

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Inflammatory Bowel Diseases

Maurizio Romano, PhD

Dipartimento di Scienze della Vita

Edificio R – Stanza 219

<http://tinyurl.com/edificior>

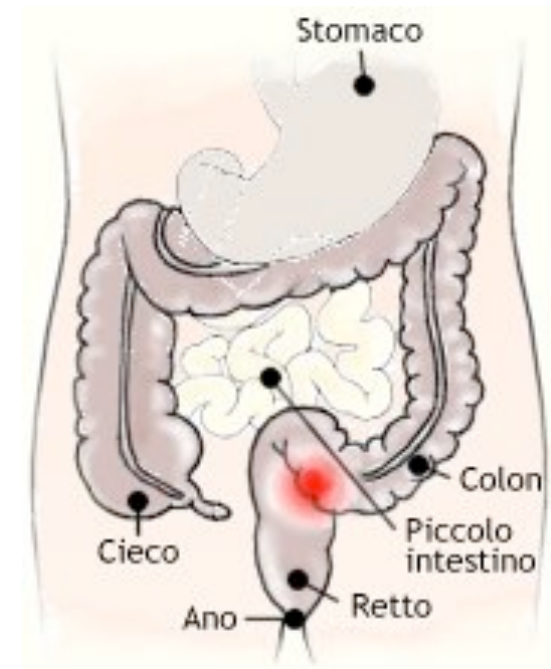
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste

Via A. Valerio, 28

Tel: 040-3757316

e-mail: mromano@units.it



MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

MICI (malattia infiammatoria cronica intestinale): patologie associate ad infiammazione dell'apparato digerente, in particolare l'intestino.

- Confusione tra MICI (**IBD, Inflammatory Bowel Disease**) e **Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS, Irritable Bowel Syndrome)**.
- Benché i sintomi di diarrea e stipsi siano simili, le cause delle MICI e dell'IBS sono diverse.

IBS: patologia funzionale => **apparato digerente appare normale ma non ha sempre una funzionalità corretta.**

MICI: patologia cronica (continuativa) => **flogosi ed un danno alla struttura dell'intestino.**

Esistono due tipi principali di MICI:
Colite Ulcerosa (RCU) e morbo di Crohn (MC).

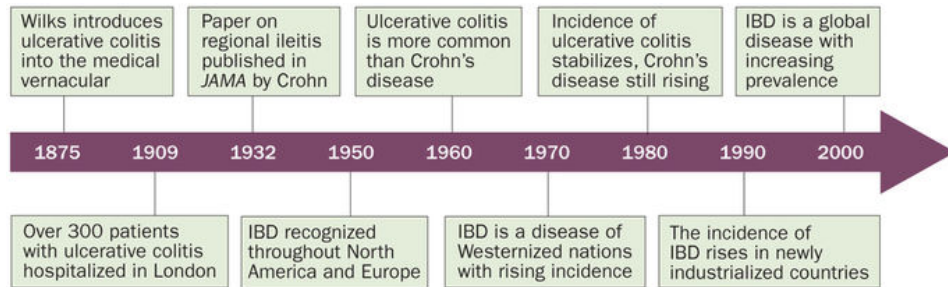
Queste due patologie colpiscono parti diverse dell'apparato digerente e si manifestano con sintomi leggermente diversi.

IBD	VERSUS	IBS
IBD is a condition characterized by inflammation of the intestinal system		IBS is not a true disease, but a functional disorder presenting with vague GI symptoms
Have extra intestinal manifestations in addition to GI symptoms		Features are only distributed in the area of intestines
Treated with anti-inflammatory medications		Not treated with anti-inflammatory medications
Patients might have to undergo surgery		Surgical interventions are not necessary

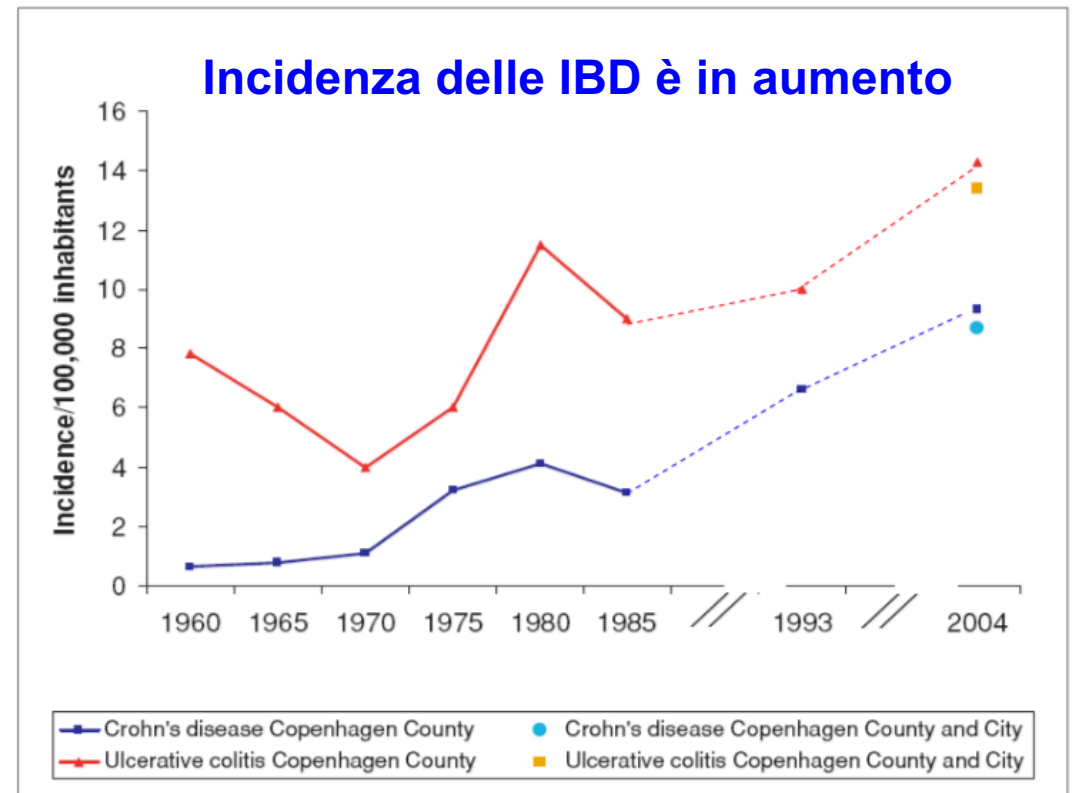
EPIDEMIOLOGIA delle MICI

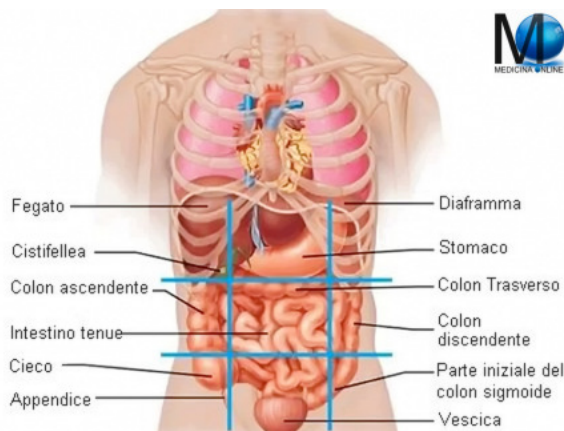
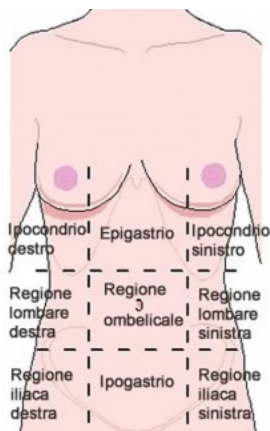
- RCU e MC possono manifestarsi prima dei 20/30 anni.
- Variabilità di incidenza:
 - MC dallo 0.1% degli anni '70 => 4.6% del 2003 ogni 100000 bambini/ anno
 - RCU dallo 0.5% degli anni '70 => 3.2% del 2003 ogni 100000 bambini/ anno
- Sebbene la maggior parte delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino interessi l'età adulta, circa il 20% di queste esordisce in individui di età inferiore a 16 anni, con un'incidenza stimata in età pediatrica intorno ai 3-7 nuovi casi per 100.000 abitanti (MC), e per quanto riguarda la RCU fino a 15 casi ogni 100.000.

- Nel periodo 1996-2003 è stato osservato in Italia un significativo incremento diagnostico di MICI (da 0.89 a 1.39/10 pazienti di età inferiore a 18 anni), con un picco di incidenza della malattia fra i 6 e i 12 anni (57%).



Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology





SEGNI & SINTOMI

TABELLA 3: SINTOMI INTESTINALI ED EXTRAINTESTINALI DELLE MICI (REGISTRO ITALIANO DELLE MICI PEDIATRICHE, 1996-2003)

COLITE ULCEROSA (CU)	MORBO DI Crohn (MC)
Un sintomo molto frequente è la diarrea ricorrente, con presenza di muco o sangue nelle feci.	La diarrea ricorrente non si manifesta così spesso come nella colite ulcerosa.
Le feci contengono quasi sempre sangue, talvolta visibile a occhio nudo.	Può esservi traccia di sangue nelle feci, ma non così frequente come nella colite ulcerosa.
Nella colite ulcerosa può manifestarsi stipsi, ma non così frequente come nel morbo di Crohn.	La stipsi può continuare a manifestarsi anche dopo che gli altri sintomi della malattia infiammatoria cronica intestinale sono sotto controllo.
Dolori addominali variabili per intensità e localizzazione. Possono causare un senso di fastidio al basso addome o al di sopra della cresta iliaca oppure dare luogo a spasmi o crampi dolorosi al centro dell'addome. Il dolore può diventare più severo nelle fasi di riacutizzazione della malattia. Tra gli altri sintomi possono comparire anche nausea e vomito	Episodi ricorrenti di dolore lancinante, soprattutto a carico della parte inferiore destra dell'addome, generalmente prima dell'evacuazione. Possono manifestarsi anche nausea e vomito, in particolare se sono presenti ascessi o perforazioni della parete intestinale.
Le riacutizzazioni della malattia infiammatoria cronica intestinale si accompagnano spesso a febbre.	Nella maggior parte dei casi, la febbre è lieve. Febbre alta e brividi indicano la presenza di possibili complicanze.
Inappetenza, perdita di peso e ritardo della crescita nei bambini non sono sempre presenti nelle forme moderate o medio-gravi di colite ulcerosa. È vero tuttavia che in alcuni bambini e adolescenti la crescita può essere limitata proprio a causa della malattia infiammatoria cronica intestinale.	Inappetenza, perdita di peso di circa il 10-20%. È frequente una compromissione della crescita nei bambini e negli adolescenti.
Problemi di evacuazione: necessità di evacuare più frequentemente, tenesmo (urgenza di evacuare quando in realtà il retto è vuoto), ritenzione delle feci.	Difficoltà di evacuazione, in particolare durante le riacutizzazioni.
Presenza di ragadi anali e più raramente fistole.	Fistole e ragadi anali possono essere uno dei primi segni che fanno sospettare la presenza del morbo di Crohn.
Assenza di sintomi neurologici o psichiatrici.	I sintomi neurologici o psichiatrici possono essere uno dei primi segni del morbo di Crohn.

