

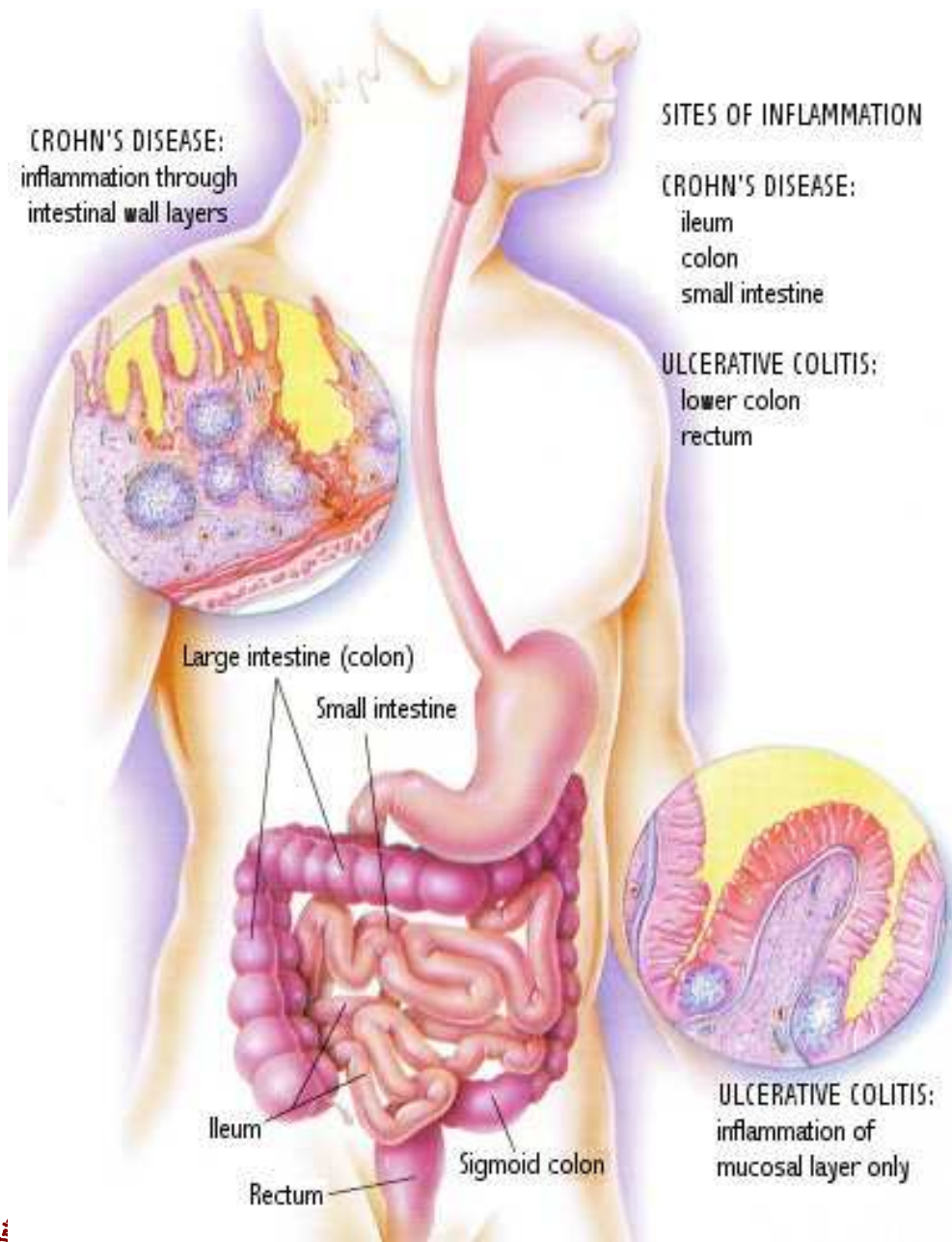


**MICI:
INQUADRAMENTO GENERALE**

2 APRILE 2016 – FERRARA

G. C. Sturniolo





Malattie infiammatorie
a carattere:

cronico
recidivante
evolutivo

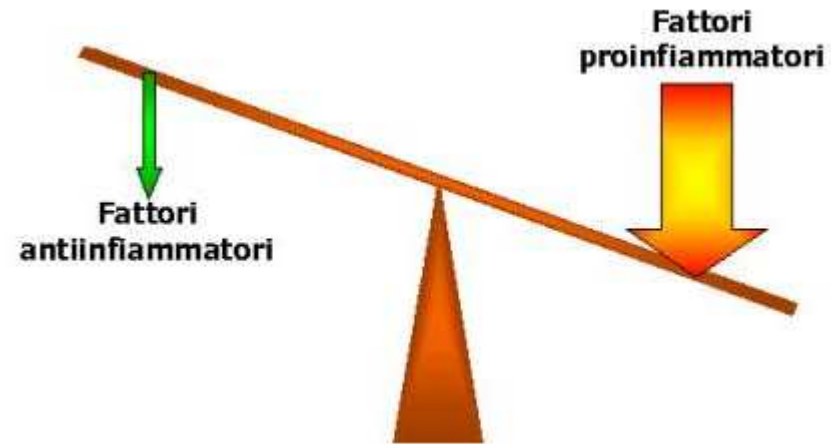
Infiammazione

Risposta fisiologica protettiva dell'organismo:
complessa reazione ad agenti lesivi (quali
microrganismi, agenti tossici, cellule danneggiate)
consiste in

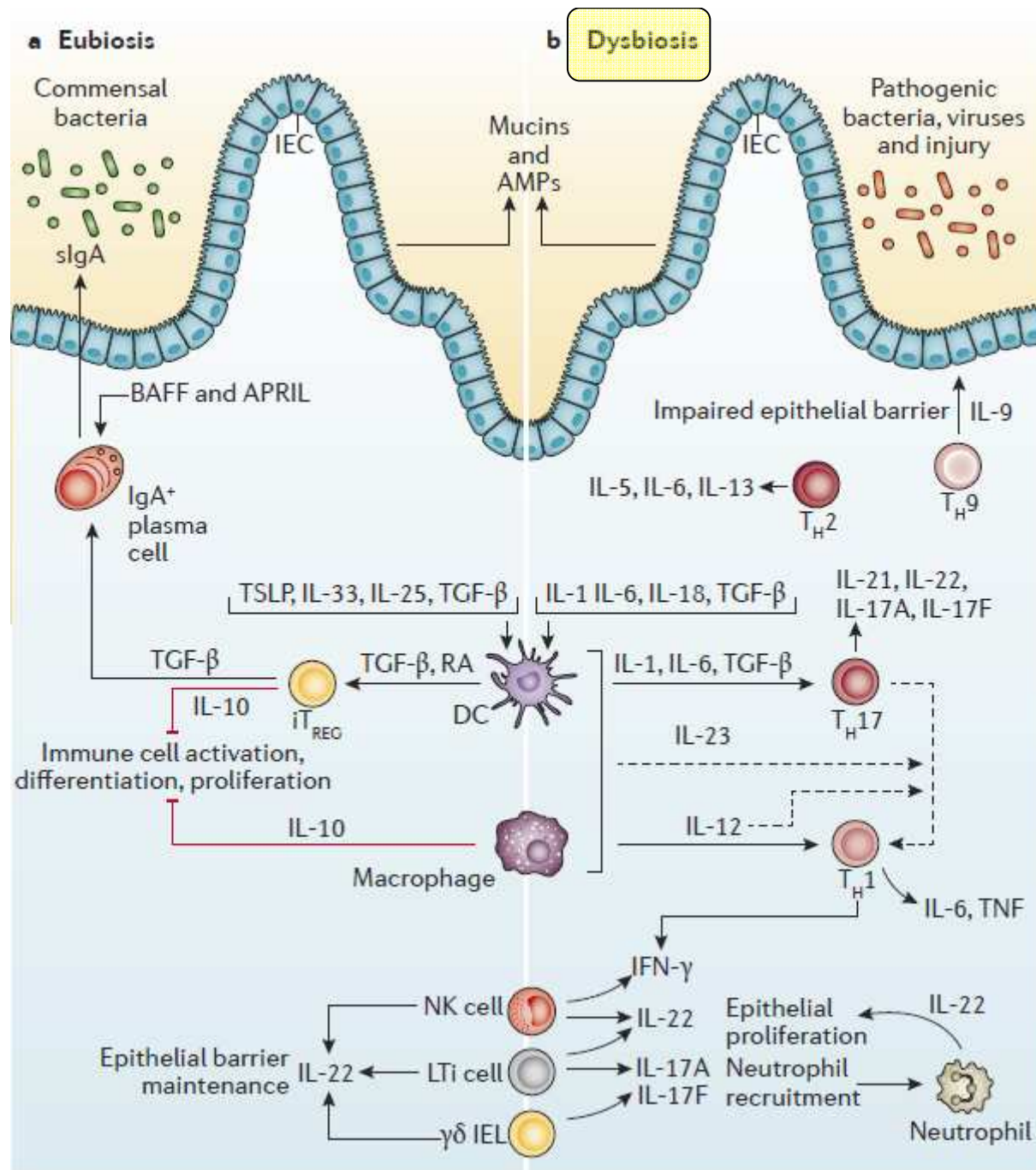
- risposta vascolare
- migrazione e attivazione dei leucociti
- reazione sistemica

