Opuscolo effetti collaterali:Layout 1 12/04/19 14.43 Pagina 1

AMICI ONLUS
Associazione Nazionale
per le malattie infiammatorie croniche dell'intestino

IBD E FARMACI
GLI EFFETTI COLLATERALI

Opuscolo effetti collaterali:Layout 1 12/04/19 14.43 Pagina 2

AMICI ONLUS

Associazione per le Malattie
Infiammatorie Croniche dell'Intestino

A cura del
Giammarco Mocci
Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali SC Gastroenterologia
Ospedale Brotzu Cagliari

Comitato medico scientifico di Amici Onlus

EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI

INTRODUZIONE

Con il termine Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) si intendono la Rettocolite Ulcerosa (RCU) e la Malattia di Crohn (MC), due patologie differenti tra loro per molti aspetti e caratterizzate da un processo infiammatorio cronico che nella RCU interessa solo la mucosa del colon-retto; mentre nella Malattia di Crohn, invece, l'infiammazione, oltre ad essere a tutto spessore di parete, può interessare potenzialmente qualunque segmento del tratto gastrointestinale, con una localizzazione più frequente a livello dell'intestino tenue (parte di intestino compresa tra lo stomaco e il colon) e in particolare a livello dell'ileo terminale.

Il decorso delle MICI è cronico, con fasi acute spesso intervallate da periodi più o meno lunghi di remissione della sintomatologia.

Ciò comporta che le terapie possano essere "d'attacco" nella fase acuta e "di mantenimento" nella fase di quiescenza e che il paziente possa necessitare dell'assunzione di farmaci per tutta la durata della vita.

Solitamente la terapia della fase acuta si avvale degli steroidi e, da alcuni anni, dei farmaci "biologici"; la terapia di mantenimento ricorre soprattutto alla mesalazina, agli immunosoppressori ed agli stessi "biologici". Anche farmaci antibiotici possono rivestire un ruolo terapeutico significativo.

Per definizione, un farmaco è una molecola estranea all'organismo che, interagendo con esso, esercita una determinata azione su uno specifico processo biologico producendo effetti terapeutici; tuttavia, non esistono farmaci "sicuri". Essi, infatti, possono essere causa di effetti collaterali. Per questo motivo, nei casi in cui la terapia farmacologica è indispensabile, s'impone una valutazione in termini di rischio/beneficio, intendendo con il termine rischio "la probabilità che un evento avverso si manifesti" e confrontandola con quella di ottenere un beneficio dal medesimo trattamento. Fortunatamente, gran parte degli effetti collaterali sono reversibili se i pazienti sono sottoposti ad un attento monitoraggio delle loro condizioni cliniche, anche mediante esami di laboratorio. A volte, gli effetti collaterali sono correlati alla dose del farmaco, altre volte no: in quest'ultimo caso parliamo di idiosincrasia.

Bisogna sottolineare che uno dei motivi per i quali non si osserva la risposta terapeutica è il sottodosaggio dei farmaci: in questo caso il loro uso, pur non impedendo il rischio di effetti collaterali, ne compromette l'efficacia terapeutica.

AMINOSALICILATI

Gli aminosalicilati sono il farmaco di prima scelta nelle forme lievi-moderate delle MICI, in particolare della Colite Ulcerosa.

Storicamente, il primo aminosalicilato usato è stato la Sulfasalazina o Salazopirina, una molecola formata dall'acido 5-aminosalicilico (5-ASA) legato tramite un legame chimico a una componente sulfamidica (Sulfapiridina). Oggi il suo utilizzo è fortemente diminuito a causa degli effetti collaterali provocati dalla Sulfapiridina e rappresentati da sintomi da intolleranza, quali nausea, vomito, epigastralgia (dolore di stomaco), cefalea, lieve anemia; più raramente pancreatiti. Nel complesso, gli effetti indesiderati a livello gastrointestinale sono comuni a dosi superiori a 4 g/die e nella maggior parte dei casi si attenuano o scompaiono con il tempo. Sono inoltre possibili reazioni allergiche quali prurito, rash cutanei e febbre che spesso richiedono una sospensione del farmaco.

La Salazopirina può determinare infertilità maschile, che scompare alla sospensione del farmaco, ma non riduzione della libido (desiderio sessuale). Raramente possono osservarsi forme di aplasia midollare. Può essere somministrata senza rischi anche durante la gravidanza.

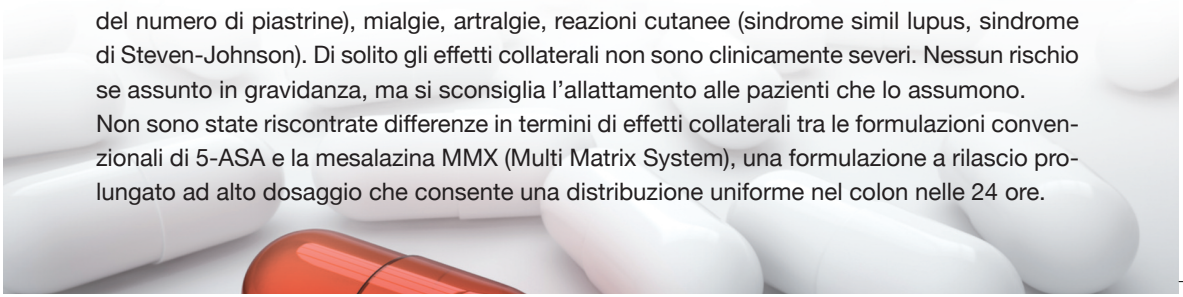
Dal momento che l'attività anti-infiammatoria della Sulfasalazina a livello intestinale dipende completamente dalla mesalazina (5-ASA), mentre la maggior parte degli effetti avversi era legato alla sulfapiridina, oggi abbiamo a disposizione nella pratica clinica diversi preparati contenenti mesalazina, in cui il principio attivo, per non essere inattivato nell'ambiente acido dello stomaco, viene o veicolato in associazione ad altre molecole con dei legami chimici che vengono dissolti nell'intestino, o protetto con rivestimenti inattaccabili dall'acido. Queste molecole, caratterizzate da documentata efficacia cui si associa scarsa azione a livello sistemico e scarsi effetti collaterali, sono:

MESALAZINA: molecola di 5-ASA rivestita da un coating (rivestimento) inerte a rilascio tempo o PH dipendente che ne permette la liberazione a livello dell'ileo e/o del colon.

