

Le malattie infiammatorie croniche intestinali “oltre l’intestino”



Martina Fornaro*, Enrico Valletta**

* UO Pediatria e Neonatologia, Ospedale Generale Provinciale, Macerata, AV3, ASUR Marche

** UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì.

Fino al 50% dei pazienti adulti con malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) presentano una manifestazione di malattia in sede extraintestinale (extraintestinal manifestation, EIM) che può anche precedere la diagnosi di MICI. Nella popolazione pediatrica questo sembra avvenire nel 23-28% dei casi. La probabilità di sviluppare una EIM aumenta in relazione alla durata della patologia, determinando un impatto importante sulla qualità di vita dei pazienti. Le EIM sono più frequenti nella malattia di Crohn (MC), in particolare nei pazienti con localizzazione colica, rispetto a quelli con retocolite ulcerosa (RCU). L'andamento della EIM decorre, in genere, parallelamente all'attività della malattia intestinale oppure può esserne in tutto o in parte indipendente (Tabella 1). Tipicamente le EIM coinvolgono quattro distretti: cute, articolazioni, fegato e vie biliari, occhio.

Inoltre, esistono complicanze extraintestinali delle MICI che possono essere causate sia dallo stato infiammatorio che dai farmaci utilizzati per il controllo della patologia, oltre che dalle modificazioni della qualità di vita legate alla cronicità. Sono da considerare in questo gruppo le patologie che interessano l'osso, il pancreas, il rene, il distretto cardiopolmonare, il sistema vascolare, e le manifestazioni neurologiche o psichiatriche.

Cute e mucose

Le manifestazioni cutanee sono tra le EIM più frequenti. Possono essere distinte in:

1 Manifestazioni secondarie alla diffusione cutanea del processo infiammatorio intestinale, con lesioni che condividono le

stesse caratteristiche istopatologiche delle lesioni intestinali. Possono comparire in sedi di continuità con il tratto gastroenterico, come nella regione orale/periorale o perianale, ma anche a distanza:

- *malattia di Crohn metastatica*: granulomi cutanei caratterizzati da noduli ulcerati e placche violacee che possono comparire ovunque ma più spesso interessano la parete addominale anteriore, le estremità e i genitali. Possono precedere di mesi le manifestazioni intestinali, ma anche comparire in modo sincrono o successivo. Non sempre c'è una corrispondenza tra gravità delle lesioni cutanee e grado di attività della malattia intestinale. Rispondono alla terapia per la MC, in particolare agli anti-TNF- α , ma può essere utile anche il trattamento con steroide sistemico o topico, con antibiotici (es. metronidazolo), o con il tacrolimus topico;
- *granulomatosi orofacciale*: rara manifestazione della MC che coinvolge i tessuti con tumefazione delle labbra e del volto, con lesioni granulomatose tipiche della MC. L'andamento correla con l'attività della malattia intestinale, così come la risposta alla terapia.

2 Manifestazioni reattive che condividono con la patologia intestinale un comune meccanismo patogenetico, ma hanno diverse caratteristiche istopatologiche. Possono anticipare la comparsa di sintomi gastrointestinali e includono:

- *eritema nodoso*: ha una prevalenza variabile tra il 4 e il 7,5%, più frequente nella MC e nelle femmine. Esordisce con noduli sottocutanei che, caratteristica-

mente, hanno un colore che evolve dal rosso-viola eritematoso al blu-verdastro contusiforme, fino a diventare giallastre e a scomparire. Delle dimensioni di 1-5 cm, sono noduli caldi, duri e dolenti alla palpazione e si localizzano prevalentemente sulla superficie estensoria delle estremità, in particolare in sede pretibiale, simmetricamente. È la manifestazione cutanea più frequente nelle MICI e correla con l'attività di malattia (Tabella 1) ma non con la gravità, spesso associandosi a sintomi sistemici come febbre, artralgie e astenia. Il quadro istologico, talvolta necessario per la diagnosi differenziale, è quello di una panniculite. L'andamento generalmente è autorisolutivo, nell'arco di alcune settimane. Il trattamento è quello delle riacutizzazioni delle MICI ma può essere necessario utilizzare analgesici e, nei casi più gravi, corticosteroidi sistemici;

- *pioderma gangrenoso*: è più frequente nella RCU e l'andamento non sempre correla con l'attività della malattia intestinale (Tabella 1). Le lesioni possono localizzarsi ovunque, compresa la zona dei genitali, più frequentemente gambe e cute peristomale; sono dolorose, singole o multiple papule-pustole con alone eritematoso che confluiscono a formare ulcere profonde, a contenuto purulento sterile (talora con sovrainfezioni secondarie) e margini violacei di dimensioni variabili da 2 cm a 20 cm. La comparsa delle lesioni è spesso preceduta da un traumatismo locale e nel 25% dei casi c'è una tendenza alle recidive, spesso nella stessa sede di esordio. La

TABELLA 1. Correlazione tra MICI e manifestazioni extraintestinali

Manifestazioni extraintestinali	Correlata con l'attività della malattia intestinale	Indipendente dall'attività della malattia intestinale	Correlazione variabile con l'attività della malattia intestinale
Eritema nodoso	Sì		
Pioderma gangrenoso			Sì
Sindrome Sweet	Sì		
Stomatite aftoide	Sì		
Artropatia periferica	Pauciarticolare	Poliarticolare	
Artropatia assiale		Sì	
Colangite sclerosante primitiva			Sì
Uveite		Sì	
Episclerite	Sì		

diagnosi è prevalentemente clinica, ma può essere utile la biopsia. Il trattamento è finalizzato a contenere il danno dei tessuti e gli esiti cicatriziali, utilizzando corticosteroidi sistemici, farmaci biologici, inibitori delle calcineurine per via topica o sistemica. Sono importanti anche le medicazioni avanzate delle lesioni;

