

**CONSENSUS EUROPEO SU DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA
MALATTIA DI CROHN (Praga, 24 settembre 2004)
Riepilogo degli statements finali**

DEFINIZIONI E DIAGNOSI (Gut 2006;55(Suppl 1):i1-i15)

1 – DEFINIZIONI

1) Attività

- a) Lieve: CDAI 150-220 (es. pazienti ambulatoriali, che si alimentano regolarmente senza febbre, segni di ostruzione, disidratazione, massa addominale)
- b) Moderata: CDAI 220-450 (es: perdita di peso > 10%, vomito intermittente, massa addominale)
- c) Severa: CDAI > 450 (Es BMI < 18, evidenza clinica di ostruzione o ascesso)

2) Remissione CDAI < 150

3) Risposta Riduzione del CDAI di almeno 100 punti

4) Riacutizzazione (“relapse”) ricomparsa di sintomi in pazienti in remissione.

- Clinicamente: opportuna conferma con dati imaging o bioumorali
- Nei trials: Ritorno del CDAI a valori > 150 con incremento di almeno 100 punti rispetto al basale

5) Early relapse Entro 3 mesi dopo il raggiungimento della remissione

6) Pattern di relapse

- Infrequente: < 1 all'anno
- frequente: > 1 all'anno
- continuo: sintomi persistenti senza periodi di remissione (NB da evitare il termine *malattia cronicamente attiva*)

7) Refrattarietà agli steroidi persistenza di attività nonostante trattamento con prednisolone, 0,75 mg/Kg/die per almeno 4 settimane

8) Steroido-dipendenza

- a) impossibilità di ridurre la dose di steroide sotto i 10 mg di prednisolone o i 3 mg di budesonide entro 3 mesi dall'inizio del trattamento
- b) relapse entro 3 mesi dalla sospensione dei corticosteroidi

9) Recidiva (“recurrence”) Ricomparsa di lesioni dopo resezione chirurgica

10) Recidiva morfologica Comparsa di nuove lesioni dopo resezione completa del tratto di intestino macroscopicamente interessato

11) Recidiva clinica ricomparsa di sintomi dopo resezione completa del tratto di intestino macroscopicamente interessato (sempre che sia confermata la recidiva morfologica)

12) Malattia localizzata interessamento di un segmento di intestino di lunghezza < 30 cm (applicabile in genere alla malattia ileo-ciecale ma in teoria ad ogni localizzazione)

13) Malattia “estesa” interessamento di tratti di lunghezza complessiva > 100 cm

14) “Nuovo paziente” paziente che si presenta con malattia attiva subito o poco dopo la diagnosi, senza terapie pregresse

15) Terapia “alternativa” ogni terapia utilizzata al posto della terapia convenzionale

16) Terapia “complementare” ogni terapia utilizzata in associazione con la terapia convenzionale

2 – MANIFESTAZIONI CLINICHE E METODICHE DI DIAGNOSI

Manifestazioni cliniche

2a I sintomi della malattia di Crohn sono eterogenei, ma in genere comprendono diarrea di durata superiore a 6 settimane, dolore addominale e perdita di peso. Sono comuni anche sintomi sistemici (astenia, anoressia, febbre)

Diagnosi di malattia di Crohn

Principi generali

2b Non esiste un singolo "gold standard" diagnostico e la diagnosi di basa su una combinazione di dati endoscopici istologici radiologici e biochimici

Anamnesi ed esame obiettivo

2c La raccolta anamnestica deve focalizzarsi su: storia familiare, fumo, pregressa appendicectomia, utilizzo di farmaci, intolleranze alimentari, viaggi recenti, contatti con pazienti affetti da infezioni gastroenteriche nonché sulle modalità di esordio dei sintomi

2d E' necessario indagare attentamente la presenza di sintomi notturni, di possibili sintomi di manifestazioni extraintestinali (articolari, oculari, cutanei o buccali) di ascessi o fissurazioni perianali. L'esame obiettivo deve comprendere la valutazione della regione anorettale, l'esplorazione rettale e il calcolo dell'indice di massa corporea

