- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Sun, 06 Jul 2025, 23:38:30

Recenti Prog Med 2016; 107: 297-308

IBD: colite ulcerosa

LORIS LOPETUSO[1], ANTONIO GASBARRINI[1]

[1]Medicina Interna Gastroenterologia e Malattie del Fegato, Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Pervenuto su invito il 18 maggio 2016.

Riassunto. Le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), come la malattia di Crohn (CD) e la rettocolite ulcerosa (UC), sono condizioni infiammatorie croniche recidivanti del tratto gastroenterico, caratterizzate da una risposta immune alterata verso fattori ambientali in soggetti geneticamente predisposti. Questa revisione della letteratura si occupa dello stato dell'arte sulla patofisiologia, diagnosi e trattamento della UC, ma fornisce anche una visione sul futuro, che potrà guidare la nostra attività clinica.

Parole chiave. Colite ulcerosa, IBD, malattia di Crohn.

Ulcerative colitis.

Summary. Inflammatory bowel disease (IBD), such as Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), are chronic, relapsing inflammatory disorders of the digestive tract resulting from dysregulated immune responses toward environmental factors in genetically predisposed individuals. This review focus on what is the state of the art of UC pathophysiology, diagnosis, and treatment and how any future findings could drive our clinical practice.

Key words. Crohn's disease, IBD, ulcerative colitis.

Introduzione

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (inflammatory bowel disease - IBD) comprendono due forme principali: la colite ulcerosa (ulcerative colitis - UC) e il morbo di Crohn (Crohn's disease - CD). Questi due tipi di disordini condividono caratteristiche patologiche e cliniche comuni e allo stesso tempo ne presentano di differenti.

La UC è una condizione infiammatoria cronica caratterizzata da episodi recidivanti e remittenti, limitati allo strato mucosale del colon. Essa colpisce il retto e si estende tipicamente in modo prossimale e continuo per coinvolgere altre porzioni del colon. Diverse nomenclature sono state utilizzate per descrivere il grado del coinvolgimento[1,2]:

- proctite ulcerosa: si riferisce alla malattia limitata al retto;
- proctosigmoidite ulcerosa: si riferisce alla malattia limitata al retto e al sigma e che non coinvolge il colon discendente;
- UC sinistra (o distale): è definita come malattia che si estende dal retto fino alla flessura splenica;
- colite estesa: si riferisce alla malattia che si estende oltre la flessura splenica, ma che risparmia il cieco;
- pancolite: quando il processo infiammatorio si estende attraverso tutto il colon, finanche al cieco.

Svariati studi hanno preso in considerazione l'epidemiologia delle malattie infiammatorie intestinali in diverse regioni geografiche. Nel Nord America, i tassi di incidenza variano da 2,2 a 19,2 casi per 100.000 persone all'anno per la UC e da 3,1 a 20,2 casi per 100.000 persone all'anno per il CD. In uno dei più grandi studi, basato su nove milioni di dichiarazioni delle assicurazioni sanitarie, la prevalenza della UC negli adulti negli Stati Uniti era di 238 casi su 100.000 abitanti e la prevalenza del CD era di 201 casi su 100.000 abitanti. L'incidenza e la prevalenza del Crohn e della colite appare invece essere minore in Asia e nel Medio Oriente .

Sono state osservate anche variazioni nella stessa area geografica per quanto riguarda l'incidenza delle IBD[3]. In alcuni Paesi europei, infatti, l'incidenza di IBD appare minore a latitudini più a sud, rispetto a latitudini più a nord. Questo trend è stato osservato anche negli Stati Uniti. Inoltre, sono state suggerite, in alcuni report, variazioni stagionali delle riacutizzazioni delle IBD (con picchi in primavera); anche se la forza di associazione, ammessa l'esistenza, è debole e i dati pubblicati sono discordanti.

L'incidenza delle IBD può aver subito variazioni nel tempo. La UC era più frequente del CD nell'Europa del Nord e in America nei primi decenni del XX secolo. Mentre l'incidenza della UC rimane sostanzialmente stabile dagli anni '50 agli anni '80, un incremento dell'incidenza del CD è stato osservato in misura consistente. Da allora, l'incidenza del CD sembra essersi stabilizzata, ed è adesso approssimativamente equivalente alla UC nel Nord America e in Europa[4-7].

Fattori di rischio

Sebbene la patogenesi delle malattie infiammatorie croniche intestinali rimanga sconosciuta, sono stati identificati diversi fattori di rischio.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Sun, 06 Jul 2025, 23:38:30

Età e genere

L'età di insorgenza della maggior parte dei casi di UC è tra i 15 e i 40 anni. Alcuni studi suggeriscono per entrambi i disordini una distribuzione legata all'età di tipo bimodale, con un possibile secondo picco d'incidenza tra i 50 e gli 80 anni. Non è ancora chiaro se questo secondo picco si correli a una maggiore suscettibilità a sviluppare la malattia da associarsi all'età avanzata, oppure a una tardiva espressione di una precoce esposizione, o ancora a misdiagnosi di coliti ischemiche, interpretate come IBD. Sembrano esserci piccole differenze nell'incidenza delle IBD a seconda del genere. In generale, c'è una leggera predominanza nel sesso femminile per quanto riguarda il CD, sebbene in alcune aree a bassa incidenza esista una predominanza nel sesso maschile. La predominanza nel sesso femminile, specialmente in donne tardo-adolescenti o giovani adulte, suggerisce che fattori ormonali possono giocare un ruolo nell'espressione della patologia. Al contrario, ci potrebbe essere una leggera predominanza maschile nella UC[3,8-10].

Razza ed etnia

Sia la UC che il CD sono molto comuni negli ebrei rispetto ai non ebrei. L'incidenza di IBD è più bassa nella popolazione nera e ispanica paragonata ai bianchi. Tuttavia, le differenze etniche e razziali possono essere relative ai fattori ambientali e allo stile di vita, così come a cause sottostanti alle differenze genetiche. Per esempio, i tassi di IBD in Israele sono più alti negli ebrei nati in Europa e in America rispetto agli ebrei che provengono dall'Asia e dall'Africa. In aggiunta, il tasso di IBD sale nei non bianchi con urbanizzazione e in alcuni casi può essere pari o superiore a quello dei bianchi[10,11].

Suscettibilità genetica

Approssimativamente il 10-25% degli individui con IBD ha un parente di primo grado con CD o UC. Alcuni studi hanno anche dimostrato una concordanza con lo stesso tipo di malattia all'interno delle famiglie, in particolare per il CD[10,11].