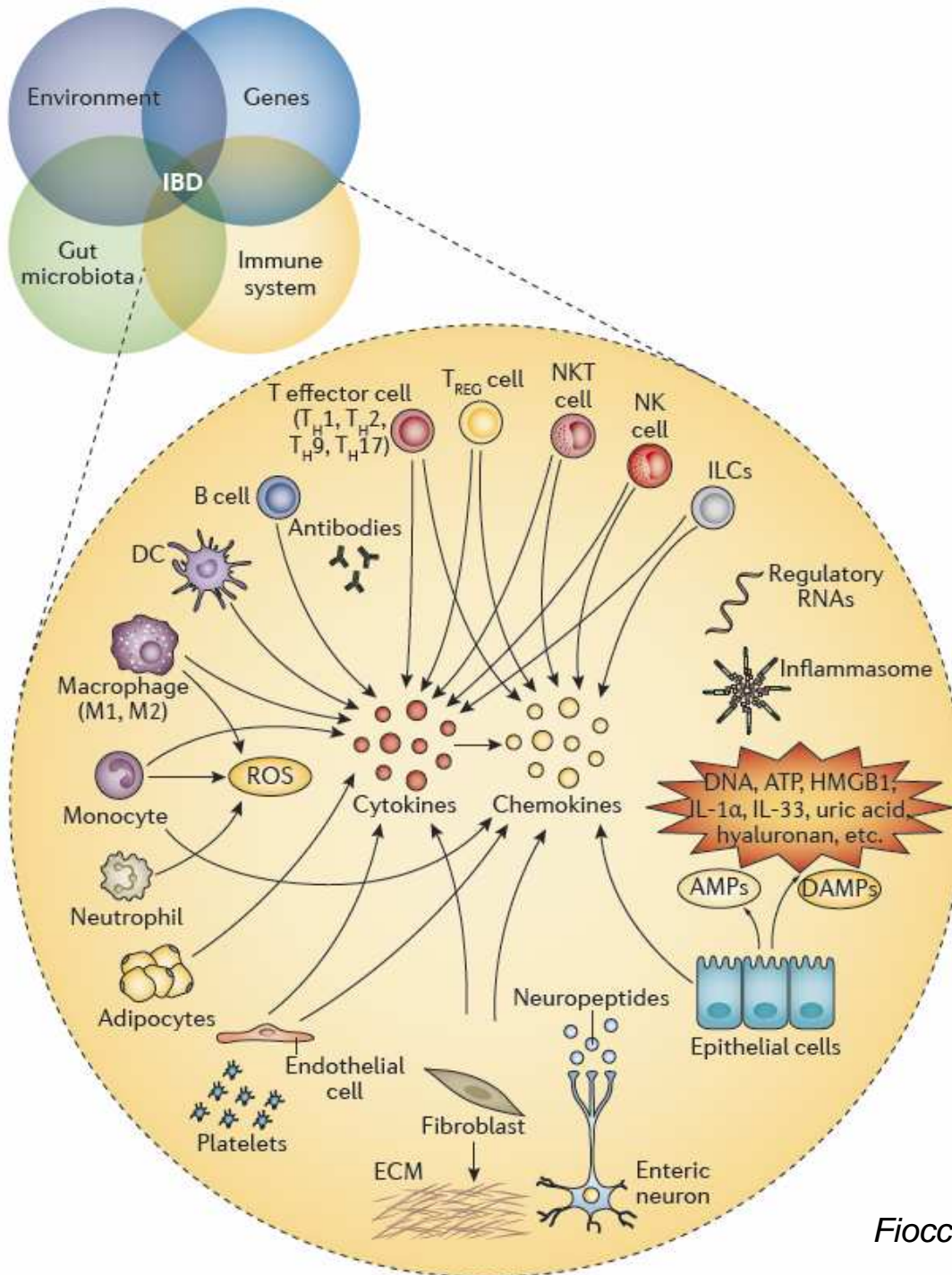


Infiemmazione

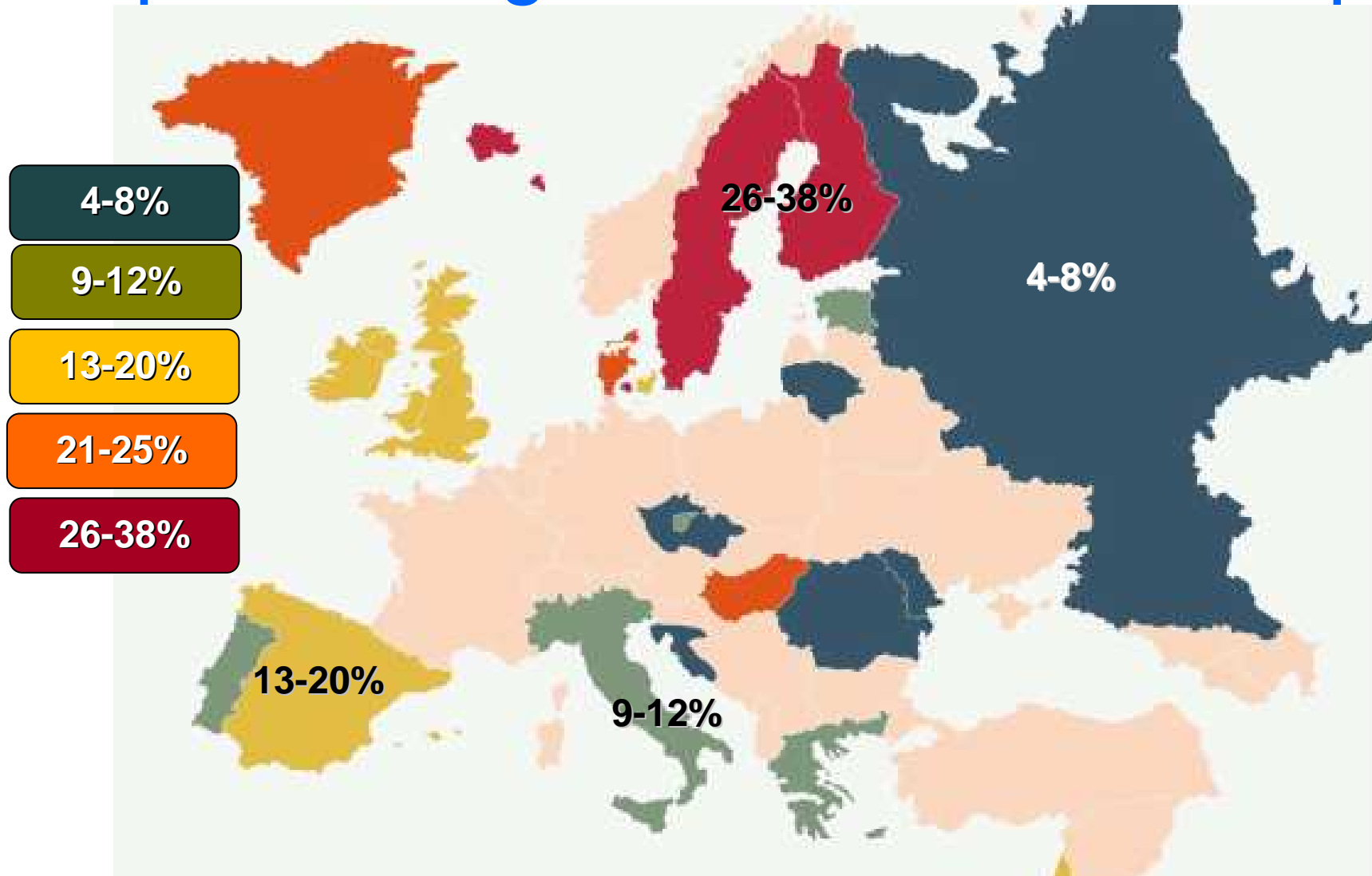


In caso di squilibrio tra fattori pro e anti-infiammatori la flogosi acuta può evolvere in **flogosi cronica**





Epidemiologia – Incidenza - Europa



Incidence rates (/100 000) of cases aged 15 years or older for inflammatory bowel disease (IBD) in selected areas in Europe in 2010.

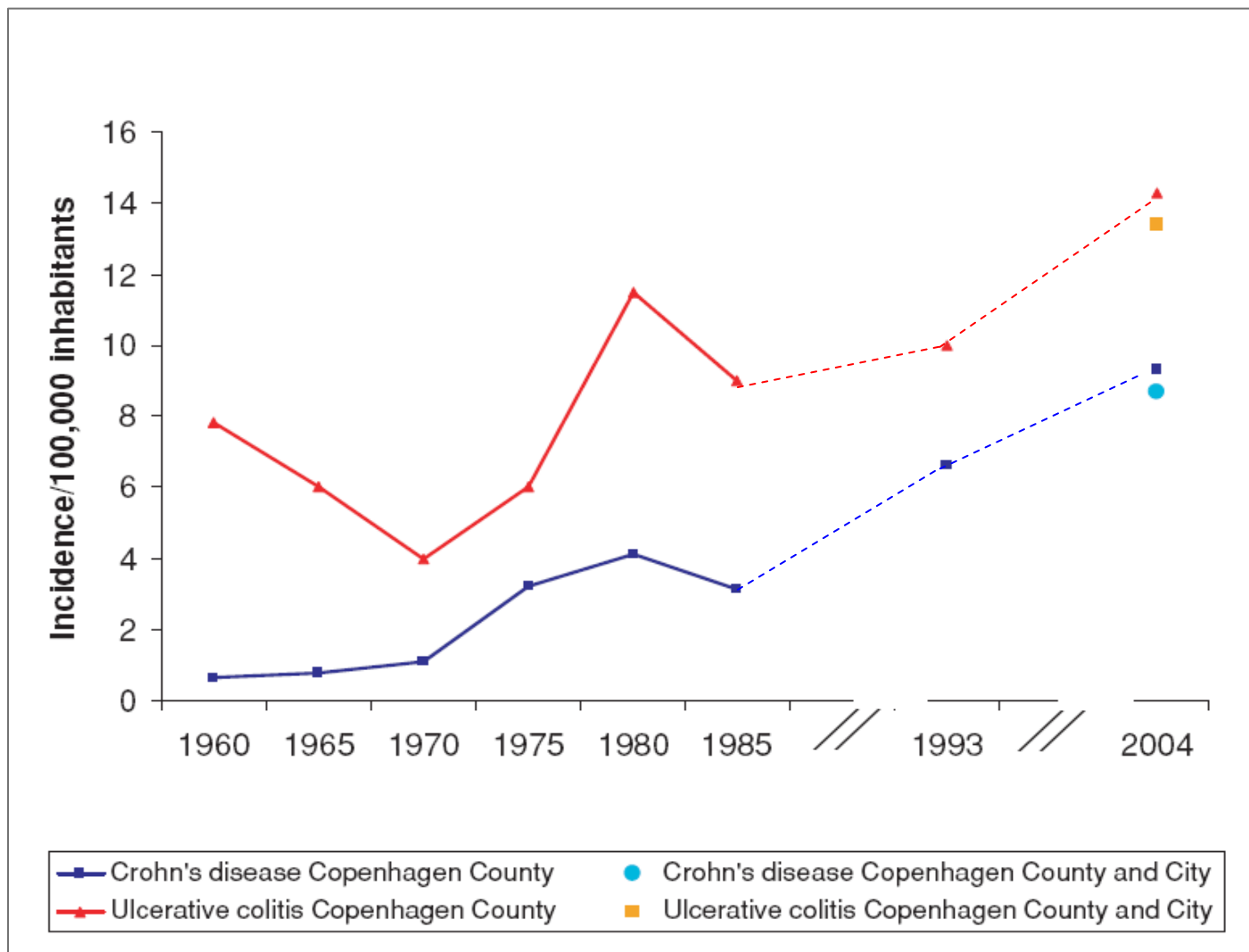


Epidemiologia – Incidenza - Italia

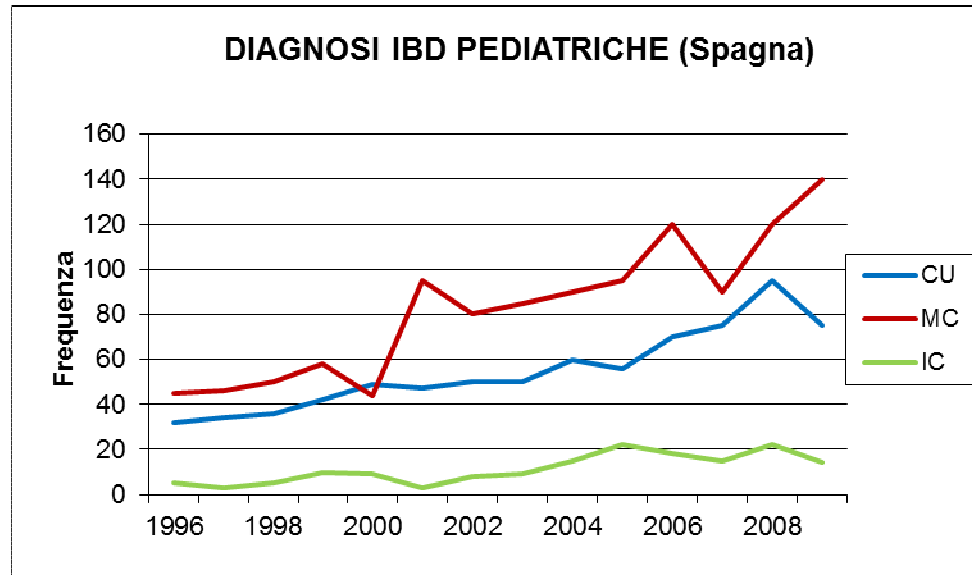
su 100 000 abitanti/anno (2010)

Padova	10,68
Forlì	9,19
Cremona	11,33
Reggio Emilia	10,28
Ferrara	5,92
Firenze	7,32