	Colite ulcerosa (%)	M. di Crohn (%)	Colite indeterminata (%)
Intestinali			
Diarrea ematica	60	27	40
Dolore addominale	50	67	46
Sanguinamento rettale	47	17	50
Diarrea cronica	16	36	18
Tenesmo	10	3	11
Distensione addominale	3	3	5
Vomito	2	9	6
Sangue occulto fecale	2	5	4
Malattia perianale	3	15	5
Afte orali	2	10	2
Stipsi	1	2	1
Addome acuto	0,2	4	2
Fistole	0,4	7	0
Subocclusione	0,2	2	1
Extraintestinali			
Perdita di peso	21	50	17
Anemia	18	24	14
Astenia	6	18	11
Dolore articolare	7	23	7
Febbre	13	41	13
Anoressia	5	20	5
Malattia oculare	1	2	0

SEGNI & SINTOMI

- Intervallo comparsa dei sintomi - diagnosi: ~10 mesi = MC / ~6 mesi = RCU
- Maggiore incidenza di diarrea ematica e dolori addominali nella RCU.

Morbo di Crohn

- Dolore addominale di tipo colico, pre-evacuativo e localizzato in genere in fossa iliaca destra
- Diarrea (anche muco-sanguinolenta)
- Sindrome da malassorbimento (se interessate ampie sezioni di intestino o l'ultima ansa ileale)
- Febbre ricorrente o febbricola
- Calo ponderale
- Quadro di occlusione intestinale per stenosi ileale
- Manifestazioni extra-gastrointestinali: Disturbi muscolo-scheletrici (20%), cutanei, oculari ed epatici

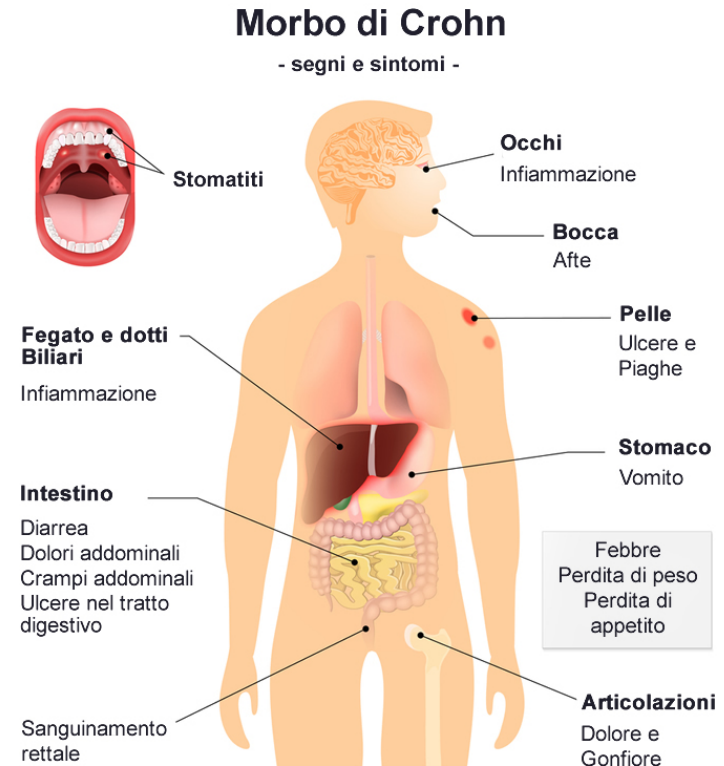
ESAME OBIETTIVO: spesso è possibile apprezzare alla palpazione una massa in fossa iliaca destra proprio perché l'ileo terminale (più frequentemente interessato) va incontro ad edema e fibrosi

RCU

- Dolore addominale crampiforme;
- Diarrea muco-sanguinolenta;
- Rettorragia (anche in assenza di diarrea);
- Tenesmo;
- Calo Ponderale
- Fino al 35% dei casi possono essere presenti dei sintomi extra-intestinali (dolori articolari e manifestazioni dermatologiche).

Classificazione di Truelove & Wits la RCU viene distinta in:

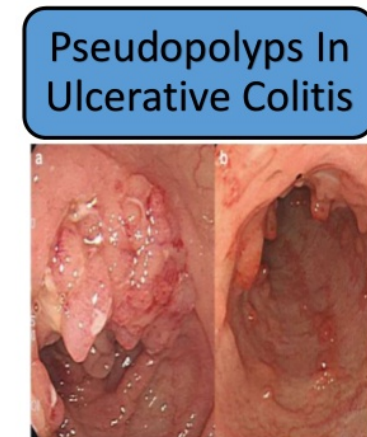
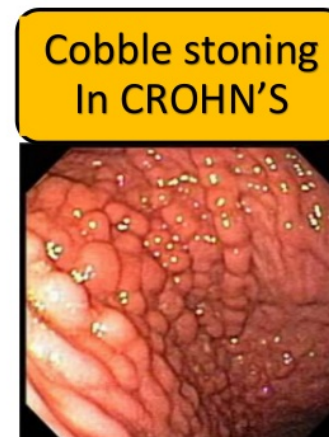
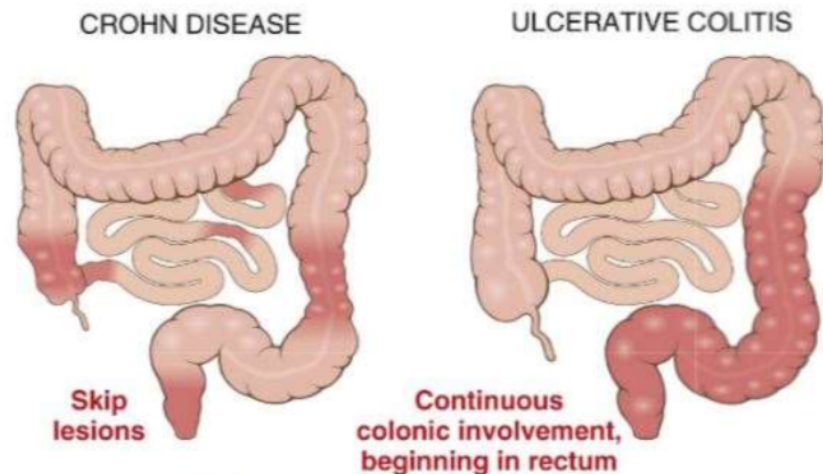
- **Forma lieve:** < 4 evacuazioni/die, sangue nelle feci incostate, assenza di sintomi generali, VES normale
- **Forma moderata:** >4 evacuazioni/die, sangue nelle feci incostante, VES<30 mm/h
- **Forma severa:** >6 evacuazioni/die, sangue nelle feci abbondante e costante, presenta di gravi sintomi generali (anemia, astenia, febbre...), VES>30 mm/h
- **Fase di remissione:** assenza dei sintomi.



ANATOMIA PATOLOGICA

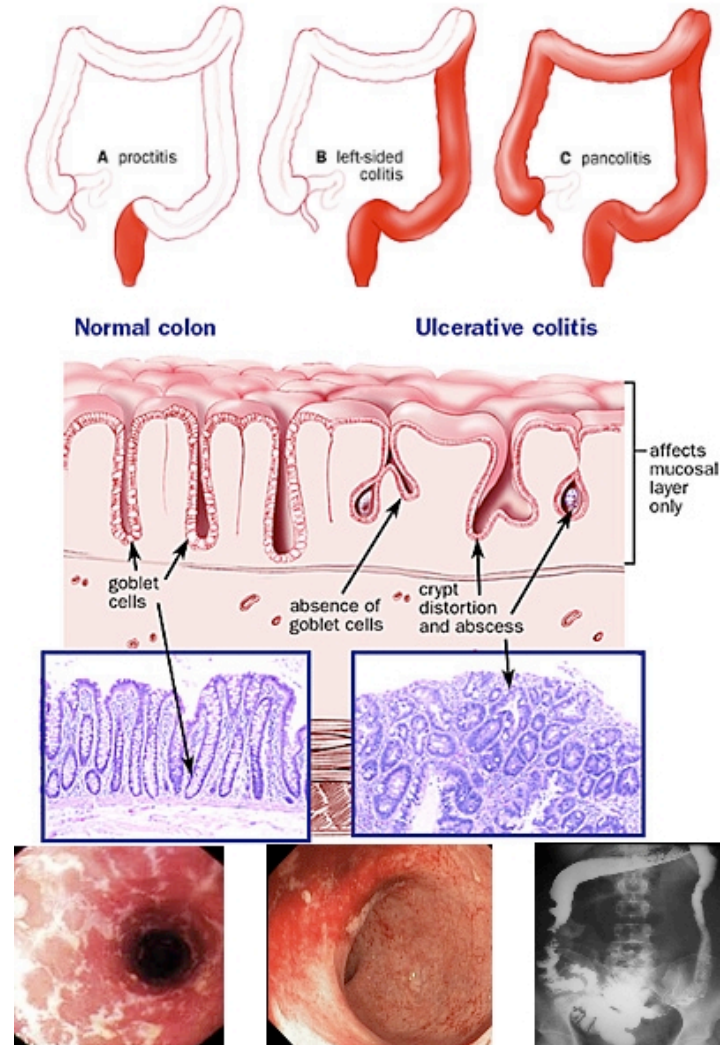
Morbo di Crohn

- **Può interessare tutto il tratto GI (dalla bocca all'ano).** Le sedi più frequenti sono il colon e l'ileo terminale, oppure si può avere anche un interessamento esclusivo del colon; un interessamento soltanto del tenue; in genere il retto viene risparmiato.
- **Lesioni a salto.**
- Le prime lesioni che compaiono sono rappresentate da criptiti e ascessi criptici che possono evolvere successivamente verso la formazione di ulcere; queste possono regredire oppure evolvere verso la formazione di **GRANULOMI NON CASEOSI** (costituiti da cellule epitelioidi, cellule giganti multinucleate e circondate da linfociti e plasmacellule).
- Coinvolgimento non lineare della mucosa con aree malate poste in rapporto con la mucosa normale =>> **aspetto acciottolato.**
- A lungo andare la patologia può anche portare ad una **fibrosi** e ad un ispessimento di parete dovuto sia all'edema, sia all'infiltrato infiammatorio, sia alla fibrosi stessa che sfocia nella formazione di stenosi frequenti.
- Interessamento trasmurale del processo infiammatorio => fissurazioni, che possono divenire dei veri e propri tratti fistolosi o dare delle perforazioni.