Fumo

Il fumo ha effetti differenti nella UC e nel CD. Nonostante la base di questa dicotomia debba essere tuttora risolta, è risaputo che sottoprodotti di nicotina e/o fumo possano influenzare direttamente le risposte immunitarie mucosali, il tono della muscolatura liscia, la permeabilità intestinale e la microvascolarizzazione[12-20]. Il fumo è associato a un incrementato rischio di sviluppare il CD. Al contrario, diversi studi hanno evidenziato che il fumo non è un fattore di rischio e potrebbe anzi essere protettivo per lo sviluppo della UC. In un ampio studio di coorte che comprendeva 229.111 donne, è stato documentato che il rischio di sviluppare UC era simile nei fumatori paragonato a quello delle donne che non avevano mai fumato, mentre gli ex fumatori presentavano un aumentato rischio di UC rispetto a quelli che non avevano mai fumato (HR 1,6,95% lC 1,3-1,9). Il rischio di UC incrementa due anni dopo la cessazione dell'abitudine tabagica e persiste per oltre 20 anni. L'incremento del rischio associato alla cessazione del fumo potrebbe essere spiegato con la perdita di un effetto protettivo da parte del fumo stesso, che determina poi la precipitazione dell'insorgenza della UC. Il fumo di sigaretta può anche influenzare il corso della UC. L'interruzione del fumo nei pazienti con UC si associa a un incremento dell'attività della malattia e dell'ospedalizzazione. Mentre gli studi clinici, condotti al fine di valutare l'efficacia dei cerotti transdermici alla nicotina per il trattamento della UC da lieve a moderata, hanno suggerito che questi agenti possono migliorare i sintomi della UC, non hanno dimostrato alcun effetto nelle misure oggettive della malattia[21,22].

Dieta

Si pensa che gli antigeni del cibo inneschino una risposta immunitaria alla base dello sviluppo delle IBD. Tuttavia, non sono stati identificati gli antigeni patogeni specifici. Sebbene gli studi che tentano di associare determinate diete allo sviluppo di IBD abbiano fornito risultati inconsistenti, diversi dati suggeriscono che una dieta "occidentale" (cibi confezionati, fritti, cibi zuccherini) sia associata a un aumento del rischio di sviluppare il CD, ed eventualmente la UC. Un certo numero di studi ha dimostrato l'esistenza di fattori di rischio dietetici. L'ipersensibilità alle proteine del latte di mucca nell'infanzia è stata postulata come una possibile causa di sviluppo di IBD, specialmente della UC[23-26]. Un sondaggio su pazienti con IBD e controlli sani ha constatato che l'ipersensibilità al latte di mucca era più frequente in pazienti con UC e CD rispetto ai controlli (21%, 9% e 3%, rispettivamente). L'assunzione di zucchero raffinato è stato connesso allo sviluppo di IBD, specialmente nel CD. L'assunzione a lungo termine di fibre alimentari, particolarmente dalla frutta, è stata associata con una diminuzione del rischio del CD, ma non della UC[21,22].

Obesità

Non è chiaro se l'obesità sia associata a un incremento del rischio di sviluppare IBD. Però, l'accumulo di grasso intra-addominale potrebbe contribuire all'infiammazione delle mucose che pregiudica il decorso clinico in pazienti con IBD conclamata. In uno studio con pazienti aventi il CD, le complicanze ano-perianali si sono verificate precocemente nei pazienti obesi rispetto ai pazienti non obesi. I pazienti obesi avevano una probabilità alta di sviluppare una ma-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Sun, 06 Jul 2025, 23:38:30

lattia attiva (OR 1,5, 95% Cl 1,1-2,1) tale da richiedere ospedalizzazione (OR 2,4, IC 95% 1,6-3,5). In un altro studio, i bambini con IBD che erano in sovrappeso od obesi avevano più probabilità di richiedere un intervento chirurgico (OR 1,7, 95% Cl 1,1-2,8)[27,28].

Infezioni

Le disbiosi o uno squilibrio del microbiota intestinale possono contribuire allo sviluppo di IBD. Il ruolo della disbiosi nella patogenesi delle IBD è suggerito dall'associazione tra determinati microrganismi e le IBD e dall'associazione tra le gastroenteriti acute e le IBD. Un certo numero di studi ha valutato il possibile ruolo di specifici agenti infettivi nella patogenesi delle IBD. Un esempio è la correlazione tra il CD e alcuni agenti infetti specifici (come il virus del morbillo, il *Mycobacterium paratuberculosis*, i *paramyxovirus*), ma non è ancora stata dimostrata. Un'ipotesi verosimile è che la normale microflora intestinale possa contribuire allo sviluppo di IBD, in individui geneticamente suscettibili. Questo è stato supposto grazie all'osservazione che gli animali geneticamente modificati per essere suscettibili alle IBD non sviluppavano una malattia quando crescevano in un ambiente privo di germi. Molti studi osservazionali hanno suggerito un'associazione tra le gastroenteriti acute e lo sviluppo di IBD. Come da esempio, uno studio caso-controllo ha incluso oltre 3.000 pazienti con IBD e oltre 11.600 controlli sani. Dopo aver escluso i pazienti che avevano avuto una gastroenterite acuta entro sei mesi dalla diagnosi di IBD e aggiustando i potenziali fattori confondenti, il rischio di IBD era incrementato significativamente nei pazienti con un episodio precedente di gastroenterite acuta (OR 1,4, IC 95% 1,2-1,7). C'era anche un incremento approssimativamente quintuplo del rischio di sviluppare una IBD, con una diagnosi precedente di sindrome del colon irritabile (irritable bowel syndrome - IBS). Non è chiaro se questa associazione tra IBS e IBD sia dovuta a sintomi simil-IBS in pazienti con IBD non diagnosticato, o se l'IBS effettivamente predisponga gli individui allo sviluppo di IBD. A ogni modo, quando gli individui con diagnosi precedente di IBS sono stati esclusi dalle analisi, l'associazione tra l'infezione enterica acuta e l'IBD persisteva.

È stato anche riscontrato un incremento del rischio di sviluppare IBD in uno studio di coorte di 13.148 pazienti con gastroenteriti da *Salmonella* o *Campylobacter* quando comparati a un gruppo di controllo. Mentre l'aumento del rischio risultava massimo nel primo anno dopo l'infezione, esso rimaneva elevato durante l'intero follow-up di 15 anni[21,29-31].

Assistenza ostetrica e altri eventi perinatali

L'allattamento al seno stimola lo sviluppo e la maturazione della mucosa gastrointestinale degli infanti e potrebbe proteggerli dalle infezioni gastrointestinali durante l'infanzia. Uno studio di bambini con CD e dei loro fratelli non affetti constata che quelli con CD presentavano una probabilità da 3 a 4 volte minore di essere stati allattati al seno. Lo stesso studio denota che i bambini affetti avevano anche una probabilità 3 volte superiore di aver avuto una malattia diarroica durante l'infanzia. Un altro studio non ha confermato l'associazione dell'allattamento al seno con il CD o con la UC, ma ha confermato l'incidenza di una più elevata malattia diarroica durante l'infanzia in quelli che hanno sviluppato successivamente la UC. Il concetto che gli eventi perinatali possono essere eziologicamente correlati allo sviluppo di IBD nell'infanzia è stato ulteriormente supportato da uno studio svedese che ha mostrato un aumento di 4 volte del rischio di sviluppare una IBD in coloro che avevano "eventi di salute" nel periodo perinatale[10,11,21,22,27-31].

Antibiotici

È stato ipotizzato che l'utilizzo di antibiotici, alterando la flora intestinale, possa essere un fattore di rischio per le IBD. Sebbene l'uso di antibiotici sia stato associato a IBD, non è ancora chiaro se questa sia un'associazione casuale. In una meta-analisi di 11 studi osservazionali che includevano 7.208 pazienti con diagnosi di IBD, l'esposizione agli antibiotici era stata significativamente associata con un incremento del rischio di CD, ma non di UC. L'esposizione alle diverse classi di antibiotici, eccetto la penicillina era associata a un incremento del rischio di nuova insorgenza di IBD. Il rischio era molto marcato con l'esposizione al metronidazolo o ai fluorochinoloni. Comunque, c'è una considerevole eterogeneità negli studi inclusi nelle meta-analisi e la maggioranza degli studi era di tipo retrospettivo[11,21,22,27-31].