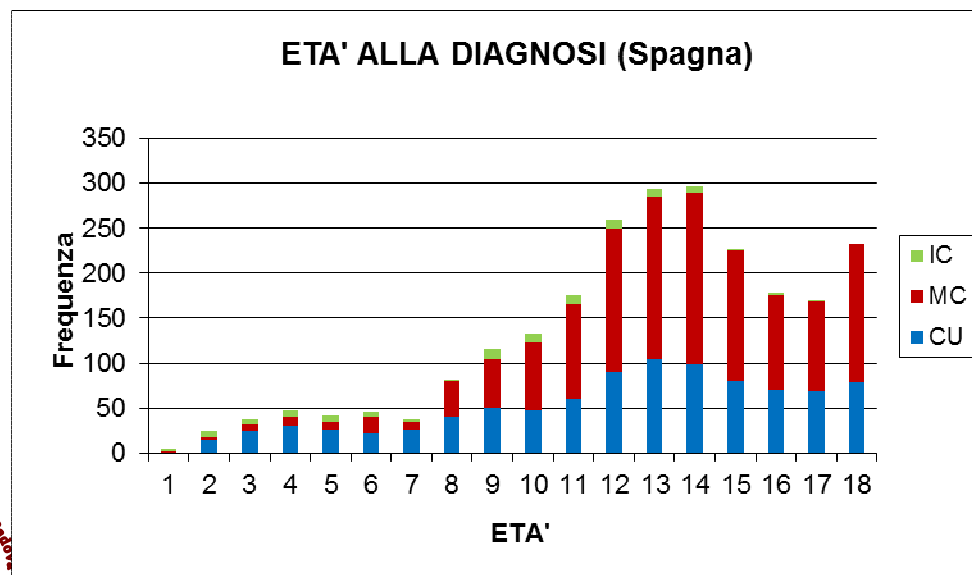
L'incidenza delle IBD è in aumento



Aumento di incidenza di IBD in età pediatrica



Numero di diagnosi per anno



Numero di diagnosi osservate nel periodo divise per età

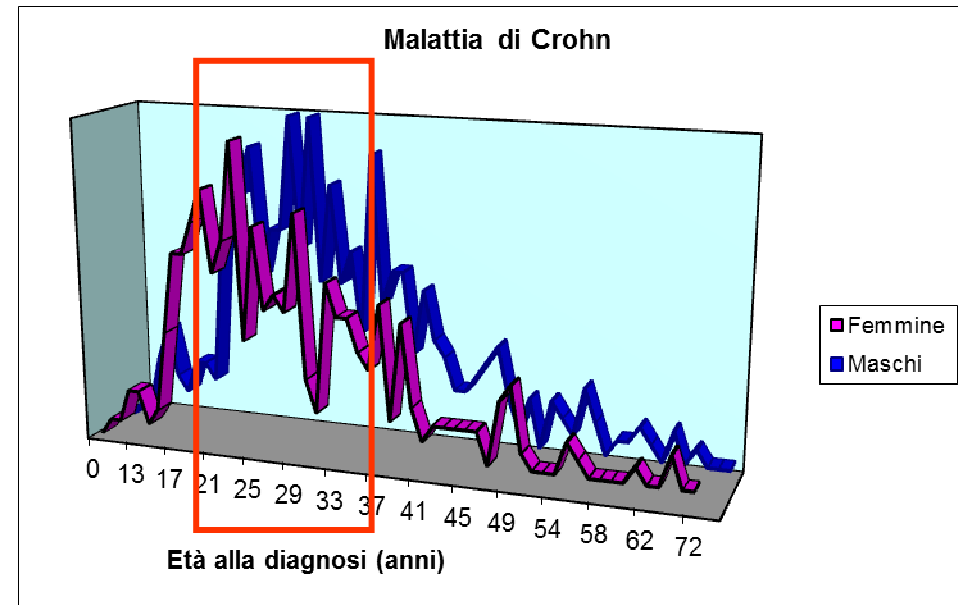
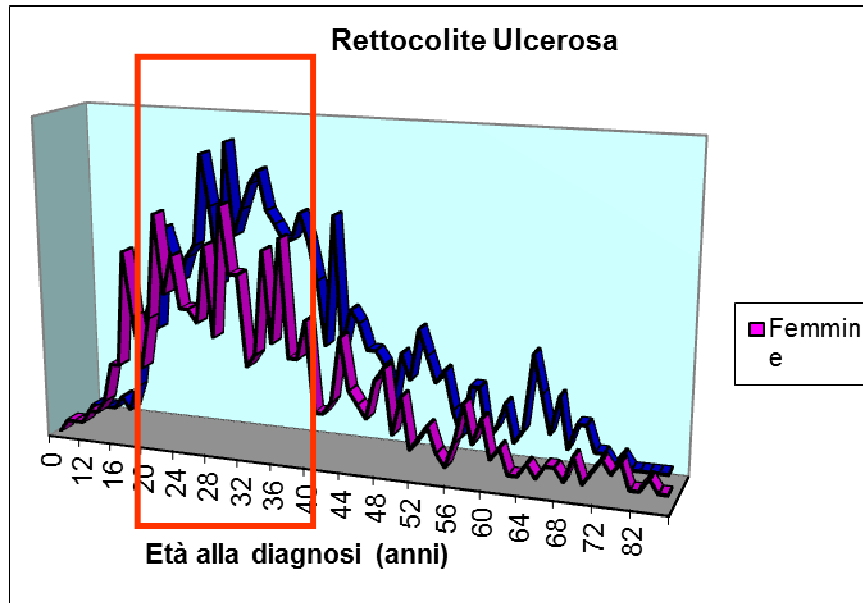


Modificato da

Martin De Carpi J et al, *Inflamm Bowel Dis*, 2012

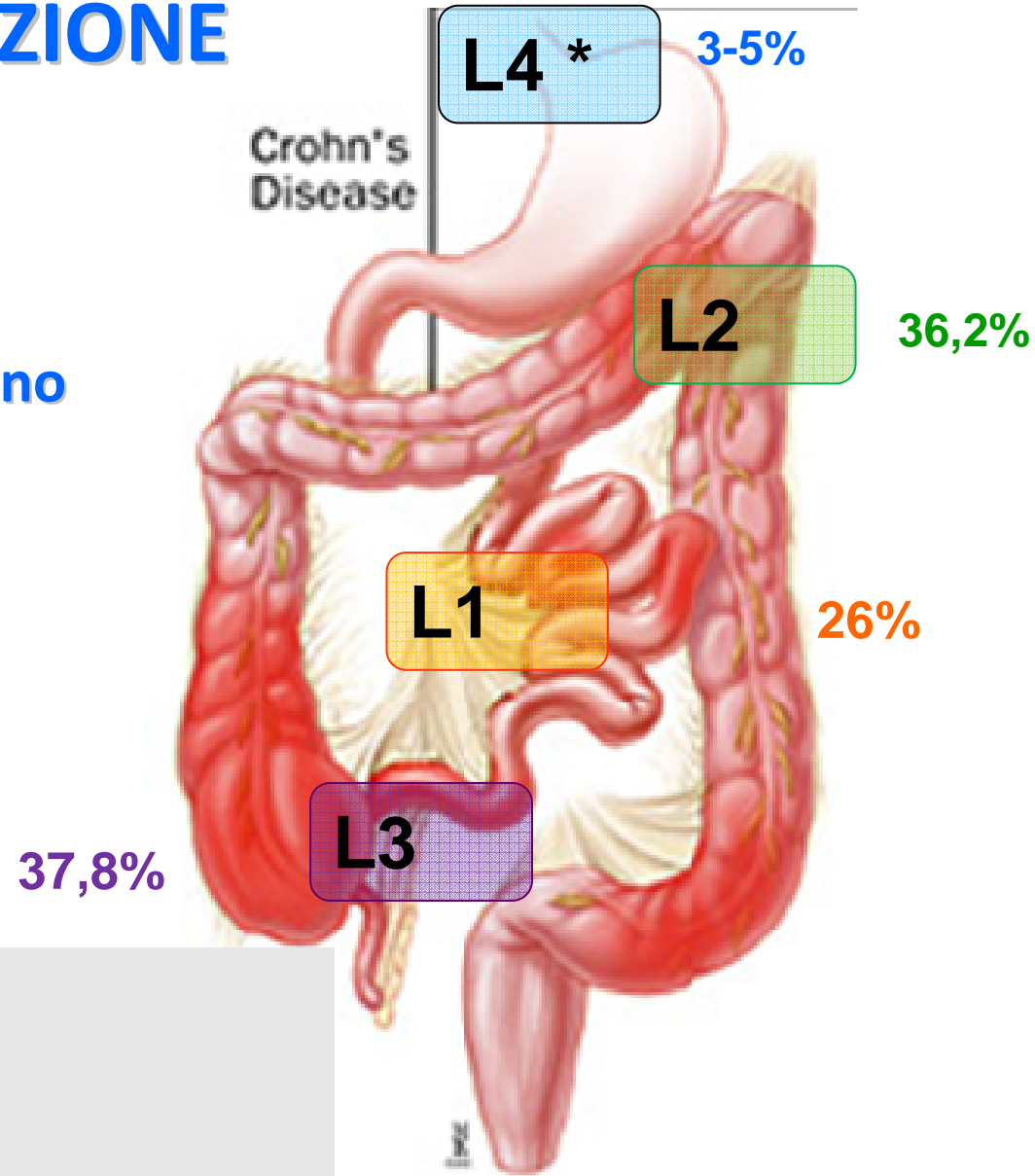
studio multicentrico SPIRIT

Età alla diagnosi



LOCALIZZAZIONE MC

Qualsiasi sede
dalla bocca all'ano

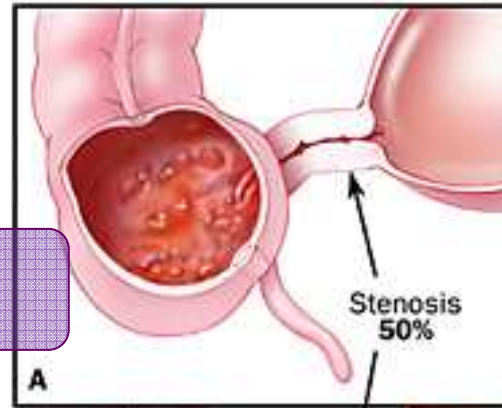
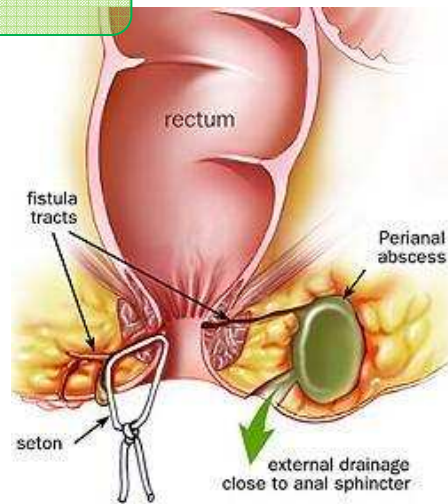


L1 ileal
L2 colonic
L3 ileocolonic
L4 isolated upper disease*

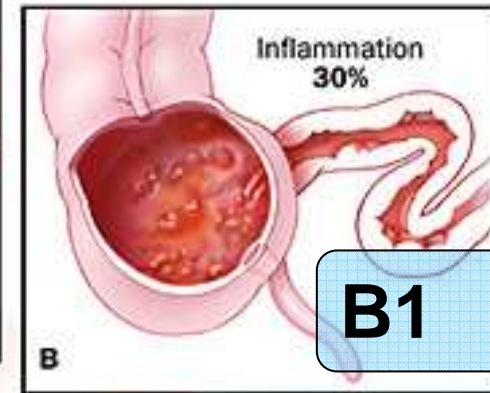
FENOTIPO MC

Iperemia ed edema della cute
Ragadi
Ulcerazioni
Fistole
Ascessi

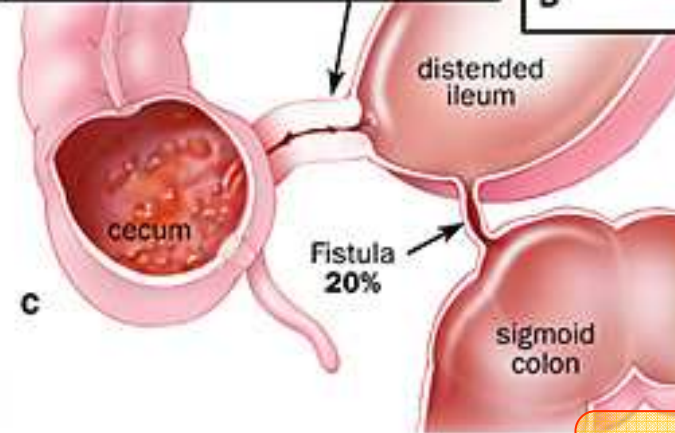
P*



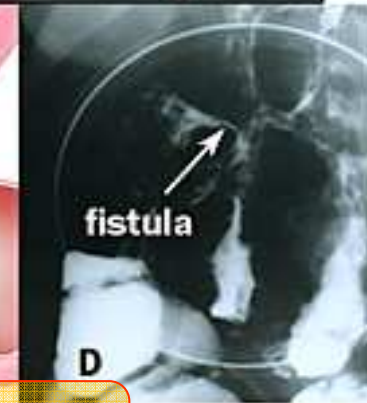
B2



B1



B3



B1 non-stricturing, non-penetrating
 B2 stricturing
 B3 penetrating
 p perianal disease modified

Malattia di Crohn

Presentazione clinica

Malattia del piccolo intestino

Diarrea (acuta o cronica)

Malassorbimento

Calo ponderale

Dolore addominale

Sub-occlusione intestinale

Ritardo di crescita (bambini)

Anemia

Malattia prevelentemente del colon-retto

Diarrea (acuta o cronica)
con/senza sangue e muco

Dolore addominale

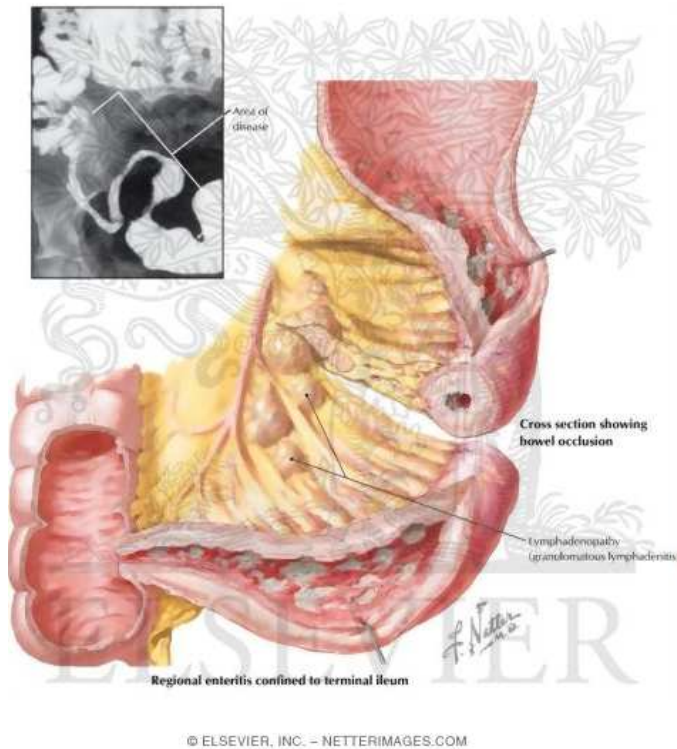
Tenesmo, urgenza

Proctalgie, incontinenza



Malattia di Crohn

Fenotipo stenosante



Sub-occlusione intestinale



Fenotipo fistolizzante

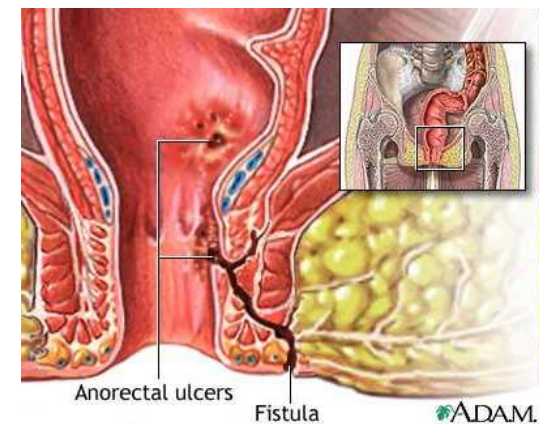
Entero-enteriche: asintomatiche/massa palpabile

