



*Società
Medico Chirurgica
di Ferrara*

dal 1846



Manifestazioni Extraintestinali nelle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

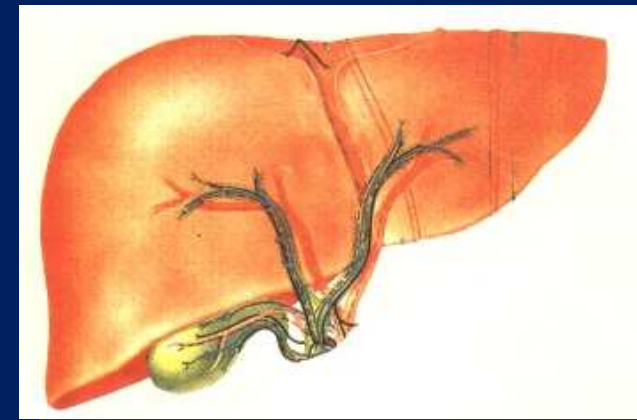
Sabato 2 aprile 2016

Aula Magna Nuovo Arcispedale S. Anna
Cona, Ferrara

Il Segretario
Prof. C. Feo

Il Presidente
Prof. R. Manfredini

Manifestazioni Epatobiliari



*Paolo Pazzi
Gastroenterologia & ED
Arcispedale S. Anna
Cona - Ferrara*

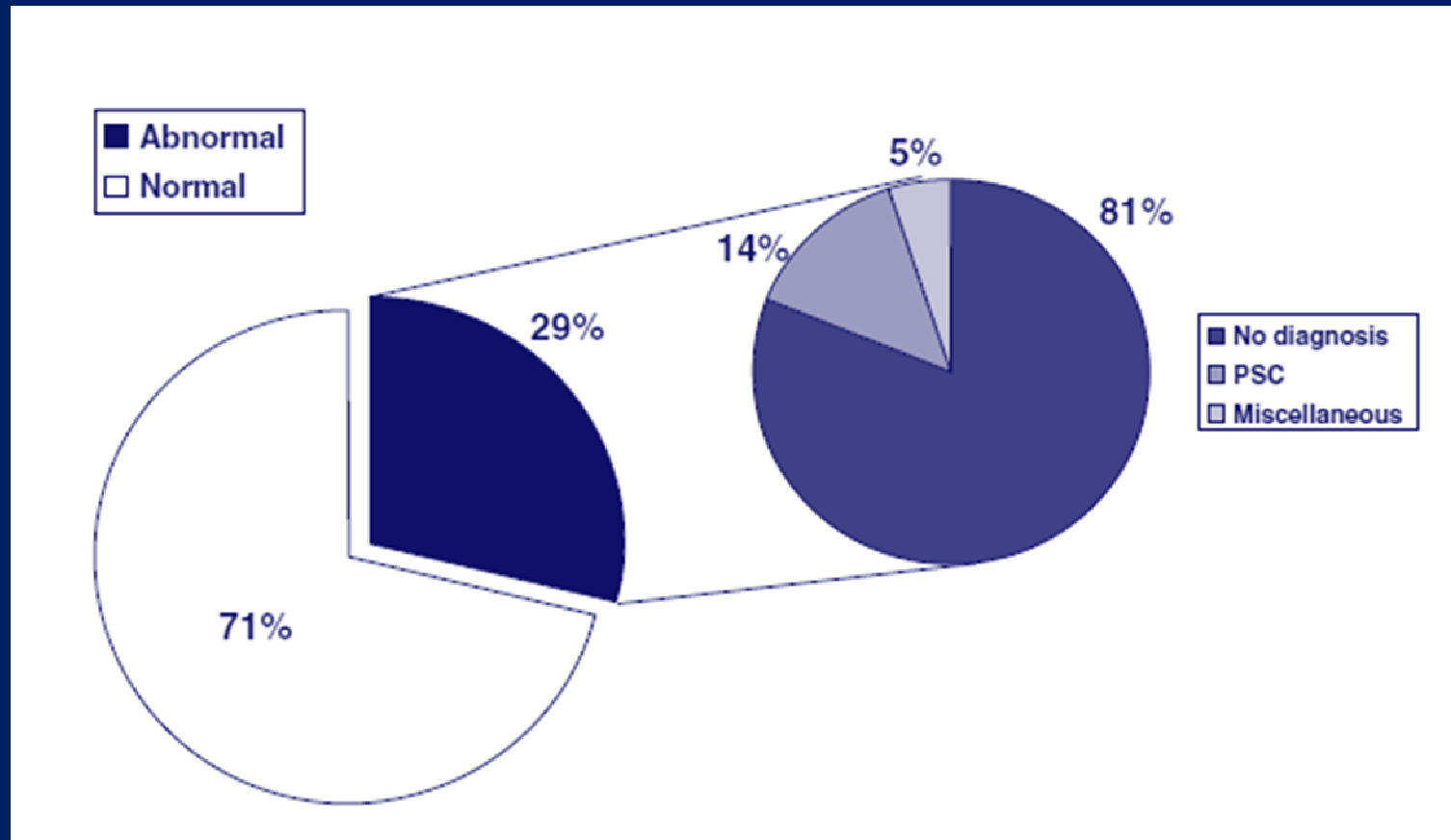
Alterazione dei tests epatici nelle IBD

- Alterazione dei tests epatici è presente fino a un terzo dei pazienti affetti da IBD (nella maggioranza dei casi non si ha però evidenza istologica di epatopatia)
- La severità e l'estensione dell'IBD non correlano con l'entità dell'alterazione dei tests epatici

Diagnosi Differenziale:

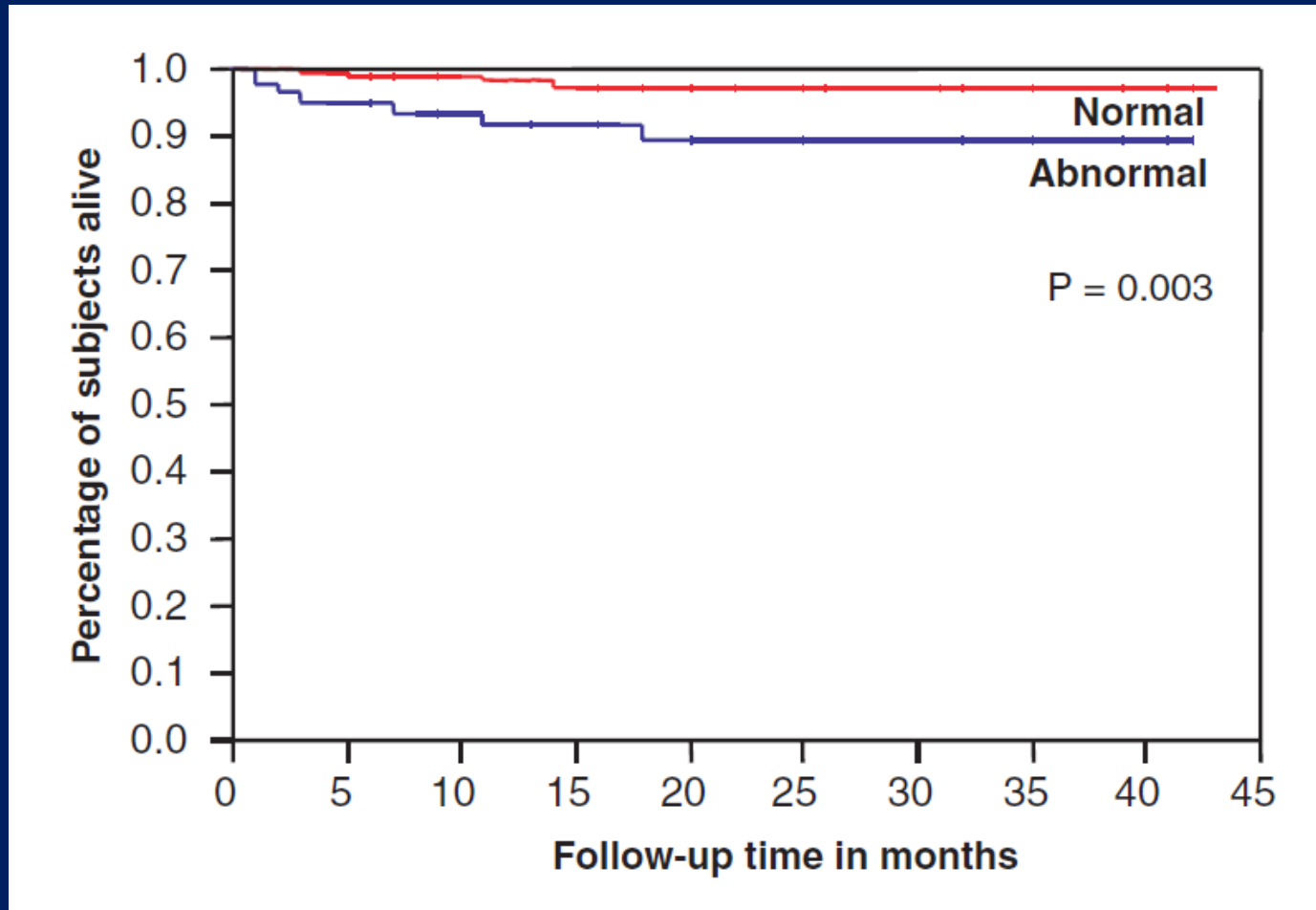
- ✓ *Steatosi epatica (alcolica/non alcolica)*
- ✓ *Epatotossicità da farmaci*

Prevalenza di alterazione degli enzimi epatici in corso di IBD



Mendels FD, AJG 2007

Curve di sopravvivenza nei soggetti con/senza alterazione degli enzimi epatici



Mendels FD, AJG 2007

Coinvolgimento epatobiliare nelle IBD

	Rettocolite Ulcerosa	M. Di Crohn
Colangite Sclerosante Primitiva (CSP)	+++	+
CSP a piccoli dotti	+++	+
Colangite associata a IgG4 (IAC)	++	+
Epatite Autoimmune	+	
Cirrosi Biliare Primitiva	+	+
Steatosi Epatica	(+)	(+)
Colelitiasi		++
Condizioni meno comuni		
Complicanze trombotiche	+	+
Ascessi epatici		+
Amiloidosi epatica		+
Epatite granulomatosa	+	+

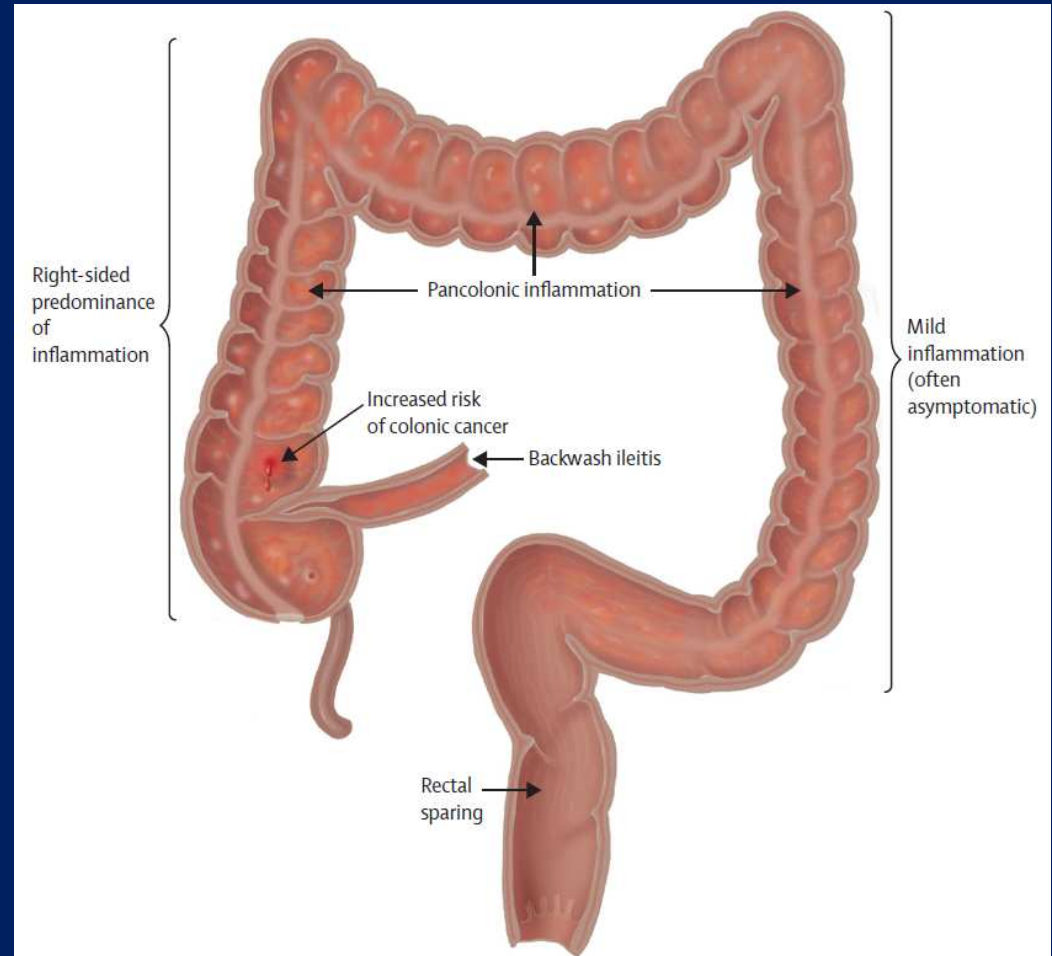
Kummen M 2013; Gizard E 2013; Venkatesh PGK 2011