È stato rilevato un rischio di tossicità renale che, anche se statisticamente irrilevante, richiede, soprattutto nei pazienti anziani trattati con la preparazione orale, il controllo della funzionalità renale (azotemia, creatininemia) ogni 3-6 mesi per il primo anno di trattamento, una volta all'anno successivamente. In caso di comparsa di tossicità renale, la mesalazina andrebbe sospesa. Se la funzionalità renale non migliora a seguito della sospensione, si dovrebbe considerare l'esecuzione di una biopsia renale.

Effetti collaterali: più raramente, il farmaco può essere causa di pancreatite acuta, epatite, miocardite, pericardite, disturbi polmonari, neuropatia periferica, alterazioni ematiche quali anemia, leucopenia (diminuzione del numero di globuli bianchi), trombocitopenia (diminuzione del numero di piastrine), mialgie, artralgie, reazioni cutanee (sindrome simil lupus, sindrome di Steven-Johnson). Di solito gli effetti collaterali non sono clinicamente severi. Nessun rischio se assunto in gravidanza, ma si sconsiglia l'allattamento alle pazienti che lo assumono.

Non sono state riscontrate differenze in termini di effetti collaterali tra le formulazioni convenzionali di 5-ASA e la mesalazina MMX (Multi Matrix System), una formulazione a rilascio prolungato ad alto dosaggio che consente una distribuzione uniforme nel colon nelle 24 ore.



OLSALAZINA: costituita da due molecole di 5-ASA unite da un ponte azotato.
Effetti collaterali: oltre a quelli già descritti, nel 10-15% dei pazienti trattati si verifica comparsa di diarrea, anche molto intensa. Nulla aggiungendo all'efficacia, questa formulazione è poco utilizzata.

BALSALAZIDE: costituita da una molecola di 5-ASA legata tramite un ponte azotato ad una molecola priva di azione farmacologia.
Effetti collaterali: tutti quelli causati dagli altri amminosalicilati. L'impiego è controindicato nei casi di ipersensibilità ai salicilati, nell'insufficienza epatica e in soggetti con colelitiasi. Da usare con cautela in pazienti con storia di asma.

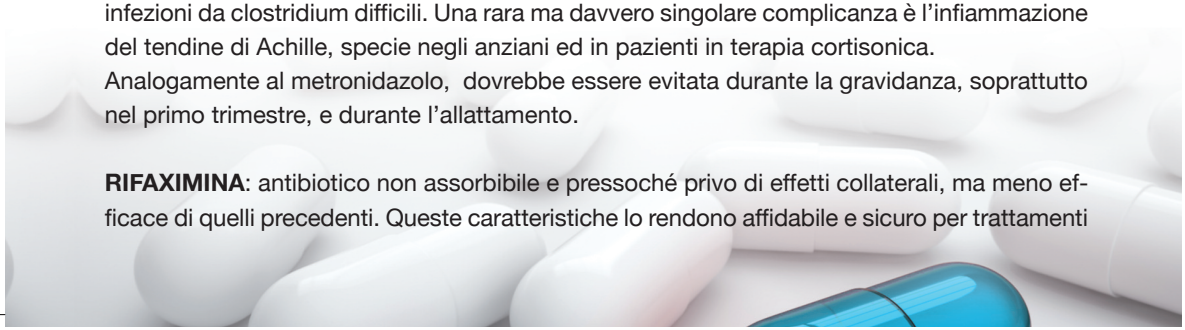
ANTIBIOTICI

Gli antibiotici sono usati nel trattamento delle MICI come farmaci coadiuvanti in quanto bloccano la proliferazione dei batteri che si verifica in determinate condizioni: stènosi, asportazione della valvola ileo-cecale, fistole ed ascessi nel Crohn, pouchite, proliferazione batterica con febbre nella RCU. Gli antibiotici più utilizzati sono il metronidazolo, la ciprofloxacina e la rifaximina.

METRONIDAZOLO: è un antibiotico che agisce unicamente su determinati batteri e parassiti.
Effetti collaterali: la tolleranza è buona, anche se l'incidenza degli effetti collaterali varia in relazione alla dose e alla durata del trattamento. Gli effetti indesiderati più comuni sono i disturbi del gusto (sapore metallico), la lingua patinata, l'irritazione della mucosa orale, l'anoressia e la diarrea. Solitamente si risolvono con la riduzione della dose o la sospensione del farmaco. In caso di trattamento prolungato con dosaggi elevati è stata riscontrata la tossicità nei confronti dei nervi degli arti che si traduce in formicolii delle estremità (parestesie). Altri effetti collaterali sono davvero rari.
Il metronidazolo dovrebbe essere evitato durante la gravidanza, soprattutto nel primo trimestre, e durante l'allattamento.

CIPROFLOXACINA: antibiotico più recente e nel complesso meglio tollerato del metronidazolo, con un raggio di azione che integra quello di quest'ultimo, per cui a volte viene prescritto anche in associazione.
Effetti collaterali: nausea, vomito, dispepsia, diarrea, cefalea, vertigini, disturbi del sonno, rash cutaneo, prurito. Meno frequenti: anoressia, aumento dell'azotemia e creatininemia, sonnolenza, astenia, confusione, reazioni da ipersensibilità. La ciprofloxacina può causare anche infezioni da clostridium difficili. Una rara ma davvero singolare complicanza è l'infiammazione del tendine di Achille, specie negli anziani ed in pazienti in terapia cortisonica.
Analogamente al metronidazolo, dovrebbe essere evitata durante la gravidanza, soprattutto nel primo trimestre, e durante l'allattamento.

