

**SCUOLA REGIONALE DI FORMAZIONE SPECIFICA IN
MEDICINA GENERALE, CORSO 2010/2013.**

**“MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE
INTESTINALI”**

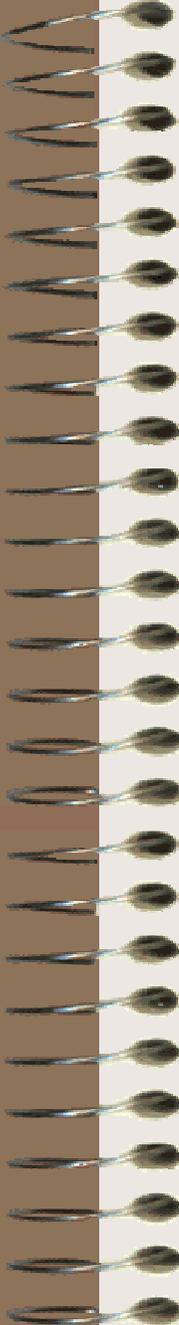
**MANIFESTAZIONI
EXTRAINTESTINALI**

Elisabetta Ascari

Fabio Bassi

Medicina III – Gastroenterologia

Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia



| Distretto | Tipo | Frequenza |
|--------------------------|--|-----------|
| Dermatologico | Eritema nodoso | 6% |
| | Pioderma gangrenoso | 1-5% |
| Muscoloscheletrico | Artrite enteropatica | 10-15% |
| | Tipo 1 (pauciarticolare) | 6% |
| | Tipo 2 (poliarticolare) | 4% |
| | Spondilite anchilosante | 1% |
| | Rachialgia infiammatoria | 9% |
| Oculari | Artralgie | 14% |
| | Irite | 3% |
| | Episclerite | 2% |
| Epatobiliare | Uveite | 1% |
| | (pericolangite, PSC, colelitiasi, epatite granulomatosa) | 5-95% |
| Renale e genito-urinario | (nefrolitiasi, amiloidosi) | 1-10% |

Localizzazioni extra-intestinali e rapporto con l'attività delle IBD

- **Correlate all'attività di malattia**
 - Artropatia periferica
 - Eritema nodoso
 - Episclerite
 - Ulcerazioni aftose
 - Alterazione degli esami di funzionalità epatica
 - Trombosi-embolia
- **Abitualmente correlate con l'attività di malattia**
 - Pioderma gangrenoso
 - Uveite
- **Non correlate con l'attività di malattia**
 - Colangite sclerosante primitiva
 - Spondilite anchilosante
 - Sacroileite

Manifestazioni extraintestinali

- Per le manifestazioni articolari, l'eritema nodoso e le manifestazioni oculari è evidente un'importante substrato genetico (HLA)
- Le manifestazioni extraintestinali che hanno andamento correlato all'attività di malattia rispondono bene al trattamento con infliximab (artrite, spondilite anchilosante, uveite, eritema nodoso, pioderma gangrenoso)

Breban M, Rheumatology 2002;41:1280-5
Fries W, Am J Gastroenterol 2002;97:499-500



MANIFESTAZIONI ARTICOLARI

MANIFESTAZIONI REUMATOLOGICHE

- Manifestazione extra-intestinale più comune
- Non importanti differenze fra RCU e MC
- Si presentano approssimativamente nell' 11-20% dei pazienti
- Possono essere associate alla positività per HLA B27

MANIFESTAZIONI ARTICOLARI

- L'artrite associata alle MICI appartiene alla categoria delle spondiloartropatie
- Due tipi di manifestazione: artrite periferica e malattia assiale (rachidea)
- Lo spettro clinico delle spondiloartropatie è ampio e include diverse manifestazioni articolari

CARATTERISTICHE DELL'ARTROPATIA

- Non grandi differenze fra RCU e MC
- Maggiore prevalenza nella RCU con relapse frequenti o attività continua
- Forte associazione con MC del colon
- Scomparsa dei sintomi dopo la proctocolectomia (ma non se viene mantenuto il moncone rettale)