Farmaci anti-infiammatori non steroidei

La rottura ciclossigenasi-mediata della barriera epiteliale intestinale associata all'uso di aspirina o di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) può influenzare l'interazione tra il microbiota intestinale e le cellule immunitarie nella barriera intestinale. Inoltre, i FANS e l'aspirina alterano l'aggregazione piastrinica, il rilascio dei mediatori infiammatori e la risposta microvascolare allo stress, che sono tutti eventi chiave nella patogenesi delle IBD. Nonostante un certo numero di report suggeriscano che i FANS incrementano il rischio di sviluppo delle IBD, il rischio assoluto sembra essere minimo. Altri studi suggeriscono che i FANS possano esacerbare IBD silenti fino al 25% dei pazienti. Tuttavia, alcuni pazienti con IBD sembrano essere capaci di tollerare i FANS, in particolar modo qualora somministrati a basse dosi. Nel Nurse's Health Study, l'associazione tra FANS e aspirina e lo sviluppo di IBD è stato studiato in 76.795 pazienti donne. I FANS, esclusa l'aspirina, assunti per almeno 15 giorni al mese hanno incrementato il

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Sun, 06 Jul 2025, 23:38:30

rischio di IBD. Sicuramente, questo rappresenta un piccolo incremento assoluto del rischio (differenza assoluta di 7 casi su 100.000 anni-persona per la UC e 6 casi su 100.000 anni-persona per il CD). L'esperienza con gli inibitori selettivi della COX-2 nei pazienti con IBD è limitata. Sebbene piccoli casi suggeriscano un rischio aumentato di esacerbazione di IBD, studi controllati randomizzati non hanno dimostrato un incremento significativo dell'attività di malattia o una recidiva in pazienti trattati con inibitori selettivi della COX-2 a breve termine[28-31].

Appendicectomia

Un certo numero di studi ha suggerito che l'appendicectomia possa essere un fattore protettivo per lo sviluppo di UC, sebbene non ne sia noto il meccanismo. Una delle ipotesi suggerite è che le alterazioni nella risposta immunitaria mucosale che portano all'appendicite o che risultano prodotte dall'appendicectomia possano influenzare negativamente i meccanismi patogenetici della UC. In uno studio di coorte che ha incluso 212.963 pazienti sottoposti ad appendicectomia tra il 1964 e il 1993, il rischio di sviluppare UC diminuiva di circa il 55% in coloro che erano sottoposti ad appendicectomia prima dei 20 anni di età a causa di una condizione di tipo infiammatorio (appendicite o linfoadenite), ma non per dolore addominale aspecifico.

Fattori psicosociali

Gli studi che hanno esaminato l'associazione tra i fattori psicologici e il rischio si sviluppare IBD hanno fornito risultati inconsistenti. Comunque, lo stress può avere un ruolo nell'esacerbazione dei sintomi in pazienti con IBD, probabilmente attraverso la via di attivazione del sistema nervoso enterico e l'elaborazione di citochine proinfiammatorie[1,2,4-6].

Manifestazioni cliniche

I pazienti con UC si presentano classicamente con diarrea, che può essere associata a sangue. Le evacuazioni sono frequenti e ridotte in volume, come risultato dell'infiammazione intestinale. I sintomi associati includono dolore addominale di tipo colico, urgency, tenesmo e incontinenza. I pazienti con malattia principalmente distale possono presentare costipazione, accompagnata da frequenti scariche di sangue e muco. L'insorgenza dei sintomi è classicamente graduale e i sintomi sono progressivi per diverse settimane. I sintomi possono essere preceduti da un episodio unico di sanguinamento rettale che avviene settimane o mesi prima. La severità dei sintomi può essere variabile, si va da 4 scariche al giorno con o senza sangue nella malattia lieve, a una malattia severa con più di 10 scariche quotidiane accompagnate da crampi severi e sanguinamento continuo. I pazienti possono presentare anche sintomi sistemici inclusi febbre, astenia e calo ponderale. Possono anche essere presenti la dispnea e le palpitazioni, dovute all'anemia secondaria al deficit di ferro. Quest'ultimo può essere causato dalla continua perdita ematica, dall'anemia da patologia cronica, o dall'anemia emolitica autoimmune. La presenza e la severità dei sintomi sistemici dipendono dalla severità clinica della malattia intestinale. L'esame obiettivo è spesso normale, specialmente nei pazienti con malattia di grado lieve. I pazienti con UC di grado da medio a severo possono presentare un addome teso alla palpazione, febbre, ipotensione, tachicardia e pallore. L'esplorazione rettale può rivelare la presenza di sangue. I pazienti con diarrea prolungata possono mostrare evidenza di sarcopenia, perdita di grasso sottocutaneo ed edema periferico dovuto al calo ponderale e alla malnutrizione[1-10].

Severità della malattia

La severità della malattia nei pazienti con UC è importante nel guidare la gestione clinica e può predire gli outcome a lungo termine. Essa può essere misurata oggettivamente usando un indice clinico di attività della malattia. La classificazione di Truelove e Witts è un indice che stratifica la severità della UC in lieve, moderata e severa, basandosi sulla frequenza e severità della diarrea, sulla presenza dei sintomi sistemici e sui dati di laboratorio[1-10].

Lieve

I pazienti con malattia clinica lieve presentano un numero di evacuazioni quotidiane uguali o inferiori a 4 con o senza sangue, nessun segno di tossicità sistemica e una normale velocità di eritrosedimentazione. Lieve dolore addominale, tenesmo ed episodi di costipazione sono anch'essi comuni, ma il dolore addominale severo, il sanguinamento profuso, la febbre e la perdita ponderale non sono parte dello spettro della malattia lieve.

Moderata

I pazienti con malattia clinica moderata hanno feci liquide sanguinolente frequenti (>4 al giorno), anemia lieve che non richiede trasfusioni e dolore addominale non severo. I pazienti hanno segni minimi di tossicità sistemica, inclusa una febbre di basso grado. Una nutrizione adeguata è solitamente mantenuta e il calo ponderale non è associato a questo stadio.

Severa

I pazienti con una presentazione clinica di grado severo hanno tipicamente feci liquide, sanguinolente

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Sun, 06 Jul 2025, 23:38:30

(≥6 al giorno) con crampi severi ed evidenza di tossicità sistemica, che si manifesta con febbre (≥37,8 °C), tachicardia (frequenza ≥90 bpm), anemia (emoglobina <10,5 g/dL) e una VES elevata (≥30 mm/h). I pazienti possono presentare un rapido calo ponderale.

Anche il sistema Mayo score può essere usato per descrivere la severità della patologia e monitorare i pazienti durante la terapia. Lo score va da 0 a 12 con i punteggi più alti che indicano una maggiore gravità della malattia.