RIFAXIMINA: antibiotico non assorbibile e pressoché privo di effetti collaterali, ma meno efficace di quelli precedenti. Queste caratteristiche lo rendono affidabile e sicuro per trattamenti



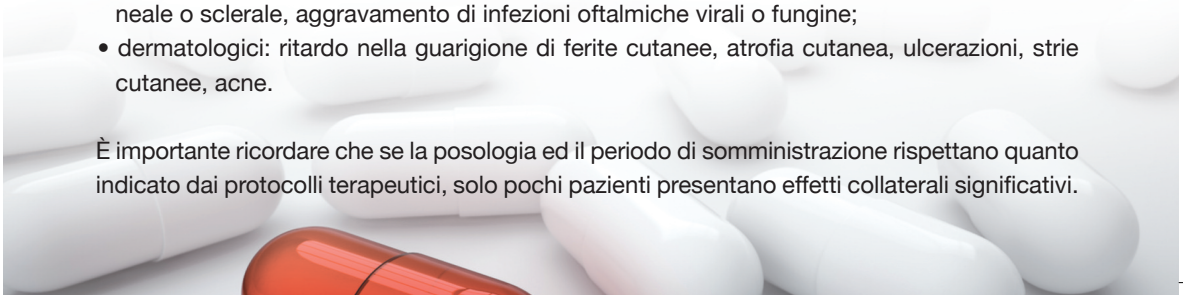
ripetuti.
Effetti collaterali: nausea, meteorismo intestinale (che scompare rapidamente).

CORTICOSTEROIDI

I corticosteroidi sono sostanze prodotte naturalmente dalle ghiandole surrenali umane e svolgono un'azione anti-infiammatoria e di difesa; sono stati introdotti in terapia per la prima volta intorno agli anni '40 e sono impiegati in caso di malattia attiva. Accanto alle molecole tradizionali (Metilprednisolone, Idrocortisone, Prednisone), sono disponibili da alcuni anni anche nuove classi di corticosteroidi, detti "a bassa biodisponibilità" (Beclometasone Dipropionato, Budesonide), caratterizzati da scarso assorbimento sistemico e da un rapido allontanamento dall'organismo (elevata metabolizzazione al primo passaggio epatico). Gli steroidi "a bassa biodisponibilità" sono meno efficaci rispetto a quelli "tradizionali", ma hanno il vantaggio di determinare scarsi effetti indesiderati.
Effetti collaterali: sono proporzionali alle quantità somministrate e cioè alla dose quotidiana e alla durata del trattamento. Nel complesso, in caso di terapia per periodi brevi, gli effetti collaterali sono irrilevanti, mentre aumentano quando la terapia viene prolungata. I più comuni sono:

- gastrointestinali: dispepsia (difficoltà digestiva), ulcera peptica, distensione addominale, pancreatite acuta, ulcerazione esofagea, candidosi. In relazione agli effetti collaterali a livello gastrointestinale, è importante ricordare che in corso di terapia steroidea l'utilizzo dei farmaci inibitori di pompa protonica (cosiddetti gastroprotettori) non è necessario (salvo che non sia presente una storia pregressa o attuale di patologia gastrica), in quanto il rischio di ulcera peptica e di sanguinamento è irrilevante e nettamente inferiore a quello che si manifesta con altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) di cui si fa ampio e spesso ingiustificato uso;
- endocrini: soppressione surrenalica (riduzione della produzione endogena di cortisolo), irregolarità mestruali e amenorrea, irsutismo, aumento ponderale, diabete, aumento dell'appetito, aumento della predisposizione e della gravità delle infezioni, sindrome di Cushing (ad alti dosaggi e reversibile alla cessazione);
- cardiovascolari: aumento della pressione arteriosa;
- muscolo-scheletrici: miopatia prossimale, osteoporosi e osteopenia, fratture vertebrali e delle ossa lunghe, osteonecrosi avascolare della testa del femore, rottura tendinea;
- neuropsichiatrici: euforia, dipendenza psicologica, depressione, insonnia, disturbi dell'umore, aumento della pressione endocranica, psicosi, peggioramento della schizofrenia, aggravamento dell'epilessia;
- oculari: glaucoma, cataratta subcapsulare posteriore, papilledema, assottigliamento corneale o sclerale, aggravamento di infezioni oftalmiche virali o fungine;
- dermatologici: ritardo nella guarigione di ferite cutanee, atrofia cutanea, ulcerazioni, strie cutanee, acne.

È importante ricordare che se la posologia ed il periodo di somministrazione rispettano quanto indicato dai protocolli terapeutici, solo pochi pazienti presentano effetti collaterali significativi.



I rischi più concreti che si osservano nel breve periodo sono relativi all'ipertensione arteriosa, al glaucoma ed al diabete mellito che possono slatentizzarsi o aggravarsi se già presenti a priori.
Per valutare il rischio della terapia steroidea è utile monitorizzare, all'inizio e/o durante la terapia, i seguenti parametri/esami:

a) pressione arteriosa
b) glicemia e rischio diabetico (curva da carico con glucosio)
c) pressione endo-oculare
d) mineralografia ossea (MOC)
e) cortisolemia plasmatica

IMMUNOSOPPRESSORI

Gli immunosoppressori sono farmaci che intervengono sul sistema immunitario al fine di ridurne l'attività. L'attività immunitaria viene ridotta per impedire una risposta infiammatoria dell'intestino ma non al punto da impedire all'organismo una difesa da altre infezioni.

TIOPURINE

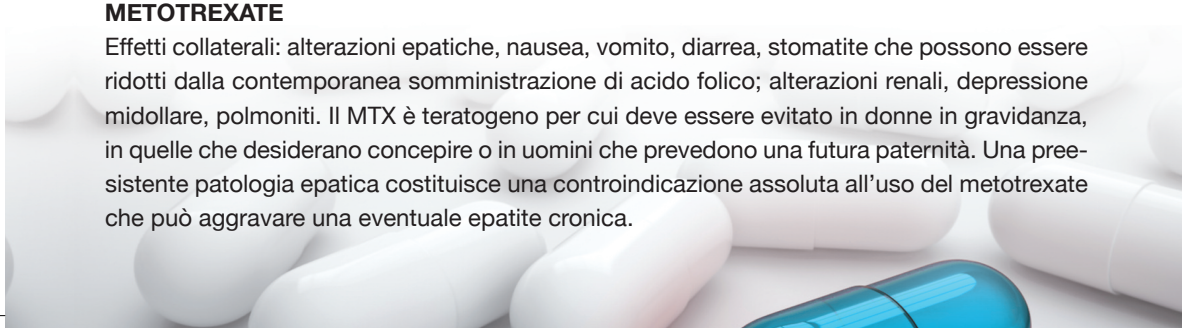
Tra gli immunosoppressori la classe più utilizzata è quella delle tiopurine, che comprendono la 6-mercaptopurina, e il suo pro-farmaco azatioprina. Gli effetti collaterali si verificano in più del 30% dei pazienti e nel 20-40% dei casi rendono necessaria la sospensione del farmaco. Sono quasi sempre reversibili e vengono distinti in:

- dose indipendenti o idiosincrasici, probabilmente mediati dal sistema immunitario. Di solito si verificano precocemente. I più comuni effetti collaterali di questo tipo sono malessere generale, nausea, vertigini, vomito, pancreatite, epatite, eruzioni cutanee;
- dose dipendenti, rappresentati principalmente da mielotossicità (anemia, leucopenia, piastrinopenia) ed epatotossicità. Questi effetti si possono verificare in qualsiasi momento, anche a distanza di molti anni dall'inizio della terapia.