PRESENTAZIONE CLINICA

- Artrite periferica
- Dolore infiammatorio spinale
- Glotalgia
- Dolore parete toracica anteriore
- Dattilite
- Tendinite
- Sacroileite o spondilite anchilosante

ARTRITE PERIFERICA

- Oligoarticolare e asimmetrica
- Transitoria (miglioramento lento e spontaneo)
- Non distruente (cronica ed erosiva nel 10% dei pazienti)
- Di solito localizzata agli arti inferiori, all'anca o al ginocchio

PATOLOGIA ASSIALE

- Prevalenza 3-6%
- Spesso presenti prima dell'esordio della MICI
- Nessuna associazione fra gravità della MICI e della artropatia
- Inferiore evidenza di associazione con altre manifestazioni extra-intestinali
- HLA B27 positivo 50-75%

SACROILEITE

- Comune causa di dolore rachideo inferiore nella MC
- 45% dei pazienti con dolore rachideo inferiore hanno quadro TAC di SI
- Fenomeno non correlato a HLA B27 che evolve a SA in pazienti geneticamente suscettibili

Steer S J Rheumatol 2003

ARTRITE CHE PRECEDE L'ESORDIO DELLA MICI

- Il 6% circa dei pazienti con spondiloartropatia svilupperà una MICI
- I pazienti con istologia negativa all'esordio dell'artropatia non svilupperanno una MICI

Mielants H J Rheumatol 1995

INFIAMMAZIONE INTESTINALE NELLE SPONDILOARTROPATIE

- Il 44% dei pazienti ha lesioni intestinali
- Il 27% dei pazienti ha MC
- Uguale frequenza fra infiammazione nel colon e nell'ileo
- L'infiammazione è coincidente o dovuta al medesimo agente causale?

Leirisalo-Repo M Arthritis Rheum 1994

TERAPIA

- Storia naturale: riacutizzazioni e spontanee remissioni
- La terapia ha i seguenti obiettivi:
 - Ridurre l'inflammazione
 - Prevenire la disabilità e/o la deformazione articolare

TERAPIA (II)

Le opzioni terapeutiche sono limitate:

- FANS
- Riposo
- Terapia fisica
- Sulfasalazina
- Cortisone

FANS

- Da alcuni considerati responsabili della evoluzione da spondiloartropatia a MICI
- Possono peggiorare il decorso della MICI
- Dati controversi sulla superiore tollerabilità dei COX-2 selettivi
- Ricordare il decorso “self limiting”

SULFASALAZINA

- Risultati controversi
- Più utile nella artrite periferica
- Nella malattia assiale utile solo in acuto
- Ipotizzata azione mediata dalla riduzione dell'inflammazione intestinale

CONCLUSIONI

- Le manifestazioni articolari possono precedere l'esordio delle MICI o presentarsi nelle fasi iniziali della malattia
- I sintomi reumatologici possono aiutare a diagnosticare una MICI
- Probabile ruolo eziopatogenetico della mucosa intestinale nello sviluppo delle artropatie