- *piostomatite vegetante*: più frequente nella RCU e nel sesso maschile, associata a eosinofilia nel 90% dei casi, correla frequentemente con l'andamento della malattia. Si tratta di lesioni del cavo orale di tipo pustoloso e dermatosi vegetanti, con aspetto ad acciottolato che possono rompersi e confluire formando ulcere serpigino-se;
 - *sindrome Sweet*: nota anche come dermatosi neutrofila acuta febbrile, è una rara EIM, più frequente nelle femmine. L'uso dell'azatioprina è stato talora implicato nel suo sviluppo. Può precedere o comparire dopo l'esordio della malattia intestinale e poi decorrere in parallelo (Tabella 1). Le lesioni sono papule e placche eritematose, ma anche vescicole-bolle e noduli dolenti, che interessano il volto, il tronco e gli arti. Si associano sintomi sistemici come febbre, congiuntivite e artrite. Istologicamente è presente un infiltrato neutrofilo. Le lesioni rispondono al trattamento steroideo;
 - *manifestazioni aspecifiche associate*: sono molteplici (circa nel 10% dei casi) le condizioni immunologiche associate a MICI. Tra queste la sindrome SAPHO (sinovite, acne, pustolosi, iperostosi, osteite), spondilartropatia sieronegativa, associata in particolare alla MC nei pazienti giovani, caratterizzata da acne conglobata, pustolosi palmo-plantare, idrosadenite, l'alopecia areata, la vitiligine, forme di vasculite e la psoriasi.
- 3 Manifestazioni farmaco-indotte: alcuni farmaci, in particolare gli immunosoppressori o gli immunomodulatori come gli anti-TNF- α , possono provocare reazioni immunomediate paradosse (Tabella 2). È nota la comparsa di lesioni psoriasiche, soprattutto nelle femmine trattate con infliximab o adalimumab, che regrediscono alla sospensione del farmaco. In questi casi è d'obbligo una gestione integrata con il dermatologo, finalizzata a ottimizzare le terapie topiche cutanee mantenendo, quando possibile, la terapia immunosoppressiva di fondo o passando ad altro farmaco.

Articolazioni

Le manifestazioni articolari sono molto frequenti: in età pediatrica coinvolgono il 33% dei pazienti con MC, in particolare quelli con localizzazione colica, e il 16% dei pa-

zienti con RCU. I sintomi possono precedere la diagnosi di MICI, oppure comparire durante il decorso della malattia intestinale (Tabella 1) (Box 1,2). Il sesso femminile è più colpito di quello maschile che, tipicamente, presenta più spesso forme di artropatie assiali. Sebbene non siano chiari i meccanismi fisiopatologici che uniscono intestino e articolazioni, si ipotizza una disregolazione dell'immunità mucosale intestinale, che causerebbe iperproduzione di citochine infiammatorie e, quindi, una flogosi incontrollata dell'intestino e delle articolazioni. È nota una forte associazione tra spondilartropatie anchilosante e HLA-B27, positivo nel 90% dei casi: nei pazienti con MICI la frequenza di HLA-B27 è uguale a quella della popolazione generale ma il suo riscontro nei pazienti con MICI conferisce un rischio aggiuntivo di manifestazioni infiammatorie del rachide. Infine, il 25-78% dei pazienti con MICI e spondilartropatie anchilosante sono HLA-B27 positivi. Lo sviluppo di artropatie spesso correla sia con l'attività, che con la durata della malattia intestinale: a 5 anni dall'esordio di MICI il 25% dei pazienti presenta una forma di artropatia, percentuale che aumenta al 50% dopo 15 anni di malattia. Lo sviluppo di artropatie peggiora la qualità della vita dei pazienti; oltre alle forme ben definite di artriti, fino al 30% dei pazienti soffre di artralgie che, seppur non gravate dalle complicanze della flogosi articolare, incidono in maniera importante sul mantenimento delle attività quotidiane. Se la diagnosi di MICI è già stata formulata, il riconoscimento di un'artropatia associata è più facile, mentre risulta più difficile sospettare una malattia intestinale, soprattutto se asintomatica, quando l'artropatia è antecedente. Esistono, tuttavia, degli elementi di sospetto (Tabella 3) per una possibile associazione che possono suggerire alcuni accertamenti utili come il dosaggio della calprotectina fecale e l'ecografia addominale con la valutazione delle anse intestinali. In una sospetta artrite idiopatica giovanile all'esordio è sempre consigliabile eseguire il dosaggio della calprotectina fecale.

Le artropatie connesse alle MICI si distinguono in forme periferiche e forme assiali.

- *Artriti periferiche*: caratterizzate da tumefazione e dolore articolare, possono essere oligoarticolari (tipo 1) o poliarticolari (tipo 2).

1. *Oligoarticolari*: sono le più frequenti, in particolare nella MC. Il processo flogistico interessa meno di 5 articolazioni, prevalentemente grandi, con distribuzione asimmetrica. L'esordio è generalmente acuto, concomitante a quello della malattia intestinale, che può essere paucisintomatica, o correlato alle fasi di

riattivazione, autolimitante senza danni permanenti.

2. *Poliarticolari*: meno frequenti della forma oligoarticolare ma sempre associate a MC. Colpiscono le piccole articolazioni, in numero superiore a 5, simmetricamente. I sintomi possono avere lunga durata e sono indipendenti dall'attività della malattia intestinale.
3. *Entesiti*: infiammazioni dei tendini che si manifestano con dolore e tumefazione nella sede di inserzione ossea (es. all'inserzione del tendine d'Achille sul calcagno). La prevalenza è intorno al 5-10%.
4. *Dattiliti*: infiammazione e tumefazione delle articolazioni interfalangee; le dita appaiono tumefatte omogeneamente (*sausage-like digit*) e sono dolenti. È un evento raro.
 - *Artriti assiali*: l'esordio frequentemente precede quello intestinale, l'andamento è indipendente dall'attività della MICI sottostante. Comprendono:
 1. *Sacroileite isolata*: è un'infiammazione delle articolazioni sacroiliache, mono o bilaterale. Spesso asintomatica, può manifestarsi con dolore in sede pelvica, zoppia e/o ridotta mobilità spinale. La diagnosi si basa sul reperto di erosioni, sclerosi e/o anchilosi alle radiografie convenzionali o in TC. La RMN può mostrare segni di infiammazione acuta. La prevalenza nei pazienti con MICI è variabile dal 2 al 32%, indifferentemente nella MC e nella RCU. La comparsa di sacroileite solitamente precede la comparsa di MICI, non correla con l'attività della malattia intestinale ma procede con un decorso indipendente.
 2. *Spondilite anchilosante*: processo infiammatorio cronico a carico delle vertebre, che può coinvolgere anche le articolazioni sacroiliache, le anche e le spalle. È più tipica dei maschi e insorge in età giovane-adulta. Ha una prevalenza dell'1-10% nei pazienti con MICI, più comune in quelli con RCU che presentano HLA-B27. La sintomatologia è abbastanza tipica: dolore vertebrale con perdita della lordosi fisiologica, limitazioni alla mobilizzazione del rachide e sviluppo di deformità, presenza di sindesmofiti vertebrali. L'andamento della malattia è indipendente da quello delle MICI.
 3. *Dolore infiammatorio alla colonna vertebrale*: colpisce circa il 5-30% dei pazienti con MICI, è caratterizzato da un dolore al rachide a riposo con rigidità mattutina che migliora con l'attività. È causato da un'infiammazione della colonna e delle articolazioni sacro-iliache, in assenza di segni di sacroileite. Per la diagnosi si utilizzano i criteri di Calin, rispettandone almeno 4 su 5: età < 40 anni, esordio