Lo switching a 6-mercaptopurina è una possibile strategia nei pazienti intolleranti all'azatioprina per evitare la maggior parte degli effetti collaterali, ad eccezione della pancreatite acuta e della soppressione midollare.
Le tiopurine sono generalmente sicure in gravidanza e nell'allattamento. I pazienti di sesso maschile non devono sospendere la terapia quando si prevede una futura paternità.
Infine, è presumibile che questi farmaci, per l'insito effetto sulla immunità, possano causare un rischio aumentato di tumori, soprattutto linfomi e tumori cutanei non melanomi.

METOTREXATE

Effetti collaterali: alterazioni epatiche, nausea, vomito, diarrea, stomatite che possono essere ridotti dalla contemporanea somministrazione di acido folico; alterazioni renali, depressione midollare, polmoniti. Il MTX è teratogeno per cui deve essere evitato in donne in gravidanza, in quelle che desiderano concepire o in uomini che prevedono una futura paternità. Una preesistente patologia epatica costituisce una controindicazione assoluta all'uso del metotrexate che può aggravare una eventuale epatite cronica.



CICLOSPORINA

Inibisce la funzione dei linfociti T. La somministrazione endovenosa continua è la più usata, in caso di risposta, dopo una decina di giorni si può ricorrere alla somministrazione orale.
Effetti collaterali: nausea, mancanza di appetito, febbre, rash cutanei, pancreatite, artralgie, insufficienza renale, ipertensione arteriosa, infezioni opportunistiche, ipertricosi, cefalea, alterazioni della funzionalità epatica, astenia, alterazioni gastrointestinali, ipercolesterolemia, iperglicemia, incremento ponderale.

In generale, prima di iniziare una terapia con immunosoppressori, e durante il prosieguo della suddetta terapia, il paziente andrebbe sottoposto ad uno screening di laboratorio che preveda:

a) transaminasi, fosfatasi alcalina, gamma-GT (funzione epatica) e markers virali (HBV, HCV, HIV);
b) amilasi, lipasi (funzione pancreatica);
c) emocromo (funzione midollare);
d) creatininemia (funzione renale);
e) ciclosporinemia (solo per i pazienti che fanno uso del farmaco).

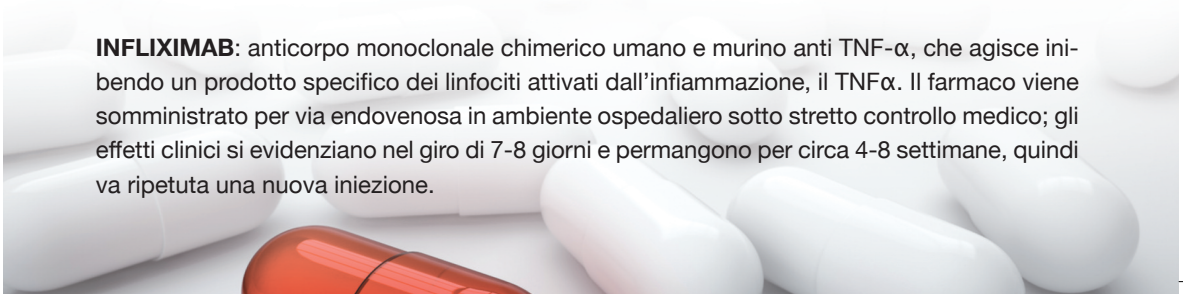
I controlli di laboratorio saranno più frequenti all'inizio della terapia e successivamente diradati, secondo le indicazioni del curante. Nel caso delle tiopurine essi sono propedeutici all'incremento della dose che deve essere graduale.
Infine, al momento di iniziare la terapia con tiopurine e periodicamente nel prosieguo del trattamento, tutti i pazienti dovrebbero effettuare una visita dermatologica.

TERAPIE BIOLOGICHE

I farmaci cosiddetti "biologici" rappresentano la novità più importante degli ultimi due decenni nel trattamento delle MICI. Si tratta di molecole in grado di agire selettivamente su una specifica molecola responsabile dell'infiammazione, piuttosto che su tutto il sistema immunitario. Storicamente, i farmaci biologici disponibili per il trattamento di queste patologie sono stati soltanto gli anticorpi monoclonali diretti contro una molecola denominata TNF-α (infliximab, adalimumab, golimumab). Negli ultimi anni, sono state approvate e sono entrate nella pratica clinica nuove molecole biologiche, con nuovi meccanismi d'azione:

- il vedolizumab, un anticorpo monoclonale diretto contro l'integrina α4β7, approvato per il trattamento della Malattia di Crohn e della colite ulcerosa;
- l'ustekinumab, un anticorpo monoclonale diretto contro la subunità p40 dell'interleuchina (IL) 12 e 23, al momento disponibile soltanto per il trattamento della MdC.

INFLIXIMAB: anticorpo monoclonale chimerico umano e murino anti TNF-α, che agisce inibendo un prodotto specifico dei linfociti attivati dall'infiammazione, il TNFα. Il farmaco viene somministrato per via endovenosa in ambiente ospedaliero sotto stretto controllo medico; gli effetti clinici si evidenziano nel giro di 7-8 giorni e permangono per circa 4-8 settimane, quindi va ripetuta una nuova iniezione.