- Colpisce sempre ed esclusivamente il **retto** e può progredire in maniera lineare (**non a salto**) verso il **colon**.
- Le prime lesioni possono essere criptiti ed ascessi criptici (riduzione delle cellule mucipare delle cripte, e infiltrato infiammatorio costituita da linfociti, macrofagi e neutrofili).
- A differenza del morbo di Crohn, **NO GRANULOMI**.
- **Lesioni superficiali e limitate alla mucosa.**
- **Fase acuta => pseudopolipi (mucosa rigenerante)**
- **Fase cronica => atrofia ed appiattimento della mucosa** e si può avere anche un aspetto “a tuba di stufa” (pareti del colon perdono le normali plicature).
- **Ulcerazioni possono essere confluenti e assumere un aspetto di ulcere stellate (Step Lesion => interessamento a salto). Ulcere stellate possono confluire => ulcere lineari: “aspetto a carta geografica”.**
- **Andamento caratterizzato da alternanza di episodi acuti e di remissione clinica.**

Rettocolite ulcerosa



DIAGNOSI

1. Sospetto clinico

2. Laboratorio:

- Aumento degli indici di flogosi (**PCR**, **VES** e mucoproteine);
- **Anticorpi ASCA** (anti-Saccharomyces cerevisiae) + **Anticorpi ANCA** (anti-citoplasma dei neutrofili): ASCA compaiono tipicamente nel MC, gli ANCA nella RCU;
- Valutazione della **Calprotectina fecale**, indice di infiammazione.

3. Diagnosi Strumentale:

- Ecografia
- Endoscopia

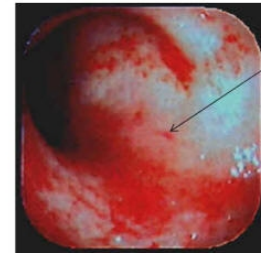
4. Diagnosi Istologica;

5. Diagnostica per Immagini:

- Radiografia
- Entero-TC;
- Endomicroscopia Confocale



ASPETTO ACCIOTTOLATO MUCOSA COLICA, CROHN

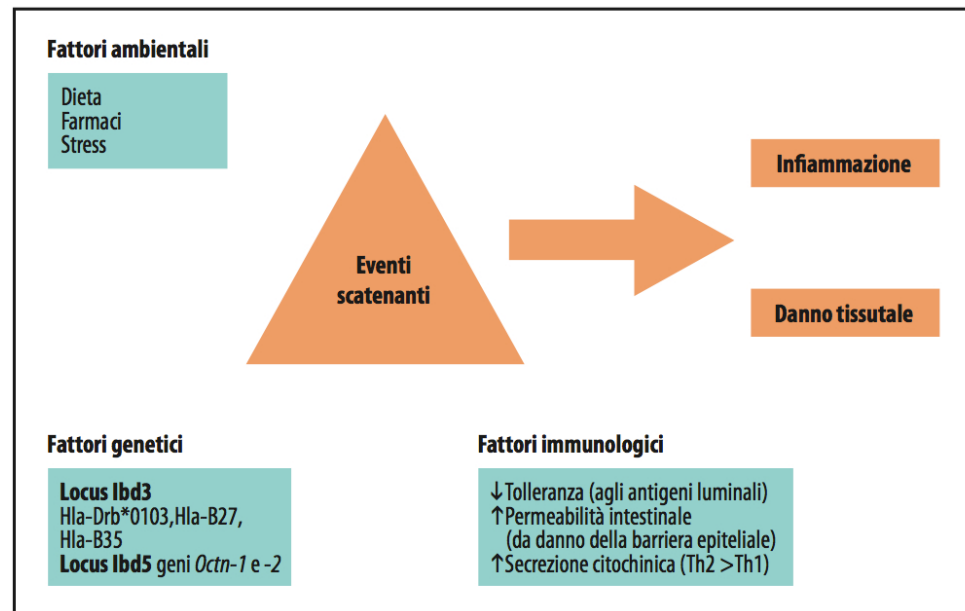


ASPETTO EROSO DELLA MUCOSA COLICA, RCU

<https://youtu.be/o5m7GkLdBCK>



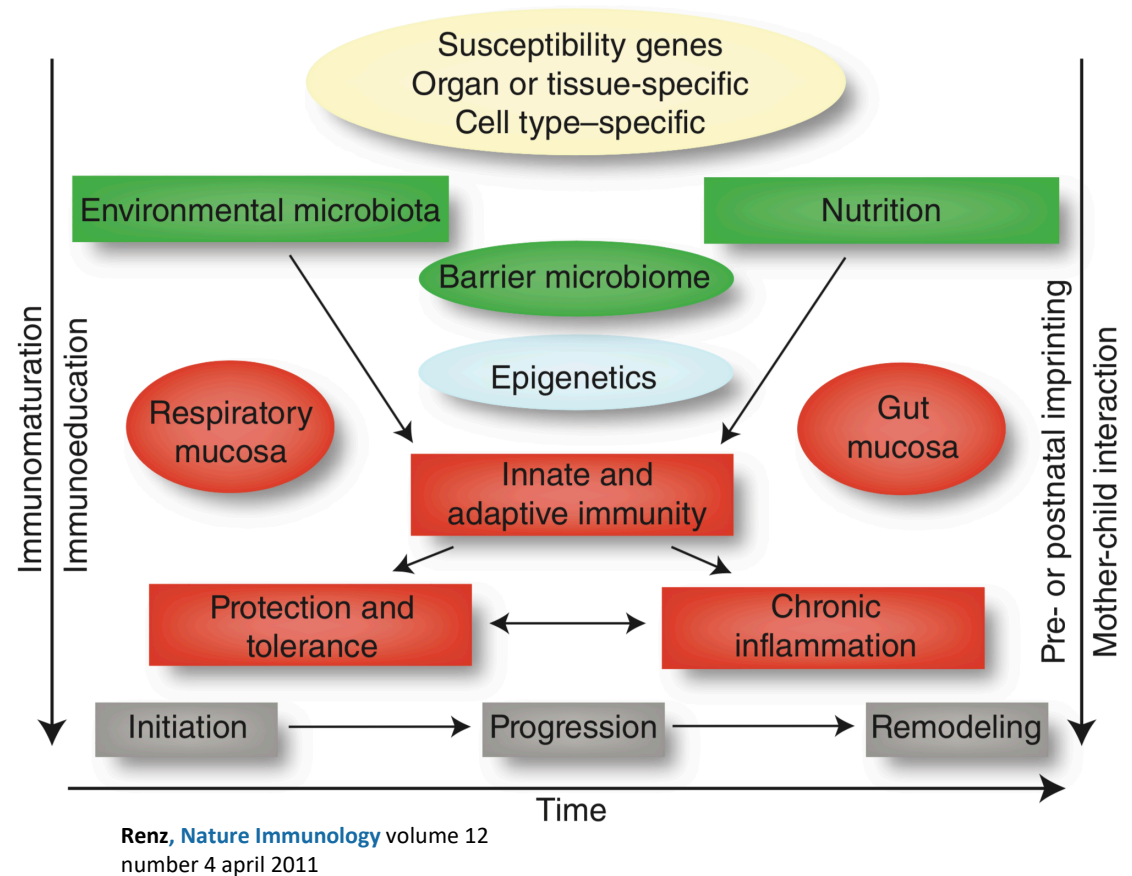
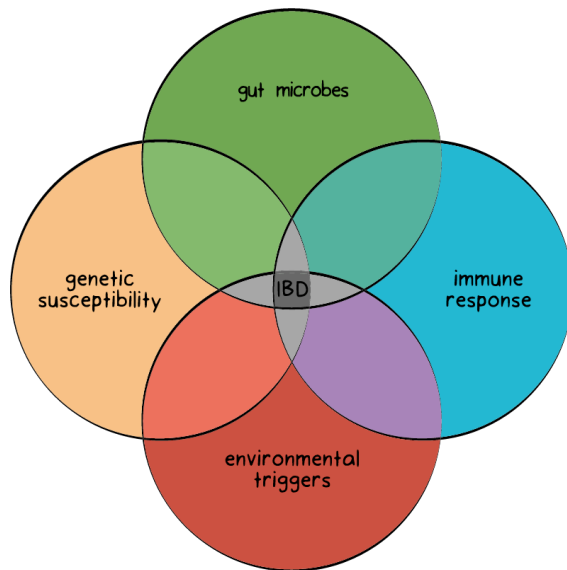
EZIOPATOGENESI



MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

- Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sono malattie genetiche complesse ad **eziologia multifattoriale**
- Attualmente le ipotesi patogenetiche più accreditate valorizzano la presenza di 4 fattori principali:

- ✓ **Ambientali**
- ✓ **Genetici**
- ✓ **Immunologici**
- ✓ **Microbiologici**






- **Stress, ansia e depressione) possono concorrere allo sviluppo /evoluzione delle MICI**

Fattori ambientali

FUMO

- Il fumo è in assoluto la condizione ambientale più influente, con effetti opposti sul Morbo di Crohn e la RCU.
- **Incidenza del MC tra i fumatori è alta:** i soggetti che continuano a fumare anche dopo l'insorgenza della patologia hanno un peggioramento dello stato clinico, con maggiori probabilità di ricadute.
- Ipotesi: **tabacco => ATTIVAZIONE Th1 + STIMOLO produzione ROS.**
- Effetto del fumo non è sempre uguale per ogni individuo: può dipendere dal sesso (donne più sensibili) e dalla localizzazione della malattia.
- Quantità di sigarette fumate è un ulteriore fattore determinante per il tipo di effetto deleterio
>10 sigarette al giorno =>> AUMENTA rischio di ricorrere alla chirurgia o di incorrere in uno stato infiammatorio persistente.
- **RCU: FUMO fattore protettivo** (peggiore dei risultati clinici tra i pazienti che smettono di fumare + miglioramento tra gli ex fumatori che riprendono a farlo).