TABELLA 2. Principali manifestazioni cliniche secondarie alle terapie utilizzate nelle MICI							
	CUTE	OSSO	SNC	FEGATO/ PANCREAS	OCCHIO	RENE	VASCOLARE
GLUCOCORTICOIDI	Acne Strie rubre	Osteopenia		Steatosi epatica da dislipidemia/ obesità	Glaucoma		Trombosi
TIOPURINE	Infezioni Ipersensibilità			Ipertransaminasemia Epatite acuta Iperplasia nodulare rigenerativa Peliosi epatica Sindrome da ostruzione sinusoidale Pancreatite			
SULFALAZINA E MESALAZINA	Dermatite esfoliativa Sindrome di Stevens-Johnson		Neuropatia periferica Mielite Sindrome di Guillain-Barré	Epatotossicità acuta farmaco dipendente: Ipertransaminasemia Colestasi Pancreatite		Sindrome nefrosica Nefrite interstiziale	
ANTAGONISTI TNFALFA	Rash Lupus eritematoso Lesioni paradosse eczematose e psoriasiche		Demielinizzazione centrale Neurite ottica Neuropatia periferica Sindrome di Guillain-Barré	Ipertransaminasemia / colestasi idiosincrasica			
METRONIDAZOLO			Neuropatia periferica				
CICLOSPORINA			Tremori Epilessia Neuropatia periferica Parestesie Atassia Afasia			Insufficienza renale acuta	
TALIDOMIDE			Neuropatia periferica				
METHOTREXATE	Alopecia Rash Intertrigini			Ipertransaminasemia transitoria a risoluzione spontanea			

TABELLA 3. Indici di sospetto per MICI in presenza di un'artropatia	
CLINICA	Sintomi refrattari alle terapie
ESAMI	VES e PCR elevati, anemia, piastrinosi, calprotectina fecale > 100 mcg/g
ECOGRAFIA ARTICOLARE	Panno sinoviale ipervascularizzato (processo cronico) in artrite mono-pauciarticolare non settica di recente insorgenza

insidioso, durata ≥ 3 mesi, rigidità mattutina, miglioramento dei sintomi dopo esercizio.

Terapia

La terapia delle artropatie è orientata all'identificazione del miglior trattamento in re-

lazione alla prevalenza dei sintomi articolari rispetto a quelli intestinali. I farmaci utilizzati comprendono gli antinfiammatori non steroidei a brevi cicli, i farmaci immunomodulanti come il methotrexate, le infiltrazioni locali con steroidi nelle artriti oligoarticolari, i farmaci biologici (infliximab e adalimu-

ma). Anche il piano di riabilitazione fisioterapia è importante.

Fegato

L'incremento asintomatico e transitorio delle transaminasi è riportato in circa il 40% dei pazienti. Le indicazioni provenienti dalle li-

BOX 1. L'artrite prima del Crohn

Linda ha 13 anni, è sempre stata bene fino alla comparsa di dolori articolari diffusi, accompagnati dalla tumefazione delle ginocchia bilateralmente. Dopo un primo trattamento con FANS, compare una franca artrite delle ginocchia, delle caviglie e delle articolazioni interfalangee prossimali di entrambe le mani. Al laboratorio ci sono segni di flogosi, non c'è veuite, gli ANA sono negativi. Vista la persistenza della sintomatologia in terapia con FANS, ci si orienta verso una diagnosi di artrite idiopatica giovanile a esordio poliarticolare. Avviata la terapia con methotrexate, la risposta clinica non è ottimale. Sono frequenti gli episodi di riacutizzazione alle ginocchia che rispondono poco al trattamento con steroide intrarticolare, ma anche alle piccole articolazioni delle mani che richiedono cicli di steroide per os. Inizia, quindi, l'etanercept con remissione soddisfacente dei sintomi. A distanza di sei mesi dall'esordio articolare, Linda presenta un episodio di apparente gastroenterite della durata di qualche giorno. L'addominalgia, peraltro, persiste così come l'inappetenza. Dopo qualche settimana ricompare la diarrea con scariche anche notturne e presenza di sangue rosso vivo, febbricola, astenia e calo ponderale del 12%. Alla visita ci sono lesioni nodulari dolenti in regione pretibiale destra, compatibili con eritema nodoso. L'esame articolare è invece negativo. Agli esami è presente anemia sideropenica, leucocitosi neutrofila, VES di 53, piastrinosi e ipoalbuminemia. Le coproculture sono negative. Gli ANA si confermano negativi, così come ANCA e ASCA. La calprotectina fecale è elevata.

Nel sospetto di un esordio di MICI, si effettuano EGDS e colonscopia che mostrano un quadro compatibile con malattia di Crohn severa, a interessamento prevalentemente esofageo e colico, confermato dall'esame istologico delle biopsie. Il Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) è 45, indicativo di un'attività di malattia severa. Viene quindi sospeso l'etanercept e avviata la terapia per il Crohn: nutrizione enterale esclusiva associata ad azatioprina e steroide sistemico, oltre che terapia di supporto con nutrizione parenterale e infusioni di ferro e.v. In un paio di settimane i sintomi intestinali migliorano con una graduale normalizzazione dell'alvo; non ci sono sintomi articolari e l'eritema nodoso è anch'esso in miglioramento, anche se si risolverà più lentamente.