Enterovesicali: IVU ricorrenti o pneumaturia

Enterovaginali: fuoriuscita di aria o feci

Enterocutanee: drenaggio esterno

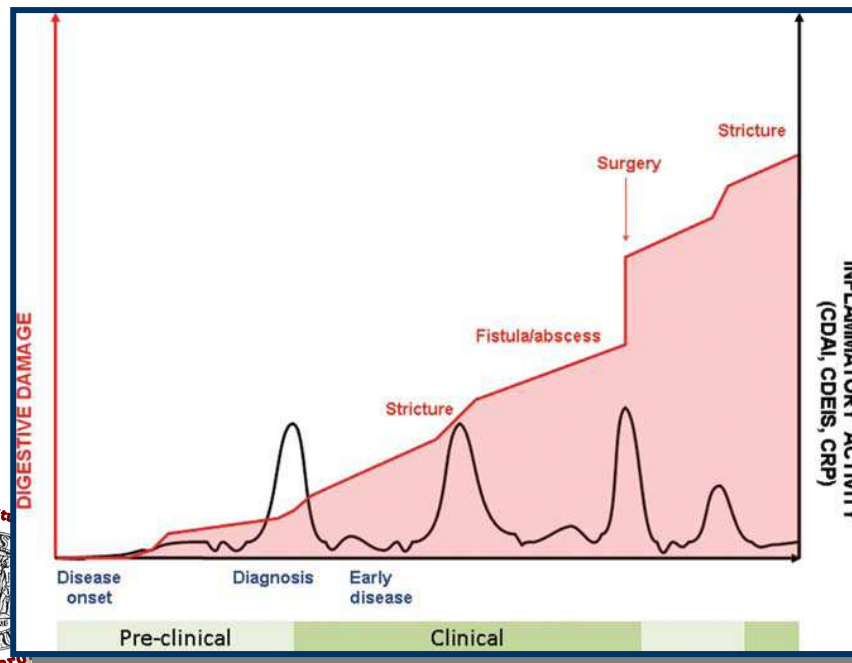
Con il retroperitoneo: ascessi difficilmente palpabili



Storia Naturale - MC

TABLE 1. Severity Scale for Small Bowel Lesions According to the Lesions or History of Surgery or Any Other Interventional Procedure

Grade	Stricturing Lesions	Penetrating Lesions	History of Surgery or Any Other Interventional Procedure
0	Normal	Normal	None
1	Wall thickening <3 mm and/or segmental enhancement without prestenotic dilatation	—	—
2	Wall thickening \geq 3 mm and/or mural stratification without prestenotic dilatation	Deep transmural ulceration	Bypass diversion or stricturoplasty
3	Stricture with prestenotic dilatation	Abscess or any type of fistula	Resection



Crohn's Disease Digestive Damage Score (the Lémann score)

Measure bowel damage progression with repeated assessments: the SLOPE of the curve of digestive damage could be taken into account for decision-making, independently of damage severity

Pariente et al, Inflamm Bow Dis 2010

The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications

J Satsangi, M S Silverberg, S Vermeire, J-F Colombel

Table 1 Vienna and Montreal classification for Crohn's disease

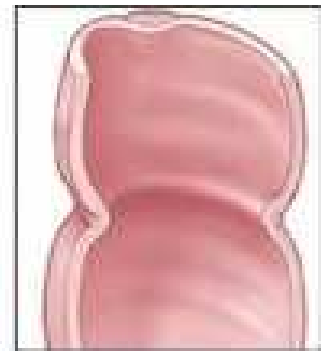
	Vienna	Montreal
Age at diagnosis	A1 below 40 y A2 above 40 y	A1 below 16 y A2 between 17 and 40 y A3 above 40 y
Location	L1 ileal L2 colonic L3 ileocolonic L4 upper	L1 ileal L2 colonic L3 ileocolonic L4 isolated upper disease*
Behaviour	B1 non-stricturing, non-penetrating B2 stricturing B3 penetrating	B1 non-stricturing, non-penetrating B2 stricturing B3 penetrating p perianal disease modified†

*L4 is a modifier that can be added to L1–L3 when concomitant upper gastrointestinal disease is present.

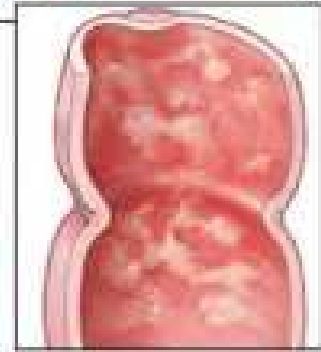
†“p” is added to B1–B3 when concomitant perianal disease is present.



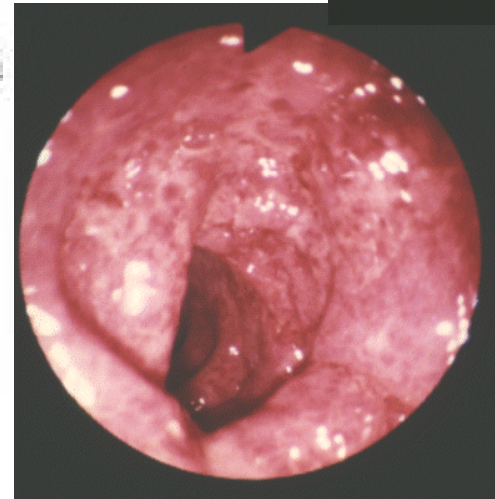
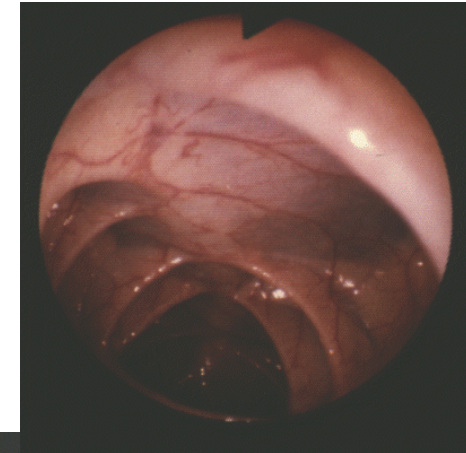
Colite ulcerosa



Normal colon



Colon with ulcerative colitis

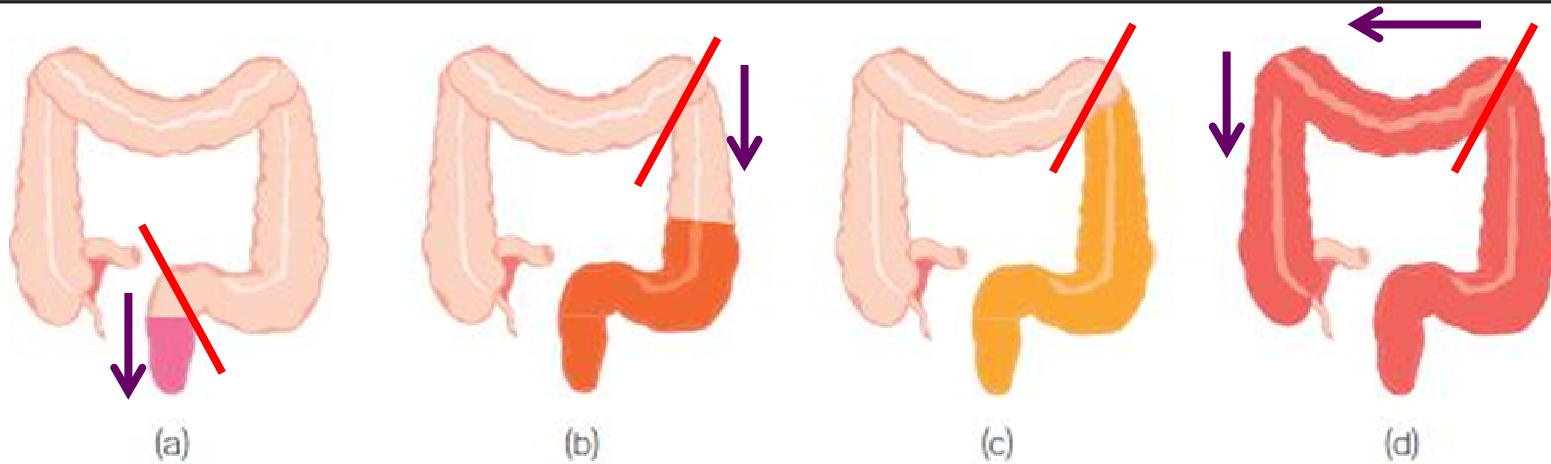


L'inflammation è continua e procede in modo caudocraniale; il retto è sempre coinvolto;

Interessamento solo mucosale dell'inflammation

Table 2 Montreal classification of extent of ulcerative colitis (UC)

Extent	Anatomy
E1	Ulcerative proctitis Involvement limited to the rectum (that is, proximal extent of inflammation is distal to the rectosigmoid junction)
E2	Left sided UC (distal UC) Involvement limited to a proportion of the colorectum distal to the splenic flexure
E3	Extensive UC (pancolitis) Involvement extends proximal to the splenic flexure



Proctite

Proctosigmoidite

Colite Sinistra

Pancolite

E1

E2

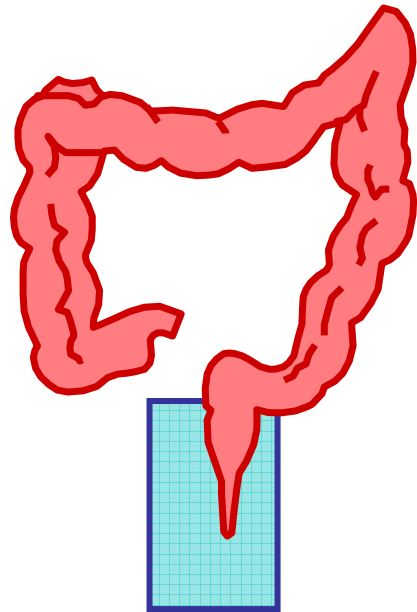
E3



Va considerata la massima estensione raggiunta!

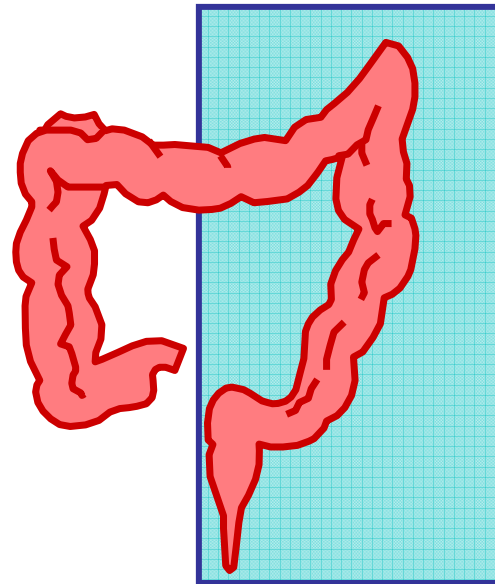
Colite ulcerosa

Estensione alla diagnosi su 790 pz



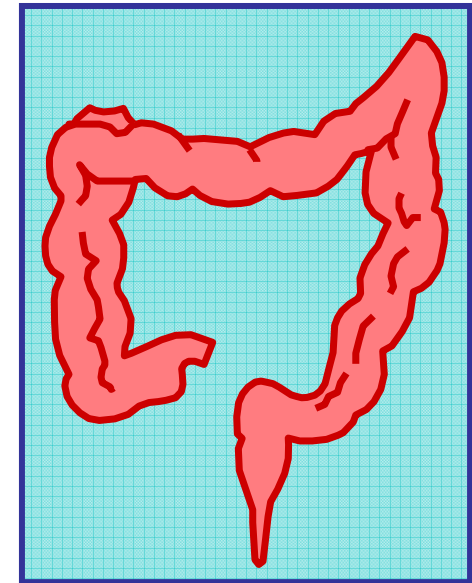
Malattia distale

40%



Malattia sinistra

18%



Malattia pancolica

42%

Colite Ulcerosa

Presentazione clinica



Diarrea muco ematica

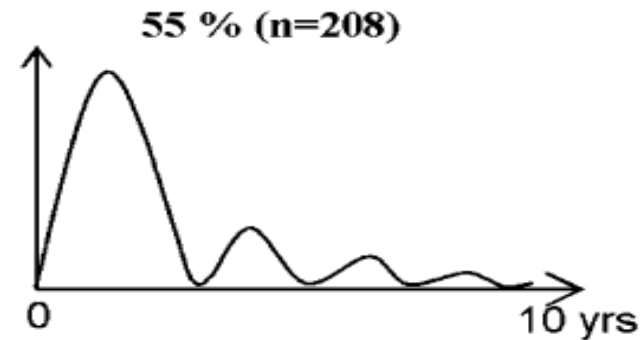
Dolori addominali

Urgenza

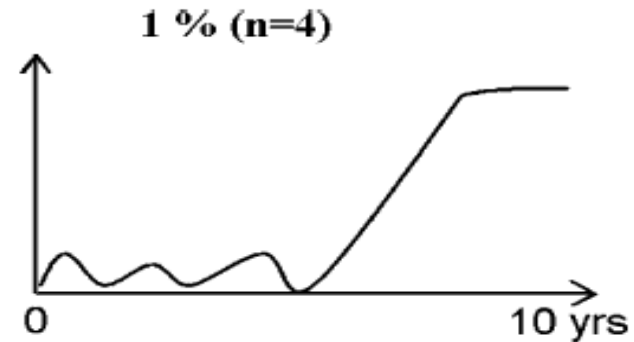
Tenesmo

La severità del quadro clinico dipende da estensione e dal grado di infiammazione mucosale