DIETA

- **Grassi totali, acidi grassi omega-6 e carne** =>  rischio MICI
- **Frutta e vegetali** =>  rischio MICI
- **Zuccheri raffinati** =>  rischio MICI
- **Fibre alimentari solubili** generano meno residui e la loro fermentazione da parte del microbiota intestinale => **butirato** (inibisce la produzione di citochine pro-infiammatorie e l'attivazione del fattore di trascrizione NF-kB).

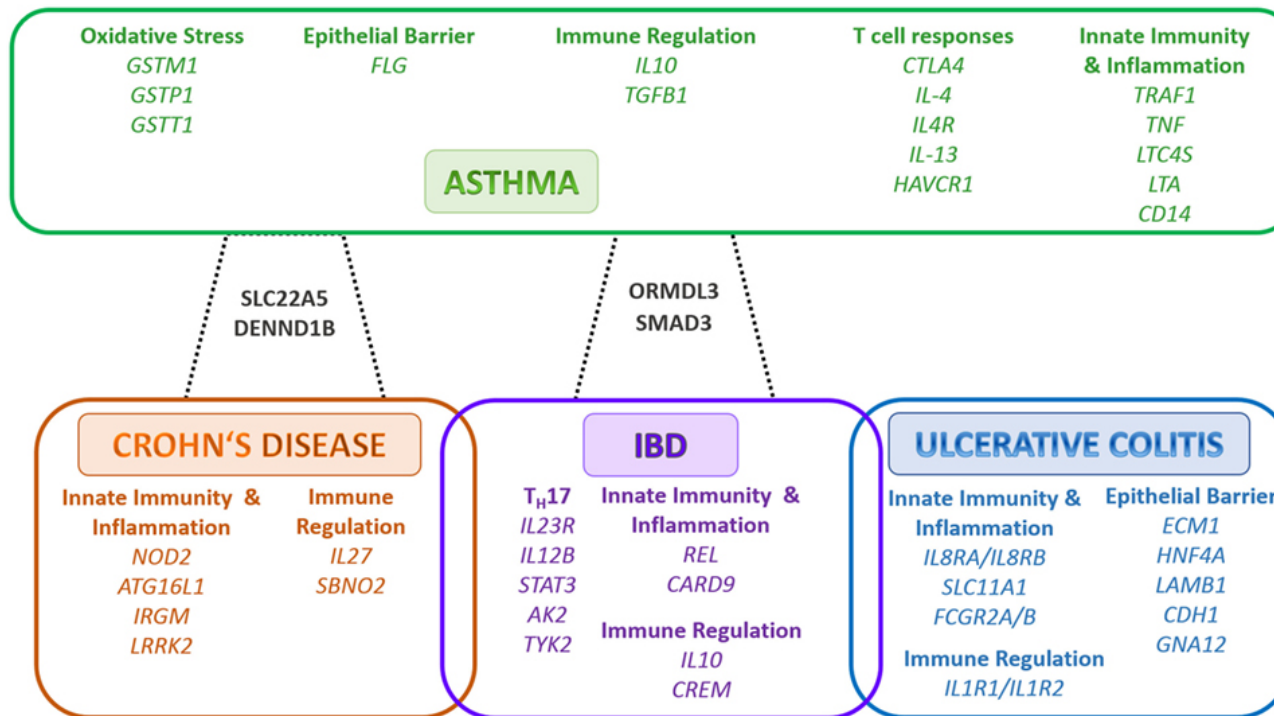
INFEZIONI

- Infezioni da Salmonelle, Shigelle e Campylobacter RADDOPPIANO rischio RCU.
- Infezioni da morbillo, il Mycobacterium paratuberculosis, i paramyxovirus CORRELANO con rischio di MC.

Condivisione delle origini “genetiche” delle MICI

MICI malattie genetiche complesse.

- Il modello genetico coinvolto non è ancora ben chiaro:
- ✓ **poligenico** (singolo genotipo costituito da 10-15 geni che conferiscono suscettibilità per MICI e dalla cui diversa interazione ne deriva propensione per lo sviluppo di MC o RCU),
- ✓ **oligogenico** (interazione di due o più geni “ maggiori” che contribuiscono, ad esempio, a determinare un’alterazione della permeabilità intestinale ed un’esagerata risposta immunitaria mucosale)
- ✓ **eterogeneità genetica** (le MICI comprendono varie malattie, geneticamente distinte, in quanto condividono alcuni, ma non tutti i geni di suscettibilità, che possono presentare però quadri clinici simili)

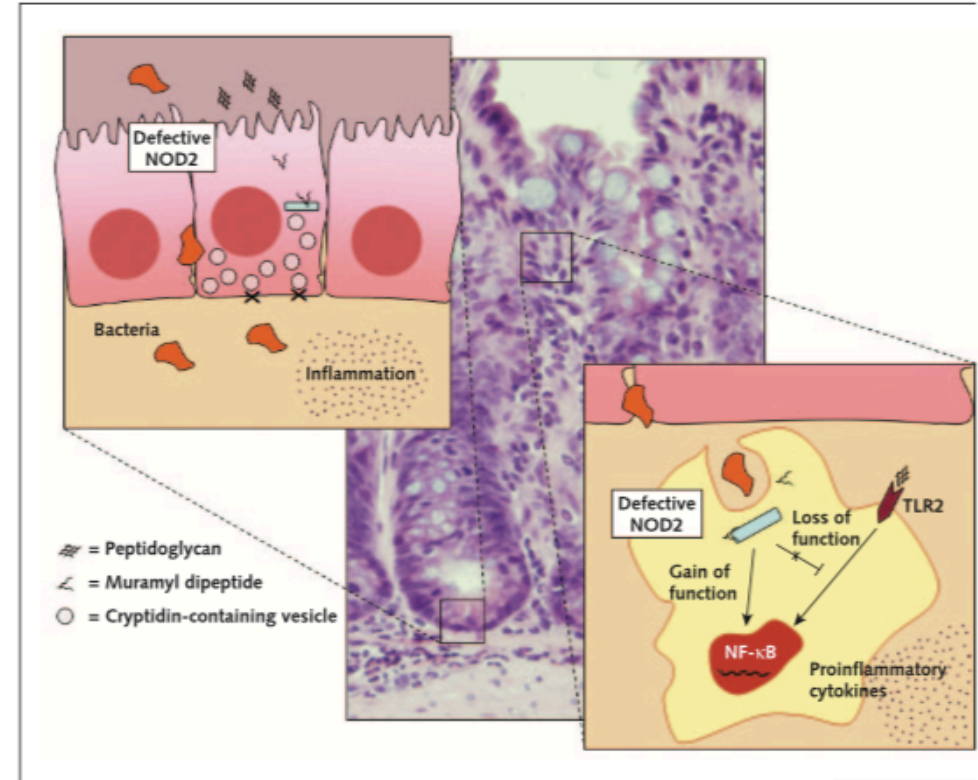


Fattori genetici:
 30% dei loci genici IgG correlati, sono condivisi dalle due patologie e il 50% dei loci di suscettibilità genica delle IBD è associato anche ad altre patologie autoimmuni

Fattori genetici

I diversi loci geni associati con IBDs codificano per dei fattori che intervengono in diversi meccanismi:

- **Apoptosi**
- **Barriera intestinale**
- **Produzione delle interleuchine**
- **Stress ossidativo**
- **Tolleranza immunitaria**



- **NOD 2 (Crohn):** NOD2 è un "sensore" intracellulare citoplasmatico delle APC, cellule epiteliali e cellule di Paneth. Normalmente, queste cellule riconoscono gli antigeni sulla parete dei batteri tramite i Toll like Receptors (**IMMUNITA' INNATA**), andando ad attivare il fattore di trascrizione NF-κB, che attiva a sua volta una cascata di segnali pro-infiammatori.
- **NOD2 : interferisce con l'attivazione di NF-κB, limitando l'espressione di citochine pro-infiammatorie.**

- **Polimorfismi del gene NOD2 (morbo di Crohn) provocano:**
 - ✓ diminuita produzione di α-defensine
 - ✓ aumento della microbiota intestinale
 - ✓ attivazione del sistema immunitario (già ipersensibile per la mancata modulazione di TLR2)

MUCOSAL IMMUNE SYSTEM

INNATE IMMUNE RESPONSE

Dendritic cell
 Phagocytosis
 Eliminate pathogens
 Production cytokine

Macrophage
 Phagocytosis
 Eliminate pathogens
 Production cytokine

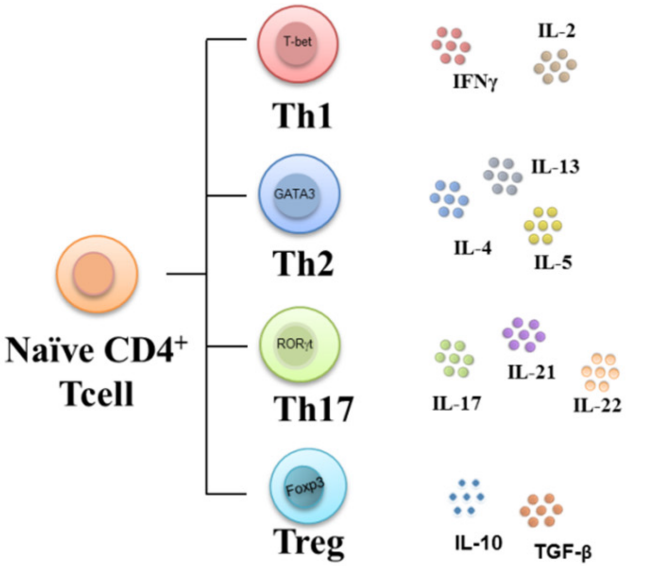
Eosinophil
 Phagocytosis
 Antiparasitic activity
 Production cytokine