BOX 2. L'artrite dopo il Crohn

Paolo ha 14 anni ed è seguito per una MC ileocolica dall'età di 12 anni. La terapia di mantenimento con azatioprina è ben tollerata e buono è anche il controllo della malattia fino a quando ricompaiono diarrea, dolore addominale e calo ponderale. Gli indici di infiammazione (leucocitosi neutrofila, VES e PCR) e la calprotectina fecale sono elevati. Il PCDAI è 37,5, indicativo di un'attività di malattia moderata. È avviata terapia con metronidazolo e corticosteroide con buona risposta clinica. La sintomatologia intestinale sembra essere del tutto rientrata, ma alla visita di controllo Paolo si presenta in stampelle: è evidente una tumefazione del ginocchio destro con dolore e impotenza funzionale. Il ragazzo racconta di un trauma occorso qualche giorno prima: gli accertamenti radiologici sono negativi, viene effettuata un'artrocentesi (l'esame colturale è negativo), consigliati riposo e applicazione di ghiaccio. A distanza di qualche giorno la tumefazione e il dolore al ginocchio destro ricompaiono e diventa evidente l'interessamento anche del ginocchio sinistro. A questo punto, entrambe le ginocchia sono tese, tumefatte, calde, dolenti e c'è impotenza funzionale. L'obiettività addominale è regolare e Paolo non riferisce sintomi intestinali. Gli esami sono evidentemente infiammatori, ma le sierologie, gli ANA e l'aspirato midollare risultano nella norma. La colonscopia mostra una malattia ileocolica in fase di attività grave, confermata anche dall'esame istologico. Alla luce della manifestazione extraintestinale e del livello di attività di malattia si avvia la terapia con anti-TNF- α . Dopo circa due anni di terapia con infliximab, con buona risposta clinica, ricompare l'artrite del ginocchio destro, in concomitanza con dolore addominale, diarrea, febbre ed aftosi del cavo orale. Anche agli esami ematici è evidente una riattivazione della malattia che viene gestita ottimizzando la terapia con infliximab senza, peraltro, un miglioramento sostanziale dei sintomi e degli indici di flogosi. Una nuova endoscopia mostra una malattia attiva a livello del colon ascendente, del cieco e della valvola ileocecale. Il dosaggio dei livelli circolanti di infliximab, nonostante l'incremento della posologia, risulta molto inferiore alla soglia terapeutica, con positività degli anticorpi anti-infliximab. Constatata la perdita di risposta all'infliximab, si effettua lo switch terapeutico con adalimumab. La risposta clinica è ottima, con risoluzione dell'artrite e dei sintomi intestinali dopo le prime somministrazioni.

nee guida sono quelle di valutare le transaminasi (AST e ALT) e le GGT alla diagnosi di MICI, controllandole ogni 6-12 mesi in tutti i pazienti e ogni 3 mesi in quelli sottoposti a terapia immunosoppressiva. In caso di alterazioni degli esami è bene ripeterli per valutarne l'eventuale normalizzazione spontanea; di fronte alla persistenza delle alterazioni, bisogna invece proseguire con le indagini diagnostiche, anche strumentali (Tabella 4). Tra le EIM epatiche, alcune

patologie (la colangite sclerosante primitiva, l'epatite autoimmune e la colangite sclerosante autoimmune) sono notoriamente associate alle MICI, con le quali condividono verosimilmente una comune fisiopatologia e nelle quali è frequente la positività degli anticorpi anticitoplasma nucleare dei neutrofilo (pANCA). Altre possono essere correlate all'infiammazione sistemica e altre ancora agli effetti avversi dei farmaci utilizzati per le MICI.

- *Colangite sclerosante primitiva (PSC)*: malattia cronica, progressiva, a impronta colestatica, caratterizzata da infiammazione e fibrosi dell'intero albero biliare che ne risulta distorto in restringimenti e dilatazioni multifocali. La PSC è rara in età pediatrica, 0,2-1,5 casi ogni 100.000 bambini, ma di questi la maggior parte si verifica in associazione con una MICI, in particolare la RCU, con una prevalenza pari al 2-10%. Clinicamente dà malessere, prurito, febbre, sudorazione notturna e dolore addominale ai quadranti superiori; i sintomi possono essere intermittenti e confondersi con quelli della MICI. La diagnosi si basa sull'evidenza di colestasi (aumento di GGT, ALP e acidi biliari), sulla tipica istologia e sul riscontro in imaging (colangiogramma e/o colangiografia retrograda endoscopica) dell'aspetto peculiare con restringimenti e dilatazioni dell'albero biliare. L'associazione MICI-PSC mostra delle caratteristiche fenotipiche uniche: la RCU è più frequentemente associata, in una forma pancolica con risparmio rettale ma maggiore incidenza di backwash ileite. Nei casi di MC associata a PSC, l'interessamento è prevalentemente colico. L'andamento clinico delle MICI-PSC è meno severo, con minore rischio di colectomia ma maggiore possibilità di sviluppare carcinoma coloretale. La storia della malattia epatica è impegnativa: la progressione è indipendente dall'andamento della malattia intestinale (Tabella 1) e non è condizionato dalle terapie immunosoppressive della MICI. Circa il 37% dei pazienti pediatrici entro 5 anni dalla diagnosi di PSC sviluppa cirrosi e insufficienza epatica. Si tratta inoltre di pazienti ad alto rischio di sviluppare colangiocarcinoma. Il trattamento della PSC si basa sull'utilizzo dell'acido ursodesossicolico, sul posizionamento endoscopico di stent biliari e/o dilatazioni delle stenosi. Nei pazienti con malattia epatica terminale l'unica opzione terapeutica è il trapianto di fegato, sul quale però grava un rischio di recidiva di malattia post-trapianto del 15-20%.
- *Epatite autoimmune (EA)*: è la patologia autoimmune del fegato più comune, caratterizzata da un incremento delle transaminasi, elevati livelli di IgG, presenza di specifici anticorpi e, istologicamente, da epatite dell'interfaccia. Pur relativamente frequente nella popolazione generale, è anche associata con le MICI (0,6-1,6%) ma meno frequentemente della PSC. Sulla base del profilo anticorpale si distinguono due tipi di EA: nel tipo 1 sono presenti gli anticorpi antinucleo (ANA) e/o anticorpi antimuscolo liscio (SMA), mentre nel tipo 2 sono positi-

