Anoressia	Di regola	Possibile
Fistole / malattia perianale	Frequente	Molto rara
Ulcere / afte orali	Frequente	Molto rare
Elevazione indici di flogosi	Di regola, molto marcata	Frequente, non necessariamente molto marcata
Localizzazione extraintestinale	Possibile	Non possibile

COMPLICANZE

Morbo di Crohn (MC)

Locali: stenosi e fistole

Sistemiche: malnutrizione, calcolosi biliare, uveite, spondilite, localizzazione epatica, cutanea, polmonare, pancreatica

Colite Ulcerosa (CU)

Locali: perforazione del colon, megacolon tossico

Sistemiche: febbre, astenia, iporessia, artrite, colangite autoimmune, eritema nodoso, iridociclite, pioderma gangrenoso

DIAGNOSI

ESAMI DI LABORATORIO	Anemia	<ul style="list-style-type: none">▪ da sanguinamento intestinale acuto▪ da sanguinamento cronico▪ da carenza di vitamina B12 per scarso assorbimento▪ da infiammazione cronica
	Piastrinosi	da infiammazione cronica
	Aumento indici infiammatori	VES PCR Fibrinogeno
	P-ANCA	Anticorpi anti-citoplasma dei granulociti neutrofili (associati nel 60-70% a CU)
	ASCA	Anticorpi anti <i>Saccaromices cervisiae</i> (associati nel 50-60% a MC)
ESAMI FECALI	Indagini microbiologiche	Identificano patogeni che possono mimare una MICI
	Sangue occulto fecale	
	Alfa1-antitripsina	Indica proteinodispersione intestinale

DIAGNOSI

ESAMI STRUMENTALI	Ecografia (ripetibile, non invasiva, di facile esecuzione)	Evidenza segni di infiammazione delle anse intestinali rilevabili come <ul style="list-style-type: none">▪ ispessimento parietale
	Endoscopia (+ esame istologico)	<ul style="list-style-type: none">▪ permette di esplorare l'intero colon e, attraverso il passaggio dello strumento nella valvola ileocecale, fino a 20-30 cm dell'ileo terminale▪ permette di eseguire il prelievo di campione per l'esame istologico

DIAGNOSI

ESAMI STRUMENTALI	Ecografia (ripetibile, non invasiva, di facile esecuzione)	Evidenza segni di infiammazione delle anse intestinali rilevabili come <ul style="list-style-type: none">▪ ispessimento parietale
	Endoscopia (+ esame istologico)	<ul style="list-style-type: none">▪ permette di esplorare l'intero colon e, attraverso il passaggio dello strumento nella valvola ileocecale, fino a 20-30 cm dell'ileo terminale▪ permette di eseguire il prelievo di campione per l'esame istologico



Morbo di Crohn

Flogosi discontinua
Ulcere aftoidi e lineari su mucosa sana
Aspetto ad acciottolato romano
Coinvolgimento ileale

Colite Ulcerosa

Flogosi diffusa
Perdita del reticolo vascolare
Friabilità e facile sanguinamento della mucosa, ulcerazioni multiple su mucosa alterata
Pseudopolipi

DIAGNOSI

ESAMI STRUMENTALI	Entero-RMN con clisma ad acqua	<ul style="list-style-type: none">▪ Di recente introduzione definisce: ispessimento della parete intestinale, presenza di fistole, ascessi, stenosi, stadiazione di malattia
	Videocapsula	<ul style="list-style-type: none">▪ Microtelecamera contenuta in una capsula (dimensione di una compressa di antibiotico)▪ Viene ingerita, percorre il tubo digerente spinta dalla peristalsi e viene espulsa per via naturale▪ Durante il percorso trasmette immagini video prestandosi in maniera ottimale all' esplorazione dell' intestino tenue▪ Sotto i 10 anni di età viene introdotta liberandola nello stomaco tramite gastroscopio

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- ✓ **Coliti infettive**
- ✓ **Poliposi intestinali**
- ✓ **Enterocolite (pseudomembranosa, autoimmune)**
- ✓ **TBC intestinale**
- ✓ **Linfoma intestinale**
- ✓ **Morbo di Crohn: può essere confuso con anoressia mentale**

TERAPIA

SCOPI

- ✓ Indurre la remissione della malattia
- ✓ Prevenire le recidive



**In età pediatrica obiettivo primario è garantire
una crescita adeguata**

TERAPIA

Scopo della terapia delle malattie infiammatorie croniche intestinali è quello di indurre la remissione della malattia e di prevenire le recidive che sono spesso molto frequenti.

In età pediatrica inoltre, obiettivo dell' intervento terapeutico è quello di consentire una crescita adeguata.