Esami di laboratorio

2e Gli esami di laboratorio devono essere mirati alla ricerca di segni di infiammazione, anemia, deplezione di liquidi e malnutrizione. La prima batteria di esami deve comprendere emocromo, PCR, valutazioni microbiologiche sulle feci comprendenti la tossina del *Clostridium difficile*

Procedure raccomandate per stabilire la diagnosi

2f In caso di sospetto di malattia di Crohn il primo esame strumentale da eseguire è la ileocolonscopia con biopsie

Valutazione dell'estensione

2g Se la ileocolonscopia risulta diagnostica per malattia di Crohn è raccomandabile valutare l'eventuale coinvolgimento dei tratti più prossimali di intestino tenue

2h La valutazione dell'intestino tenue può essere effettuata con tecniche diverse (Rx transito intestinale, Rx clisma del tenue, ecografia, clisma-TC, clisma-NMR)

Valutazione delle stenosi

2i Si definisce stenosi la presenza di sintomi ostruttivi associati ad evidenza di restringimento del lume intestinale con dilatazione del tratto pre-stenotico

2j Se non è possibile incannulare la valvola ileocecale è obbligatorio valutare l'intestino tenue con metodiche radiologiche: in questo caso sono indagini di prima scelta il transito intestinale e/o il clisma del tenue, le altre metodiche sono da considerare complementari. Nessuna metodica consente una differenziazione attendibile fra stenosi infiammatoria e stenosi cicatriziale

Valutazione delle complicanze extramurali

2k Quando si sospetta una complicanza extramurale (es fistole o ascessi) sono indagini appropriate l'ecografia, la TAC e la NMR

Ruolo della gastroscopia e delle biopsie gastroduodenali

2l Al di fuori di protocolli di ricerca la gastroscopia è indicata solo in presenza di sintomi a carico del tratto digestivo superiore

Ruolo della videocapsula

2m L'endoscopia con videocapsula può essere utile in pazienti con sospetta malattia di Crohn del piccolo intestino in cui sia stata esclusa una stenosi, l'ileo terminale sia risultato normale (o non incannulabile) all'endoscopia e la valutazione radiologica dell'intestino tenue sia risultata non diagnostica

Valutazione preoperatoria

2n Nella valutazione preoperatoria vanno seguiti gli stessi criteri sopra elencati per la diagnosi primaria

3 – CRITERI PER LA DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA

Esecuzione delle biopsie

3a Per una diagnosi attendibile vanno eseguite biopsie “multiple” (almeno due per segmento) in almeno cinque segmenti esaminati, comprendendo il retto e l'ileo terminale

3b Nei pazienti con “colite fulminante” vanno eseguite due biopsie in almeno un segmento

Gestione dei campioni biotici

3c Le biopsie vanno inviate in laboratorio unitamente a notizie cliniche che comprendano l'età del paziente, la durata della malattia, il tipo e la durata delle terapie

3d I campioni vanno fissati immediatamente dopo il prelievo mediante immersione in formalina o soluzione equivalente

3e Dato che le lesioni possono essere focali è raccomandabile l'allestimento di sezioni multiple per ogni campione

Caratteristiche istologiche

3f Le caratteristiche che consentono la diagnosi istologica di malattia di Crohn nel colon sono: infiammazione cronica (linfociti e plasmacellule) focale o segmentaria, distorsione focale delle cripte e granulomi. Nell'ileo a queste caratteristiche va aggiunta la irregolarità architetturale dei villi

Diagnosi di displasia-neoplasia intraepiteliale

3g I criteri istologici per la diagnosi di displasia-neoplasia intraepiteliale nei pazienti con colite di Crohn sono gli stessi utilizzati nei pazienti con colite ulcerosa e come in questi è raccomandabile che la diagnosi sia confermata da una seconda opinione

3h Come nel caso della colite ulcerosa può essere difficile differenziare un polipo sporadico da una lesione o massa associata a displasia (DALM). Possono aiutare in ciò l'età del paziente, la localizzazione e morfologia della lesione e le caratteristiche istologiche della mucosa circostante