Effetti collaterali: durante l'infusione ed entro due ore dal termine possono comparire cefalea, nausea, dolori muscolari o dolore al petto, febbre, brividi, tosse. Questi sintomi detti "reazioni da infusione" in genere sono di lieve entità e quasi mai richiedono l'interruzione definitiva del trattamento: scompaiono rallentando o sospendendo temporaneamente l'infusione e somministrando antistaminici o cortisonici. La frequenza di tali reazioni risulta peraltro ridotta quando l'infliximab è somministrato in maniera schedulata, rispettando intervalli precisi tra le diverse infusioni. D'altra parte, in presenza di reazioni d'infusione severe che possono mettere il paziente in pericolo di vita, è necessaria una valutazione dei rischi e dei benefici legati alla prosecuzione della terapia biologica.
Tutti gli anticorpi anti-TNFα sono associati poi a un aumentato rischio di infezioni, anche severe, soprattutto quando vengono utilizzati in combinazione con altre terapie immunosoppressive, in particolare i corticosteroidi. Sono state segnalate infezioni delle alte vie respiratorie, infezioni cutanee, riaccensione della tubercolosi e di infezioni da virus dell'epatite B. Pertanto, prima di effettuare la terapia è necessario eseguire uno screening infettivologico che prevede una RX del torace, un'intradermoreazione di Mantoux (test di diagnosi per la TBC) o un prelievo per il quantiferon, marcatori per epatite B, C, HIV, EBV (virus responsabile della mononucleosi).
Ancora, in corso di terapia con infliximab sono state segnalati effetti collaterali a livello cutaneo: infezioni, reazioni cutanee nel sito di iniezione, prurito, eczema, sindrome simile al LES, manifestazioni psoriasiche. Queste ultime richiedono sempre una valutazione dermatologica, sia per la conferma diagnostica che per la terapia.
Più raramente, possono verificarsi disturbi ematici tra cui anemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplastica; epatiti non infettive, peggioramento di uno scompenso cardiaco, di malattie demielinizzanti come la sclerosi multipla (non a caso queste ultime due condizioni rappresentano una controindicazione all'utilizzo dell'infliximab e di tutti gli anti-TNFα); disturbi dell'umore.

ADALIMUMAB e GOLIMUMAB: anticorpi monoclonali umanizzati anti TNF-α. Somministrati per via sottocutanea.
Effetti collaterali: reazioni nella sede di iniezione (eritema, dolore, edema, emorragia), di solito lievi, non richiedono la sospensione del trattamento; infezioni delle alte vie respiratorie, cefalea, eruzioni cutanee, infezioni delle vie urinarie, vertigini, nausea, diarrea, mal di gola, vesciche cutanee, dolore addominale, prurito.

Gli anti TNF-α in monoterapia non sembrerebbero aumentare il rischio di linfoma. Al momento non ci sono dati certi neppure sul rischio di sviluppare tumori cutanei, sia melanomi che non melanomi, per cui i pazienti dovrebbero comunque eseguire periodicamente una visita dermatologica.
Per quanto riguarda la gravidanza, il rischio legato all'utilizzo degli anti-TNF è basso, tuttavia questi farmaci andrebbero sospesi al terzo trimestre di gravidanza.

VEDOLIZUMAB: anticorpo monoclonale che, bloccando l'integrina α4β7, espressa seletti-

vamente nel tratto gastrointestinale dalle cellule dell'endotelio vascolare, inibisce l'adesione e la migrazione dei leucociti, e di conseguenza il perpetuarsi della cascata infiammatoria.
Effetti collaterali: è stata osservata una frequenza bassa di infezioni severe, reazioni d'infusione, neoplasia. Nel complesso, numerosi studi clinici randomizzati hanno riportato un tasso di effetti collaterali, soprattutto severi, non superiore rispetto al placebo. Peraltro, è necessario un follow-up più lungo di quello disponibile al momento. Tra gli effetti collaterali descritti ci sono: cefalea, infezioni delle vie aeree superiori, nausea, dolori articolari, astenia.

USTEKINUMAB: anticorpo monoclonale diretto contro la subunità p40 dell'IL-12 e IL-23, due importanti citokine pro-infiammatorie. Il farmaco blocca l'attività biologica di queste due citokine attraverso il blocco del loro recettore espresso sui linfociti T e su altre cellule del sistema immunitario.
Al momento il farmaco è già approvato per artrite psoriasica e psoriasi e a breve per Malattia di Crohn.
Effetti collaterali: il profilo di sicurezza sembra buono. Va detto che i dati di sicurezza nel lungo periodo a disposizione provengono dall'utilizzo del farmaco in altre patologie, come psoriasi e sclerosi multipla, per giunta con dosaggi inferiori rispetto alla Malattia di Crohn. Tuttavia, anche nel Crohn, guardando agli studi clinici randomizzati, il tasso di eventi avversi, eventi avversi severi, infezioni, infezioni severe, reazioni nel sito di iniezione, è simile a quello del placebo.
Tra gli effetti collaterali sono stati osservati acne, astenia, vomito ed episodi di vulvovaginiti micotiche.

CONCLUSIONI

In conclusione, si deve sottolineare che quasi tutte le terapie utilizzate nelle MICI prevedono dei "costi" in termini biologici che mediamente sono di gran lunga inferiori ai "benefici" ottenibili sulla qualità di vita dei pazienti. È dovere del medico fornire al paziente adeguate motivazioni rispetto le possibili strategie terapeutiche ed i rischi correlati ai singoli farmaci. È dovere del paziente, una volta condiviso l'indirizzo terapeutico, di condurlo a termine non modificando arbitrariamente il dosaggio dei farmaci, eseguendo i controlli bioumorali e strumentali periodici e segnalando eventuali problemi.
Infine, bisogna ricordare che, secondo la vigente legislazione, anche un solo episodio di effetto collaterale correlabile all'uso di un farmaco va inserito nel "bugiardino", con il rischio di disorientare i pazienti. Sarà quindi cura del medico rassicurare il paziente circa lo scarso significato statistico di tanti effetti collaterali spesso riportati nei foglietti illustrativi.