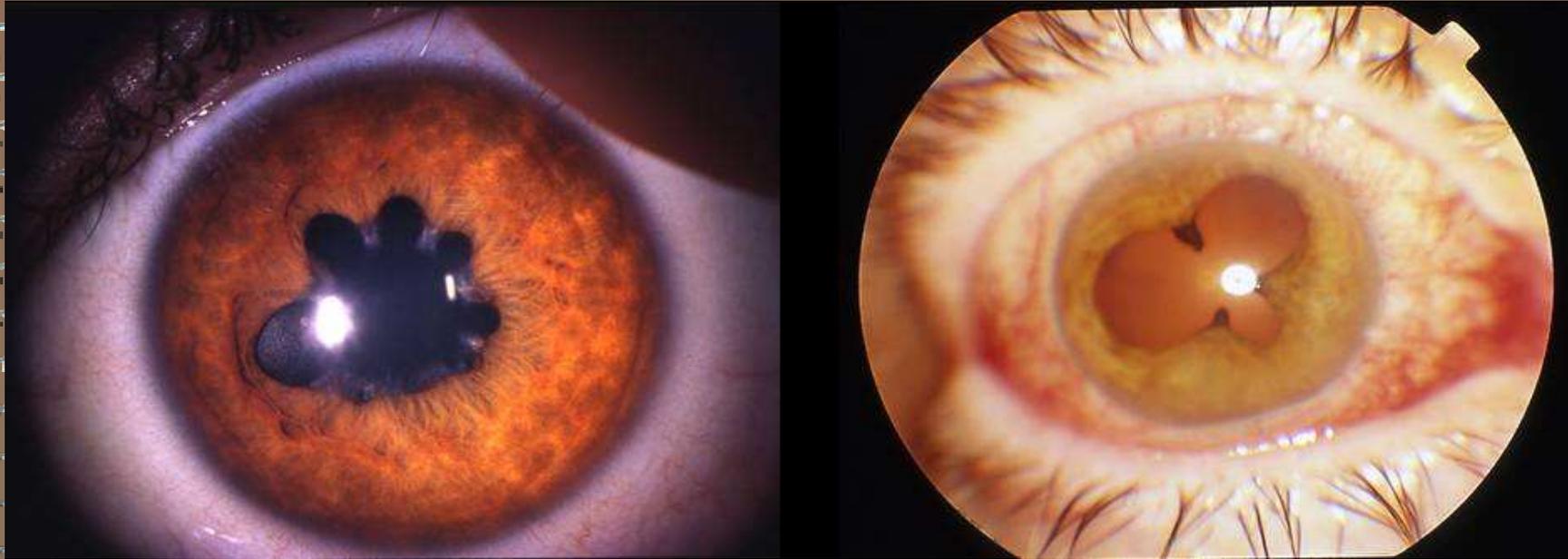


MANIFESTAZIONI OCULARI

IBD & Uveite



- La più comune correlazione è tra IBD & uveite anteriore non granulomatosa.
- Dal 5% al 12% dei pazienti con RCU ed il 2,4% dei pazienti con MC sviluppano uveite anteriore acuta.



Frequente associazione: UVEITE ANTERIORE – IBD - B27POS.- SACROILEITE (il 20% dei pazienti con IBD presentano sarcro-ileite; di questi il 60% è HLA-B27 positivo)

Le IBD sono all'origine di un aumentato passaggio di particelle derivate da batteri gram-negativi che fungono da "trigger" per uveite anteriore acuta non granulomatosa in pazienti predisposti (per es. pazienti HLA-B27 positivi)

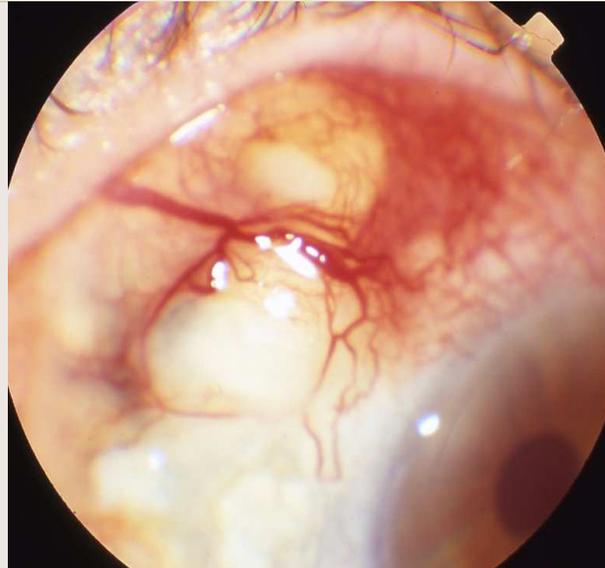
Trattamento

Step 1 : Topico

- collirio steroideo più potente per penetrazione intraoculare: fino a 1 X/ 15 minuti
- Dilatare in ambul. e continuare i midriatici a domicilio.