Diagnosi istologica sui pezzi operatori

3i E' necessario eseguire una valutazione macroscopica del pezzo subito dopo la sua asportazione, condotta secondo criteri sistematici e con esecuzione di fotografie. Dopo questa valutazione il pezzo va aperto lungo l'asse longitudinale lungo il bordo antimesenterico o antimesocolicale e va eseguita la raccolta dei campioni per la valutazione microscopica, includendo anche i linfonodi, l'ileo terminale e l'appendice

3j Non è chiaro quale sia il numero ottimale di campioni da prelevare, ma un numero elevato di campioni migliora la resa diagnostica. Non deve essere eseguita una campionatura mirata delle lesioni visibili ma la campionatura deve essere random

Diagnosi istologica di attività della malattia

3k Ogni referto istologico dovrebbe includere una valutazione della attività della malattia, anche se può essere presente attività istologica in pazienti clinicamente in remissione

4 – CLASSIFICAZIONE IN SOTTOGRUPPI

4a Allo stato attuale non vi è alcuna evidenza dell'utilità clinica di una suddivisione dei pazienti con malattia di Crohn in sottogruppi né in base a criteri fenotipici né in base a markers genetici, biochimici o sierologici

4b I livelli di PCR possono essere utili per valutare il rischio di relapse dei pazienti clinicamente in remissione o per sospettare la concomitanza di complicanze infettive

CONSENSUS EUROPEO SU DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI CROHN (Praga, 24 settembre 2004) Riepilogo degli statements finali

CURRENT MANAGEMENT (Gut 2006;55(Suppl 1):i16-i35)

5 –MALATTIA DI CROHN ATTIVA

Principi di trattamento in base a localizzazione e grado di attività

Malattia ileocecale ad attività lieve

5a Il trattamento di prima scelta è Budesonide 9 mg al giorno. La mesalazina ha una utilità molto limitata. Gli antibiotici non sono raccomandati. In alcuni pazienti con sintomi molto lievi può essere un'opzione non eseguire alcun trattamento

Malattia ileocecale ad attività moderata

5b La budesonide 9 mg al giorno e i corticosteroidi sono due alternative ugualmente valide. Se si sospettano sovrapposizioni infettive possono essere aggiunti gli antibiotici

Malattia ileocecale ad attività severa

5c I pazienti con attività severa vanno trattati con corticosteroidi. In caso di recidive vanno aggiunti gli immunosoppressori (azatioprina/6 mercaptopurina o metotrexate in caso di intolleranza o mancata risposta a queste). L'infliximab è indicato in caso di refrattarietà e/o intolleranza a corticosteroidi e immunomodulatori ma in questo caso va anche considerata e discussa con il paziente l'ipotesi chirurgica

Malattia di Crohn del colon

5d Nei pazienti con malattia di Crohn del colon i corticosteroidi sono il trattamento di scelta; la sulfasalazina può essere considerata in caso di attività lieve. In caso di recidive vanno aggiunti gli immunosoppressori (azatioprina/6 mercaptopurina o metotrexate in caso di intolleranza o mancata risposta a queste). L'infliximab è indicato in caso di refrattarietà e/o intolleranza a corticosteroidi e immunomodulatori ma in questo caso va anche considerata e discussa con il paziente l'ipotesi chirurgica. In caso di malattia distale vanno presi in considerazione anche i trattamenti topici.

Malattia estesa del piccolo intestino

5e I pazienti con localizzazione estesa al piccolo intestino vanno trattati con corticosteroidi. In caso di recidive vanno aggiunti gli immunosoppressori (azatioprina/6 mercaptopurina o metotrexate in caso di intolleranza o mancata risposta a queste). L'infliximab è indicato in caso di refrattarietà e/o intolleranza a corticosteroidi e immunomodulatori ma in questo caso va anche considerata e discussa con il paziente l'ipotesi chirurgica. In questi pazienti deve anche essere considerato il ricorso a supporto nutrizionale