Complicanze acute

Il sanguinamento può essere severo fino al 10% dei pazienti. Le emorragie massive incorrono nel 3% circa dei pazienti con UC in qualche momento nel corso della malattia e può essere necessaria una colectomia urgente. I pazienti con UC possono sviluppare una colite fulminante con un numero di defecazioni maggiori di 10 al giorno, dolore addominale, distensione e sintomi tossici gravi che includono febbre e anoressia. I pazienti con colite fulminante sono a rischio maggiore di sviluppare un megacolon tossico, come risultato dell'estensione del processo infiammatorio oltre la mucosa, fino agli strati muscolari del colon. Il megacolon tossico è caratterizzato da un diametro colico ≥6 cm o un diametro ciecale >9 cm e da presenza di tossicità sistemica. La perforazione del colon si verifica comunemente come conseguenza del megacolon tossico. Tuttavia, essa può verificarsi anche in assenza di un megacolon tossico, nei pazienti con un primo episodio di UC, causato dalla mancanza di cicatrizzazione di attacchi precedenti di colite. La perforazione con peritonite è stata associata al 50% di mortalità nei pazienti con UC[3,6-10].

Manifestazioni extraintestinali

Sebbene la UC coinvolga in primo luogo l'intestino, essa è associata a manifestazioni in altri organi. Il 10% dei pazienti con IBD presenta manifestazioni extraintestinali all'esordio, ma il 25% dei pazienti ha tali manifestazioni lungo l'intero arco della propria vita. Con l'eccezione della colangite sclerosante primitiva e della spondilite anchilosante, le manifestazioni extraintestinali tendono a seguire il decorso clinico della colite (tabella 1). L'artrite è la più frequente manifestazione extraintestinale nelle IBD. La UC è associata sia a un'artrite periferica non distruttiva, che coinvolge principalmente le grandi articolazioni, sia alla spondilite anchilosante. Altre manifestazioni muscoloscheletriche nelle IBD sono: l'osteoporosi, l'osteopenia e l'osteonecrosi. Le più frequenti manifestazioni oculari nelle IBD includono l'uveite e le episcleriti. Scleriti, iriti e congiuntiviti sono anch'esse associate a IBD. I pazienti affetti possono essere asintomatici o lamentare bruciore, prurito e arrossamento degli occhi.

Le più frequenti lesioni della pelle associate con IBD includono l'eritema nodoso e il pioderma gangrenoso. Riguardo alle manifestazioni epatobiliari, la colangite sclerosante primitiva, il fegato steatosico e la malattia epatica autoimmune sono stati associati a IBD. I pazienti con la colangite sclerosante primitiva sono generalmente asintomatici e identificati solo grazie a un rilievo isolato di una concentrazione elevata nel siero di fosfatasi alcalina. I pazienti possono anche presentarsi con astenia, febbre, prurito, brividi, sudorazioni notturne e dolore al quadrante superiore destro. I pazienti con IBD sono ad aumentato rischio di tromboembolismo sia venoso sia arterioso. In uno studio prospettico di coorte, per esempio, il rischio di sviluppare tromboembolismo venoso era incrementato sia nei pazienti ospedalizzati sia in quelli ambulatoriali con una riacutizzazione di IBD, comparato a quello dei controlli (pazienti ospedalizzati rischio assoluto 37,5/1.000 anni-persona contro 13,9/1.000 anni-persona, pazienti ambulatoriali con riacutizzazione di IBD 6,4/1000 anni-persona contro 0,4/1000 anni-persona). L'anemia emolitica autoimmune è stata associata a IBD. I pazienti con anemia possono essere asintomatici o avere sintomi non specifici inclusi dispnea, astenia e palpitazioni. Le complicanze polmonari da IBD, sebbene rare, includono infiammazione delle vie aeree, malattia del parenchima polmonare, sierositi, malattia tromboembolica e tossicità polmonare farmaco-indotta. I sintomi variano da manifestazioni asintomatiche della capacità di diffusione a bronchiectasie disabilitanti con tosse e produzione di espettorato mucopurulento[10,11,21,22,27-31].

Esami di laboratorio

I pazienti con UC severa possono avere anemia, una VES aumentata (≥30 mm/h), valori bassi di albumina e anormalità elettrolitiche dovute alla diarrea e alla disidratazione. I pazienti con UC e colangite sclerosante primitiva possono avere nel siero una concentrazione elevata di fosfatasi alcalina. La calprotectina fecale e la lattoferrina possono essere elevate per l'infiammazione intestinale[32-35].

Imaging

L'imaging addominale non è richiesto per la diagnosi di UC, ma può essere eseguito nei pazienti che presentano manifestazioni cliniche di colite. La diretta addome è solitamente normale nei pazienti con grado lieve-moderato, ma può identificare una costipazione prossimale, un ispessimento mucosale o l'impronta secondaria a edema e dilatazione del colon, in pazienti con UC severa o fulminante. Il clisma opaco a doppio contrasto può essere normale nella UC lieve. Ritrovamenti su clisma opaco a doppio contrasto possono includere un pattern diffusamente reticolato con raccolte puntiformi sovrapposte nelle microulcerazioni. Nelle forme maggiormente severe, ci posso-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Sun, 06 Jul 2025, 23:38:30

Tabella 1. Manifestazioni extraintestinali comuni e meno comuni.

Manifestazioni extraintestinali comuni
Manifestazioni muscoloscheletriche
■ Artriti: tipo colitico, spondilite anchilosante, isolato coinvolgimento articolare come sacro ileite. ■ Osteoartropatia ipertrofica: clubbing, periostite, morbo di Crohn metastatico. ■ Miscellanea: osteoporosi, necrosi asettica, polimiosite, osteomalacia.
Manifestazioni cutanee e mucosali
■ Lesioni reattive: eritema nodoso, pioderma gangrenoso, ulcera aftosa, eruzione vescicolo-pustolosa, vasculite necrotizzante, Sweet syndrome, morbo di Crohn metastatico. ■ Lesioni specifiche: fessure e fistole, morbo di Crohn orale, eruzioni correlate a farmaci. ■ Deficienze nutrizionali: acro-dermatite enteropatica (zinco), porpora (vitamine C e K), glossite (vitamina B), perdita di capelli e unghie fragili (proteine). ■ Malattie associate: vitiligine, psoriasi, amiloidosi, epidermolisi bullosa acquisita.
Manifestazioni epatobiliari
■ Complicazioni specifiche: colangite sclerosante primitiva (PSC), carcinoma del dotto biliare, colelitiasi. ■ Infiammazione associata: epatite cronica autoimmune attiva, pericolangite, fibrosi portale e cirrosi, granuloma nel morbo di Crohn.
Manifestazioni oculari
■ Uveiti, iriti, episcleriti, scleromalacia, ulcera corneale, malattia vascolare retinica, neurite retrobulbare, cheratopatia associata al morbo di Crohn.
Manifestazioni extraintestinali meno comuni
Manifestazioni ematiche e vascolari
■ Anemia dovuta a carenza di ferro, folati o vitamina B12, anemia emolitica autoimmune, anemia secondaria a malattia cronica, porpora trombocitopenia, leucocitosi e trombocitosi, tromboflebiti e tromboembolismo, arterite e occlusione arteriosa, poliarterite nodosa, arterite di Takayasu, vasculite cutanea, anticorpi anticardiolipina, iposlenismo.
Manifestazioni genitourinarie
■ Calcoli urinari (calcoli di ossalato nella malattia ileale), estensione locale del morbo di Crohn che coinvolge gli ureteri e la vescica, amiloidosi, nefrotossicità correlata ai farmaci. ■ Danno tubulo renale con aumentata escrezione urinaria di vari enzimi (β-N-acetil-D- glucosaminidasi).
Manifestazioni neurologiche
■ Fino al 3% dei pazienti può presentare un coinvolgimento neurologico non iatrogeno, includendo la neuropatia periferica, la mielopatia, la disfunzione vestibolare, lo pseudotumor cerebrale, la miastenia gravis e i disordini cerebrovascolari. L'incidenza è uguale nella colite ulcerosa e nel morbo di Crohn. Questi disordini appaiono comunemente 5 o 6 anni dopo l'inizio della malattia infiammatoria intestinale e sono frequentemente associati con altre manifestazioni extraintestinali.
Manifestazioni polmonari
■ Fibrosi polmonare, vasculite, bronchite, laringo-tracheite acuta, malattie polmonari interstiziali, sarcoidosi. I test funzionali polmonari anormali senza sintomi clinici sono comuni (fino al 5% dei casi).
Manifestazioni cardiache
■ Pericarditi, miocarditi, endocarditi e arresto cardiaco: più comuni nella colite ulcersa rispetto al morbo di Crohn; cardiomiopatie, insufficienza cardiaca a causa di terapia anti-TNF. Le pericarditi possono anche verificarsi per la sulfasalazina/5-aminosalicilati.
Manifestazioni pancreatico-duodenali
■ Pancreatite acuta: più comune nel morbo di Crohn rispetto alla colite ulcerosa. I fattori di rischio includono l'utilizzo di 6-mercaptopurina e 5-ASA, morbo di Crohn duodenale.
Manifestazioni autoimmuni
■ Lupus farmaco indotto e malattia autoimmune secondaria a terapia anti TNF-α. ■ Anticorpi anti-DNA positivi, anti doppio filamento DNA, manifestazioni cutanee o sistemiche del lupus.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Sun, 06 Jul 2025, 23:38:30