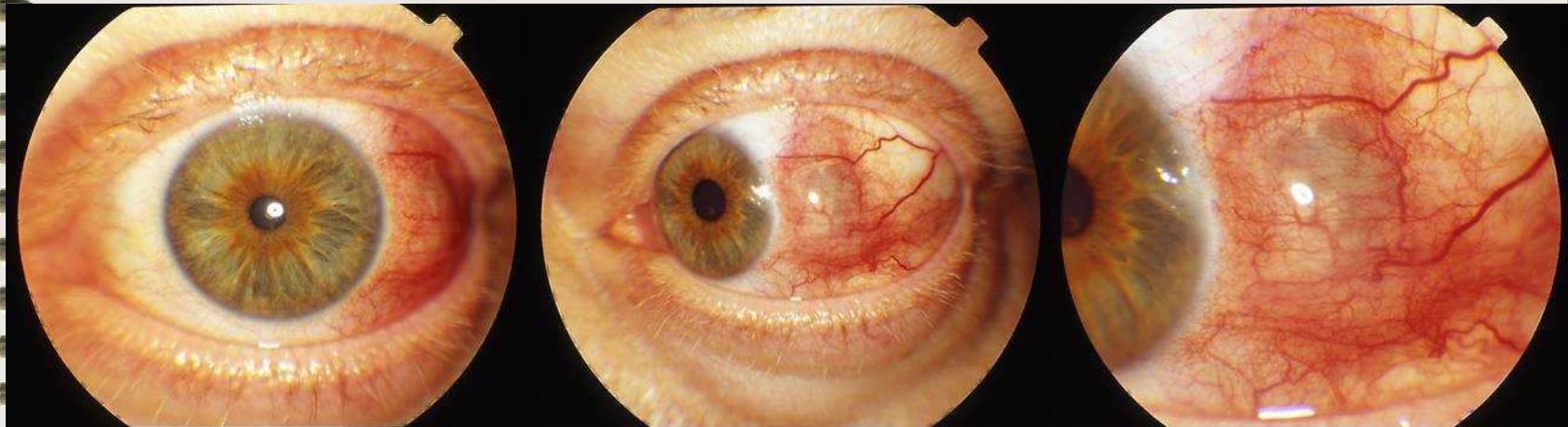
Step 2 :steroidi perioculari

IBD e infiammazioni oculari



Le IBD possono causare infiammazione corneo-sclerale il cui coinvolgimento è simile a quello tipico visto nei pazienti con AR. La maggior parte di questi pazienti è HLA-B27 negativo.

Sclerite nodulare anteriore & IBD



La sclerite è presente nel 10 % dei pazienti con IBD.

Tuft SJ, Watson PG: Progression of scleral disease, Ophthalmology 98:467, 1991



MANIFESTAZIONI
TROMBOEMBOLICHE

TROMBOSI VENOSE NELLE IBD: EPIDEMIOLOGIA

- Rischio 3 volte superiore rispetto alla popolazione generale.
- Prevalenza: 1-8% negli studi clinici, fino al 41% negli studi autoptici.
- Elevato rischio di ricorrenza: 10-13%
- L'età dei pazienti interessati è inferiore rispetto a quanto avviene per la popolazione non-IBD.
- Mortalità durante l'evento acuto: 8-25%.