1.Nutrizionale

2.Farmacologica

3.Chirurgica

TERAPIA NUTRIZIONALE

- ✓ Impiegata in **età pediatrica** per evitare l'uso dei cortisonici
- ✓ Induce e mantiene la remissione, corregge il difetto nutrizionale e permette una normale crescita
- ✓ Determina riposo intestinale, possiede un effetto anti-infiammatorio diretto (TGF-Beta2), modifica la flora batterica intestinale
- ✓ Diete elementari o semielementari con uso di sondino nasogastrico.
- ✓ Diete polimeriche (buona palatabilità) somministrate per os

TERAPIA NUTRIZIONALE

DURATA

- ✓ **Induzione della remissione**
 - **Dieta polimerica esclusiva per 8 settimane**

- ✓ **Mantenimento della remissione**
 - **Graduale liberalizzazione della dieta (4 alimenti al mese)**
 - **Riduzione progressiva della dose o della frequenza dell'apporto nutrizionale con dieta polimerica (Utilizzata a cicli: 1 mese ogni 3; mantenuta come parziale integrazione per circa 1 anno)**

NB: Se comparsa della malattia all'inizio del periodo puberale l'integrazione con la dieta polimerica è da mantenersi sino a pubertà completata per garantire la potenzialità di crescita

TERAPIA FARMACOLOGICA

- ✓ **Corticosteroidi**
- ✓ **Derivati dall' acido 5-aminosalicilico (5-ASA)**
- ✓ **Terapia antibiotica**
- ✓ **Farmaci immunosoppressori**
- ✓ **Ciclosporina**
- ✓ **Metotrexate**
- ✓ **Tacrolimo**
- ✓ **Anticorpo monoclonale umanizzati anti-TNFa.**

TERAPIA FARMACOLOGICA

Corticosteroidi

- Prednisone, metilprednisolone
- ✓ Inducono la remissione della malattia
- ✓ Dosaggio 2 mg / Kg / die (max 60 mg / die)
- ✓ Cicli di 2-4 settimane poi scalo progressivo di 5mg / settimana

Budesonide, cortisonico topico di recente utilizzo grazie ad una preparazione farmacologica che ne consente il rilascio a livello ileo colico con minor frequenza di effetti collaterali (?)

TERAPIA FARMACOLOGICA

Derivati dell' acido 5-aminosalicilico

→ 5-ASA mesalazina

- ✓ **Utili nel trattamento dell' infiammazione medio-lieve soprattutto a localizzazione colica per mantenere la remissione della malattia anche per lunghi periodi**
- ✓ **Possono essere utilizzati localmente nel trattamento delle proctiti e proctosigmoiditi**
- ✓ **Dosaggio 50 mg / Kg / die in fase acuta, 25 mg /Kg / die in fase di mantenimento**

TERAPIA FARMACOLOGICA

Antibiotici

→ Metronidazolo, Ciprofloxacina

- ✓ Usati soprattutto nella terapia del Morbo di Crohn a localizzazione colica e perianale

TERAPIA FARMACOLOGICA

Immunomodulatori

- Azatioprina, 6-mercaptopurina, methotrexate, ciclosporina, talidomide
- ✓ Utilizzati in caso di cortico dipendenza e nel trattamento di particolari complicanze come le fistole nel MC
- ✓ Il più utilizzato in età pediatrica è l'azatioprina ed il suo metabolita 6-mercaptopurina
- ✓ Dosaggio 1-2.5 mg / Kg / die

TERAPIA FARMACOLOGICA

Inibitori biologici

- **Infliximab, anticorpo monoclonale anti-TNF-alfa**
 - ✓ **Indicato nelle forme molto gravi di MC resistente ad ogni altra terapia farmacologica e nelle forme fistolizzanti**
 - ✓ **Dosaggio 5 mg/Kg induzione 0-2-6 settimane, mantenimento ogni 8 settimane**

- **Adalimumab, anticorpo monoclonale anti-TNF-alfa privo della componente murina.**
 - ✓ **Prodotto umanizzato. Infusione sottocutanea**

TERAPIA FARMACOLOGICA

Probiotici e prebiotici

- ✓ Sembrano mantenere una corretta flora saprofitica nell'intestino tenue e nel colon impedendo la proliferazione e l'adesione di batteri patogeni
- ✓ Necessitano ancora di studi clinici e di migliori prove di efficacia

TERAPIA CHIRURGICA

Morbo di Crohn (MC)

- ✓ Solo in caso di complicanze (stenosi e fistole)
- ✓ Se ben localizzato e con grave ritardo della crescita staturale, può consentire lo sviluppo pubere e la crescita

Colite Ulcerosa (CU)

- ✓ Indicata nei casi non responsivi alla terapia medica e nel megacolon tossico
- ✓ Rimozione dell'intero colon

IL FUTURO DELLA TERAPIA DELLE MICI

Risultati promettenti nelle forme di MICI refrattarie



**Trapianto autologo di cellule staminali
ematopoietiche con selezione delle cellule CD 34+**