no essere ulcere a bottone, accorciamento del colon, perdita delle *haustra*, restringimento del calibro del lume, pseudopolipi e polipi filiformi. Il clisma opaco deve essere evitato nei pazienti con una severità elevata, in quanto possono precipitare in un megacolon tossico. La tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) possono dimostrare un marcato ispessimento della parete intestinale, ma questo reperto non è specifico. La TC e la RM hanno una sensibilità più bassa rispetto al clisma di bario per la rilevazione della malattia mucosale lieve, ma sono equivalenti nei pazienti con una malattia severa e conclamata. L'ecografia con Doppler può dimostrare uno strato mucosale ipoecogeno ispessito nei pazienti con UC attiva. I casi più severi possono essere associati a un ispessimento intestinale transmurale. Tuttavia, questi reperti ecografici non sono specifici di UC e possono essere osservati in colite dovuta ad altri casi[32-35].

Valutazione

La valutazione di pazienti con sospetta UC è necessaria per escludere altre cause di colite, stabilire la diagnosi di UC e determinare l'estensione e la severità della malattia. La diagnosi di UC è basata sulla presenza di diarrea cronica per più di quattro settimane e la prova di un'infiammazione attiva all'endoscopia e di mutazioni croniche alla biopsia. Dal momento che questi aspetti non sono specifici per la UC, formulare la diagnosi richiede inoltre l'esclusione di altre cause di colite considerando l'anamnesi, i dati di laboratorio e le biopsie del colon.

Deve essere innanzitutto ricercata la presenza di fattori di rischio di altre cause di colite. Tra questi ci sono: viaggi recenti in aree endemiche per le infezioni parassitarie come l'amebiasi, l'uso recente di antibiotici che potrebbe predisporre alle infezioni da *Clostridium difficile*, le malattie sessualmente trasmissibili associate a proctite (*Neisseria gonorrhoeae* e *Herpes simplex Virus*). Inoltre, l'aterosclerosi o precedenti episodi ischemici sono indicativi di ischemia cronica del colon. Ancora, una storia di radiazioni addominali e/o pelviche e l'esposizione ai FANS deve essere ricercata in quanto questi possono essere associati con colite. In pazienti immunocompromessi, il *Cytomegalovirus* (CMV) può imitare la UC.

Le analisi delle feci includono la ricerca della tossina del *C. Difficile*, le colture fecali di routine (Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia) e il test specifico dell'*E. Coli* O157:H7. Devono essere ricercati anche uova e parassiti e l'antigene della Giardia, in particolar modo se il paziente ha fattori di rischio come un viaggio recente nelle aree endemiche.

In più, vanno considerate le analisi sierologiche specifiche per le malattie sessualmente trasmissibili che includono quelle per la *N. Gonorrhoeae*, l'*HSV* e il *Treponema Pallidum*, in particolare in pazienti con sintomi rettali severi come l'urgency e il tenesmo.

Inoltre, al fine di decretare la severità della patologia, devono essere effettuate una conta completa del sangue, gli elettroliti, l'albumina e i marker di infiammazione VES e PCR.

Un certo numero di anticorpi è stato rilevato nei pazienti con IBD. Gli anticorpi citoplasmatici antineutrofili perinucleari (pANCA) possono essere elevati nei pazienti con UC. Ciononostante, rimane incerta la possibilità di differenziare la UC dal CD tramite gli esami anticorpali nei pazienti con "colite indeterminata". Dunque, i test anticorpali non fanno parte della valutazione diagnostica nei pazienti con sospetta IBD[36-43].

I reperti endoscopici in pazienti con UC sono aspecifici. Le biopsie del colon ottenute tramite endoscopia sono fondamentali per definire la cronicità dell'infiammazione e per escludere altre cause di colite. Una ileocolonscopia permette la valutazione del tratto dell'ileo terminale, la cui infiammazione è suggestiva del CD, e di determinare l'estensione e la severità della patologia colica. Tuttavia, una colonscopia è da evitare nei pazienti ospedalizzati con colite severa per la potenzialità di precipitazione in un megacolon tossico. In tali pazienti, una sigmoidoscopia flessibile dovrebbe essere preferita e la valutazione dovrebbe essere limitata al retto e al sigma distale. I reperti endoscopici nei pazienti con UC includono la perdita della morfologia vascolare, che è dovuta alla congestione della mucosa, il ché le conferisce un aspetto eritematoso. Inoltre, si evidenzia granulosità della mucosa, petecchie, essudati, edema, erosioni, friabilità al contatto e sanguinamenti spontanei. Nei casi più severi si può riscontrare macroulcerazione, sanguinamenti profusi ed essudati copiosi. Pseudopolipi infiammatori possono essere presenti nelle aree patologiche coinvolte, dovuti all'infiammazione reiterata.

Gli aspetti istologici indicativi di UC includono gli ascessi criptici, la distorsione dell'architettura ghiandolare con ramificazione delle cripte e atrofia. Vi sono anormalità cellulari epiteliali, come la deplezione mucipara e la metaplasia a cellule di Paneth. Gli aspetti infiammatori della UC includono una cellularità aumentata della lamina propria, plasmacitosi basale, aggregati linfoidi basali ed eosinofili nella lamina propria. Sebbene nessuno di questi aspetti sia specifico per la UC, la presenza di due o più lesioni istologiche è suggestiva di UC. La plasmacitosi basale può essere anche un predittore di riacutizzazione, nei pazienti apparentemente ben controllati con una guarigione mucosale completa.