Malattia esofagea e gastroduodenale

5f I pazienti con localizzazione esofagea o gastroduodenale vanno trattati con corticosteroidi e/o immunomodulatori in associazione con inibitori di pompa protonica. L'infliximab è indicato in caso di refrattarietà e/o intolleranza a corticosteroidi e immunomodulatori. In caso di sintomi ostruttivi sono trattamenti appropriati la dilatazione endoscopica e la chirurgia

Principi di trattamento in base al decorso e al comportamento della malattia

Recidiva precoce ("early relapse")

5g In caso di "early relapse" deve essere introdotto il trattamento immunosoppressorio

Malattia steroide-dipendente

5h I pazienti con malattia steroide-dipendente vanno trattati immunosoppressori (azatioprina/6 mercaptopurina o metotrexate in caso di intolleranza o mancata risposta a queste). L'infliximab è indicato in caso di inefficacia e/o intolleranza ma in questo caso va anche considerata e discussa con il paziente l'ipotesi chirurgica

Malattia steroide-resistente

5h I pazienti con malattia steroide-resistente vanno trattati immunosoppressori (azatioprina/6 mercaptopurina o metotrexate in caso di intolleranza o mancata risposta a queste). L'infliximab è indicato in caso di inefficacia e/o intolleranza o se è necessaria una risposta rapida, dopo che è stata esclusa una complicanza settica. In questi casi va anche considerata e discussa con il paziente l'ipotesi chirurgica

6 - MALATTIA DI CROHN IN REMISSIONE

Prima presentazione

6a Dopo il raggiungimento della remissione il mantenimento con mesalazina può essere un'opzione, ma non esiste una evidenza consistente della sua efficacia. Se la remissione è stata raggiunta con i corticosteroidi "classici" può essere considerata l'introduzione dell'azatioprina

Riacutizzazione in caso di malattia ileocecale localizzata

6b Se un paziente con malattia ileocecale localizzata ha una riacutizzazione, dopo il raggiungimento della nuova remissione può essere considerato un incremento di dosaggio della terapia di mantenimento precedentemente in uso. La chirurgia deve sempre essere considerata un'opzione. I corticosteroidi non devono essere utilizzati per il mantenimento della remissione

Riacutizzazione in caso di malattia estesa

6c Nei pazienti con malattia estesa, in caso di riacutizzazione dopo il nuovo raggiungimento della nuova remissione è raccomandata l'introduzione del mantenimento con azatioprina

Riacutizzazione in corso di trattamento con azatioprina/6 mercaptopurina

6d Nei pazienti che assumevano azatioprina/6 mercaptopurina al dosaggio standard il dosaggio va incrementato fino a $> 2,5$ mg/kg/die per la azatioprina o $> 1,5$ mg/kg/die per la 6-mercaptopurina, oppure va preso in considerazione il passaggio al mantenimento con metotrexate. In caso di malattia localizzata va sempre considerata l'opzione chirurgica

Terapia di mantenimento dopo induzione della remissione con infliximab

6e Dopo raggiungimento della remissione con infliximab è appropriata la terapia di mantenimento con azatioprina/6mercaptopurina. Se ciò fosse inefficace va considerato il mantenimento con infliximab. In caso di malattia localizzata va sempre considerata l'opzione chirurgica

Durata della terapia di mantenimento

6f La sospensione del mantenimento con mesalazina va presa in considerazione dopo due anni di remissione stabile. Per i pazienti con colite estesa però il trattamento può essere proseguito per la prevenzione del carcinoma del colon, anche se nei pazienti con malattia di Crohn per ora non esistono evidenze della sua efficacia

6g La sospensione del mantenimento con azatioprina va presa in considerazione dopo quattro anni di remissione stabile, ma un modesto beneficio persiste anche oltre i 6 anni di trattamento

6h In assenza di dati al riguardo non può essere formulata alcuna raccomandazione circa l'opportunità di proseguire il mantenimento con infliximab o metotrexate per periodi superiori a un anno; in ogni caso, se necessario, un utilizzo prolungato di questi farmaci può essere preso in considerazione