TABELLA 4. Indagini utili nel sospetto di patologia epatica

ESAMI EMATICI DI PRIMO LIVELLO	
AST, ALT, GGT, ALP, bilirubina totale e diretta, acidi biliari totali, albumina, PT-INR.	
SOSPETTO	
DANNO EPATOCELLULARE: Epatite autoimmune Steatosi Epatiti metaboliche Epatite virale Tossicità da farmaci	DANNO COLESTASTICO: Colangite sclerosante primitiva Colangite sclerosante autoimmune Colelitiasi Tossicità da farmaci
ESAMI EMATICI DI SECONDO LIVELLO	
Sierologie virali (HBV-HCV-EBV-CMV-HHSV 7-8, enterovirus, parvovirus, adenovirus) Anticorpi antinucleo, antimuscolo liscio, antimicrosomi epato-renali tipo 1, anticorpi anti-antigene epatico solubile Ceruleoplasmina, alfa-1 antitripsina	
INDAGINI STRUMENTALI	
Ecografia addominale con doppler Colangio-RM Colangiografia retrograda endoscopica Biopsia epatica	

vi gli anticorpi antimicrosomi epato-renali tipo 1 (anti-LKM1) e/o gli anti-citosol epatico tipo 1 (LC1). Gli anticorpi p-ANCA sono frequentemente positivi nell'EA tipo 1, tipicamente negativi nella tipo 2. La presentazione clinica è eterogenea, variando da quadri aspecifici di astenia, artralgie e nausea, a manifestazioni eclatanti con ittero ed epatite acuta o iperacuta con insufficienza epatica fulminante. Il sospetto di un'EA associata a MICI può sorgere dopo il riscontro di un'ipertransaminasemia persistente e richiede la conferma della biopsia epatica. La terapia di scelta è quella con immunosoppressori, generalmente con ottima risposta: con l'appropriata terapia l'80% dei pazienti raggiunge la remissione. Attualmente non ci sono dati a sufficienza per stabilire se il decorso dell'EA associata a MICI sia differente rispetto a quella dei pazienti non affetti da MICI.

- **Colangite sclerosante autoimmune (CSA):** è una sindrome da overlap tra PSC e EA, che si osserva prevalentemente nei bambini e nei giovani adulti, sia maschi che femmine, caratterizzata da anticorpi ad alto titolo (ANA, SMA, pANCA) e IgG elevate. L'associazione con MICI è più comune rispetto all'EA. Il controllo della malattia intestinale in questi pazienti è essenziale per consentire un buon decorso della malattia epatica. Istologicamente ai reperti dell'epatite di interfaccia si associano anche quelli tipici della PSC. Il danno biliare può essere non evidente, sia agli esami che clinicamente, mentre la colangiografia e l'esame istologico consentono di evidenziare il coinvolgimento delle vie biliari. La presentazione clinica è simile a quella dell'EA. La terapia immunosoppressiva agisce bene sul danno

parenchimale, ma meno su quello biliare che può progredire fino alla necessità di trapianto epatico. Nei pazienti trapiantati, il rischio di recidiva di malattia è del 15%.

- **Trombosi portale:** le MICI sono associate a un rischio aumentato di tromboembolismo (vedi più avanti nel testo), tra cui la trombosi della vena porta, la cui incidenza è superiore a quella della popolazione generale. Fattori di rischio sono il sesso femminile, la giovane età e un recente intervento chirurgico addominale, in particolare nella RCU dopo proctocolectomia restaurativa. La presentazione clinica acuta è variabile e insidiosa, con quadri di addome acuto ma anche dolore addominale o lombare intermittente, diarrea non ematica, ascite, ematochezia. La trombosi portale cronica è più frequentemente un riscontro occasionale durante un esame di imaging, oppure può presentarsi con le complicanze dell'ipertensione portale (varici esofagee, epato-splenomegalia).
- **Colelitiasi:** è da tempo nota la correlazione con le MICI e la prevalenza nella MC è dell'11%. Un fattore di rischio ulteriore è la resezione ileale nella MC. La presentazione clinica non differisce da quella della popolazione generale.
- **Epatiti virali:** sono poco frequenti, ma pongono un problema di gestione per il rischio potenziale di malattia epatica complicata a causa dell'utilizzo di farmaci immunosoppressori, compresi i corticosteroidi a dosi elevate per un lungo periodo, e gli inibitori del TNF- α . In particolare è noto il rischio di riattivazione di un'infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV), che può portare anche a epatite acuta fulminante. Sia per l'epatite A che

per l'epatite B è disponibile la vaccinazione ed è importante porre attenzione allo stato vaccinale del bambino al momento della diagnosi di malattia intestinale, in modo da completare il ciclo vaccinale. All'esordio, si dovrebbero testare le sierologie, includendo il virus dell'epatite C (HCV), mantenendo poi un successivo monitoraggio.

- **Epatotossicità da farmaci:** la maggior parte dei farmaci utilizzati nelle MICI è potenzialmente epatotossica. L'effetto è solitamente acuto, rendendosi evidente dopo pochi giorni, ma anche dopo qualche mese dall'inizio della terapia con un'alterazione delle transaminasi che può permanere anche per mesi. I meccanismi sottostanti sono scarsamente noti e il tipo di danno epatico varia in dipendenza dalla tipologia di farmaco utilizzato (Tabella 4). In particolare, le tiopurine possono causare epatotossicità in alcuni soggetti che presentano polimorfismi genetici che riducono l'attività dell'enzima tiopurina S-metiltransferasi, attiva durante la metabolizzazione di 6-mercaptopurina e azatioprina, favorendo la produzione del metabolita tossico 6-metil-mercaptopurina.

Occhio

La prevalenza delle EIM oculari in ambito pediatrico varia tra 0,6% e 1,8%, più frequentemente nei pazienti con MC e in particolare in quelli con malattia colica. Alcune di queste manifestazioni meritano una sollecita valutazione specialistica (Tabella 5).