FATTORI DI RISCHIO PROTROMBOTICI

| FATTORI DI RISCHIO GENETICI | FATTORI DI RISCHIO ACQUISITI |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Mutazione del Fattore V (di Leiden)- Mutazione G20210A del gene della protrombina- Mutazione C677T di MTHFR | <ul style="list-style-type: none">- Infiammazione- Attività di malattia- Estensione di malattia- Contraccettivi orali- Fumo di sigaretta- Interventi chirurgici- Posizionamento di CVC- Iperomocisteinemia- Immobilizzazione prolungata- Gravidanza- Neoplasie |

OBIETTIVO DELLO STUDIO

1. Obiettivo principale: descrivere e confrontare, nell'ambito di un gruppo di pazienti affetti da IBD e arruolati consecutivamente nell'anno 2000, le differenze nelle caratteristiche cliniche, nei fattori di rischio acquisiti e congeniti e nell'outcome, di coloro che hanno sviluppato eventi tromboembolici venosi nell'arco del follow-up rispetto a coloro che non hanno sviluppato tale evento;
2. Obiettivo secondario: confrontare le caratteristiche emerse dalla descrizione del campione della nostra realtà locale con i dati presenti nella letteratura generale.

PAZIENTI E METODI

Valutazione retrospettiva di 115 pazienti affetti da IBD arruolati consecutivamente presso l'Ambulatorio MICI del Reparto di Medicina III - Gastroenterologia dell'ASMN di Reggio Emilia nell'anno 2000, e poi seguiti con frequenza almeno semestrale per un periodo di follow-up complessivo di 8 anni.

CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

- Sono stati considerati eleggibili per l'arruolamento tutti i pazienti adulti affetti da IBD che hanno fornito il consenso informato per la partecipazione allo studio;
- Gli unici criteri di esclusione utilizzati sono stati l'età inferiore a 18 anni e la volontà del paziente a non aderire allo studio;
- Il follow-up non è stato completato da 12 pazienti (drop-outs) per exitus (2 pazienti) o per cambiamento del centro specialistico di riferimento (10 pazienti).

RISULTATI: arruolamento (1)

| | |
|---|---------|
| Età, media (anni) | 43.5 |
| Sesso (M/F) | 66/49 |
| MC/RCU/CI | 50/64/1 |
| Durata malattia, media (anni) | 4.59 |
| Pregressi interventi chirurgici (%) | 23 |
| CDAI, media | 156 |
| CAI, media | 3 |
| Terapia in corso (%): | |
| -Nessuna | 1 |
| -Mesalazina | 50 |
| -Mesalazina e steroide | 39 |
| -Mesalazina e steroide e azatioprina | 10 |
| Complicanze extraintestinali totali (%) | 13 |

RISULTATI: arruolamento (2)

| | |
|---|------|
| Famigliarità per eventi TEV (%) | 15.7 |
| Pregressi eventi TEV (%) | 1.7 |
| Fumo (%) | 7.8 |
| Donne in terapia con contraccettivi orali (%) | 18 |
| Iperomocisteinemia (%) | 37.4 |
| Mutazione Fattore V Leiden (%) | 5.5 |
| Mutazione Fattore II – protrombina (%) | 3.5 |
| Mutazione MTHFR (%) | 17.4 |

RISULTATI: follow-up

- Nel corso degli otto anni di follow-up si sono registrati 2 (1.7%) decessi (entrambi in pazienti che non hanno avuto eventi tromboembolici), 12 (10.4%) drop-outs;
- Sei (5.2%) pazienti hanno sviluppato eventi tromboembolici, con una prevalenza delle trombosi venose profonde; in particolare un paziente (0.9%) ha presentato un episodio di embolia polmonare, 5 (4.3%) pazienti eventi di trombosi venosa profonda.

RISULTATI: casi, dati demografici

| Paziente | Sesso | Tipo IBD | Data diagnosi IBD | Tipo di evento | Data evento | Exitus |
|----------|-------|----------|-------------------|----------------|-------------|--------|
| 1 | M | RCU | 1997 | TVP | 2004 | NO |
| 2 | F | RCU | 1999 | TVP | 2000 | NO |
| 3 | M | MC | 2000 | TVP | 2005 | NO |
| 4 | F | MC | 1997 | TEP | 2006 | NO |
| 5 | F | MC | 2000 | TVP | 2005 | NO |
| 6 | F | RCU | 2000 | TVP | 2004 | NO |