L'infiammazione classicamente coinvolge il retto e si estende prossimalmente in un pattern continuo e circonferenziale. L'episodio iniziale di UC è limitato esclusivamente al retto o al sigma in una percentuale che varia dal 30 al 50% dei pazienti, nel 20-30% dei pazienti si presenta come colite sinistra e solamente in un approssimativo 20% si ha pancolite all'esordio. Occasionalmente, un sottogruppo di UC presenta infiammazione focale attorno all'orifizio appendicolare che non si continua con la patologia altrove nel colon ("la macchia ciecale"). L'infiammazione ileale (ileite

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Sun, 06 Jul 2025, 23:38:30

da reflusso) può essere riscontrata eccezionalmente nei pazienti con UC attiva che arriva a interessare il colon destro. Differentemente dall'ileite associata al CD che è caratteristicamente maculare, l'ileite da reflusso associata alla UC è diffusa[43-50].

Nei pazienti con colite da Citomegalovirus la colorazione convenzionale all'ematossilina-eosina rivela cellule ingrandite (citomegaliche) che sono spesso da 2 a 4 volte più grandi delle cellule circostanti, solitamente con larghe inclusioni intranucleari eosinofile, talvolta circondate da un alone chiaro e inclusioni citoplasmatiche più piccole. La colorazione all'immunoperossidasi dovrebbe essere effettuata per la conferma di una colite da CMV sospetta. Colture per la *N. Gonorrhaea* e per l'HSV dovrebbero essere effettuate in pazienti con sintomi rettali severi di urgency e tenesmo[43-50].

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale di UC include altre cause di diarrea cronica. Il CD che coinvolge il colon può avere manifestazioni simili alla UC. Tuttavia, gli aspetti che sono suggestivi del CD includono l'assenza di un sanguinamento maggiore, la presenza di malattia perianale (per es, ragadi anali, ascessi anorettali) e le fistole. L'assenza di infiammazione rettale, la presenza di ileite e l'infiammazione focale all'endoscopia e i granulomi all'istologia sono anche questi suggestivi di CD. Nonostante l'infiammazione ileale (ileite da reflusso) possa occasionalmente essere riscontrata nella UC, questi pazienti hanno una colite destra attiva. Inoltre, l'ileite da reflusso associata alla UC è diffusa e non maculare come nel CD. La colite infettiva può avere una presentazione clinica e gli aspetti endoscopici simili alla UC. La colite infettiva deve essere esclusa tramite coltura delle feci, analisi fecali e biopsie del colon.

Le coliti da radiazioni possono essere riscontrate da settimane ad anni successivamente all'irradiazione addominale o pelvica. Le coliti da radiazioni, che coinvolgono il retto o il sigma, hanno un aspetto simile alla UC all'endoscopia. Sebbene non siano specifici, gli aspetti istologici suggestivi della colite da radiazione includono infiltrati eosinofili, atipia epiteliale, fibrosi e teleangectasia capillare. I pazienti con ulcera solitaria del retto possono presentare sanguinamenti, dolore addominale e alvo alterato. L'ulcera mucosale può essere osservata all'endoscopia ed è simile a quella della UC, ma la sindrome dell'ulcera solitaria del retto ha un aspetto caratteristico all'istologia con uno strato mucosale ispessito e distorsione dell'architettura delle cripte. La lamina propria è rimpiazzata dal tessuto muscolare liscio e collagene, il che conduce a ipertrofia e disorganizzazione della *muscolaris mucosae*. La graft versus host disease (GVHD) del colon può causare diarrea cronica nei pazienti con una storia di trapianto di midollo osseo. I pazienti possono avere sintomi dovuti al coinvolgimento del tratto gastrointestinale prossimale (disfagia, ulcere dolorose) o di altri organi (coinvolgimento epatico che può essere riscontrato con i marker epatici elevati, coinvolgimento cutaneo con lesioni simil-lichen planus o sclerodermia). Non ci sono aspetti endoscopici di GVHD cronica del colon che la distinguono dalla UC. Tuttavia, l'esame istologico nella GVHD cronica è caratterizzato dalla presenza di necrosi cellulare delle cripte con accumulo di materiale degenerativo nelle cripte danneggiate. La colite diverticolare è caratterizzata da infiammazione della mucosa interdiverticolare, senza coinvolgimento degli orifizi dei diverticoli. Al contrario, nei pazienti con IBD e diverticolosi l'infiammazione coinvolge l'area colica attorno ai diverticoli, il che aiuta anche nel differenziarla dalla UC. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) possono causare diarrea cronica e sanguinamento. Anche altri farmaci possono causare presentazioni cliniche simili come l'acido retinoico, l'ipilimumab e il micofenolato. La diagnosi è stabilita dalla storia di uso di farmaci e dalla presenza di un'infiammazione mucosale aspecifica o di erosione mucosale alla biopsia che richiama modifiche ischemiche[36-43].

Storia naturale

I pazienti con UC si presentano di solito con attacchi di diarrea sanguinolenta che durano per settimane o mesi. Con il trattamento, il decorso della UC consiste tipicamente in un'alternanza di esacerbazioni intermittenti in lunghi periodi di remissione sintomatica completa. Tuttavia, una piccola percentuale di pazienti continua ad avere sintomi ed è impossibilitata a raggiungere una remissione completa. Nel complesso, i pazienti che si presentano inizialmente con proctite hanno un decorso maggiormente benigno e rispondono frequentemente alla terapia topica, mentre coloro che si presentano con una patologia più estesa richiedono terapia sistemica e hanno un rischio aumentato di andare incontro a colectomia.

Approssimativamente il 67% dei pazienti ha almeno una riacutizzazione 10 anni dopo la diagnosi. Il rischio di riacutizzazione dipende dall'età al momento della diagnosi. In uno studio osservazionale di 295 pazienti con UC a esordio tardivo (con una diagnosi dai 50 anni in su), il 64% dei pazienti ha mostrato una maggiore probabilità di remissione clinica steroido-indipendente a un anno comparati con quelli con un esordio precoce di malattia (49%), diagnosticata in un'età che va tra i 28 e 30 anni. Una riacutizzazione della malattia a 2 anni dalla diagnosi, la presenza di febbre o calo ponderale e la malattia clinicamente attiva nell'anno precedente alla diagnosi aumentano il rischio di ricadute successive. La progressione della malattia colica è osservata fino al 20% dei pazienti nei primi 5 anni. I pazienti con proctite hanno una possibilità del 50% di progressione e coloro che hanno una malattia prossimale al sigma hanno un 9% di possibilità di progressione a pancolite.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Sun, 06 Jul 2025, 23:38:30

Approssimativamente, dal 20 al 30% dei pazienti con UC necessiterà di una colectomia per complicanze acute oppure per patologia farmacologicamente intrattabile. L'eventualità e la tempistica della colectomia dipendono dall'estensione della patologia e dalla severità.

La guarigione mucosale in risposta al trattamento è anch'essa fondamentale nel predire gli outcome clinici a lungo termine. In un'analisi di due studi multicentrici randomizzati controllati (ACT-1 e ACT-2), i pazienti con UC di grado da moderato a severo sono stati randomizzati per ricevere infliximab e placebo. La guarigione mucosale precoce veniva definita da un subscore Mayo endoscopico di 0 o 1 all'ottava settimana. I pazienti trattati con infliximab avevano un rischio minore di colectomia in un intervallo di 54 settimane e mostravano tassi più alti di remissione clinica, remissione steroido-dipendente e guarigione mucosale seguente alle settimane 30 e 54.