Neutrophil
 Phagocytosis
 Destruct microbes
 Production cytokine

Epithelial cell
 Barrer function
 Transport function
 Production cytokine

LINFOCITI NK

ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE



B cell →

- Humoral immune response
- Antibody production

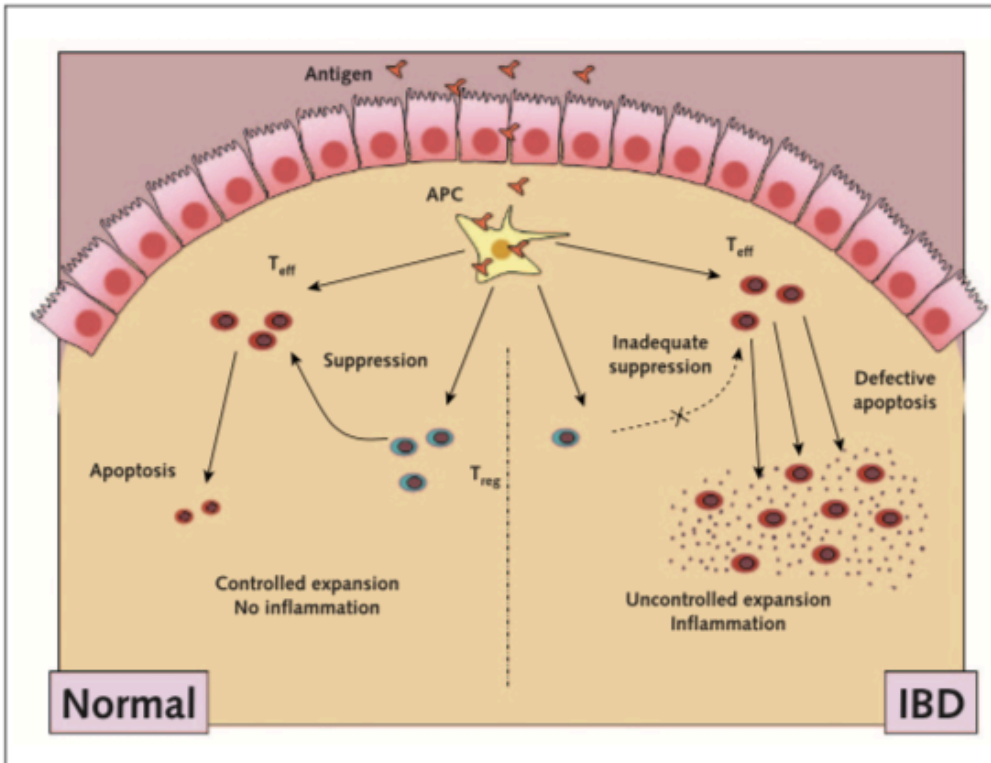
CD8⁺ Tcell →

- Cytotoxic response to virus-infected cells
- Apoptosis inducator

IBDs

- Alterazione della Risposta INNATA
- Alterazione della Risposta ACQUISITA

Fattori immunologici



Presentazione di antigeni intraluminali ai linfociti della mucosa da parte delle APC porta alla generazione di risposte effettrici.

- **Intestino normale:**
 - ✓ sottopopolazioni di cellule T regolatorie (Treg) nel sistema immunitario mucosale sopprimono l'attività delle cellule T effettrici in parte attraverso la produzione di interleuchina-10 e TGF-beta.
 - ✓ Eliminazione Teff via apoptosi
- **Intestino IBD:**
entrambi questi meccanismi di regolazione sembrano essere difettosi.
TGF-beta => malattia di Crohn.

- Linfociti T nella mucosa intestinale reagiscono esageratamente contro MICROBIOTA
- Dovuto alla presenza, nelle cellule dendritiche, di mutazioni sul gene CARD15 (NOD2)
- NOD2 mutata aumenta rischio di MC di 40x
- >20% dei pazienti presenta NOD2 mutata

- **Eccessiva produzione di:**
 - a) IL23/IL17 (MC e RCU)
 - b) IL5/IL13 (RCU)
 - c) IL18 (MC)
 - d) TNF- alfa
 - e) IL-12 (da Macrofagi e c. dendritiche) -> recettore su Linfociti T e NK -> IFN (potenzia attività citotossica dei macrofagi e diapedesi cellule immunitarie)

- **Riduzione di IL27** dovuta alla mutazione del gene causa:
 - ✓ Eccessiva risposta infiammatoria;
 - ✓ Riduzione della capacità di rigenerazione cellulare;
 - ✓ Eccessiva crescita batterica.

MICI tra risposta mediata da TH1 o TH2

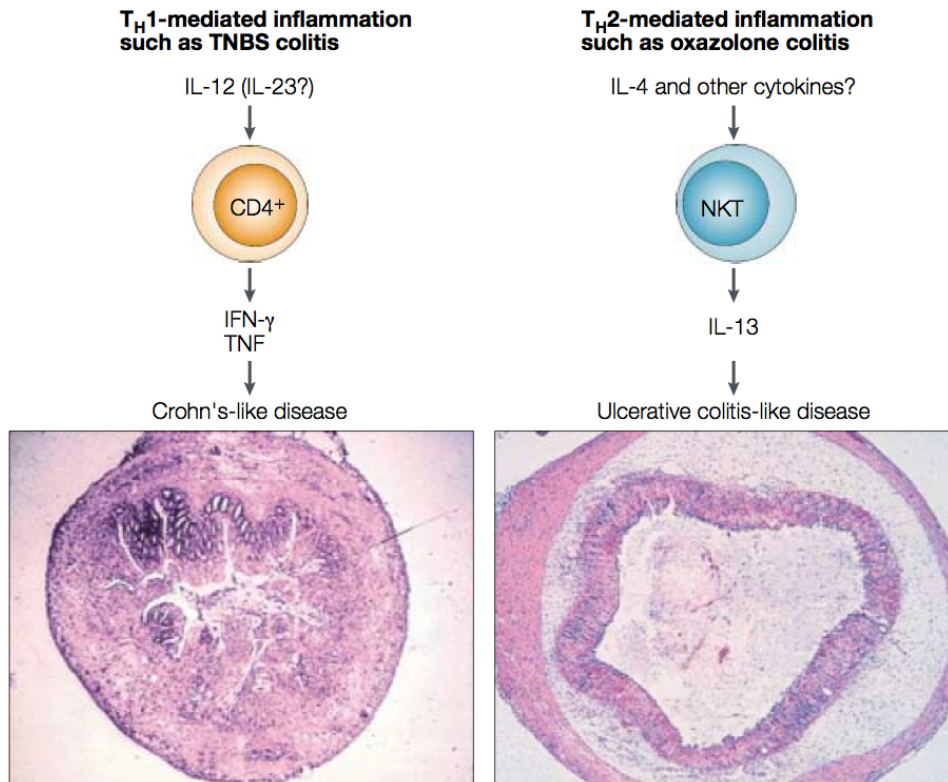


Figure 2 | **T_H1- and T_H2-mediated colitis.** Trinitrobenzene sulphonic acid (TNBS) and oxazolone, both classic skin-sensitizing agents, give rise to different forms of colitis when administered intrarectally together with ethanol — an agent that temporarily decreases the function of the epithelial barrier. These colitides are strain-specific and genetically determined. TNBS that is administered to SJL/J or C57BL/10 mice elicits a classical T helper 1 (T_H1)-cell response owing to interleukin-12 (IL-12)-mediated production of interferon-γ (IFN-γ) by CD4⁺ T cells. The result is a transmural inflammation that resembles Crohn's disease. By contrast, oxazolone induces a T_H2-cell response in SJL/J and C57BL/10 mice that is mediated by natural-killer T (NKT) cells that produce IL-13. The result is a superficial inflammation that resembles ulcerative colitis.

Morbo di Crohn:

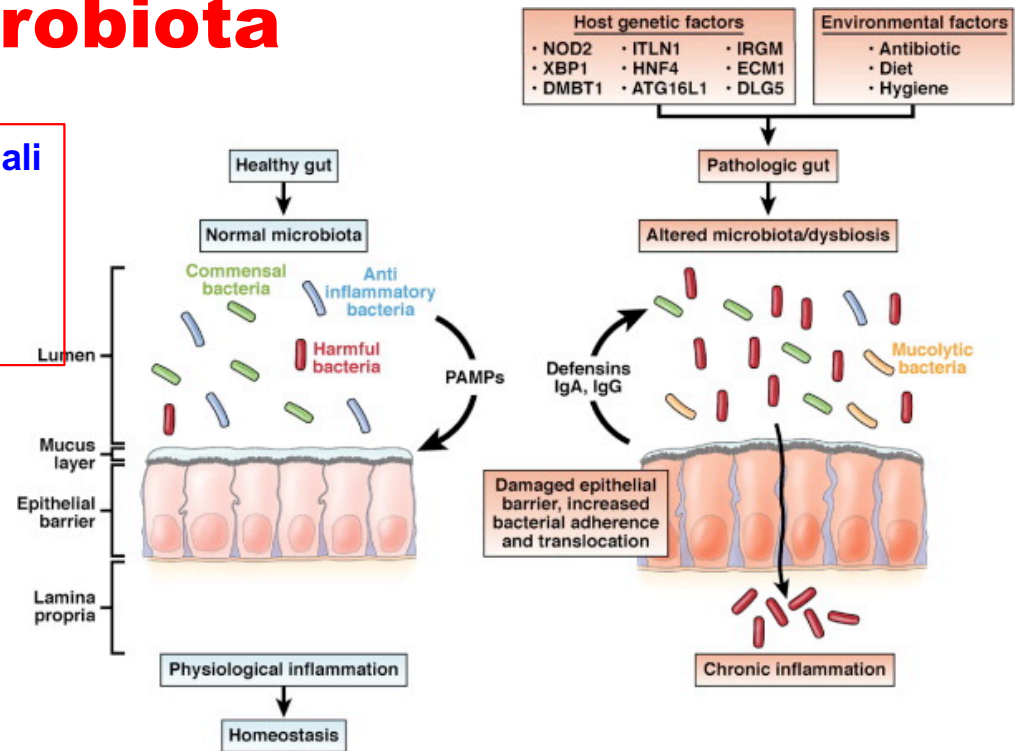
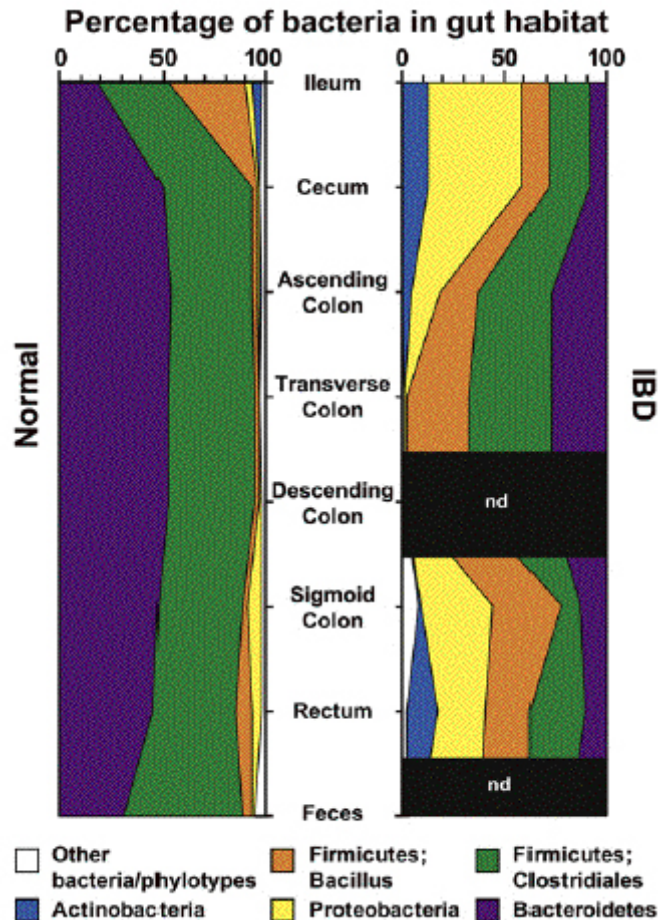
sistema immunitario responsabile del danno è principalmente dovuto all'azione dei linfociti **TH1** (IFN-γ + TNF-α) => **infiammazione granulomatosa transmurale** (tutto lo spessore della parete intestinale).

RCU:

coinvolgimento dei linfociti **TH2** che inducono la produzione di IL-4, IL-5 e IL-13 => **infiammazione mucosa superficiale**

Microbiota

- ✓ Interazioni disfunzionali dell'ospite con batteri intestinali
- ✓ Disfunzioni dell'epitelio intestinale
- ✓ Risposte immunitarie mucosali alterate



Stimolazione batterica della mucosa intestinale =>> produzione di citochine da parte di cellule epiteliali, cellule dendritiche e macrofagi.

IFN γ e IL-12, =>> cellule T CD4+, =>> differenziamento Th1

TGF β ed IL-6 => formazione Th17 (con recettore per IL-23)

⇒ IL-17

⇒ IL-23 => IL-6, TNF- α ,

⇒ **Infiammazione CRONICA**

Morbo di Crohn: Alterazione microbiota intestinale

- **Variazione qualitativa:**

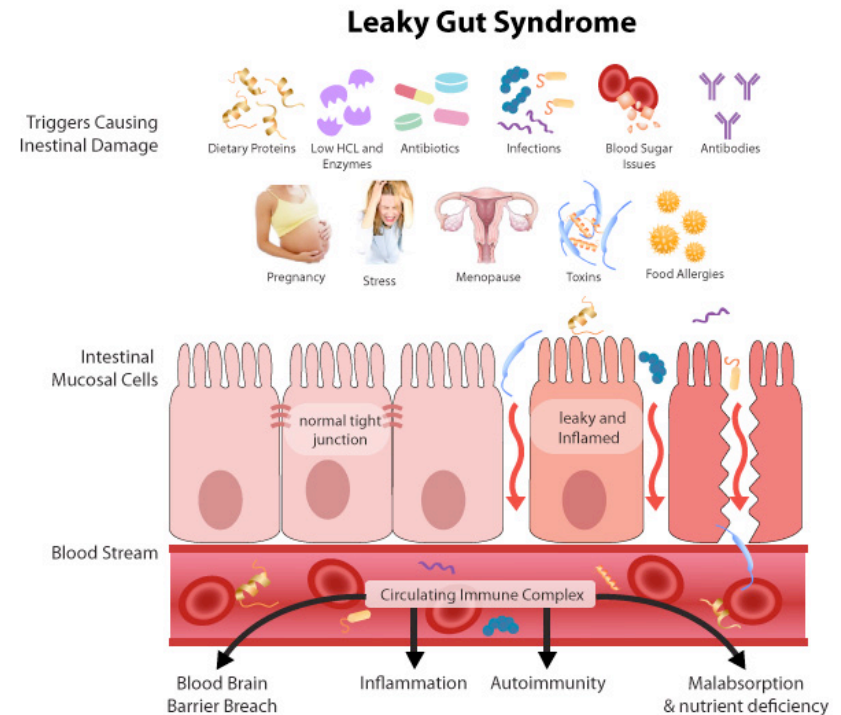
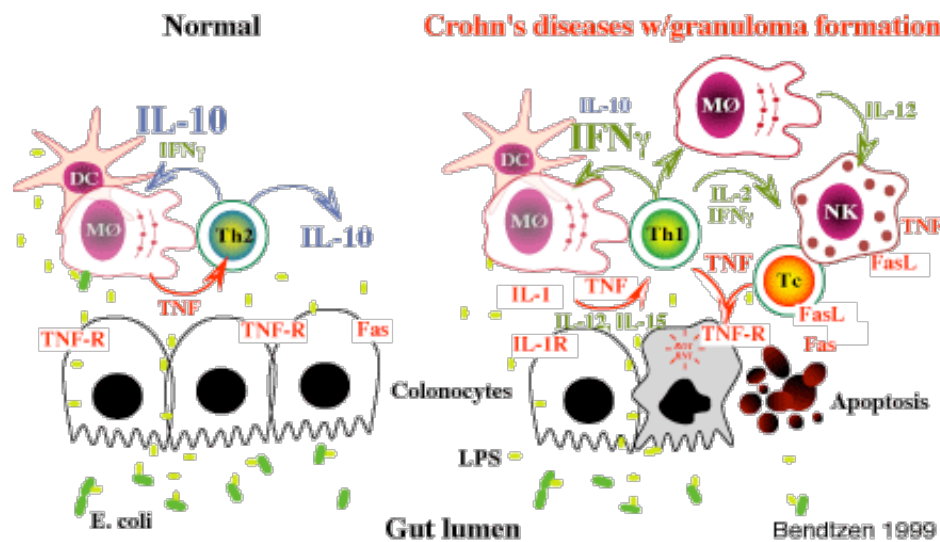
Comparsa di patogeni intestinali che inducono risposta immune che si ripercuote su tutto il microbiota

- **Variazione quantitativa:**

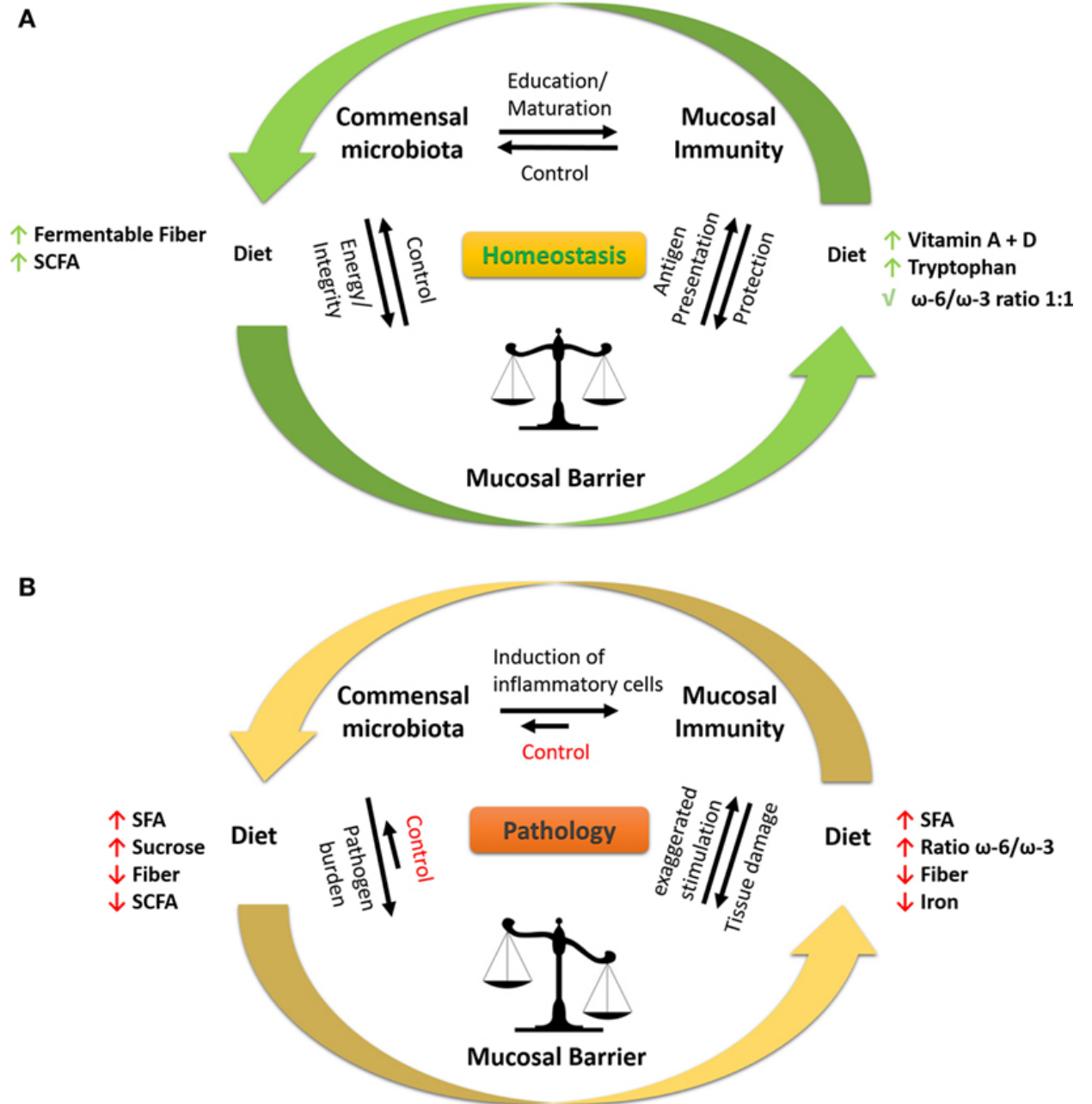
Aumento del numero di batteri intestinali +