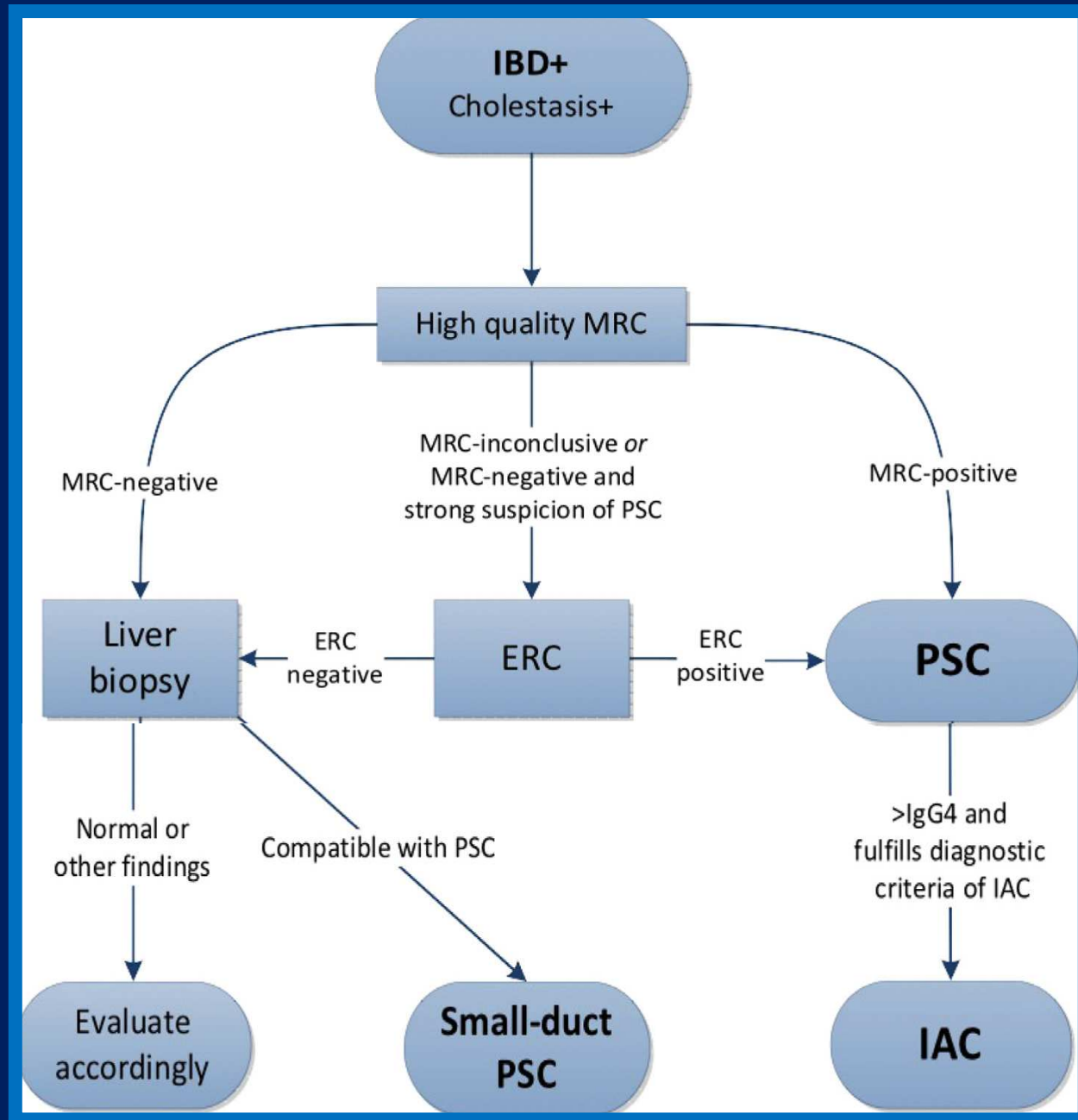
CSP: epidemiologia

- Nei paesi Occidentali:
 - ✓ Incidenza: 8-13/10⁶ casi/anno (in aumento)
 - ✓ Prevalenza: 13.6/100.000 (M/F: 3:1)
- Associata con IBD nel 70-80% dei casi:
 - ✓ CSP nel 2.9 - 7.6% dei pazienti con UC
 - ✓ CSP nel 0.7-3.4% dei pazienti con CD
- La diagnosi di CSP in genere precede quella di IBD

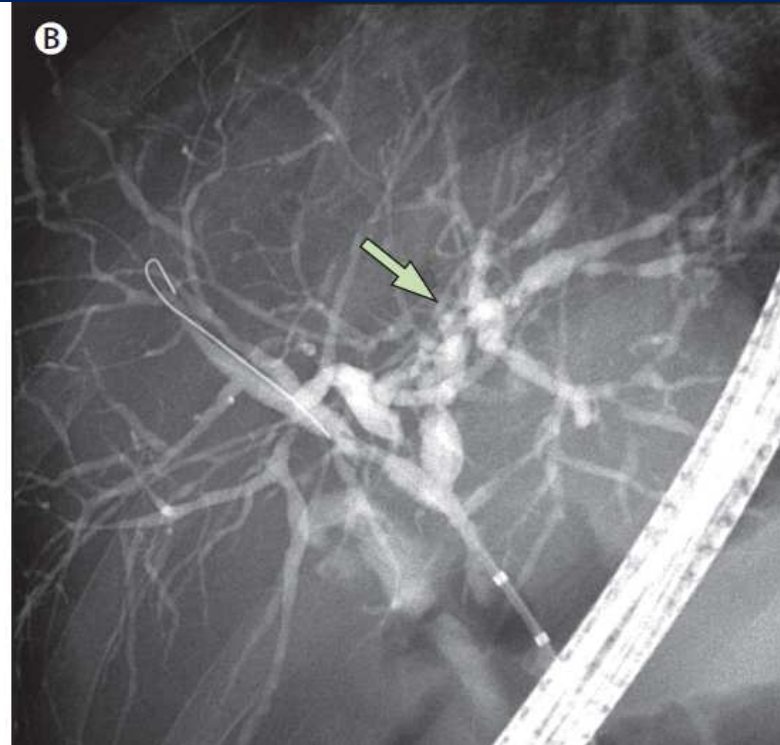
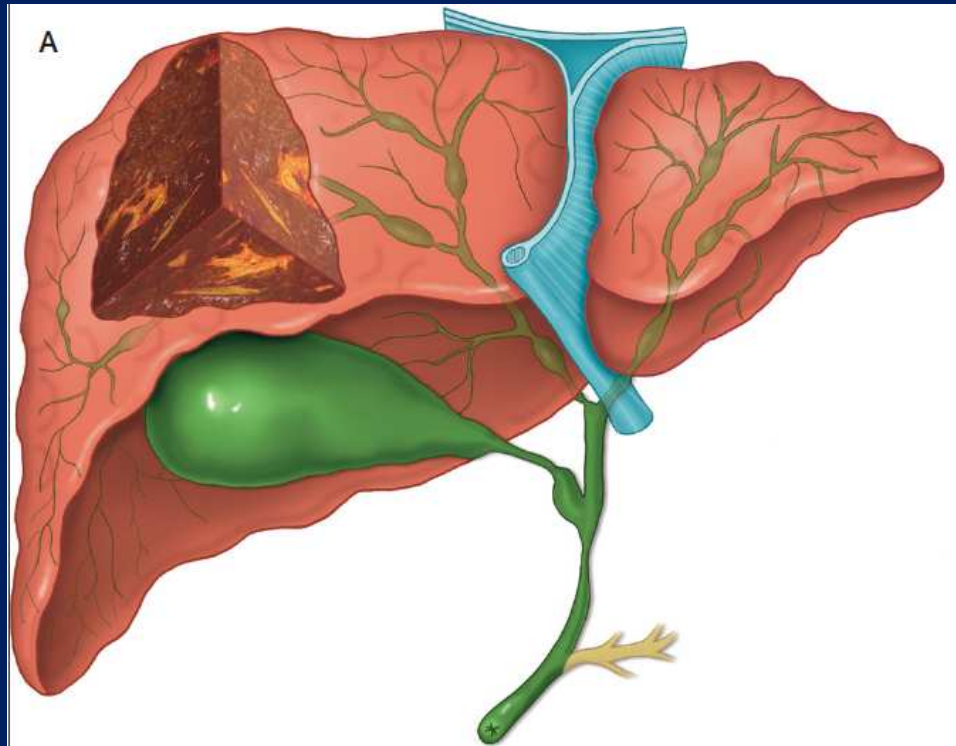
Caratteristiche della IBD associata alla CSP