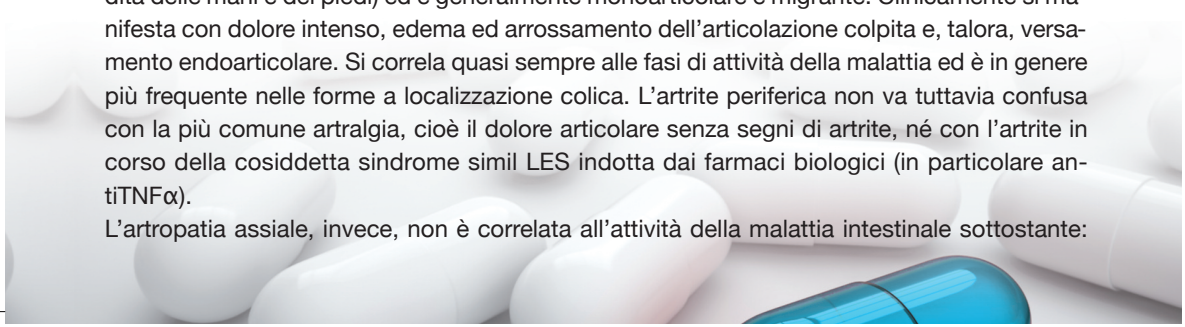
LE MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI NELLE MICI
UNA GUIDA PER I PAZIENTI

INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sono patologie a coinvolgimento sistemico che frequentemente presentano sintomi anche a carico di altri organi ed apparati. Questi sintomi possono precedere, accompagnare o apparire del tutto indipendenti dalla malattia intestinale sottostante. Le manifestazioni extraintestinali possono, infatti, costituire un'espressione diretta della malattia, una sua complicanza, una complicanza del trattamento farmacologico, o un'associazione occasionale o genetica.
Più della metà dei pazienti affetti da MICI presenterà nel corso della propria vita una manifestazione extraintestinale (MEI). Il coinvolgimento extraintestinale è più frequente nella Malattia di Crohn rispetto alla Rettocolite Ulcerosa, nelle forme a localizzazione colica rispetto a quelle a carico dell'intestino tenue. Alcune MEI colpiscono più frequentemente il sesso maschile (colangite sclerosante e spondilite anchilosante), altre, come le manifestazioni oculari, il sesso femminile. Nell'età pediatrica, in cui le manifestazioni extraintestinali spesso predominano rispetto ai sintomi intestinali, i sintomi iniziali della malattia infiammatoria intestinale possono essere rappresentati da un'artrite, da una febbre di origine sconosciuta, da un'anemia o da un ritardo di crescita; mentre possono essere assenti i dolori addominali e la diarrea. Pertanto, una valutazione di questi sintomi sistemici nei soggetti molto giovani deve comprendere la valutazione dell'apparato gastroenterico.
Le MICI possono coinvolgere numerosi organi ed apparati, con frequenza variabile. Le sedi più frequentemente interessate sono l'apparato osteoarticolare, la cute, gli occhi, il sistema emopoietico (il sangue); più raramente si possono avere il coinvolgimento di fegato e vie biliari, rene e vie urinarie, cuore e polmoni, sistema nervoso.

MANIFESTAZIONI ARTICOLARI

Le manifestazioni articolari sono particolarmente importanti ed interessano il 30% dei pazienti. Sono rappresentate essenzialmente da: artrite periferica ed artropatia assiale (spondilite anchilosante e sacroileite). Meno comuni sono le entesiti, cioè un'infiammazione che colpisce la zona di inserzione del tendine sull'osso, associata a dolore e tumefazione, e le dattiliti, cioè il rigonfiamento di uno o più dita di mani e piedi.
L'artrite periferica colpisce le piccole e grosse articolazioni (ginocchia, gomiti, polsi, caviglie, dita delle mani e dei piedi) ed è generalmente monoarticolare e migrante. Clinicamente si manifesta con dolore intenso, edema ed arrossamento dell'articolazione colpita e, talora, versamento endoarticolare. Si correla quasi sempre alle fasi di attività della malattia ed è in genere più frequente nelle forme a localizzazione colica. L'artrite periferica non va tuttavia confusa con la più comune artralgia, cioè il dolore articolare senza segni di artrite, né con l'artrite in corso della cosiddetta sindrome simil LES indotta dai farmaci biologici (in particolare antiTNFα).
L'artropatia assiale, invece, non è correlata all'attività della malattia intestinale sottostante:



può precedere di anni l'esordio della malattia (in circa il 30-35% dei casi) e persistere anche dopo che se ne sia indotta la remissione medica o chirurgica. Presenta un andamento evolutivo ed invalidante per la fusione dei corpi vertebrali e delle articolazioni sacroiliache con conseguente limitazione funzionale.

MANIFESTAZIONI MUSCOLO-SCHELETRICHE

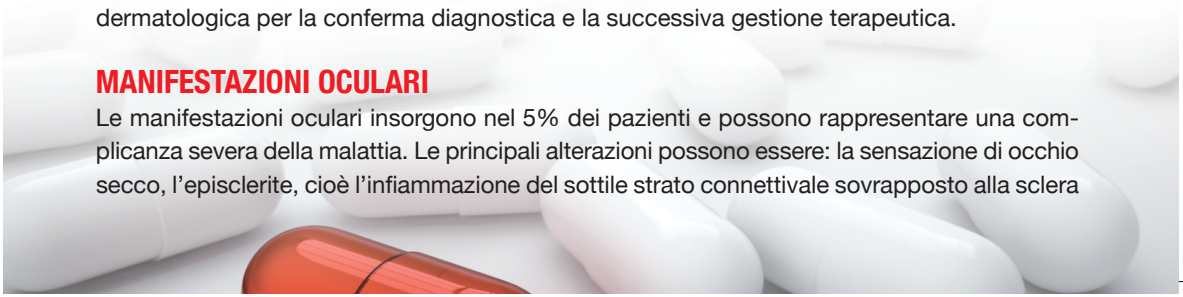
Le malattie infiammatorie croniche intestinali si associano anche ad un'elevata prevalenza di alterazioni del metabolismo osseo (osteopenia ed osteoporosi). La patogenesi di questa complicanza sembra multifattoriale. Vi concorrono la malnutrizione, il malassorbimento di calcio e vitamina D, la terapia corticosteroidea cronica, il processo infiammatorio attraverso l'azione di alcune citochine infiammatorie, il fumo, la ridotta attività fisica, lo stato ormonale. Lo sviluppo di tali alterazioni può avere un notevole impatto sulla prognosi dei pazienti che ne sono colpiti (cedimenti vertebrali, fratture del collo femorale). Proprio per questo motivo lo screening e la diagnosi precoce, mediante esami di laboratorio e strumentali (la densitometria ossea computerizzata – MOC), diventano fondamentali. Allo stesso modo, provvedimenti quali il controllo del peso corporeo, l'esercizio fisico, la sospensione delle bevande alcooliche e del fumo di sigaretta, un adeguato apporto di vitamina D e calcio con la dieta e/o con supplementi (1 grammo/die) dovrebbero essere raccomandate.