Le complicanze a lungo termine della UC includono stenosi, displasia e cancro colon-rettale (CCR). Stenosi benigne possono presentarsi in seguito a episodi ripetuti di infiammazione e di ipertrofia muscolare nel 10% circa dei casi di UC. Le stenosi sono maggiormente frequenti nel retto e nel sigma e possono causare sintomi da ostruzione. Le stenosi nella UC devono essere considerate maligne fino a prova contraria. La chirurgia è indicata per le stenosi che causano sintomi continuativi di ostruzione o che non possono essere pienamente valutate per escluderne la malignità.

I pazienti con UC hanno un rischio incrementato di sviluppare un CCR. L'estensione della colite e la durata della malattia sono i due più importanti fattori di rischio. Il rischio di CCR appare essere maggiore nei pazienti con pancolite, mentre quelli con proctite e proctosigmoidite non hanno probabilmente un rischio aumentato di sviluppare CCR, a prescindere dalla durata della malattia. Il rischio di CCR inizia a incrementare da 8 a 10 anni dopo l'insorgenza dei sintomi nei pazienti con pancolite. In uno studio prospettico, l'incidenza cumulativa di CCR era 2,5% dopo 20 anni e 5,6% dopo 30 anni di malattia. I pazienti con colite sinistra hanno un rischio di sviluppare CCR e displasia per lo meno analogo a quelli con pancolite, ma il rischio di CCR incrementa solo dopo 15-20 anni. Altri fattori che sono associati a un incrementato rischio di CCR includono la severità dell'infiammazione endoscopica e istologica, una storia familiare positiva di CCR (rischio doppio), psuedopolipi post-infiammatori (rischio doppio) e la presenza di una colangite sclerosante primitiva (rischio quattro volte maggiore)[36,44-50].

I pazienti con UC possono avere un leggero aumento della mortalità generale comparata alla popolazione generale. La mortalità generale appare essere maggiore nel primo anno dopo la diagnosi di UC. La mortalità causa-specifica a lungo termine può anche essere incrementata in pazienti con UC. Tuttavia, i tassi di mortalità appaiono essere diminuiti nel tempo[44-50].

Trattamento

Nella scelta del trattamento più idoneo è di fondamentale importanza la valutazione dello stato di malattia del paziente. Per questo motivo, gradi diversi di malattia richiedono terapie diverse[36], i cui principi generali verranno affrontati nei prossimi paragrafi e la cui analisi dettagliata esula dallo scopo di tale testo.

Proctite ulcerosa o proctosigmoiditi

In pazienti con lieve o moderata proctite attiva o proctosigmoidite, si raccomanda la somministrazione topica di acido 5-aminosalicilico (5-ASA) per indurre la remissione. Le supposte sono da sole efficaci nel trattamento della proctite, mentre i pazienti con proctosigmoiditi richiedono i clisteri in aggiunta alle supposte. Approcci terapeutici alternativi possono essere richiesti in pazienti che non tollerano il trattamento topico con 5-ASA, il trattamento topico in generale o che non rispondono al trattamento topico con 5-ASA. Per i pazienti che non tollerano i farmaci topici 5-ASA, si raccomandano schiume steroidee e supposte steroidee. Per i pazienti che non sono in grado di tollerare qualsiasi trattamento topico, si raccomanda la terapia con 5-ASA orale. Per i pazienti che non rispondono al 5-ASA topico si raccomanda la combinazione con schiume steroidee. Per i pazienti che non rispondo alla terapia topica, si raccomanda la combinazione della terapia orale e topica con 5-ASA e steroidi topici. Per il mantenimento della remissione nei pazienti che hanno più di una riacutizzazione all'anno e in tutti i pazienti con proctosigmoiditi, si raccomandano clisteri di 5-ASA. I pazienti che richiedono 5-ASA orale per raggiungere la remissione o che hanno riacutizzazioni ripetute alla terapia topica, dovrebbero continuare 5-ASA orale per mantenere la remissione[12-20,23-26,51-67].

Coliti sinistre, coliti estese, pancoliti

Nei pazienti con colite sinistra, colite estesa o pancolite di grado da lieve a moderato, si raccomanda la combinazione della terapia con 5-ASA orale, supposte di 5-ASA o steroidi e clisteri di 5-ASA o di steroidi o schiume. Nei pazienti in cui non si ha la risposta alla combinazione terapeutica di 5-ASA orale con 5-ASA e steroidi topici, si raccomandano i glucocorticoidi orali. Si raccomanda il mantenimento della terapia con la combinazione orale e topica di 5-ASA. Dopo un'adeguata risposta clinica e/o il raggiungimento della remissione, la dose di 5-ASA orale dovrebbe essere continuata per mantenere la remissione e la terapia topica con 5-ASA ridotta a una volta al giorno. I glucocorticoidi dovrebbero essere ridotti dopo che il paziente risulta essere stabile per due-quattro settimane. I pazienti con sintomi persistenti nonostante i glucocorticoidi e le coliti steroidi-dipendenti devono

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Sun, 06 Jul 2025, 23:38:30

essere attentamente valutati sotto il profilo della compliance terapeutica, deve essere esclusa altra patologia concomitante e deve essere determinata quindi la necessità di una terapia aggiuntiva (terapia con immunosoppressori, farmaci biologici, chirurgia). È importante considerare il mantenimento dello stato di benessere nei pazienti con IBD. Questo include le vaccinazioni per prevenire le infezioni, lo screening del cancro e della depressione/disturbi d'ansia, la prevenzione e il controllo della deplezione ossea e il controllo laboratoristico delle complicanze delle IBD e gli effetti collaterali del trattamento[12-20,23-26,51-66].

Coliti fulminanti

I pazienti con colite fulminante devono essere ricoverati presso una struttura ospedaliera, strettamente monitorati e mantenuti digiuno. Si raccomanda un trattamento con fluidi endovena, antibiotici ad ampio spettro, e glucocorticoidi endovena. Nei pazienti che non rispondono ai glucocorticoidi endovena dopo 3 giorni di trattamento, si raccomanda la ciclosporina o l'infliximab. I pazienti con colite fulminante che non rispondono al trattamento con ciclosporina o infliximab (sia se c'è un fallimento alla terapia sia se ci sono riacutizzazioni) in un periodo che va dai quattro ai sette giorni, e coloro che sviluppano un megacolon tossico che non risponde alla terapia nelle 72 ore, richiedono la colectomia[12-20,23-26,51-67].