- Pancolite (con flogosi prevalente a destra)
- Colite quiescente
- Risparmio del retto
- Ileite da reflusso
- Pochite
- Aumentato rischio di displasia/neoplasia colorettales



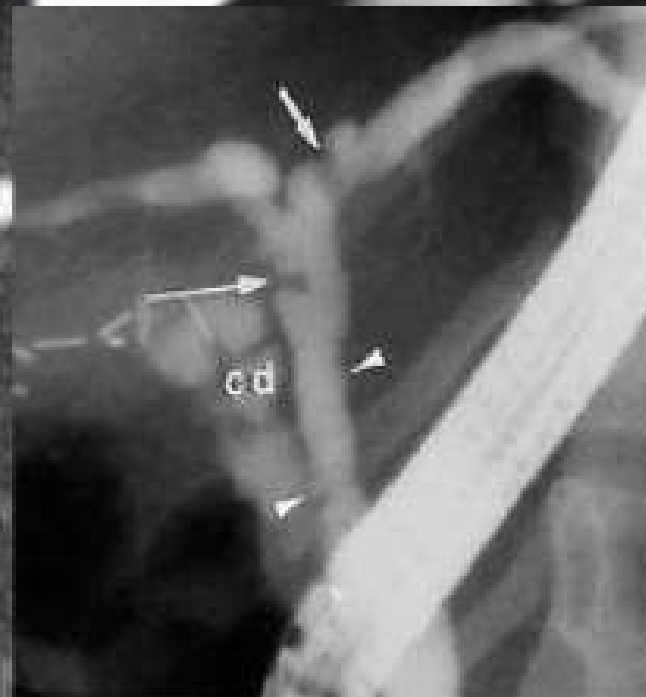
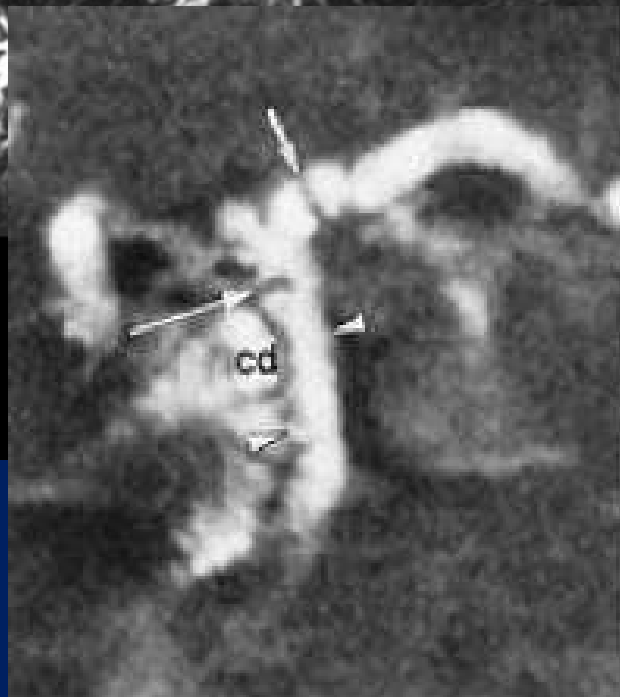
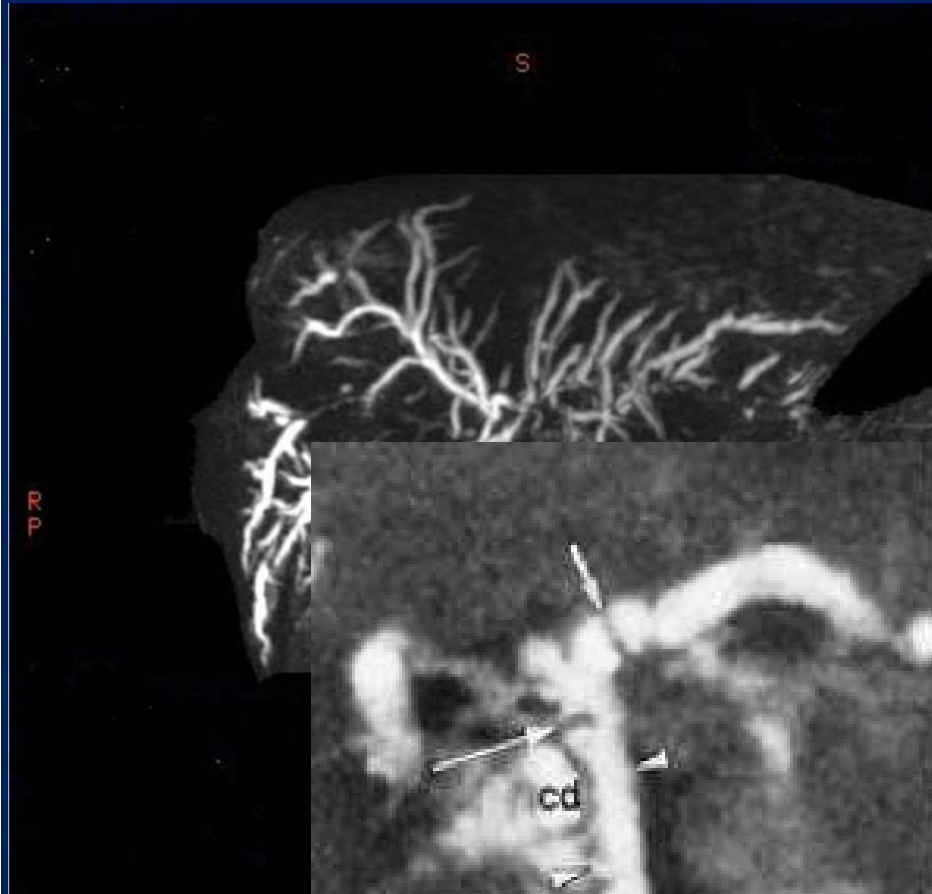