MANIFESTAZIONI CUTANEE

Le complicanze cutanee insorgono nel 15% dei pazienti e, quando presenti, la loro diagnosi viene fatta sulla base del quadro clinico e dell'esclusione di altre specifiche malattie cutanee. Le manifestazioni cutanee più comuni sono l'eritema nodoso, più comune nel Crohn e caratterizzato da un infiltrato nodulare, arrossato, moderatamente dolente, generalmente localizzato a livello della superficie estensoria degli arti inferiori; e il pioderma gangreno, più frequente in associazione alla Colite Ulcerosa, caratterizzato da pustole che si rompono, si ulcerano e si fondono con le lesioni circostanti, dando lesioni a volte anche molto estese che guariscono lasciando vaste cicatrici. Solitamente, l'eritema nodoso è correlato all'attività della malattia intestinale, mentre il pioderma gangrenoso ha un andamento indipendente dalla stessa.
Altre manifestazioni cutanee sono la stomatite aftosa, specialmente nelle fasi di riacutizzazione della malattia, e la Sindrome di Sweet, una dermatosi caratterizzata dalla presenza di papule e noduli localizzati a livello della superficie estensoria degli arti superiori e inferiori, delle mani, del viso, in associazione alla comparsa di febbre e all'incremento dei globuli bianchi nel sangue.
Altre volte le manifestazioni cutanee compaiono in corso di trattamenti immunosoppressivi, come azatioprina e farmaci biologici. È questo il caso della psoriasi e dell'eczema che possono comparire in pazienti trattati con anti-TNFα, la cui gestione richiede una valutazione dermatologica per la conferma diagnostica e la successiva gestione terapeutica.

MANIFESTAZIONI OCULARI

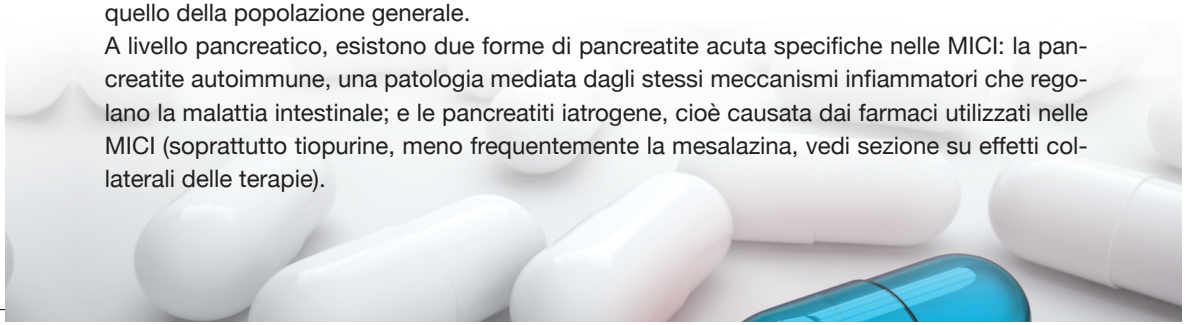
Le manifestazioni oculari insorgono nel 5% dei pazienti e possono rappresentare una complicanza severa della malattia. Le principali alterazioni possono essere: la sensazione di occhio secco, l'episclerite, cioè l'infiammazione del sottile strato connettivale sovrapposto alla sclera



dell'occhio (episclera), e l'infiammazione del corpo ciliare, vale a dire un'uveite anteriore. Solitamente l'episclerite tende a riflettere l'attività della malattia intestinale, mentre l'uveite ha un decorso indipendente e addirittura può precedere la comparsa dei sintomi intestinali. Per questo motivo, sintomi come il dolore oculare, la visione "offuscata", fotofobia e cefalea dovrebbero essere sempre valutati da un oftalmologo.
Più raramente possono verificarsi una sclerite o un uveite posteriore, condizioni che se non trattate possono esitare in deficit visivi permanenti.

MANIFESTAZIONI EPATO-BILIARI E PANCREATICHE

La colangite sclerosante primitiva è la patologia epatica più comune tipica delle MICI. Si tratta di un'infiammazione cronica, ad eziologia ignota, interessante le vie biliari intra ed extra-epatiche che determina un grado variabile di ostruzione delle vie biliari, con possibile evoluzione in cirrosi epatica. Può colpire il 4-5% dei pazienti affetti da MICI, con una frequenza nettamente maggiore nella Colite Ulcerosa. Il suo decorso è completamente indipendente da quello della patologia infiammatoria intestinale, tanto da poterne precedere di anni l'insorgenza; o, viceversa, esordire anche a distanza da un intervento di asportazione del colon. Il quadro clinico varia da una condizione di totale assenza di sintomi a uno stato di cirrosi epatica conclamato. I più comuni sintomi di presentazione sono: astenia, prurito, dolore all'ipocondrio dx, febbre.
La diagnosi viene posta sulla base di dati di laboratorio (alterazione degli indici dei funzionalità epatica, riscontro di positività per alcuni autoanticorpi specifici) e strumentali, in particolare la risonanza magnetica delle vie biliari.
A parte la colangite sclerosante, le alterazioni della funzionalità epatica sono relativamente frequenti nelle MICI (circa il 30% dei pazienti). È frequente il riscontro di alterazioni degli indici di funzionalità epatica (transaminasi) e degli indici di colestasi (soprattutto gammaGT) come espressione di infiltrazione grassa del fegato (steatosi epatica). I fattori facilitanti lo sviluppo di steatosi epatica sono l'infiammazione cronica, la malnutrizione e la terapia corticosteroidea. Tale condizione, comunque, non è progressiva e si risolve con la remissione della malattia.
Alcuni pazienti possono presentare alterazioni degli indici di funzionalità epatica determinate dai farmaci utilizzati per la cura delle MICI. Come già discusso nella prima parte dedicata agli effetti collaterali, la maggior parte dei farmaci possono causare un alterazione delle transaminasi e/o degli enzimi di colestasi, che normalmente ritornano ai valori normali dopo la sospensione del trattamento. Per questo motivo i test di funzionalità epatica andrebbero ripetuti ogni 1-3 mesi.
Più di un terzo dei pazienti con Malattia di Crohn presenta infine colelitiasi, cioè calcoli in colecisti; mentre il rischio di colelitiasi nei pazienti affetti da colite ulcerosa è sovrapponibile a quello della popolazione generale.
A livello pancreatico, esistono due forme di pancreatite acuta specifiche nelle MICI: la pancreatite autoimmune, una patologia mediata dagli stessi meccanismi infiammatori che regolano la malattia intestinale; e le pancreatiti iatrogene, cioè causata dai farmaci utilizzati nelle MICI (soprattutto tiopurine, meno frequentemente la mesalazina, vedi sezione su effetti collaterali delle terapie).



MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE

Nel complesso le neuropatie periferiche e le alterazioni del sistema nervoso centrale sono manifestazioni abbastanza rare nelle MICI: solo nel 3% dei pazienti sono descritte delle complicanze neurologiche vere e proprie associate alla malattia infiammatoria intestinale, quali vasculopatie cerebrali, sclerosi multipla, miastenia gravis, neuropatia del sistema nervoso periferico e del sistema nervoso autonomo.

Le neuropatie periferiche il più delle volte sono legate invece a deficit vitaminici e nutrizionali: come ad esempio: il deficit di vitamina B12 che determina alterazioni della sensibilità, mentre la carenza di vitamina A comporta alterazioni della vista. Patologie abbastanza comuni come l'ipotiroidismo e il diabete mellito possono associarsi a neuropatie. Anche le terapie farmacologiche possono essere responsabili di alcuni sintomi a carico del sistema nervoso: ad esempio la ciclosporina può provocare tremori e parestesie, il metronidazolo può determinare cefalea e parestesie agli arti inferiori.

MANIFESTAZIONI COAGULATIVE

I pazienti affetti da MICI hanno un rischio più alto di eventi tromboembolici rispetto alla popolazione sana. In particolare le complicanze tromboemboliche più comuni sono la trombosi venosa profonda (soprattutto a carico degli arti inferiori) e l'embolia polmonare. Possono comparire acutamente, generalmente nelle fasi di severa attività della malattia intestinale, motivo per cui il rischio è maggiore durante le ospedalizzazioni. A parte l'attività di malattia e l'ospedalizzazione con conseguente immobilità a letto, i fattori di rischio più importanti sono l'utilizzo dei corticosteroidi, dei contraccettivi orali, il fumo di sigaretta, l'iperomocisteinemia, l'attivazione dei fattori della coagulazione, la diminuzione dei fattori anticoagulanti (antitrombina III).

MANIFESTAZIONI CARDIOVASCOLARI

Raramente si osservano trombosi arteriose, che possono manifestarsi sotto forma di ictus in soggetti giovani, infarto del miocardio, ischemia dell'arteria mesenterica. Contrariamente ad altre patologie mediate dal sistema immunitario, come l'artrite reumatoide, gli studi finora non hanno dimostrato nelle MICI una mortalità per patologie cardiovascolari aumentata.

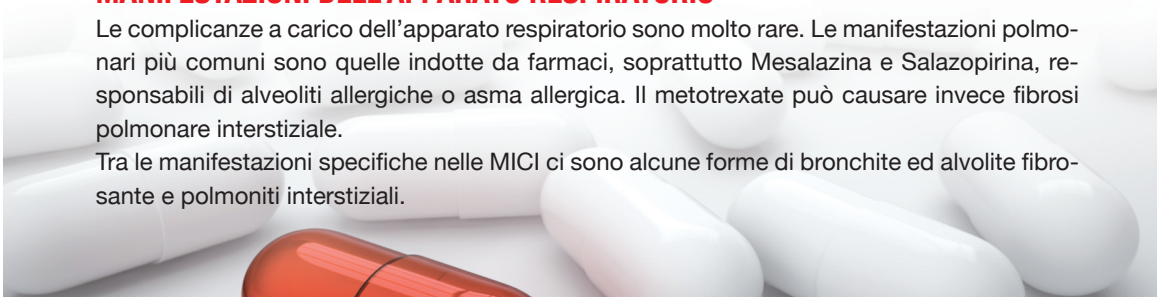
MANIFESTAZIONI DELL'APPARATO URINARIO

Le manifestazioni genitourinarie più frequente è la nefrolitiasi (formazione di calcoli a livello del rene o delle vie urinarie); altre complicanze più rare includono l'insufficienza renale (prevalenza 2% dei pazienti), l'amiloidosi secondaria e la nefrite tubulo-interstiziale, quest'ultima talvolta secondaria all'azione nefrotossica della salazopirina e della mesalazina.

MANIFESTAZIONI DELL'APPARATO RESPIRATORIO

Le complicanze a carico dell'apparato respiratorio sono molto rare. Le manifestazioni polmonari più comuni sono quelle indotte da farmaci, soprattutto Mesalazina e Salazopirina, responsabili di alveoliti allergiche o asma allergica. Il metotrexate può causare invece fibrosi polmonare interstiziale.

Tra le manifestazioni specifiche nelle MICI ci sono alcune forme di bronchite ed alvolite fibrosante e polmoniti interstiziali.



Il futuro di una cura per la malattia di Crohn e la colite ulcerosa passa da questo numero

9	7	0	9	1	7	1	0	5	8	8

Donare il 5 x mille non costa nulla.
Nella tua dichiarazione dei redditi scegli

AMICI ONLUS
Associazione Nazionale

www.amiciitalia.net

AMICI ONLUS
Associazione Nazionale Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino

Via G. Bruschetti 16, 20125 Milano ☎ 02 83413346 - 388 3983544 - fax 02 89070513
info@amiciitalia.net - www.amiciitalia.net - codice fiscale 97091710588

amiciibd amicionlus.official instamicionlus