- **Episclerite:** è la più comune tra le manifestazioni oculari delle MICI (2-5% dei pazienti). È caratterizzata dall'iperemia della sclera e della congiuntiva di uno o di entrambi gli occhi, senza dolore né modifiche del visus ma può essere presente bruciore. Correla con l'attività della malattia sottostante (Tabella 1) e non richiede una terapia specifica.
- **Sclerite:** è una manifestazione grave che può ridurre la capacità visiva. Dà dolore persistente, esacerbato dai movimenti oculari, che peggiora di notte e che si irradia alla regione periorbitale. L'occhio è rosso e c'è fotofobia. La sclerite non correla direttamente con l'attività di malattia, può precedere o seguire la diagnosi.
- **Uveite:** si manifesta in circa lo 0,5-3% dei pazienti, usualmente precedendo la diagnosi della malattia intestinale (Tabella 1). Può, inoltre, essere associata ad artrite. Oltre all'iperemia sclerale e congiuntivale, sono presenti dolore e alterazione del visus. L'uveite è spesso bilaterale, a esordio insidioso, accompagnata da fotofobia e cefalea. È importante una diagnosi precoce per ridurre il rischio di pro-

TABELLA 5 Indicazioni a una valutazione oculistica urgente

SEGNI/SINTOMI	PATOLOGIA OCULARE
Riduzione acuità visiva	Cheratite Uveite Glaucoma ad angolo chiuso
Sensazione di corpo estraneo con limitazione all'apertura dell'occhio	Cheratite
Pupilla fissa	Glaucoma ad angolo chiuso
Cefalea severa e nausea	Glaucoma ad angolo chiuso
Opacità corneale	Cheratite
Flush ciliare (anello intensamente iperemico al limbus – transizione tra cornea e sclera)	Cheratite Uveite anteriore Glaucoma

gressione del danno. L'andamento può essere indipendente dalla malattia intestinale. La diagnosi è fatta dall'oculista attraverso l'esame con lampada a fessura e il trattamento può essere topico o sistemico con corticosteroidi e, successivamente, anche con anti-TNF- α .

- **Cheratite:** è una malattia della cornea, di raro riscontro, che si manifesta con sensazione di corpo estraneo oculare, opacamento della cornea periferica con alterazioni del visus.
- **Glaucoma:** può essere secondario all'uso prolungato di corticosteroidi (Tabella 2) ma anche a meccanismi immunomediati.

Pancreas

Il coinvolgimento pancreatico include forme di pancreatite acuta o cronica.

- **Pancreatite acuta:** esistono forme associate alle MICI, la cui clinica è sovrapponibile a quella della pancreatite nella popolazione generale e la diagnosi si basa sulla presenza di due su tre dei seguenti criteri: dolore addominale ai quadranti superiori; aumento delle lipasi sieriche; evidenza in RMN di alterazioni del parenchima pancreatico. Nei pazienti con MICI può essere difficile una diagnosi differenziale rispetto ad altre cause di dolore addominale e, inoltre, nel 7% dei soggetti sono descritte alterazioni delle lipasi in assenza di sintomi. È possibile individuare due forme diverse di pancreatite correlata alle MICI. Nella prima è verosimilmente coinvolto il sistema immunitario e comprende la pancreatite autoimmune, quella idiopatica, la pancreatite granulomatosa e quella associata a PSC. Nella seconda sono implicati meccanismi iatrogeni, come nella pancreatite indotta da farmaci (la più comune) (Tabella 2) (Box 3), in quella post-ERCP o post-enteroscopia, oppure secondari alle patologie associate come la calcolosi biliare. La pancreatite indotta da azatioprina o da 6-mercaptopurina è dose-indipendente e si verifica nel

4% dei pazienti trattati, in particolare in quelli con MC e in quelli che presentano l'aplotipo HLA-DQA1*02:01 – HLA-DRB1*07:01. Il monitoraggio delle lipasi non ha un valore predittivo della pancreatite che si verifica tipicamente entro 3-4 settimane dall'avvio della terapia e ha un decorso moderato. Minore è il rischio di pancreatite associata alla terapia con 5-ASA che non è dose-dipendente.

- **Pancreatite cronica:** causata da anomalie dei dotti pancreatici. Lostruzione del dotto principale o rilevanti dilatazioni o irregolarità dei dotti si riscontrano nel 8% e nel 16% dei pazienti con MC e RCU, rispettivamente. In molti casi sono assenti calcificazioni parenchimatose.

Osso

Una ridotta densità ossea fino all'osteoporosi è frequente nei pazienti adulti di entrambi i sessi: circa il 50% presenta osteopenia e fino al 37% osteoporosi. Si tratta di un problema multifattoriale che ha come concause lo stato di infiammazione cronica, i trattamenti corticosteroidi prolungati (Tabella 2), le forme intestinali estese di MC o le ampie resezioni intestinali, l'età, il fumo di sigaretta, la scarsa attività fisica e i deficit nutrizionali. La diagnosi di osteoporosi richiede l'esecuzione di una densitometria: in età pediatrica uno Z-score che risulti ≤ 2 deve essere valutato come patologico e richiede di considerare il trattamento. Nei pazienti in terapia corticosteroidica protratta (≥ 3 mesi), la densitometria andrebbe eseguita annualmente. La remissione clinica protratta della malattia intestinale consente un recupero della densità ossea. Il regolare esercizio fisico, l'eliminazione del fumo e il mantenimento di un adeguato apporto di calcio con la dieta sono essenziali per la prevenzione dell'osteopenia. I pazienti in trattamento con steroidi dovrebbero ricevere calcio e vitamina D come profilassi per l'intera durata della terapia. Il trattamento con bifosfonati trova indicazione nei pazienti ad alto rischio di frattura vertebrale.

Rene

Sono riportati casi di nefrite tubulo-interstiziale, di tipo granulomatoso e di glomerulonefrite da IgA. Soprattutto nella MC, può comparire una nefrolitiasi da acido urico o da ossalato di calcio. L'amiloidosi secondaria è una rara ma grave complicanza delle MICI di lunga durata, soprattutto nei pazienti di sesso maschile con MC ileocolica e/o perianale. Il rischio di insufficienza renale è correlato oltre che alla durata della malattia, alla presenza e entità delle resezioni del piccolo intestino e ad una storia di calcolosi renale.