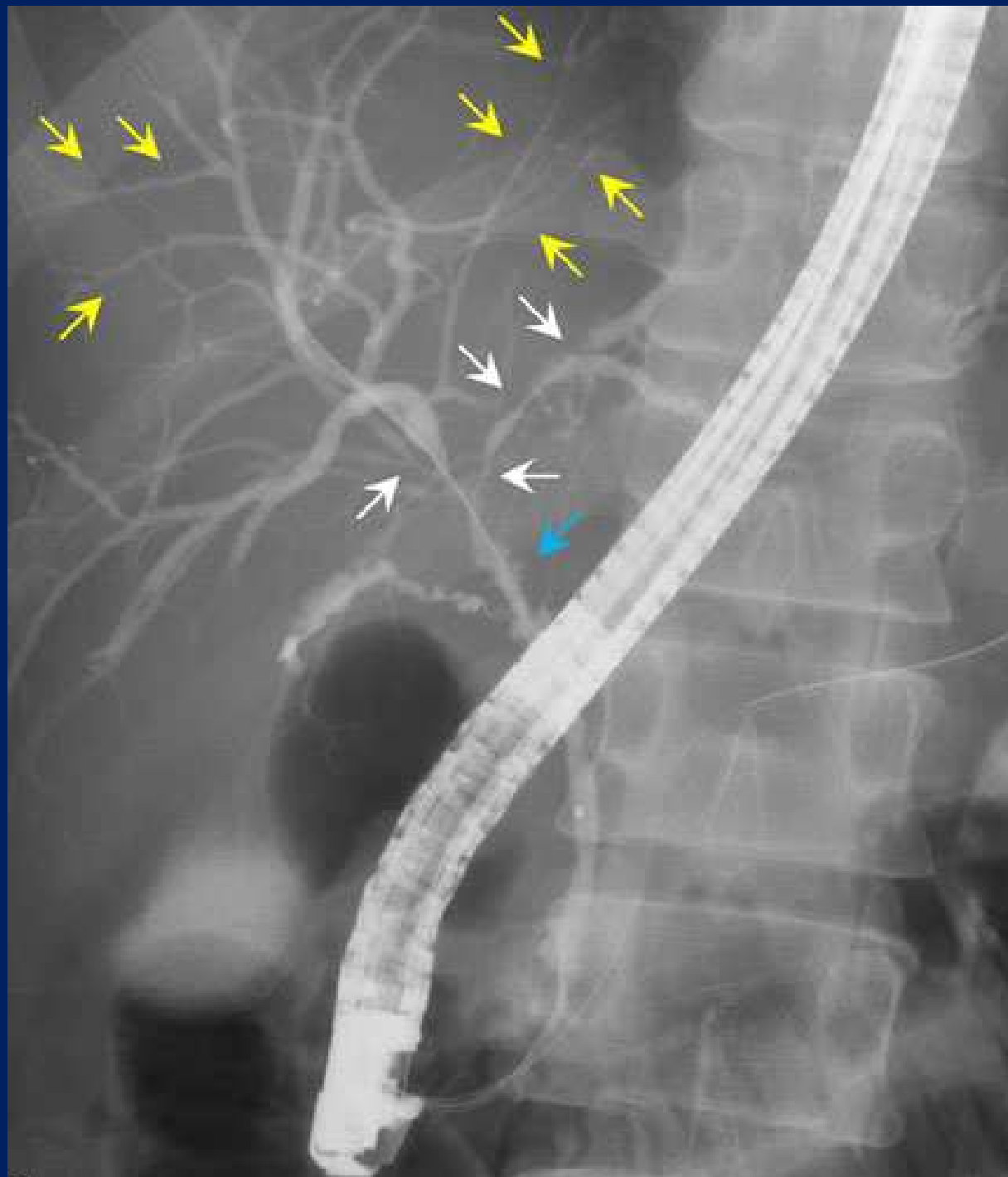
CSP: Stenosi multiple a dilatazioni sacciformi dei dotti biliari intra- ed extra-epatici