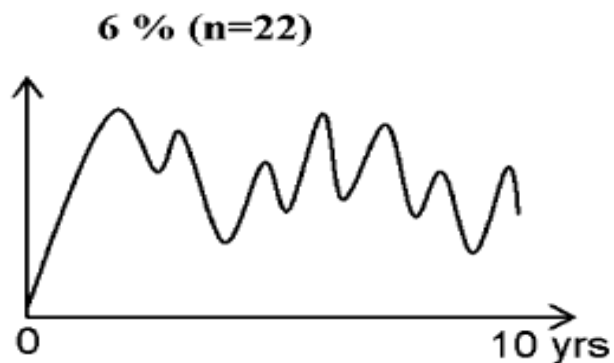
Storia Naturale - RCU



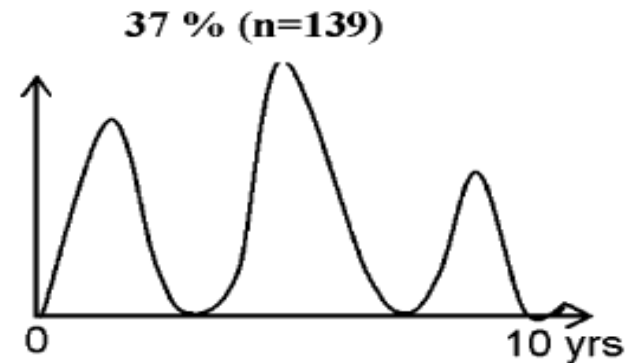
Curve 1: Remission or mild severity of intestinal symptoms after initial high activity



Curve 2: Increase in the severity of intestinal symptoms after initial low activity



Curve 3: Chronic continuous symptoms



Curve 4: Chronic intermittent symptoms

Non solo intestino.....

Le manifestazioni extraintestinali di malattia

Le MICI sono da considerare patologie sistemiche

Manifestazioni extraintestinali

≠

Complicanze della malattia



Crohn's Disease Activity Index - CDAI

Variable no.	Variable description	Multiplier	Total
1	No. of liquid or soft stools (each day for 7 days)	x2	
2	Abdominal pain, sum of 7 daily ratings (0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe)	x5	
3	General well-being, sum of 7 daily ratings (0 = generally well, 1 = slightly under par, 2 = poor, 3 = very poor, 4 = terrible)	x7	
4	Number of listed complications (arthritis or arthralgia, iritis or uveitis, erythema nodosum or pyoderma gangrenosum or aphthous stomatitis, anal fissure or fistula or abscess, other fistula, fever over 37.8°C [100°F])	x20	
5	Use of diphenoxylate or loperamide for diarrhea (0 = no, 1 = yes)	x30	
6	Abdominal mass (0 = no, 2 = questionable, 5 = definite)	x10	
7	Hematocrit (males, 47-Hct [%], females, 42-Hct [%])	x6	
8	Body weight (1-weight/standard weight) x 100 (add or subtract according to sign)	x1	
CDAI score			

Gastroenterology 1979

Harvey Bradshaw Index - HBI

Variable no.	Variable description	Total
1	General well being (0 = very well, 1 = slightly below par, 2 = poor, 3 = very poor, 4 = terrible)	
2	Abdominal pain (0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe)	
3	Number of liquid stools daily	
4	Abdominal mass (0 = none, 1 = dubious, 2 = definite, 3 = definite and tender)	
5	Complications: arthralgia, uveitis, erythema nodosum, aphthous ulcer, pyoderma gangrenosum, anal fissure, new fistula, abscess (score 1 per item)	

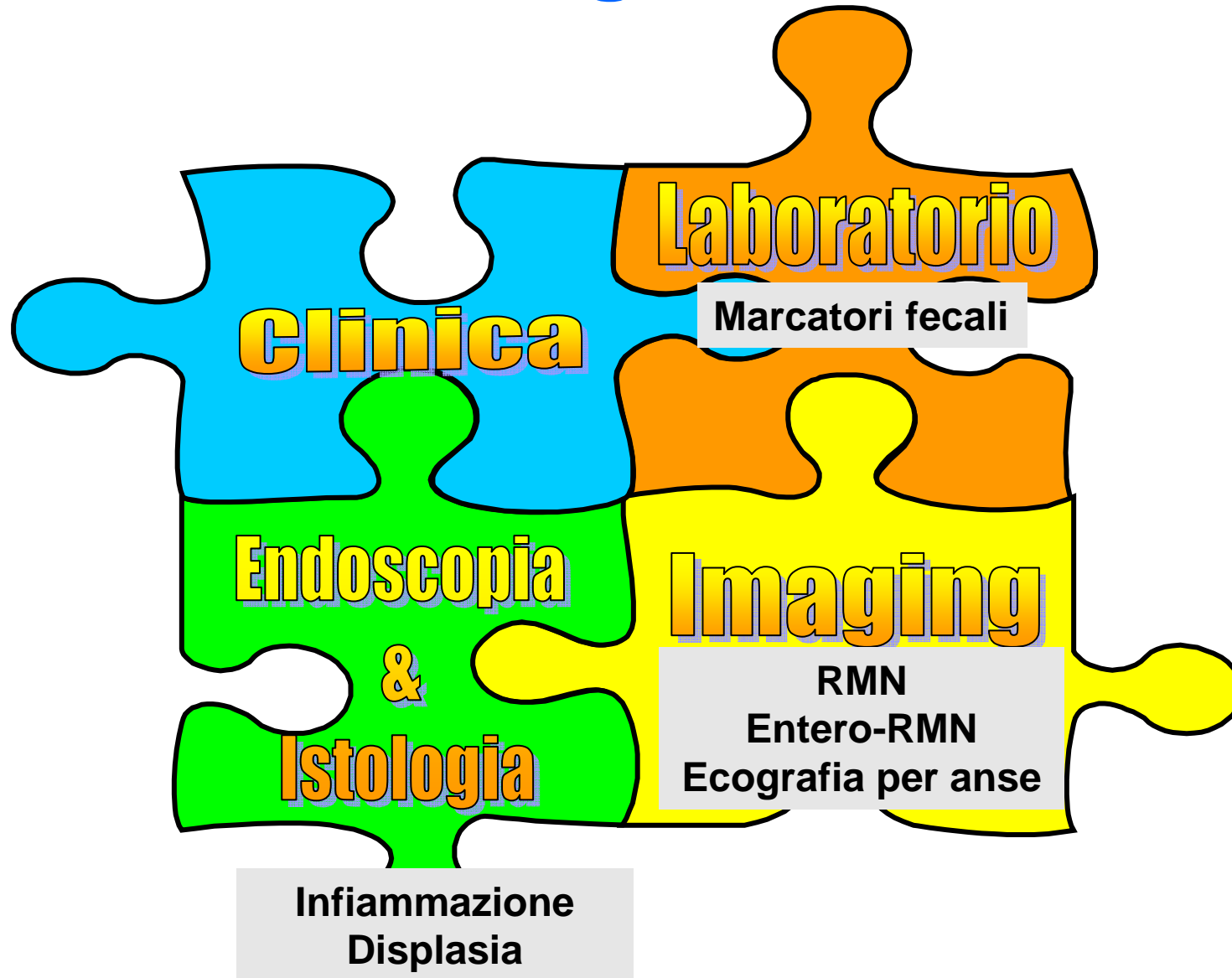


Lancet 1980, Best, IBD,2006

Muscolo-scheletriche	<p>Artropatia periferica (5-20%)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tipo I, autolimitante, segue attività intestinale -Tipo II, indipendente da attività intestinale <p>Artropatia assiale (2-22%) → Indipendente dall'attività intestinale</p>
Cutanee	<p>Eritema nodoso (10-15%) → segue attività intestinale</p> <p>Pioderma gangrenoso (1-15%) → indipendente da attività intestinale</p> <p>Sweet sdr → segue attività intestinale</p> <p>Stomatiti aftosa (<10%) → segue attività intestinale</p>
Oculari	<p>Sclerite o episclerite (2-3%) → segue attività intestinale</p> <p>Uveite (2-6%)</p>
Epatopancreatiche	<p>Colangite sclerosante primitiva (fino al 7,5%)</p>
Ossee	<p>Ipovitaminosi D</p> <p>Osteopenia e Osteoporosi (fino al 40%), indipendente da attività di malattia</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Tromboembolismo - Renali/Urologiche - Neurologiche - Anemia 	<p>Venoso e arterioso, Rischio aumentato in base all'attività</p> <p>Glomerulonefrite, nefrite interstiziale</p> <p>Neuropatia periferica</p> <p>Anemia associata alle malattie croniche</p>



Diagnosi



GOAL TERAPEUTICO

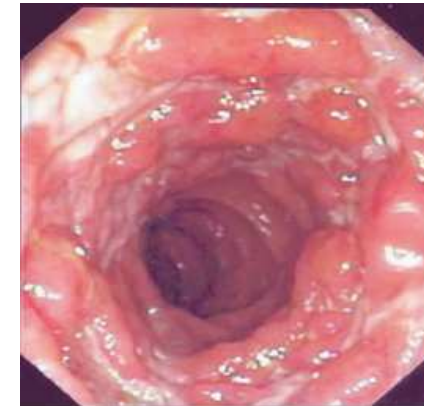
*Nel
2016*

...

MUCOSAL HEALING

DEEP REMISSION





MUCOSAL HEALING:

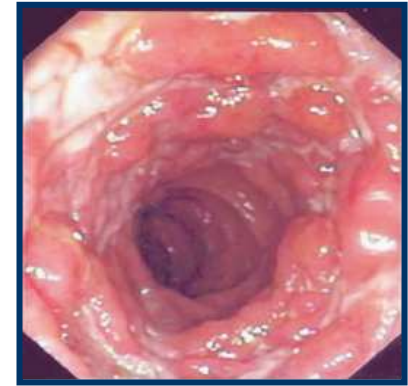
Completa guarigione endoscopica di tutte le lesioni infiammatorie e ulcerative della mucosa intestinale nella malattia di Crohn (CD) colite ulcerosa (UC)



Perchè MH?