7 – TERAPIA CHIRURGICA

Localizzazione ileocolica e al piccolo intestino

Malattia ileale o ileocolica localizzata

7a Nei pazienti con malattia ileocecale localizzata e sintomi ostruttivi la chirurgia può essere presa in considerazione come terapia primaria

Coesistenza di un ascesso

7b In caso di malattia attiva del piccolo intestino con un ascesso concomitante il trattamento di scelta consiste nella terapia antibiotica associata a drenaggio per cutaneo o chirurgico dell'ascesso, seguiti se necessari da intervento resettivo in elezione

Stritturopastica

7c Una stritturoplastica convenzionale è indicata in caso di stenosi di lunghezza < 10 cm. In caso di malattia estesa con segmenti stenotici di lunghezza maggiore, se la resezione può compromettere la funzione assorbente dell'intestino si può provare ad eseguire stritturoplastiche non convenzionali

Tecniche di anastomosi

7d Esiste qualche evidenza del fatto che la tecnica da preferire è una anastomosi termino-terminale a lume ampio

Comportamento in caso di riscontro incidentale di ileite

7e Se viene posta diagnosi di ileite di Crohn nel corso di una laparotomia per sospetta appendicite, la decisione se resecare o no il segmento affetto deve essere presa caso per caso dal chirurgo

Resezione laparoscopica

7f Non è ancora chiaro se la resezione laparoscopica presenta vantaggi rispetto alla laparotomia, al di là di quelli "estetici". In ogni caso la resezione laparoscopica non è raccomandabile nei casi più complessi

Localizzazione colica

Malattia colica localizzata

7g Se è interessato meno di un terzo del colon, l'intervento da preferire è la resezione del solo segmento interessato

Malattia colica multisegmentaria

7h Se la malattia interessa microscopicamente le due estremità del colon può essere presa in considerazione la resezione di due segmenti

Dilatazione endoscopica

7i La dilatazione endoscopica è la tecnica da preferire in caso di stenosi coliche brevi accessibili con il colonscopio. Questa procedura va eseguita solo in istituzioni in cui è disponibile un appropriato back-up chirurgico

Stritturoplastica sul colon

7j Non è consigliabile l'esecuzione di stritturoplastiche sul colon

Pouch ileoanale

7k Attualmente non è consigliabile l'esecuzione della pouch ileoanale nei pazienti con colite di Crohn, perché vi è ampia evidenza del fatto che in questi casi il rischio di complicanze e di disfunzione della pouch è molto elevato

Chirurgia e farmaci

Infliximab

7l Non esiste alcuna evidenza gli interventi eseguiti subito dopo o comunque a breve distanza da un'infusione di infliximab abbiano una incidenza aumentata di complicanze

7m Non esiste nessun limite di tempo che debba essere lasciato intercorrere fra un trattamento con infliximab e un intervento chirurgico

Corticosteroidi

7n Un concomitante trattamento con più di 20 mg di prednisone da più di sei settimane è un fattore di rischio di complicanze postchirurgiche; pertanto i corticosteroidi andrebbero, se possibile, sospesi gradualmente prima dell'intervento

Tiopurine

7o La azatioprina può essere proseguita senza rischi nel periodo postoperatorio e anche successivamente

**CONSENSUS EUROPEO SU DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA
MALATTIA DI CROHN (Praga, 24 settembre 2004)
Riepilogo degli statements finali**

SITUAZIONI PARTICOLARI (Gut 2006;55(Suppl 1):i36-i58)

8 – RECIDIVA POSTCHIRURGICA

Fattori di rischio di recidiva postchirurgica precoce

8a Fra tutti i fattori di rischio studiati solo quattro sembrano realmente essere associati con un rischio aumentato di recidiva postchirurgica precoce: assenza di profilassi farmacologica, fumo, localizzazione (al colon) ed estensione della malattia (> 100 cm)

8b E' stato considerato un fattore di rischio anche il comportamento di malattia "penetrante"; i dati in letteratura però non sono univoci