Hirschfield GM et al, Lancet 2013

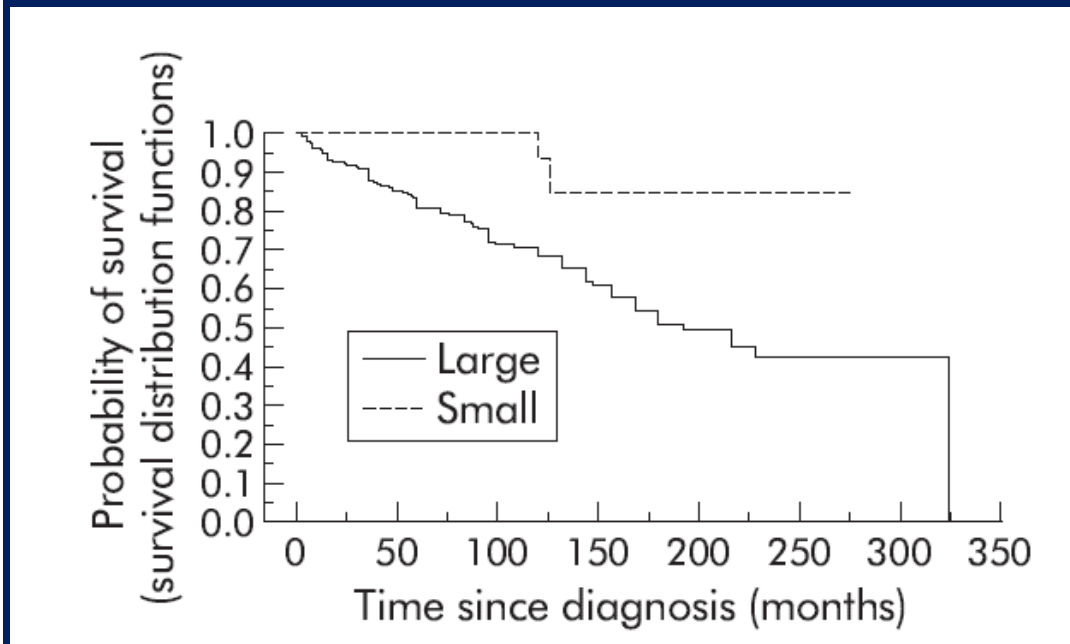
CSP: Colangio-RM





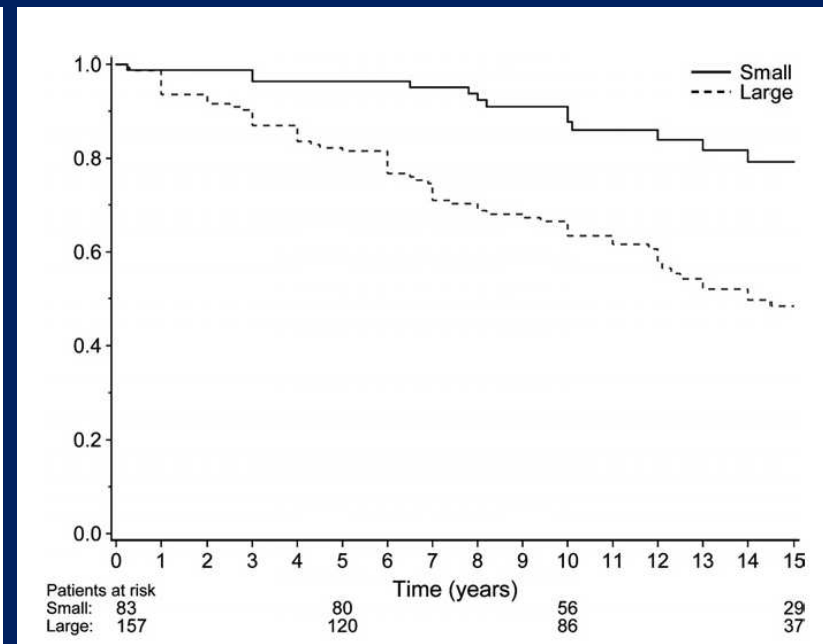
La CSP piccoli dotti ha prognosi migliore

Probabilità di sopravvivenza ($p < 0.01$)



Björnsson et al, Gut 2002

Sopravvivenza OLT-free ($p < 0.001$)



Björnsson et al, Gastroenterol 2008

CSP: approccio terapeutico

- Terapia Medica
- Trattamento endoscopico delle stenosi
- Chirurgia epatobiliare
- Trapianto epatico

CSP: trattamento medico

Scopo:

- Prevenire/trattare i sintomi e le complicanze correlata alla colestasi e alla malattia di base:
 - ✓ Prurito
 - ✓ Osteopenia/osteoporosi
 - ✓ Problemi nutrizionali/metabolici
 - ✓ Iperensione portale/colangite
- Migliorare la sopravvivenza

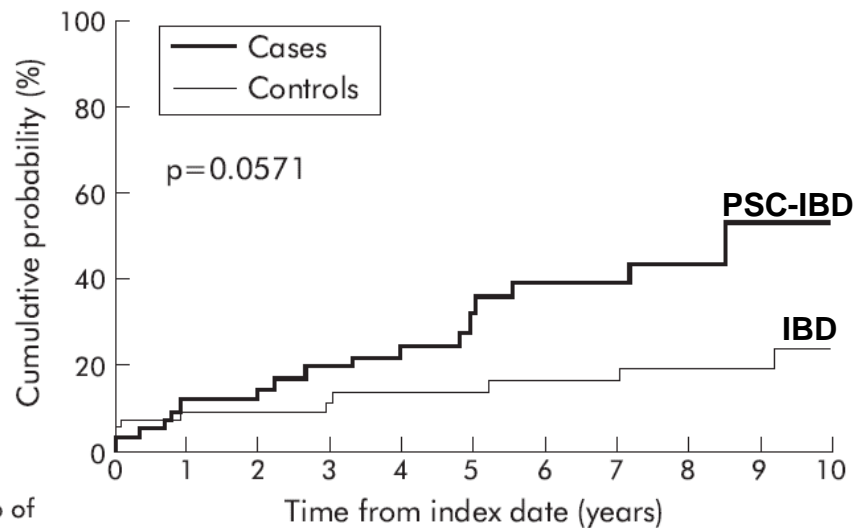


Recommendations:

28. In adult patients with PSC, we recommend against the use of UDCA as medical therapy (1A).

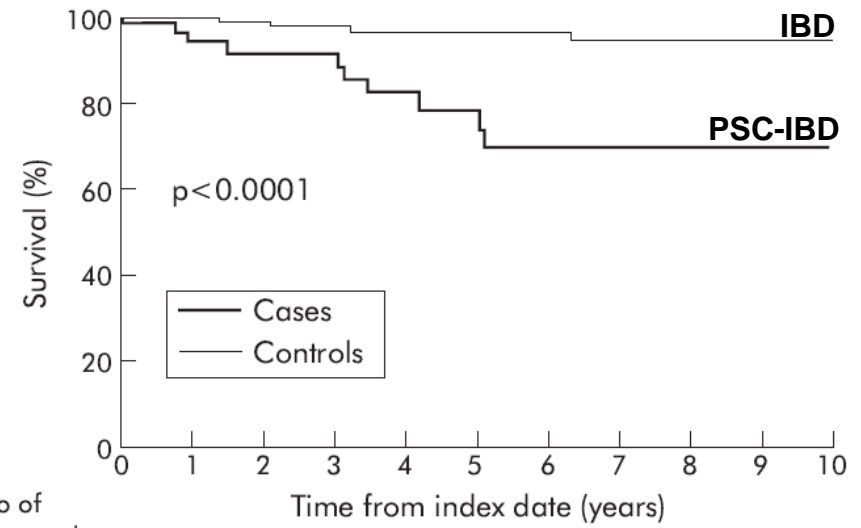
29. In adult patients with PSC and overlap syndrome, we recommend the use of corticosteroids and other immunosuppressive agents for medical therapy (1C).

Nella CSP+IBD l'incidenza di neoplasia coloretta è maggiore che non nell'IBD "isolata"



No of observed	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cases	71	42	37	33	28	24	20	15	8	4	1
Controls	142	55	46	38	36	31	29	27	23	16	15