Anche le terapie (Tabella 2) possono causare nefrotossicità. Sulfalazina e 5-ASA danno sindrome nefrosica e nefrite interstiziale. I salicilati sono causa sia di nefrite interstiziale acuta che cronica, con un danno reversibile se diagnosticato precocemente. Il rischio è maggiore nei primi mesi di trattamento, nei quali è raccomandato un monitoraggio attento della funzione renale. La ciclosporina determina insufficienza renale acuta, reversibile con la sospensione del farmaco, ma anche una compromissione cronica della funzione renale che può riguardare fino al 20% dei pazienti.

Tromboembolismo

Le MICI e in particolare la RCU, aumentano il rischio di trombosi venosa di circa 3 volte rispetto alla popolazione generale, verosimilmente a causa della connessione tra infiammazione e stato pro-coagulativo. Eventi tromboembolici sono stati descritti anche in pazienti in fase di remissione clinica. Ulteriori fattori predisponenti sono l'immobilizzazione, la presenza di un catetere venoso centrale (CVC), lo stato settico, l'utilizzo di corticosteroidi (Tabella 2). La trombosi venosa può causare sintomi sfumati che è importante imparare a riconoscere. La sede più frequentemente coinvolta è rappresentata dalle vene cerebrali e si manifesta con cefalea/emicrania che non rispondono all'antidolorifico, vomito, irriducibilità/alterazione dell'umore. Il riconoscimento tempestivo sulla base del sospetto clinico, confermato dall'imaging, è cruciale per ridurre il rischio di deficit permanenti. Altre sedi di localizzazione sono i vasi splancnici (dolore addominale), le vene profonde degli arti (edema, intorpidimento, dolore distrettuale) ma anche la tromboembolia polmonare. Sebbene il rischio di trombosi sia maggiore in corso di ospedalizzazione, la maggior parte degli eventi si manifestano dopo la dimissione in pazienti con una storia recente di interventi chirurgici o di riacutizzazione, per i quali sarebbe quindi utile considerare una profilassi, in particolare se coesistono altri fattori di rischio (precedente episodio di tromboembolismo, familiarità di primo grado, trombo-

BOX 3. La pancreatite da farmaco

Giulio ha 15 anni e una recente diagnosi di MC a localizzazione ileale; l'esordio clinico era stato caratterizzato da dolore addominale persistente, alterazione dell'alvo, progressivo calo ponderale e febricola serotina. Dopo la formalizzazione della diagnosi, è stata avviata la terapia nutrizionale enterale esclusiva con una formula polimerica e il trattamento con azatioprina. In poche settimane i sintomi si risolvono e gli esami mostrano una riduzione degli indici di infiammazione. Dopo circa un mese di terapia, compare per la prima volta un valore di lipasi poco sopra i limiti di normalità, 70 U/L (N < 50 U/L). Il ragazzo è asintomatico e si decide di monitorare l'andamento degli esami. Qualche giorno dopo compare un dolore addominale localizzato all'ipocondrio destro, non accompagnato da alterazioni dell'alvo né a febbre. Gli esami mostrano indici di infiammazione normali ma un valore di lipasi di 2023 U/L. L'ecografia addominale mostra un aumento volumetrico della coda del pancreas a ecostruttura lievemente disomogenea. Nel sospetto di un episodio di pancreatite acuta secondario alla terapia con azatioprina, Giulio viene ricoverato: sospendiamo il farmaco, iniziamo una terapia di supporto con idratazione e.v. e antidolorifici e, dopo circa 24 ore, viste le buone condizioni generali e la riduzione delle lipasi, riprendiamo la terapia nutrizionale esclusiva. In pochi giorni le lipasi e l'aspetto ecografico si normalizzano e il ragazzo torna a essere del tutto asintomatico. Viene dimesso, proseguendo la nutrizione enterale esclusiva per indurre la remissione della MC e, successivamente, impostando il trattamento con methotrexate.

filia nota, presenza di anticorpi antifosfolipidi, utilizzo di contraccettivi orali, fumo, obesità, terapia con talidomide, presenza di un CVC). Qualora ci sia indicazione per la tromboprofilassi, è raccomandato l'utilizzo di eparina a basso peso molecolare.

Manifestazioni cardiorespiratorie**Cuore**

È descritto un maggiore rischio di patologia cardiovascolare (in particolare, legato al tromboembolismo già descritto) a causa dell'esposizione cronica al processo infiammatorio che determina deposizione patologica di collagene nei tessuti predisponendo ad aterosclerosi precoce, ma anche a causa dei farmaci utilizzati che possono favorire ipertensione e dislipidemie. Sono diverse le manifestazioni cardiovascolari che si associano alle MICI:

- pericardite e miocardite: immunomediata o secondaria a tossicità da farmaci (5-ASA);
- aritmie e disordini della conduzione: da fibrosi interstiziale;
- endocarditi: causate da batteriemie, favorite dall'immunosoppressione o da CVC;
- arterite di Takayasu: associazione rara ma segnalata, soprattutto con RCU;
- insufficienza cardiaca: esito dei processi di pericardite o miocardite; secondaria a fibrosi/atrofia del miocardio da alterato metabolismo del collagene nell'utilizzo prolungato di corticosteroidi.

Polmoni

Sintomi respiratori sono stati descritti in pazienti con MICI, ma l'esatta prevalenza non è nota. È verosimile che alcune manifestazioni polmonari siano poco riconosciute dal momento che i test di funzione respiratoria sono spesso alterati anche in assenza di sintomi. Vi può essere tosse produttiva o secca, wheezing, dispnea, intolleranza allo sforzo,

emottisi e dolore toracico. Sono descritte bronchiectasie, associate soprattutto a RCU, bronchiti croniche, alveoliti fibrosanti, polmoniti interstiziali e granulomatoze. Si segnala un'iperreattività bronchiale nei pazienti con MC, come espressione infiammatoria delle vie aeree, anche subclinica. Talora i farmaci (salicilati e methotrexate) utilizzati per la malattia intestinale possono risultare tossici per i polmoni.