Perchè:

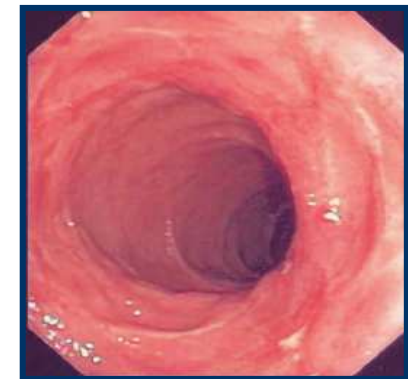
- *Predittore di remissione più prolungata*
- *↓ ospedalizzazione e interventi chirurgici*
- *Potrebbe modificare il decorso della malattia*
- *Potrebbe prevenire complicanze come il megacolon tossico, displasia o cancro*



Rutgeerts, 2006; Van Assche 2004; Sandborn, 2007; Pineton de Chambrun 2010

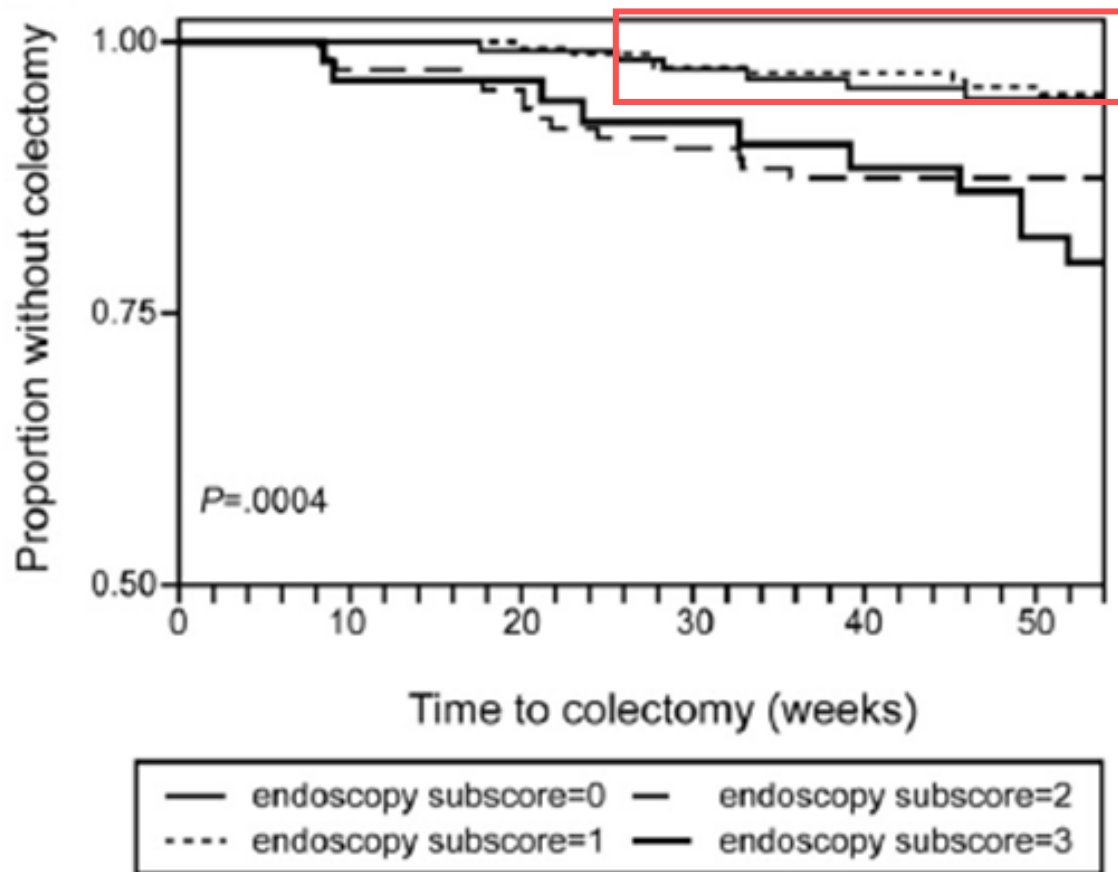
E:

- ✓ *valuta obiettivamente l'efficacia antiinfiammatoria della terapia*
- ✓ *non viene influenzata dall'effetto placebo*

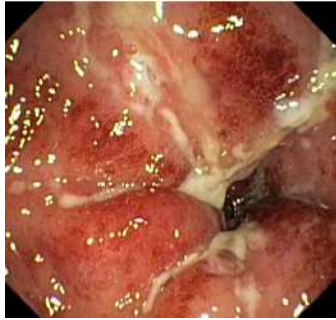


MUCOSAL HEALING

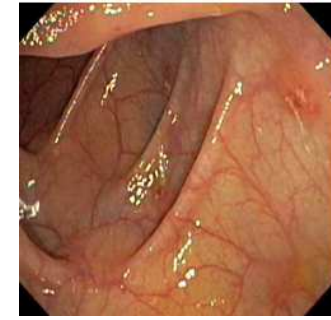
466 IFX & 222 placebo pts who did not have a colectomy by week 8 were analyzed for time to colectomy through 54 weeks after the first dose



Early MH with IFX is associated with **improved longterm clinical outcomes in UC**



REMISSIONE PROFONDA



Controllare la malattia oltre i sintomi

- In assenza di danno o disabilità, la remissione profonda rappresenta la risoluzione delle alterazioni infiammatorie (endoscopiche, biochimiche e radiologiche) **e dei sintomi**
 - **Previene danno e disabilità**
- In presenza di danno e disabilità, la risoluzione degli indici obiettivi di infiammazione e il miglioramento dei sintomi se possibile
 - **Previene ulteriore danno e disabilità, recupera il danno se possibile**

TERAPIA DELLE M.I.C.I.

ATTIVITA' DI MALATTIA

Grave

CHIRURGIA
BIOLOGICI
CICLOSPORINA
STEROIDI E.V.

Moderata

NUTRIZIONE ENTERALE TOTALE
IMMUNOSOPPRESSORI
STEROIDI

Lieve

(ANTIBIOTICI)
STEROIDI TOPICI
5-AMINOSALICILATI



Nuove prospettive terapeutiche

- ✓ **Nuovi biologici:**

- Vedolizumab
- Etrolizumab
- Ustekinumab
- Anti IL12/13
- Anti Jak2
- Anti SMAD

- ✓ **Aferesi terapeutica**

- GMA
- Leucocitoaferesi

- ✓ **Trapianto fecale**



Stratificazione dei pazienti: rilevanza sempre maggiore

- Nuovi farmaci, nuovi meccanismi
- Nuove strategie
- Panorama in evoluzione

SFIDE : Quando trattare

Con quali farmaci

Quando interrompere la terapia



Conclusioni

- ✓ Incidenza delle MICI in aumento soprattutto in età giovanile
- ✓ Sono patologie croniche che nel tempo possono causare una progressiva disabilità
- ✓ Sono patologie sistemiche in cui il coinvolgimento intestinale può essere solo una delle manifestazioni cliniche
- ✓ Necessaria una presa in carico plurispecialistica (chirurgo, reumatologo, dermatologo, oculista, radiologo, psicologo)
- ✓ Obiettivo terapeutico: non solo e non più il controllo dei sintomi, ma la “remissione profonda”



Tenere??
??

Coinvolgimento articolare

Rigidità mattutina

Dolore

Impotenza funzionale

Anchilosi dell'articolazione

Sacroileite:

8% dei paz con CU;

15% dei paz con MC

Spondilite anchilosante :

4% dei paz con CU

5% dei paz con MC



Spondilite anchilosante
e sacroileite:

In pazienti con assetto
HLA B27

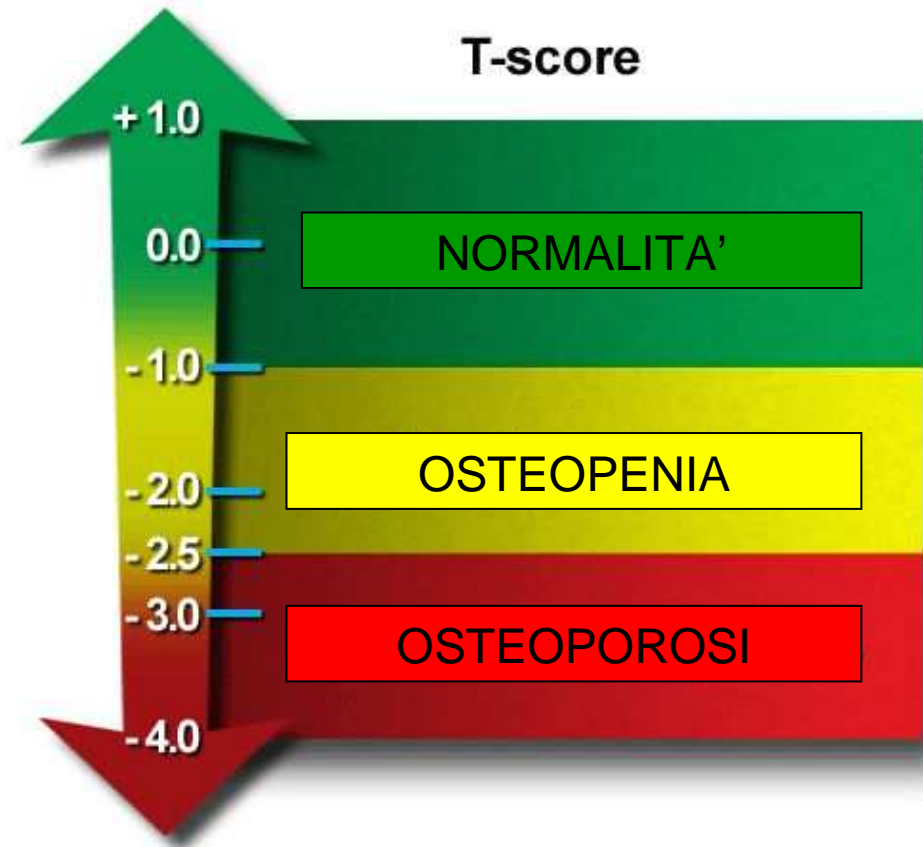


Tenere??
??

Osteoporosi

Osteopenia 32-36% dei paz

Osteoporosi 7-15% dei paz



Tenere??
??

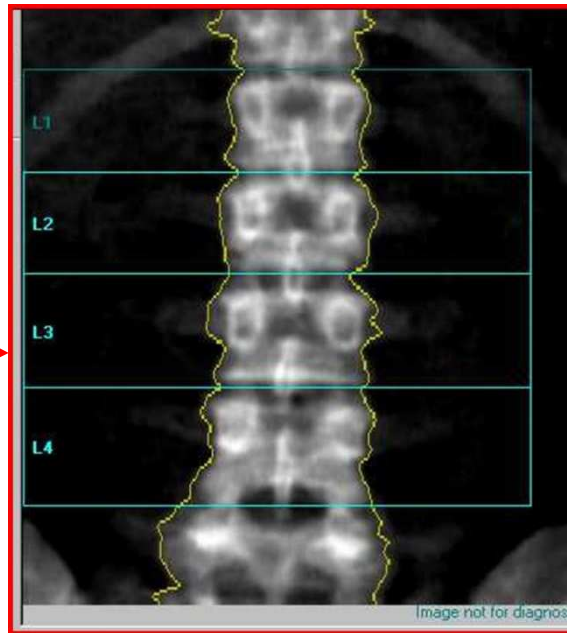
Osteoporosi

Malattia

Malassorbimento

Resezioni estese

Infiammazione



Paziente

Età

Sesso

Fumo di sigaretta

Scarsa attività fisica



↑
Terapia con
steroidi



Tenere??
??

Manifestazioni cutanee



Eritema nodoso

Lesioni cutanee nodulari dolenti ed eritematose ad esordio acuto come conseguenza di un processo infiammatorio del tessuto adiposo sottocutaneo

Pioderma gangrenoso

Inizialmente piccola lesione che evolve prima in pustola e poi in ulcera

Le lesioni insorgono sugli AAI o su sedi di traume (patergia)



Tenere??
??

Manifestazioni oculari

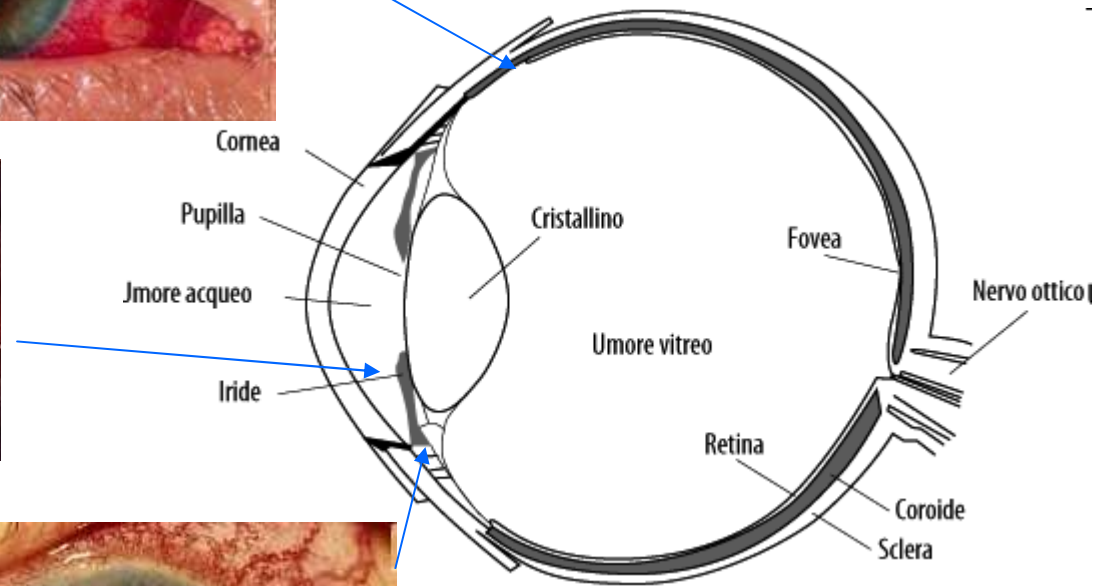
uveite



irite



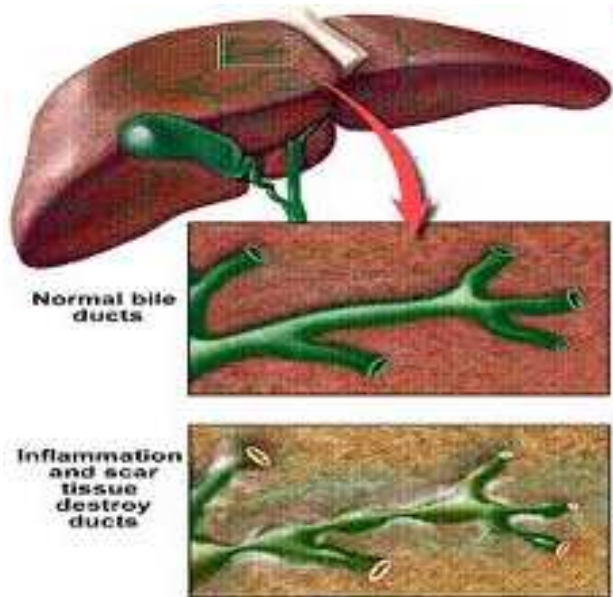
iridociclite



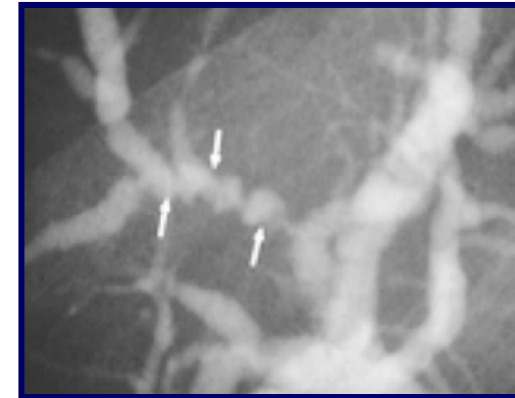
4-12% dei pz con MICI

Tenere??
??