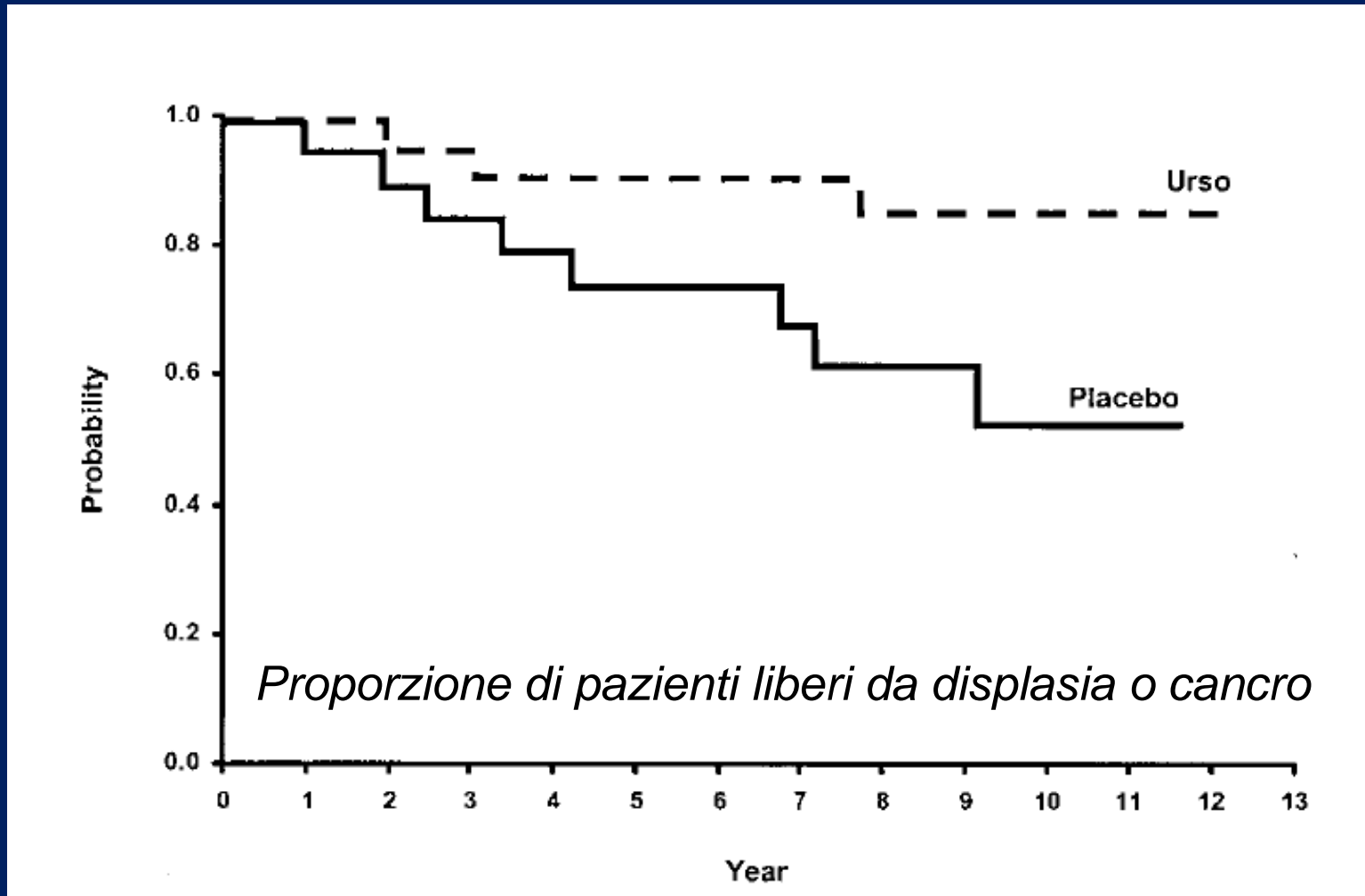
Probabilità cumulativa di ca/displasia



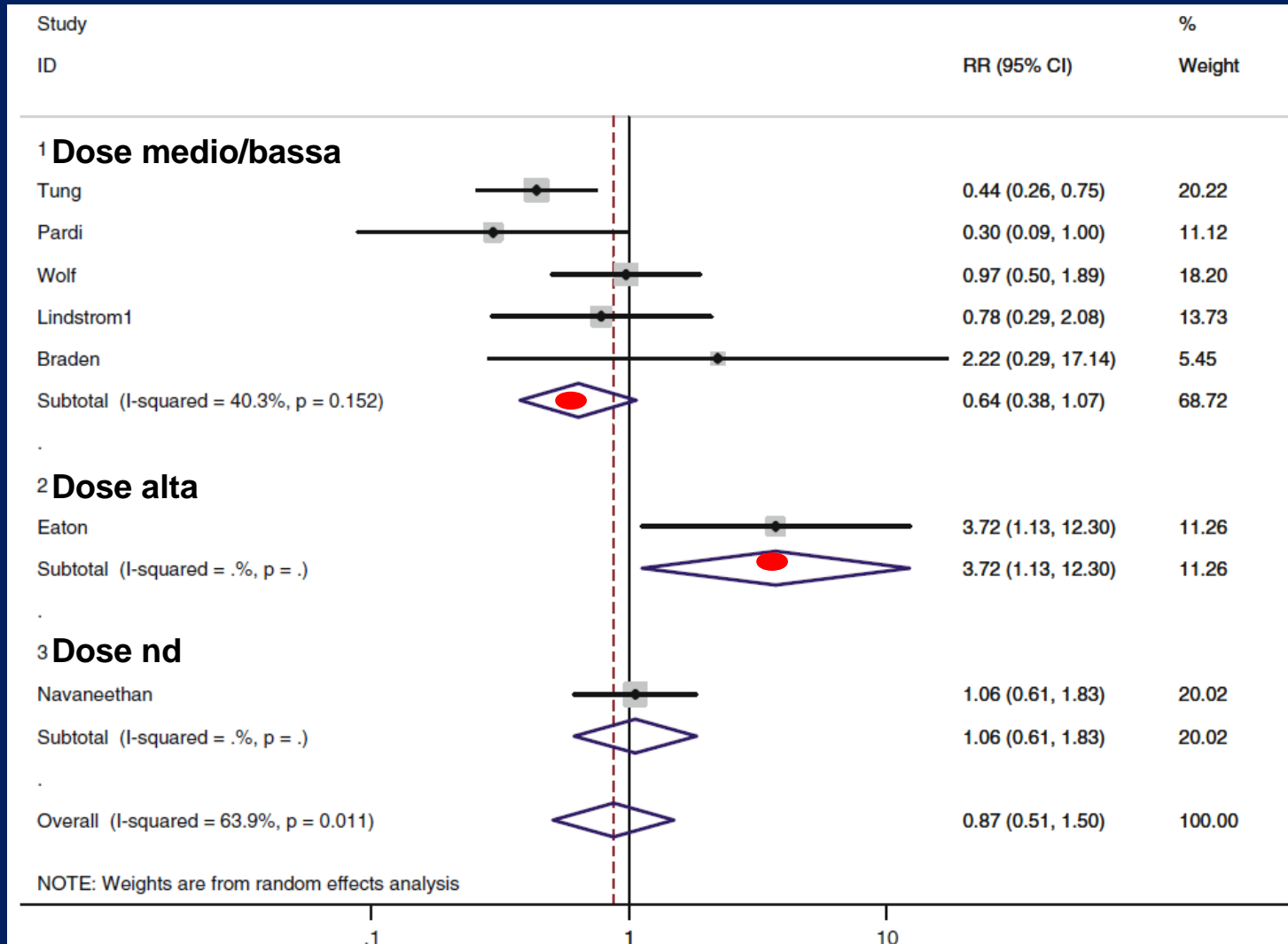
No of observed	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cases	71	42	34	32	23	18	14	10	4	3	1
Controls	142	104	98	89	86	83	75	71	58	49	44