Diagnosi di recidiva postchirurgica

8c L'esame clinico e la valutazione degli indici di flogosi sono comunemente utilizzati nella pratica clinica durante il follow-up, ma la loro utilità non è mai stata indagata; il CDAI non è un indice attendibile di recidiva postchirurgica

8d L'ileocolonscopia permette di definire l'esistenza e la severità di una recidiva morfologica e di prevedere l'evoluzione clinica ed è raccomandata la sua esecuzione in tutti i pazienti in cui si sospetta una recidiva postchirurgica

Prevenzione della recidiva postchirurgica

8e Tutti i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per malattia di Crohn devono essere incoraggiati a smettere di fumare

8f Dopo resezione del piccolo intestino è raccomandata una profilassi farmacologica. Il farmaco di scelta è mesalazina 2 gr al giorno. Gli antibiotici imidazolici si sono dimostrati efficaci dopo resezione ileocolica. Altri farmaci quali azatioprina/6-mercaptopurina dovrebbero essere presi in considerazione come terapia di prima linea nei pazienti ad altro rischio.

8g Sulla base di considerazioni fisiopatologiche è consigliabile iniziare la profilassi entro due settimane dall'intervento. In ogni caso non è mai stato dimostrato che l'introduzione precoce della terapia profilattica sia realmente più efficace rispetto alla sua introduzione più tardivamente

8h Il trattamento profilattico deve essere proseguito per almeno due anni

Terapia della recidiva postchirurgica

8i Nei pazienti asintomatici, se la colonscopia evidenzia lesioni lievi non è necessaria nessuna modifica della terapia. La presenza di lesioni severe è associata con un rischio elevato di recidiva sintomatologia e in questo caso può essere presa in considerazione l'introduzione di azatioprina/6-mercaptopurina, anche se non vi sono ancora prove certe della loro efficacia in questa situazione

8j I pazienti sintomatici devono essere sottoposti a colonscopia e trattati come i pazienti non operati con malattia attiva

8k Il rischio di riacutizzazione non è correlato con il tipo di intervento eseguito, per cui i pazienti sottoposti a chirurgia conservativa vanno trattati esattamente come i pazienti sottoposti a resezione estesa

9 – DIAGNOSI E TERAPIA DELLA MALATTIA DI CROHN FISTOLIZZANTE

Diagnosi delle fistole perianali

- 9a** La risonanza magnetica nucleare della pelvi dovrebbe essere la procedura iniziale in quanto accurata e non invasiva, ma può non essere necessaria in caso di fistole semplici. Se la NMR è controindicata, nel caso di fistole complesse la procedura di prima scelta è l'esame in anestesia
- 9b** L'esame in anestesia è da considerare il "gold standard" solo se eseguito da chirurghi esperti. Può consentire l'esecuzione contestuale di un trattamento chirurgico a patto che sia stato preventivamente ottenuto il consenso informato del paziente
- 9c** L'ecografia anorettale deve essere eseguita da operatori esperti, ha alcuni limiti e può essere difficoltosa o impossibile in caso di complicanze quali ascessi o stenosi. La fistolografia non è raccomandata
- 9d** La presenza di infiammazione del rettosigma è importante dal punto di vista prognostico e terapeutico; pertanto la valutazione iniziale dei pazienti con fistole perianali deve includere anche la rettosigmoidoscopia

Classificazione delle fistole perianali

- 9e** Non vi è accordo sulla necessità di classificare le fistole perianali nei pazienti con malattia di Crohn. Nella pratica clinica la maggior parte degli esperti utilizza una distinzione fra fistole semplici e complesse. Dal punto di vista chirurgico la classificazione di Parks è più accurata e può influenzare le decisioni terapeutiche, ma è complessa e di difficile utilizzo routinario

Trattamento delle fistole perianali

Fistole semplici

- 9f** In caso di fistole semplici asintomatiche non è necessario alcun trattamento. Per le fistole semplici sintomatiche le opzioni consigliabili sono la fistulotomia o il posizionamento di setoni in associazione con il trattamento antibiotico con metronidazolo (750-1000 mg al giorno) o ciprofloxacina (1 gr al giorno).