Colangite sclerosante primitiva



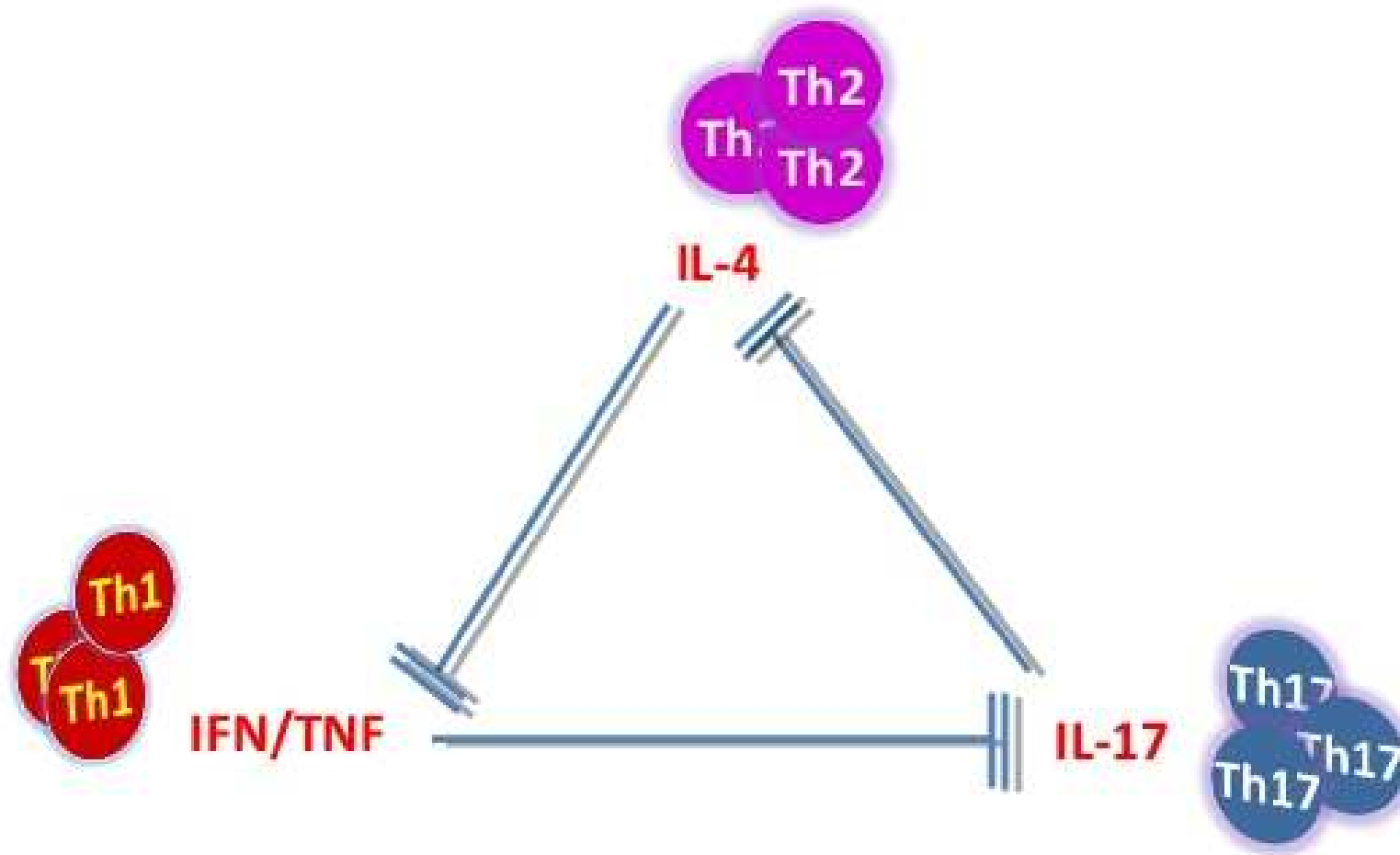
3-8% dei pz con CU
I pz con CSP hanno
nel 50-70% anche
diagnosi di MICI

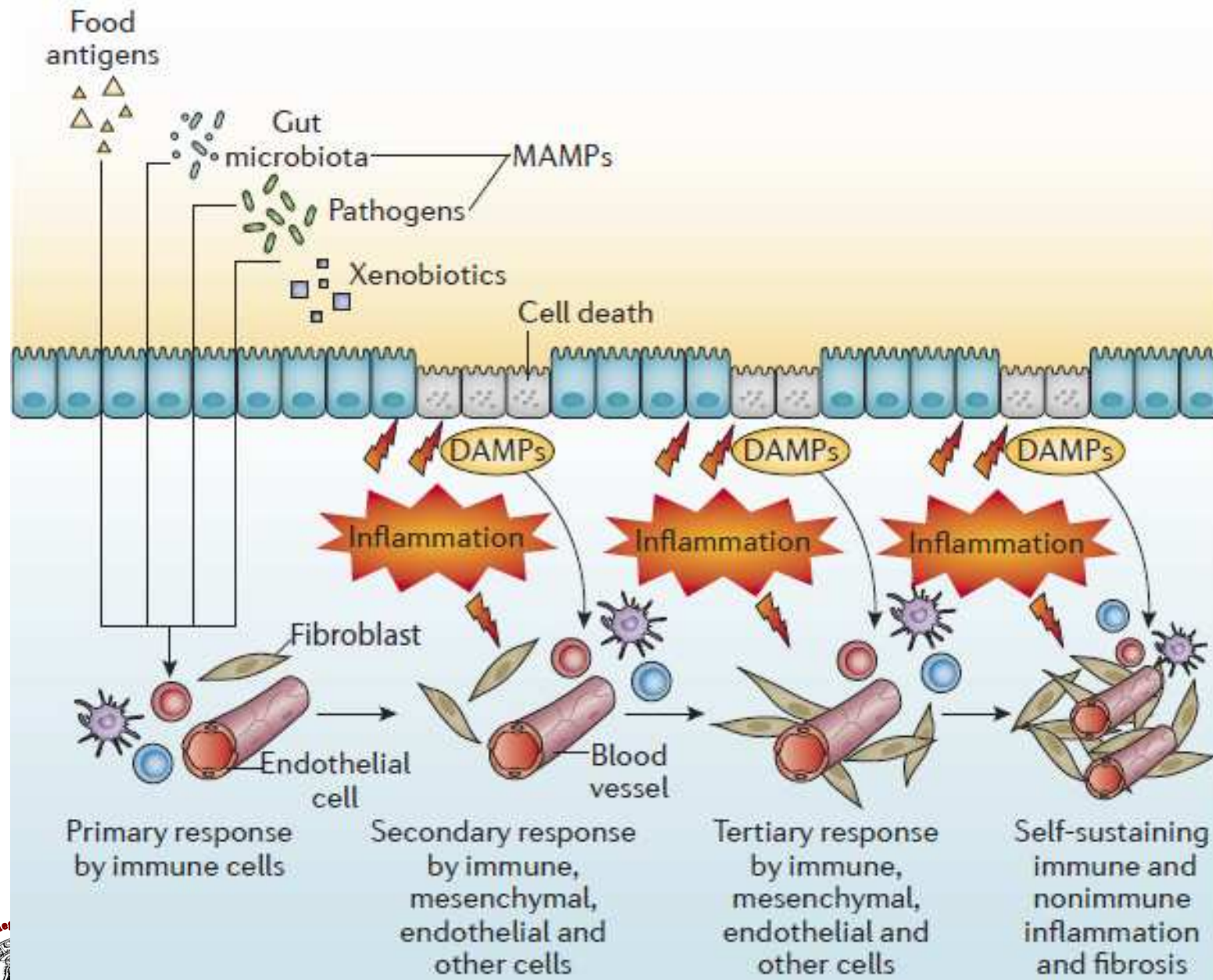


Sintomi da colestasi:

- Astenia
- Prurito
- Ittero
- Discomfort addominale
- Molti pazienti sono asintomatici

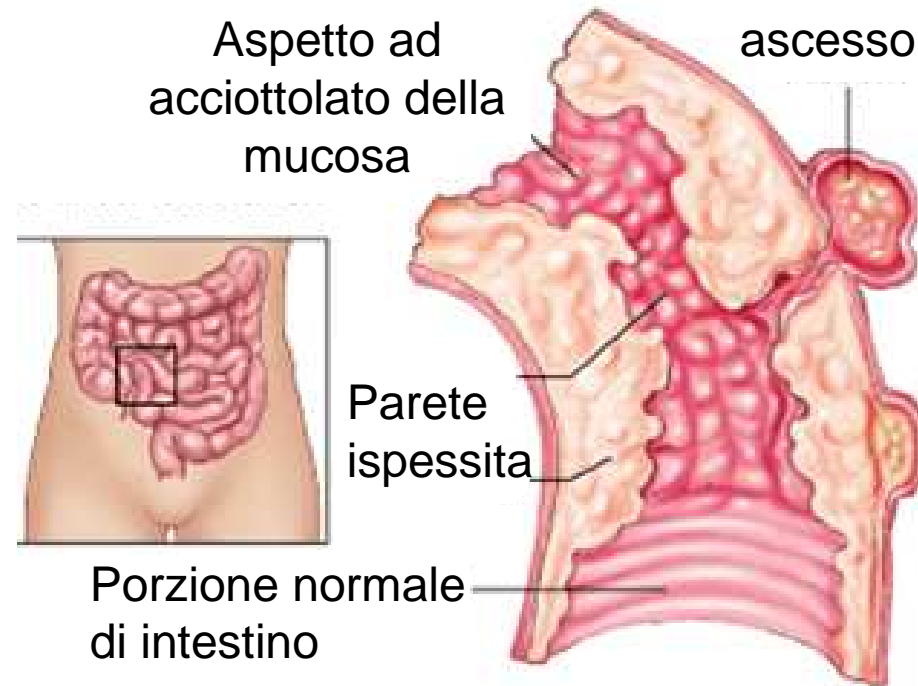
Different type cytokines are mutually antagonistic,
and one or the other subtype may be dominant
at any one time during immune responses