Probabilità di sopravvivenza

Effetto chemopreventivo dell'UDCA nella CSP-UC



UDCA e rischio di cancro/displasia in CSP-IBD



ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis

Keith D. Lindor, MD, FACG^{1,2}, Kris V. Kowdley, MD, FACG³ and M. Edwyn Harrison, MD²



PSC AND IBD

Recommendations

1. Annual colon surveillance preferably with chromoendoscopy is recommended in PSC patients with colitis beginning at the time of PSC diagnosis. (Conditional recommendation, moderate quality of evidence) (104)
2. A full colonoscopy with biopsies is recommended in patients with PSC regardless of the presence of symptoms to assess for associated colitis at time of PSC diagnosis. (Conditional recommendation, moderate quality of evidence) (3)
3. Some advocate repeating the exam every 3–5 years in those without prior evidence of colitis. (Weak recommendation, low quality of evidence) (3)



La gestione terapeutica
del paziente con IBD
prevede l'utilizzo di
farmaci
potenzialmente epatotossici

Drug	http://livertox.nlm.nih.gov	Indication/drug class
Allopurinol		Gout prophylaxis
Amiodarone		Arrhythmia
Amoxicillin–clavulanate		Antibiotic
Anabolic steroids		Bodybuilding
Azathioprine/6-mercaptopurine		Immunosuppressive agent
Busulfan		Malignancy
Carbamazepine		Antiepileptic
Chlorpromazine		Psychosis
Contraceptives (oral)		Birth control/
Diclofenac		NSAID
Didanosine		HIV
Disulfiram		Alcohol abstinence
Flutamide		Prostate cancer
Gold salts		Immunosuppressive agent
Halothane		Anesthetic
Hydralazine		Antihypertensive
Infliximab		Immunosuppressive agent
Interferon beta		Multiple Sclerosis
Isoniazid		Antituberculosis
Ketoconazole		Antifungal
Methotrexate		Immunosuppressive agent
Methyldopa		Antihypertensive

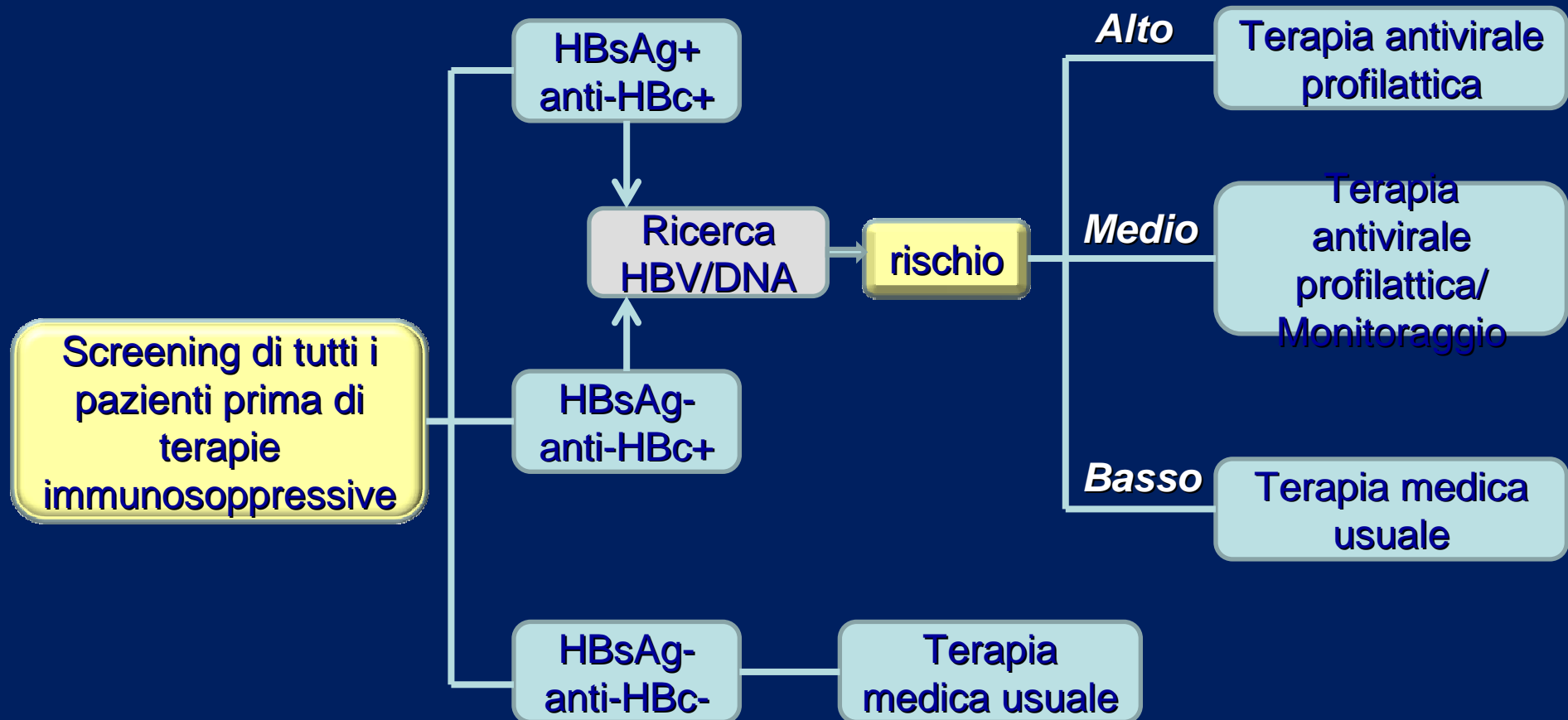
Drug-induced liver injury & IBD

	Acute hepatitis				Chronic hepatitis	Cirrhosis	Other	Delay
	HC	Chol	Mixed	Fulminant				
AZA	+++	+++	+++	++	+	+	SOS – NRH	D – Y
6-MP	++	+++	++	+			SOS – NRH	D – Y
6-TG	+	+	+	+			SOS – NRH	D – Y
MTX	++			+	++	+++	NASH	D – Y
Sulfasalazine	++	++	++	+			Granuloma	W – M
Mésalazine	+	+	+					D – Y
Cyc A	+	++						D – Y
Tacrolimus	+	+	+				SOS	W
Infliximab	++	++	++	++				W
MFM	+	+	+					D

D: days – W: weeks – M: months – Y: years

SOS: sinusoidal obstruction syndrome – NRH: nodular regenerative hyperplasia

Algoritmo per la gestione del paziente con infezione HBV prima di iniziare terapia immunosoppressiva





**Grazie della pazienza e
dell'attenzione**