Fistole complesse

- 9g** In caso di fistole complesse il trattamento di prima scelta consiste nella terapia medica con antibiotici e/o azatioprina-6-mercaptopurina in associazione con il trattamento chirurgico, anche se non esistono trials controllati al proposito. Prima di iniziare il trattamento deve essere esclusa la presenza di ascessi perianali o, se presenti, questi devono essere drenati. L'infliximab è da considerare una terapia di seconda linea
- 9h** E' consigliabile il posizionamento di setoni. In caso di pazienti con sintomi molto intensi una colostomia temporanea può determinare un rapido miglioramento della qualità della vita

Monitoraggio della risposta al trattamento

- 9i** Per il monitoraggio della risposta alla terapia nella pratica clinica è sufficiente l'esame clinico con valutazione della riduzione del drenaggio dalle fistole. Nel corso di trials clinici attualmente è considerata obbligatoria l'esecuzione della risonanza magnetica nucleare, da sola o in associazione con l'esame in anestesia

Terapia a lungo termine

- 9j** Nei pazienti con malattia perianale deve essere praticata una terapia di mantenimento con azatioprina/6-mercaptopurina, da sola o in associazione con il posizionamento di setone. In caso di inefficacia deve essere introdotto l'infliximab (un ciclo di induzione seguito dal mantenimento per un anno)

Approccio terapeutico in caso di inefficacia dell'infliximab

- 9k** In caso di inefficacia dell'infliximab il trattamento di prima scelta consiste nella terapia combinata con immunosoppressori (azatioprina/6-mercaptopurina o metotrexate) ed antibiotici. Successivamente, sulla base dei sintomi, può essere considerata l'esecuzione di una colostomia, riservando la proctectomia come ultima opzione.

Trattamento delle fistole non perianali

Fistole entero-ginecologiche

- 9l** Le fistole basse sono in genere asintomatiche e non richiedono alcun trattamento
- 9m** In caso di fistole sintomatiche è quasi sempre necessario l'intervento chirurgico. In caso di fistole rettovaginali gli interventi possibili sono il posizionamento di un flap di avanzamento e/o la colostomia (in caso di sintomi gravemente invalidanti). In caso di fistole a partenza dal sigma o dal piccolo intestino l'intervento di scelta è la resezione del segmento interessato

Fistole enterovesicali

- 9n** Per le fistole entero-vesicali è consigliabile l'intervento chirurgico. La terapia medica è da considerare di prima scelta solo in pazienti con un elevato rischio chirurgico

Fistole entero-cutanee

- 9o** Le fistole entero-cutanee post-chirurgiche dovrebbero inizialmente essere trattate conservativamente e con un supporto nutrizionale; l'intervento va preso in considerazione in un secondo tempo, dopo reintroduzione della alimentazione per vie naturali. Le fistole entero-cutanee primarie possono essere trattate sia chirurgicamente sia con la terapia medica

10 – DIAGNOSI E TERAPIA DELLA MALATTIA DI CROHN IN ETÀ PEDIATRICA

Diagnosi

10a In caso di sospetta malattia di Crohn in età pediatrica vanno eseguite inizialmente sia la ileocolonscopia con biopsie, sia la gastroscopia con biopsie, sia l'esame radiologico dell'intestino tenue (mediante Rx digerente o Rx clisma del tenue)

Terapia

Induzione della remissione

10b Sia la terapia steroidea sia la nutrizione entrale sono efficaci nell'induzione della remissione; la nutrizione entrale ha meno effetti collaterali. La nutrizione entrale potrebbe essere più efficace nei pazienti di prima diagnosi. Non ci sono differenze di efficacia fra le diete elementari e le diete polimeriche

10c La budesonide è efficace e ben tollerata e va considerata il trattamento di prima scelta nei pazienti con malattia ileocolica ad attività lieve o moderata

10d Il ruolo della mesalazina nell'induzione della remissione in età pediatrica non è chiaro

Terapia di mantenimento

10e I corticosteroidi non vanno utilizzati come terapia di mantenimento

10f Il ruolo della mesalazina nel mantenimento della remissione in età pediatrica non è chiaro

10g Azatioprina e 6-mercaptopurina sono efficaci nel mantenimento della remissione. La loro introduzione precoce va considerata in tutti i pazienti pediatrici trattati con corticosteroidi al momento della prima diagnosi

10h Il metotrexate è efficace nel mantenimento della remissione nei pazienti refrattari o intolleranti ad azatioprina e 6-mercaptopurina.