Malattia di Crohn

Fenotipo infiammatorio

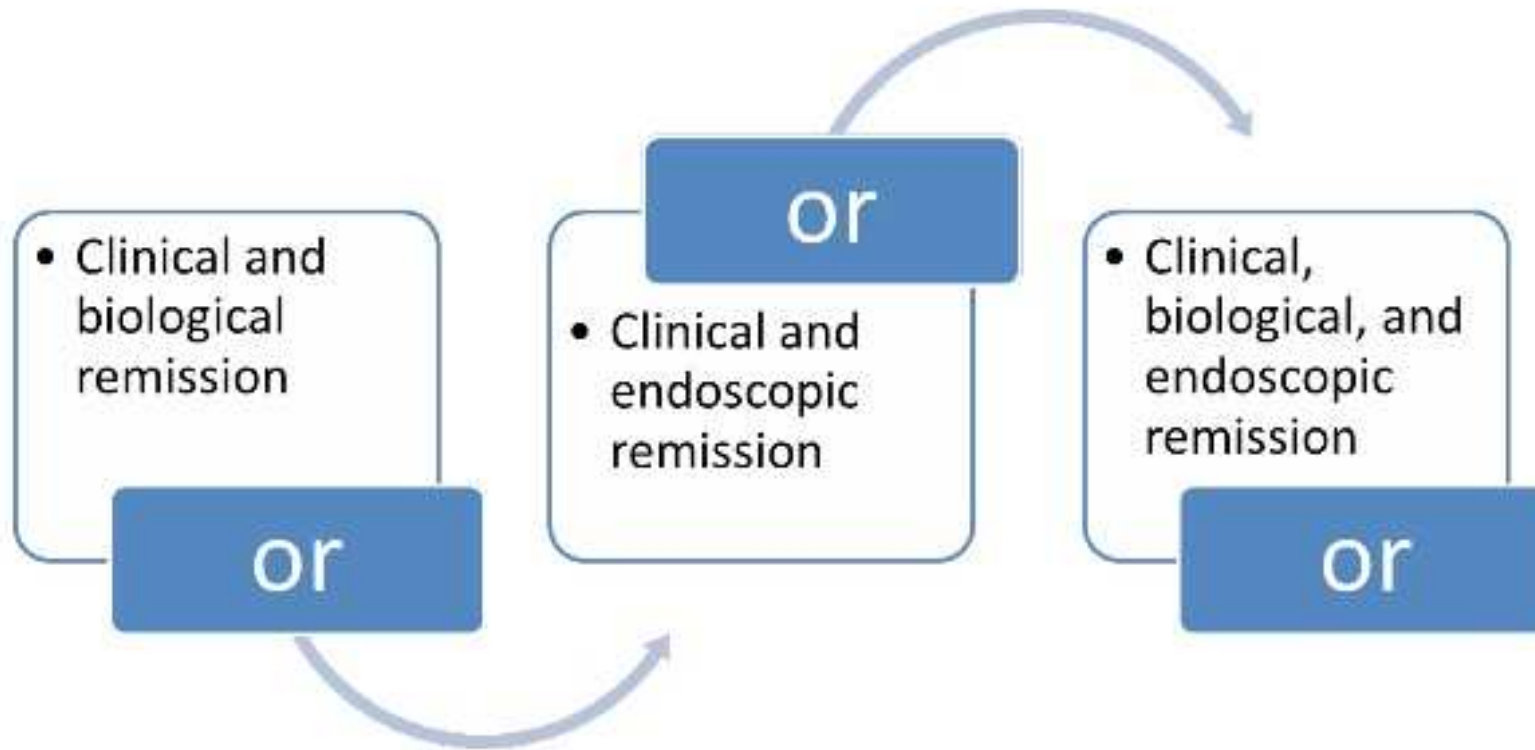


l'infiammazione è transmurale

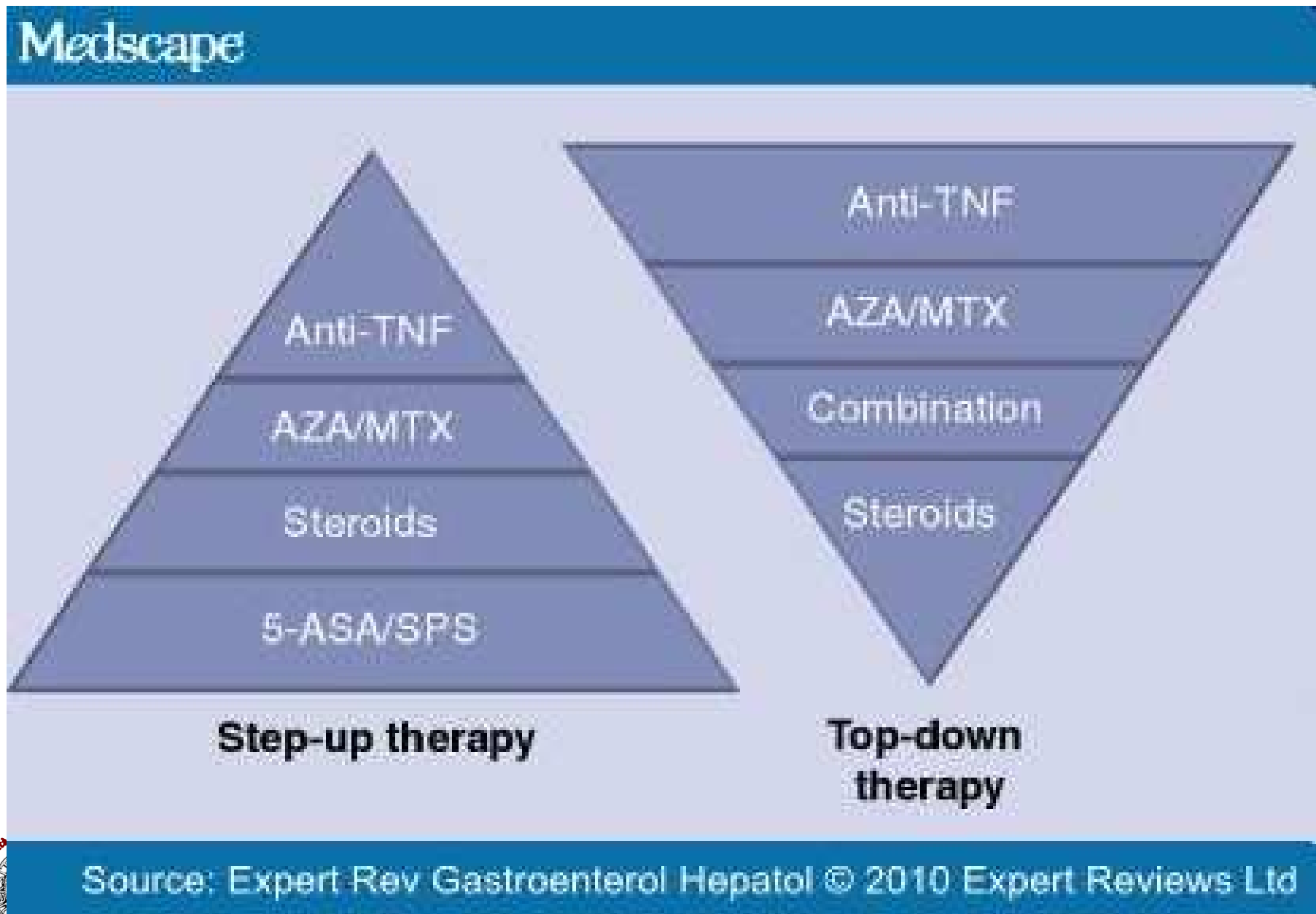
Mucosal Healing in CD

- ✓ There is no validated definition of Mucosal Healing (MH) in CD patients
- ✓ The “ideal,” definition of MH could be complete endoscopic healing of all inflammatory and ulcerative lesions of the gut mucosa in CD
- ✓ No endoscopic indices have validated a cut-off value for MH

What is Deep Remission?



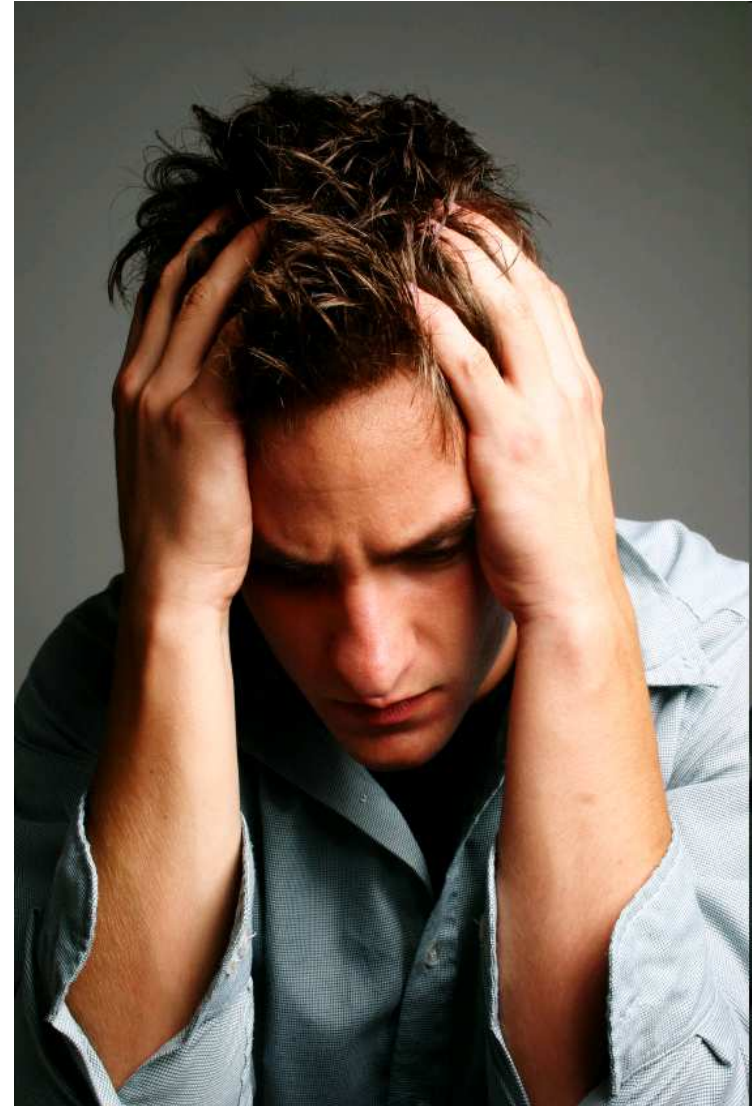
DIFFERENTI APPROCCI TERAPEUTICI



Malattia di Crohn

Sintomi sistemici:

- Malessero generale
- Astenia
- Calo ponderale
- Febbricola



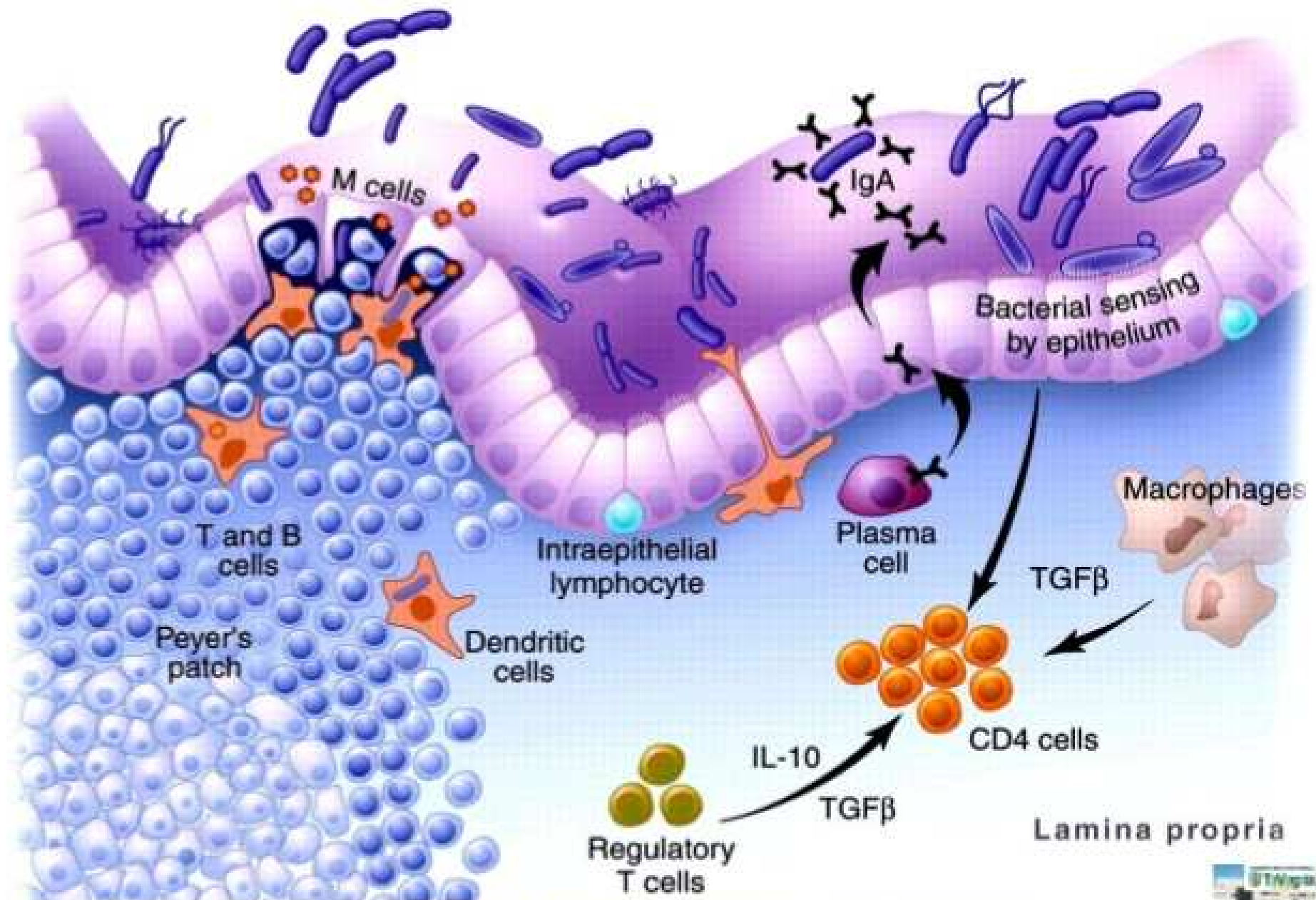


A Padova

51 nuove diagnosi nel 2010
(incidenza di 10.47/100000)

52 nuove diagnosi nel 2011
(incidenza di 10,68/100000)

Dissecting mechanisms of inflammation in IBD by ex-vivo studies



MacDonald TT & Monteleone G, Science 2005;307:1920-5