Presenza di una barriera epiteliale difettosa =>>>

favoriscono incontro fra microbiota e cellule infiammatorio mucosali



Interazioni
Dieta
Microbiota
Sistema immunitario
nelle mucose



Key Points

- Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) sono una condizione infiammatoria ricorrente, caratterizzata da una compromissione della barriera epiteliale e da un'aberrante attivazione immunologica, in soggetti geneticamente predisposti.
- I polimorfismi di rischio individuali spiegano al momento solo per un terzo l'insorgenza delle MICI, il che suggerisce un ruolo eziopatogenetico determinante da parte di fattori ambientali.
- I seguenti meccanismi, mediati dallo stress, quali l'aumento della permeabilità intestinale attraverso la via dell'ormone rilasciante la corticotropina (CRH), lo stress ossidativo, il peptide intestinale vasoattivo (VIP), i meccanismi di risposta allo stress del reticolo endoplasmatico (ER), il deficit di autofagia epiteliale e le metallotioneine (MTs) risultano potenzialmente coinvolti nello sviluppo di danno intestinale nelle MICI.
- Recenti evidenze hanno ulteriormente chiarito il significato clinico dello stress mucosale e della permeabilità intestinale nelle MICI. Tali progressi potrebbero condurre, nel prossimo futuro, a nuove importanti opzioni terapeutiche finalizzate a controllare e ridurre il danno intestinale.

STRESS e MICI

Gasparetto, Artuso, Guariso
GIORNALE DI
GASTROENTEROLOGIA,
EPATOLOGIA E NUTRIZIONE
PEDIATRICA
2014, VI(2):35-41

MECCANISMO EZIO-PATOGENETICO	RUOLO FISILOGICO	EFFETTO INDOTTO DALLO STRESS
Epitelio Associato ai Follicoli Linfatici (FAE)	Uptake e processazione di antigeni luminali e microrganismi intestinali	Aumento della permeabilità intestinale e diminuzione della funzione di barriera intestinale (Mediatori: ormone corticotropo - acetilcolina)
Polipeptide Intestinale Vaso-attivo (VIP)	Regolazione della funzione di barriera intestinale e dell'infiammazione mucosale	Permeabilità del FAE e dell'epitelio dei villi intestinali attraverso antagonisti del recettore per il VIP (VPACs) nelle mast-cellule mucosali
Metallotioneine (MT)	Modulazione della risposta immunologica	Infiammazione associata ad infiltrazione mucosale dei leucociti
NO sintetasi inducibile (iNOS)	Produzione di Ossido nitrico (NO) con attività antimicrobica ed anti-patogenica	Reazioni ossidative aberranti, nocive per l'equilibrio della mucosa intestinale
Reticolo Endoplasmatico (RE)	Processazione (folding) delle proteine, eliminazione delle proteine non correttamente sintetizzate, omeostasi cellulare	Stress del RE, modifiche cellulari non reversibili, deterioramento delle funzioni cellulari, morte cellulare
Selenoproteine	Mediatori selenio-dipendenti Protezione verso l'infiammazione e la tumorigenesi nell'intestino	Stato infiammatorio intestinale, disregolazione dell'omeostasi del reticolo endoplasmatico (RE) e della protezione anti-ossidativa
Autofagia epiteliale	Autofagocitosi, processo catabolico che coinvolge la degradazione cellulare di componenti disfunzionali o non necessari attraverso l'azione dei lisosomi	Compromissione dei meccanismi di risposta ai patogeni intracellulari Diminuzione degli auto-fagolisosomi nelle cellule intraepiteliali
Vitamina D	Adeguata funzionalità delle cellule immunitarie	Il deficit di vitamina D comporta riduzione dell'attività secretoria antimicrobica, compromissione dell'autofagia, dell'attivazione dei linfociti T e B

Rettocolite ulcerosa

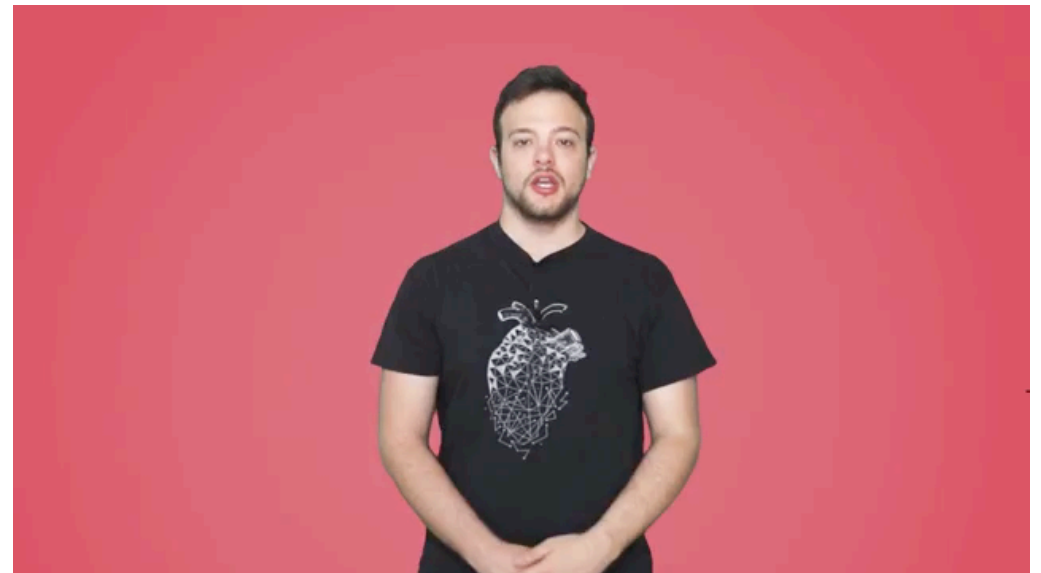
<https://youtu.be/Yu9u6x0hvrY>



Rettocolite ulcerosa & Morbo di Chron in video

Morbo di Chron

<https://youtu.be/WwNAyNJlbrl>



Morbo di Crohn
Alterazione della risposta immune mucosale



Retto Colite Ulcerosa



TERAPIE

Morbo di Crohn: TERAPIE

Malattia severa:

- corticosteroidi per via parenterale
- ciclosporina e.v.
- metronidazolo e.v.

Malattia moderata:

- corticosteroidi orali
- azatioprina o metotrexate o 6-mercaptopurina
- metronidazolo

Malattia lieve:

- 5-amminosalicilico (5-ASA)
- metronidazolo

Remissione:

- mesalazina orale
- azatioprina o metotrexate o 6-mercaptopurina

CHIRURGIA

- Il 75% dei pazienti necessita di un intervento dopo 20 anni di malattia, il 90% dopo 30 anni
- Numero medio di interventi necessari nell'arco della vita varia da 2 a 4
- La percentuale di reintervento per anno è del 3-6%

Retto Colite Ulcerosa: Terapia

- ✓ **Obiettivo terapeutici:**
 - ✓ ridurre i sintomi
 - ✓ indurre la remissione;
 - ✓ mantenere la remissione a lungo termine.
- ✓ **I farmaci che hanno dimostrata efficacia nella colite ulcerosa sono:**
 - ✓ **Mesalazina (FANS)**
 - ✓ **Cortisone**
 - ✓ **Immunosoppressori**
 - ✓ **Infliximab (mAb anti TNF)**
- ✓ **I farmaci che abbiamo a disposizione possono essere utilizzati da soli o in combinazione e con diverse modalità di somministrazione a seconda del grado di severità della malattia e della sua localizzazione.**
- ✓ **Il trattamento chirurgico della colite ulcerosa è limitato ai casi con complicanze o refrattari alla terapia medica e deve essere affidata a chirurghi con una specifica esperienza nel trattamento delle malattie croniche intestinale**

Terapie “biologiche” per il trattamento delle MICI (IBD)