RISULTATI: casi, analisi genetica

| Paziente | Mutazione Fattore V | Mutazione gene MTHFR | Mutazione Fattore II |
|----------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | NO | NO | NO |
| 2 | NO | NO | SI |
| 3 | NO | NO | NO |
| 4 | NO | NO | NO |
| 5 | NO | SI | NO |
| 6 | SI | NO | NO |

RISULTATI: casi, fattori acquisiti

| Paziente | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------------------------------|-----------|-----------|-------|-------|------|---------|
| Famigliarità per TEV | NO | NO | NO | SI | SI | NO |
| Pregressi TEV | NO | NO | NO | NO | NO | NO |
| Sede IBD | Pancolite | Pancolite | Colon | Colon | Ileo | Distale |
| Abitudine tabagica | NO | NO | NO | NO | NO | SI |
| Contraccettivi orali | NO | NO | NO | NO | SI | NO |
| Gravidanza | NO | NO | NO | NO | NO | SI |
| Iperomocisteinemia | SI | NO | SI | SI | SI | NO |
| Recenti interventi chirurgici | SI | SI | SI | SI | NO | NO |
| Immobilizzazione | NO | SI | SI | SI | NO | NO |
| CVC | NO | NO | SI | NO | NO | NO |
| Neoplasia | SI | NO | NO | NO | SI | NO |

RISULTATI: casi, fattori di rischio presenti al momento dell'evento

| Paziente | N° Fattori di rischio |
|----------|-----------------------|
| 1 | 3 |
| 2 | 3 |
| 3 | 4 |
| 4 | 4 |
| 5 | 5 |
| 6 | 3 |

CONCLUSIONI (1)

- le limitate dimensioni del campione preso in considerazione non ci permettono di trarre conclusioni che siano dotate di sufficiente significatività statistica;
- ci permettono però comunque di descrivere un campione della nostra realtà locale in merito alla problematica affrontata e di confrontare i nostri dati con quelli delle altre realtà;

CONCLUSIONI (2)

- incidenza di eventi tromboembolici: 5.2%, in accordo coi dati presenti in letteratura (1-8%);
- sede dell'evento trombotico: TVP 4.2%, EP 0.9%, anche questo in accordo coi dati presenti in letteratura (le vene profonde degli arti sono la sede più spesso interessata);
- tra i pazienti che hanno sviluppato eventi trombotici venosi abbiamo assistito a una equa distribuzione tra i due tipi di IBD: in letteratura i pazienti con RCU presentano un rischio moderatamente maggiore rispetto a quelli con MC, anche se tale dato non raggiunge la significatività statistica;

CONCLUSIONI (3)

- il tempo medio intercorso tra la diagnosi di IBD e il riscontro di un evento trombotico è stato di 5.2 anni (range 1-9 anni), in accordo coi dati riportati nei principali studi: la mediana di tale intervallo di tempo riportato è di 3 anni (range 0-52 anni);
- in nessun caso l'evento trombotico ha portato ad exitus del paziente; questo è in disaccordo con i dati presenti in letteratura: la mortalità riportata durante l'evento acuto varia dall'8% al 25%, così come elevata risulta nel complesso essere la mortalità (22%) dopo un follow-up mediano di 1.8 anni;

CONCLUSIONI (4)

- 3 dei 6 casi presentavano una alterazione genetica; le 3 principali mutazioni note erano presenti in ugual misura; nessun paziente presentava più di una mutazione; anche nei principali studi presenti in letteratura, **la maggior parte dei pazienti affetti da IBD che sviluppa un evento tromboembolico presenta almeno un fattore di rischio trombofilico genetico**, in analogia a ciò che succede anche per gli individui non affetti da IBD che sviluppano eventi trombotici; i dati presenti in letteratura hanno in gran parte mostrato una prevalenza sovrapponibile delle 3 principali mutazioni nella popolazione generale e nei pazienti affetti da IBD;

CONCLUSIONI (5)