Manifestazioni neurologiche

Le manifestazioni neurologiche sono quelle meno diagnosticate, ma hanno un impatto importante sulla qualità di vita dei pazienti. Si tratta di neuropatie periferiche, mono o polineuropatie, primitivamente associate alle MICI, o secondarie all'utilizzo di farmaci e/o a deficit nutrizionali.

- *Neuropatie periferiche associate a MICI*: processi correlati a meccanismi immunitari, ad andamento acuto o cronico, sia demielinizzanti, come la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, che da danno assonale, come la polineuropatia sensitivo-motoria.
- *Neuropatie periferiche indotte da deficit nutrizionali*: il deficit di vitamine del gruppo B (in particolare B₁₂ e folati nella MC) è la causa più comune, con parestesie periferiche o atassia. Anche il deficit di vitamina E può causare neuropatie sensitive. I sintomi regrediscono con la supplementazione vitaminica.
- *Neuropatie indotte da farmaci*: sono complicanze relativamente frequenti (Tabella 2). Il metronidazolo può causare un danno tossico ai nervi periferici sia di tipo sensitivo che motorio, generalmente reversibile con la sospensione del farmaco. La talidomide, utilizzata per il mantenimento della remissione nella MC refrattaria, ha come frequente effetto collaterale (circa 20% dei casi) una neuropatia periferica che è dose e

tempo-dipendente e generalmente reversibile con la riduzione o la sospensione del farmaco. È raccomandato uno studio neurofisiologico prima e durante il trattamento. Anche la ciclosporina è associata alla comparsa di moderati sintomi neuropatici, reversibili. Gli inibitori del TNF- α possono determinare diverse manifestazioni neurologiche immunomediata, tra le quali processi demielinizzanti compatibili con la sindrome di Guillain-Barré o la sindrome di Miller-Fisher.

Manifestazioni psichiatriche

L'esperienza di una patologia cronica in età evolutiva rappresenta una minaccia per un sano sviluppo psicosociale, con ripercussioni che interessano anche l'età adulta. In particolare, gli adolescenti con MICI sono a rischio di sviluppare disturbi psichici che compromettono in maniera rilevante la qualità di vita.

- *Ansia e depressione*: viene riportata una prevalenza di ansia compresa tra il 20 e il 50% e del 25-40% di depressione, anche se spesso i due disturbi coesistono (15,8%). Il genere femminile è maggiormente a rischio. Con la definizione "asse cervello-intestino" si intende la relazione bidirezionale tra MICI e disagio psichico, per la quale la presenza di disturbi come ansia e/o depressione può contribuire alle riacutizzazioni della malattia intestinale e, al contrario, l'infiammazione intestinale può condizionare negativamente il tono dell'umore. È importante mantenere un'attenzione attiva verso lo stato psicoemotivo del paziente. L'associazione tra l'utilizzo di corticosteroidi e la comparsa di sintomi psichiatrici è controversa.
- *Fatigue*: si intende un'esperienza soggettiva di stanchezza opprimente, mancanza di energia e sensazione di esaurimento che riduce la capacità di mantenere le consuete attività fisiche e mentali. Contribuiscono a questa condizione diversi fattori: biologici (attività della malattia di base), psicologici (coesistenza di un disturbo d'ansia o depressivo), sociali (presenza o meno di un contesto familiare di supporto), comportamentali e funzionali (riduzione dell'attività fisica o la comparsa di disturbi del sonno). Si tratta di una condizione comune nei bambini con patologie croniche, di difficile valutazione e quantificazione, ma che può condizionare negativamente la qualità di vita dei pazienti.

✉ martina.fornaro@sanita.marche.it

La bibliografia è consultabile online.

Bibliografia

- Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The first European Evidence-based Consensus on Extra-Intestinal Manifestation in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn Colitis* 2016;10:239-254. Doi:10.1093/ecco-jcc/jjv213.
- Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, et al. Extraintestinal Manifestation of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Presentation, and Anti-TNF Treatment. *JPGN* 2017 65:200-206.
- Cardile S, Romano C. Current issues in pediatric inflammatory bowel disease-associated arthropathies. *World J Gastroenterol* 2014;20:45-52. Doi:10.3748/wjg.v20.i1.45
- Brakenhoff LKPM, van der Heijde DM, Hommes DW, et al. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohn Colitis* 2010;4:257-268. Doi10.1016/j.crohns.2009.11.005
- Ferrara G, Pastore S, Sancin L, et al. Fecal Calprotectin to Detect Inflammatory Bowel Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2018;45:1418-21. Doi10.3899/jrheum.171200
- Sauberman LJ, Deneau M, Falcone RA, et al. Hepatic Issues and Complications Associated With Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Report From NASPGHAN Inflammatory Bowel Disease and Hepatology Committees. *JPGN* 2017;64:639-652. Doi10.1097/MPG.0000000000001492.
- Chien KA, Hammat HT, Gerber L, et al. Pediatric gastroenterologists' approach to venous thromboembolism prophylaxis in pediatric inflammatory bowel disease. *JPGN* 2018;66:286-8. Doi10.1097/MPG0000000000001690.
- Bunu D, Timofte C, Ciocoiu M, et al. Cardiovascular Manifestation of Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Preventive Strategies. *Gastroenterol Res Pract* 2019; ID 30122509. <https://doi.org/10.1155/2019/3012509>
- Barfiel E, Deshmukh F, Slighton E, et al. Pulmonary Manifestation in Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pediatr* 2020;59:573-579. Doi10.1177/0009922820910821
- García-Cabo C, Morís G. Peripheral neuropathy: An underreported neurological manifestation of inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med* 2015;26:468-475. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.07.013>
- Van den Brink G, Stapersma L, Vlug LE, et al. Clinical disease activity is associated with anxiety and depressive symptoms in adolescents and young adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;1-12. Doi10.1111/apt.14832
- Van der Vijver E, Van Gils A, Beckers L, et al. Fatigue in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2019;25:632-643. Doi10.3748/wjg.v25.15.632

- Valletta E, Fornaro M. Malattie infiammatorie croniche intestinali. Quaderni acp 2013;20:3-15.