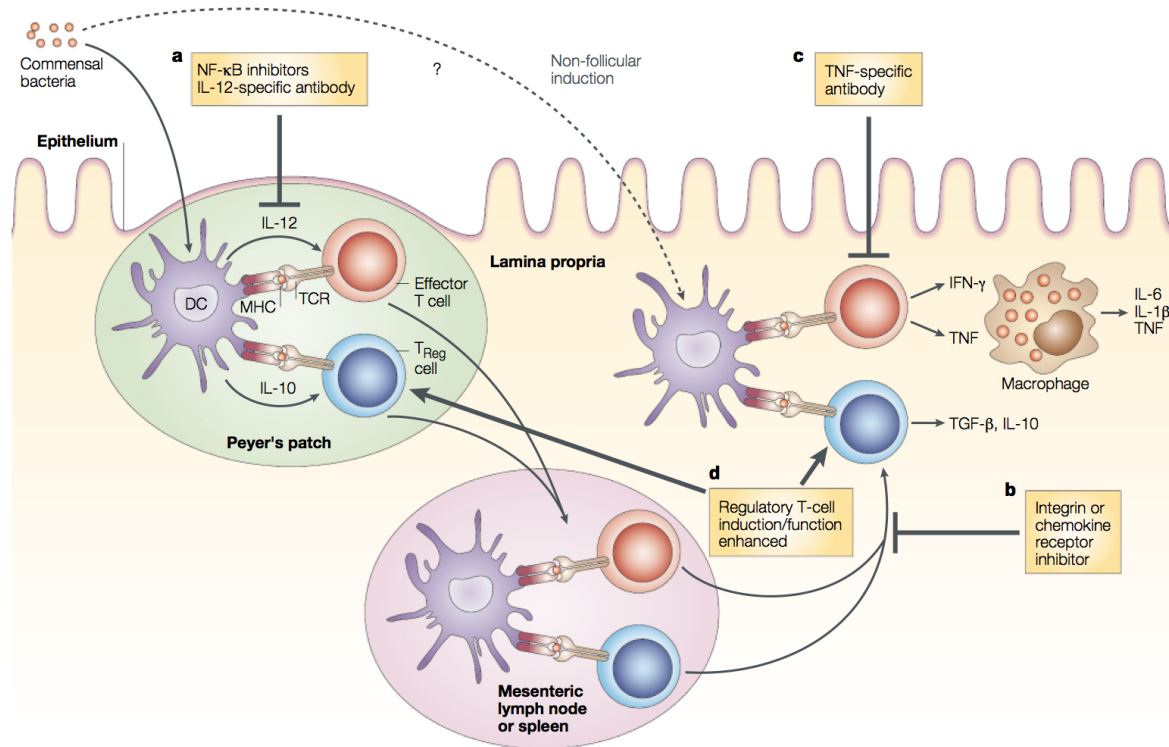


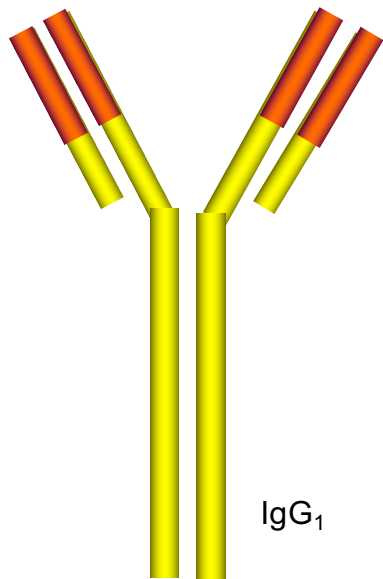
Figure 5 | **Anatomy of mucosal inflammation and points of therapeutic attack.** Depicted here is a generalized pathway of the mucosal inflammation underlying inflammatory bowel disease (IBD) and potential points of therapeutic intervention. **a** | Secretion of inductive cytokines, such as interleukin-12 (IL-12) or IL-13, can be inhibited with nuclear factor- κ B (NF- κ B) inhibitors or, more specifically, with various cytokine-specific monoclonal antibodies. This can occur in the mucosal follicle, as shown, or at more downstream sites. **b** | The traffic of effector cells into the lamina propria can be blocked by inhibitors or monoclonal antibodies specific for integrins or chemokine receptors involved in homing, such as α 4 β 7. **c** | Tumour-necrosis factor (TNF) expressed on the surface of effector cells can be crosslinked by antibodies specific for TNF leading to apoptosis of effector cells. **d** | Regulatory T-cell induction or function could be enhanced so as to counteract effector T-cell function. This can be achieved by the delivery of vectors encoding regulatory cytokines.

Nat Rev Immunol. 2003 Jul;3(7):521-33.
The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease.
Bouma G, Strober W.

Farmaci “biologi” per il trattamento delle MICI (IBD)

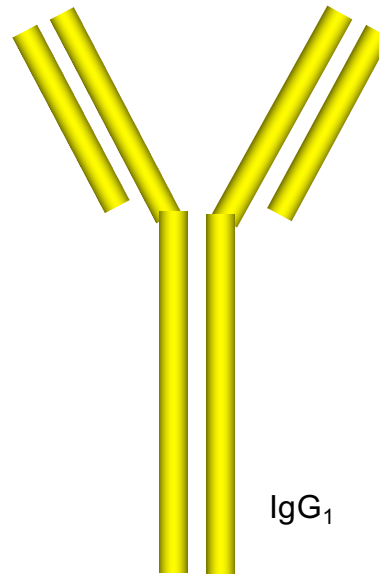
ANTICORPI MONOCLONALI CONTRO TNF-alfa

Infliximab



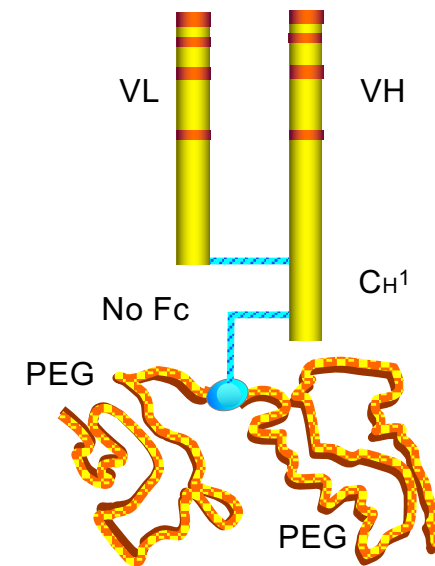
Chimeric monoclonal antibody (75% human IgG₁ isotype)

Adalimumab



Human recombinant antibody (100% human IgG₁ isotype)

Certolizumab Pegol



Humanized Fab' fragment (95% human IgG₁ isotype)

 **Mouse**
 **Human**
PEG, polyethylene glycol

Farmaci “biologi” per il trattamento delle MICI (IBD)

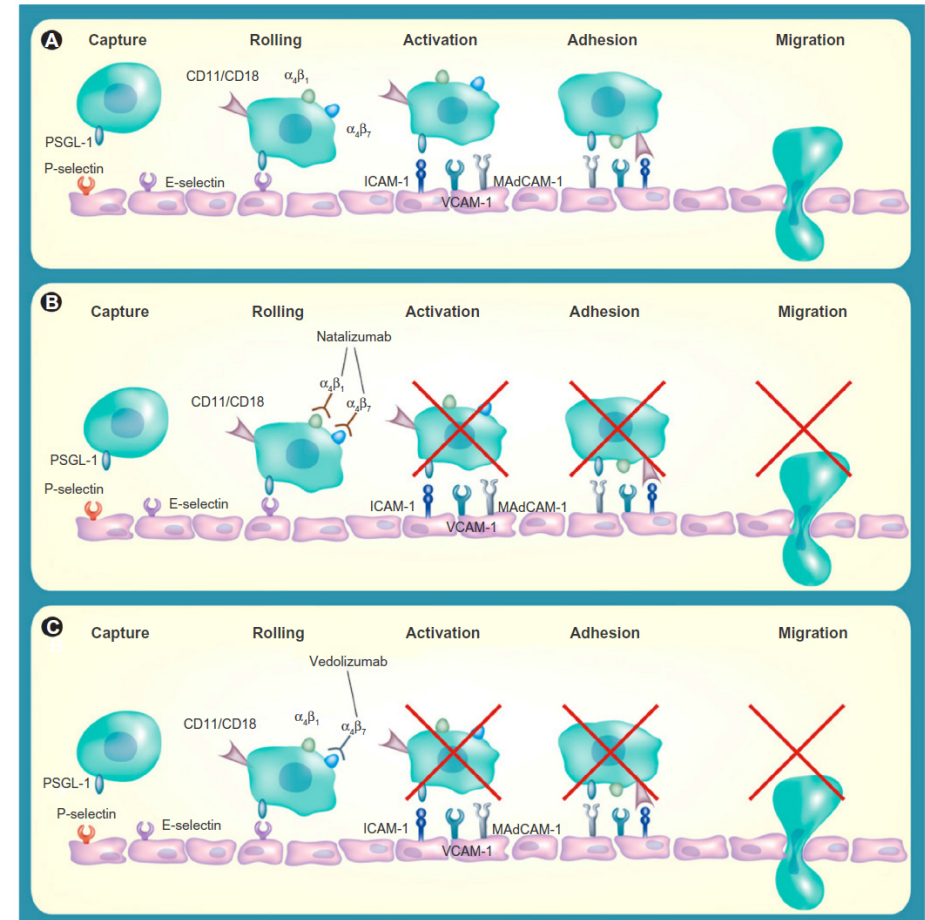
ANTICORPI MONOCLONALI CONTRO INTEGRINE

NATALIZUMAB (Tysabri)

- ✓ Anticorpo monoclonale umanizzato utilizzato nella terapia di disordini infiammatori immunitari come la sclerosi multipla e malattia di Crohn.
- ✓ Lega **integrina $\alpha_4\beta_1$** (detta anche VLA-4) -> non permette alle cellule del sistema immunitario di lasciare il torrente sanguigno per migrare nel tratto intestinale dove vanno a iniziare e sostenere il processo infiammatorio.
- ✓ Natalizumab potrebbe rappresentare una terapia efficiente per l'induzione della remissione e del suo mantenimento in pazienti con un grado di CD da moderato a severo.

Vedolizumab (Entyvio)

- ✓ Indicato per il trattamento di pazienti adulti con RCU o MC in fase attiva, da moderata a grave, che hanno manifestato una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa ($TNF\alpha$).
- ✓ Immunosoppressore biologico con alta selettività per l'intestino.
- ✓ È un anticorpo monoclonale umanizzato che lega in modo specifico l'**integrina $\alpha_4\beta_7$** , espressa in modo preferenziale sui linfociti di memoria gut-homing T helper.
- ✓ L'integrina **$\alpha_4\beta_7$** è espressa su un discreto sottogruppo di **linfociti TH memoria**, che di preferenza migrano nel tratto gastrointestinale (GI), provocando infiammazione caratteristica della RCU e MC.



Farmaci “biologici” per il trattamento delle MICI (IBD)

<https://youtu.be/3LYk13-EMtI>