- i fattori di rischio acquisiti più frequentemente presenti nei casi sono stati **l'iperomocisteinemia, i recenti interventi chirurgici e la immobilizzazione prolungata**; anche nelle principali casistiche presenti in letteratura, fattori protrombotici acquisiti sono frequentemente presenti nei pazienti con IBD: tra questi quelli più frequenti sono la immobilizzazione prolungata (65%), le neoplasie (14%), gli interventi chirurgici (14%), il posizionamento di CVC (9%), la terapia estroprogestinica/contraccettivi orali (8%), la familiarità per TEV (5%), i traumi (4%);

CONCLUSIONI (6)

- in merito alla localizzazione della IBD, 4 casi su 6 presentavano una malattia intestinale estesa a tutto il colon; ciò è confermato dai dati presenti in letteratura: i pazienti con MC che sviluppano l'evento trombotico presentano tipicamente una malattia infiammatoria ad interessamento colico, la maggior parte dei pazienti con RCU presenta una pancolite; questo probabilmente depone per una correlazione tra l'estensione di malattia e il rischio tromboembolico;
- anche la attività di malattia sembra correlare con il rischio tromboembolico: la maggior parte degli studi, ma non tutti, hanno suggerito una relazione tra l'attività della IBD e il rischio tromboembolico;

CONCLUSIONI (7)

- la famigliarità per eventi tromboembolici nei casi era presente in 2 soggetti; nessun paziente aveva anamnesi personale positiva per pregressi eventi tromboembolici; in letteratura il 5% circa dei pazienti affetti da IBD che sviluppa un evento trombotico ha una anamnesi familiare positiva per tromboembolismo;

CONCLUSIONI (8)

- tutti i casi presentavano almeno 3 fattori di rischio protrombotico al momento dell'evento; dei 107 pazienti che non hanno sviluppato alcun evento, il 30% non presentava alcun fattore di rischio, il 48,6% 1 solo fattore di rischio, il 21,5% almeno 2 fattori di rischio; **i casi hanno quindi più fattori di rischio rispetto a coloro che non hanno sviluppato alcun evento**; anche in letteratura, la maggior parte dei pazienti affetti da IBD che ha sviluppato eventi tromboembolici presentava diversi fattori di rischio;

CONCLUSIONI (9)

- la presenza di più fattori di rischio sembra essere necessaria per lo sviluppo della malattia trombotica nella popolazione IBD al pari di quanto avviene nella popolazione generale; nella nostra casistica, addirittura, i pazienti affetti da IBD hanno necessitato della presenza di 3 o 4 fattori di rischio per sviluppare un evento trombotico, suggerendo quasi un paradossale “effetto protettivo” nei confronti della complicanza vascolare;

CONCLUSIONI (10)

- in base ai nostri risultati la possibile ragione dell'aumentata prevalenza di trombosi venose nei pazienti con IBD rispetto alla popolazione non-IBD risiede nel fatto che **la malattia infiammatoria intestinale di per sé possa essere legata a una aumentata frequenza nella esposizione a fattori di rischio protrombotico** e, in conseguenza, possa facilitare la presenza contemporanea di diversi fattori di rischio; abbiamo infatti riscontrato con elevata frequenza la contemporanea presenza di iperomocisteinemia immobilizzazione, prolungati periodi di inadeguato apporto nutrizionale, stato infiammatorio con piastrinosi e incremento delle proteine di fase acuta, posizionamento di CVC e disidratazione;

CONCLUSIONI (11)

- in conclusione, ciò che potrebbe spiegare l'aumentato rischio di complicanze tromboemboliche parrebbe essere l'associazione tra malattia infiammatoria cronica intestinale e la presenza di un **cluster di fattori di rischio protrombotici**. Da un punto di vista pratico, questo suggerirebbe pertanto l'utilità di sottoporre tali pazienti, indipendentemente dalla presenza o meno di fattori di rischio acquisiti per trombosi venosa profonda, a uno screening trombofilico.