Conclusioni

La UC è generalmente facile da diagnosticare e la convenzionale "step-up therapy" risulta adeguata nella gestione di quadri lievi-moderati. Tuttavia, diversi punti cruciali rimangono aperti per la ricerca futura. Per esempio, la risposta a molti dubbi sulla reale patogenesi e sul ruolo del microbiota nel modulare la reazione infiammatoria costituisce un'importante sfida per il futuro. Il monitoraggio endoscopico delle lesioni displasiche richiederà anche marker molecolari utili a individuare la progressione a cancro, che rappresenta una delle principali complicanze di tale patologia. Inoltre, nell'attività clinica, l'efficacia farmacologica osservata nei trial clinici non riflette esattamente la vita reale e purtroppo un ampio gruppo di pazienti non raggiunge o non riesce a mantenere la remissione clinica. Nonostante poi i farmaci biologici siano stati ampiamente studiati e utilizzati nell'ultima decade, il numero di studi comparativi è molto limitato, e i nuovi agenti biologici vengono ancora valutati e comparati al placebo. Queste considerazioni potrebbero giustificare alcune delle difficoltà nello scegliere il farmaco biologico più adeguato e nell'ottimizzare tale trattamento. Per questa ragione, la pratica clinica futura dovrà sempre più concentrarsi su una strategia "treat-to-target", guardando oltre il controllo dei sintomi e individuando specifici obiettivi terapeutici, come la guarigione mucosale o la normalizzazione di marker fecali.

Tale strategia potrebbe modificare la storia naturale della malattia. L'adeguata valutazione dei fattori di rischio e risposta terapeutica, l'ottimizzazione delle dosi dei farmaci biologici con il concomitante uso di immunomodulatori, il monitoraggio dei livelli ematici di farmaco e di anticorpi anti-farmaco, il ruolo della modulazione del microbiota fecale (trapianto fecale *in primis*) potranno costituire fattori essenziali per portare a una definitiva massimizzazione dei benefici e una minimizzazione dei fallimenti terapeutici.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol 2005; 19 Suppl A: 5A-36A.
2. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006; 55: 749-53.
3. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, et al. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. J Clin Gastroenterol 1985; 7: 137-43.
4. Yamada. Textbook of Gastroenterology, 4, Vol 2. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2015.
5. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. Scand J Gastroenterol 1991; 26: 1247-56.
6. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med 1987; 317: 1625-9.
7. Becker JM. Surgical management of ulcerative colitis. In: MacDermott RP, Stenson WF (eds). Inflammatory Bowel Disease. New York: Elsevier, 1992.
8. Jalan KN, Sircus W, Card WI, et al. An experience of ulcerative colitis. I. Toxic dilation in 55 cases. Gastroenterology 1969; 57: 68-82.
9. Danovitch SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. Gastroenterol Clin North Am 1989; 18: 73-82.
10. Monsén U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. Am J Gastroenterol 1990; 85: 711-6.
11. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Thromb Haemost 2001; 85: 430-4.
12. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. Am J Gastroenterol 2009; 104: 2080-8.
13. Ayres RC, Gillen CD, Walmsley RS, Allan RN. Progression of ulcerative proctosigmoiditis: incidence and factors influencing progression. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 555-8.
14. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 1992; 103: 1444-51.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Sun, 06 Jul 2025, 23:38:30

15. Allison J, Herrinton LJ, Liu L, Yu J, Lowder J. Natural history of severe ulcerative colitis in a community-based health plan. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 999-1003.
16. Mutinga ML, Odze RD, Wang HH, Hornick JL, Farraye FA. The clinical significance of right-sided colonic inflammation in patients with left-sided chronic ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 215-9.
17. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. Gastroenterology 2007; 133: 412-22.
18. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 483-9.e3.
19. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. Gastroenterology 2011; 141: 1194-201.
20. De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum. Br Med J 1966; 1: 1442-7.
21. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2004; 99: 97-101.
22. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 617-28.
23. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, et al. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk. Gastroenterology 1979; 77: 290-4.
24. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. Gastroenterology 1998; 115: 1079-83.
25. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 145-53.
26. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2004; 126: 451-9.
27. Spina L, Saibeni S, Battaglioli T, Peyvandi F, de Franchis R, Vecchi M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: role of inherited thrombophilia. Am J Gastroenterol 2005; 100: 2036-41.
28. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 41-5.
29. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. Gastroenterology 2010; 139: 779-87.
30. Murthy SK, Nguyen GC. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review. Am J Gastroenterol 2011; 106: 713-8.
31. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. Lancet 2010; 375: 657-63.
32. Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. Dig Dis Sci 2007; 52: 2063-8.
33. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, et al. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. J Clin Gastroenterol 1988; 10: 41-5.
34. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 661-5.
35. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ 2010; 341: c3369.
36. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2011; 60: 571-607.
37. Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. Gut 2007; 56: 1394-403.
38. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998; 115: 822- 9.
39. Sandborn WJ, Loftus EV, Colombel JF. Utility of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (PANCA), anti-saccharomyces cerevesiae (ASCA), and anti-pancreatic antibodies (APA) as serologic markers in a population based cohort of patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) (abstract). Gastroenterology 2000; 118: A106.
40. Boon N, Hanauer SB, Kiseil J. The clinical significance of pANCA and ASCA in indeterminate colitis (abstract). Gastroenterology 1999; 116: A671.
41. Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2001; 7: 192-201.
42. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). Gut 2012; 61: 535-42.
43. Samuel S, Bruining DH, Loftus EV Jr, et al. Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11: 49-54.
44. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2007; 133: 1670-89.
45. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. J Clin Pathol 1997; 50: 93-105.
46. Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, et al. Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. Am J Gastroenterol 2012; 107: 1684-92.
47. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1275-9.
48. Kim B, Barnett JL, Kleer CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1999; 94: 3258-62.
49. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2857-65.
50. Woodruff JM, Hansen JA, Good RA, Santos GW, Slavin RE. The pathology of the graft-versus-host reaction (GVHR) in adults receiving bone marrow transplants. Transplant Proc 1976; 8: 675-84.
51. Davies NM. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. Dis Colon Rectum 1995; 38: 1311-21.
52. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology 1994; 107: 3-11.
53. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). Scand J Gastroenterol 2009; 44: 431-40.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Sun, 06 Jul 2025, 23:38:30

54. Höie O, Wolters F, Riis L, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. Am J Gastroenterol 2007; 102:1692.
55. Ha CY, Newberry RD, Stone CD, Ciorba MA. Patients with late-adult-onset ulcerative colitis have better outcomes than those with early onset disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 682-7.
56. Sinclair TS, Brunt PW, Mowat NA. Nonspecific proctocolitis in northeastern Scotland: a community study. Gastroenterology 1983; 85: 1-11.
57. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 260-6.
58. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. Inflamm Bowel Dis 2013; 19: 789-99.
59. Levin B. Inflammatory bowel disease and colon cancer. Cancer 1992; 70: 1313-6.
60. Gyde SN, Prior P, Allan RN, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. Gut 1988; 29: 206-17.
61. Lennard-Jones JE. Cancer risk in ulcerative colitis: surveillance or surgery. Br J Surg 1985; 72 Suppl: S84-6.
62. Collins RH Jr, Feldman M, Fordtran JS. Colon cancer, dysplasia, and surveillance in patients with ulcerative colitis. A critical review. N Engl J Med 1987; 316: 1654-8.
63. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2006; 130: 1030-8.
64. Nugent FW, Haggitt RC, Gilpin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. Gastroenterology 1991; 100: 1241-8.
65. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. Gastroenterology 2006; 130: 1941-9.
66. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, et al. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11: 1601-8.e1-4.
67. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. J Crohns Colitis 2012; 6: 991-1030.

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Antonio Gasbarrini
Medicina Interna Gastroenterologia e Malattie del Fegato
Policlinico Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore
Largo Agostino Gemelli 8
00168 Roma
E-mail: antonio.gasbarrini@unicatt.it