Trattamento della malattia refrattaria

10i L'infliximab è efficace nell'induzione della remissione nei pazienti pediatrici con malattia di Crohn refrattaria, anche nelle forme fistolizzanti

10j Il trattamento chirurgico è indicato in età prepuberale in caso di deficit di crescita, specialmente nelle forme limitate all'ileo terminale

Terapie di supporto

10k E' consigliabile fornire ai pazienti e alle loro famiglie un supporto psicologico

10l E' necessario valutare lo sviluppo somatico e puberale sia alla diagnosi sia durante il decorso della malattia e trattare tempestivamente eventuali deficit

11 – GESTIONE DELLA GRAVIDANZA NELLE PAZIENTI CON MALATTIA DI CROHN

Fertilità in corso di malattia di Crohn

11a Non vi è nessuna riduzione della fertilità nelle pazienti con malattia di Crohn in remissione; la attività della malattia determina invece una riduzione della fertilità. Nelle pazienti operate vi è un rischio aumentato di alterazione della funzionalità delle tube. Nei pazienti maschi la proctectomia può determinare la comparsa di deficit di erezione o di alterazioni dell'eiaculazione, ma non ci sono dati di confronto con la popolazione generale. La sulfasalazina può determinare nei pazienti maschi una infertilità reversibile alterando la composizione dello sperma

Influenza della attività della malattia su decorso ed esito della gravidanza

11b E' consigliabile fare ogni sforzo per raggiungere la remissione clinica prima dell'inizio della gravidanza. Eventuali riacutizzazioni in gravidanza vanno trattate in maniera aggressiva, per prevenire le complicanze. In caso di attività di malattia in gravidanza aumenta il rischio di parto prematuro ed è più frequente il parto di neonati di basso peso. Non esistono dati sul rischio di morbidità materna e mortalità fetale in caso di intervento chirurgico

Influenza della gravidanza sul decorso della malattia

11c In caso di concepimento durante un fase di remissione il rischio di riacutizzazione durante la gravidanza è identico a quello delle pazienti non gravide. In caso di concepimento durante una fase di attività, nei due terzi dei casi persiste attività di malattia durante l'intera gravidanza. Nelle pazienti con malattia di Crohn, il numero di gravidanze pregresse è inversamente proporzionale al numero di interventi pregressi e al grado di attività della malattia, direttamente proporzionale allo stato nutrizionale

Modalità del parto

11e Le pazienti con malattia non complicata e senza patologia perianale possono partorire per via vaginale se non altrimenti consigliabile dal punto di vista ostetrico. Il parto cesareo è preferibile in caso di malattia perianale attiva e va preso in considerazione anche in caso di malattia perianale inattiva. Anche nelle pazienti portatrici di pouch ileoanale è consigliabile il parto cesareo mentre nelle pazienti portatrici di colostomia o ileostomia non ci sono controindicazioni al parto vaginale. In caso di elevato rischio ostetrico è preferibile il parto cesareo, anche se in questi casi il rischio di complicanze è aumentato. L'episiotomia andrebbe evitata nelle pazienti con malattia di Crohn, ma è meno dannosa rispetto ad eventuali lacerazioni spontanee non controllate

Terapia chirurgica durante la gravidanza

11f Le indicazioni chirurgiche durante la gravidanza sono identiche a quelle delle pazienti non in gravidanza: ostruzione, perforazione, emorragia ed ascessi. In caso di attività severa, è più rischiosa per il feto la malattia di per sé rispetto all'intervento chirurgico

Terapia farmacologica durante la gravidanza

Farmaci considerati sicuri	Farmaci probabilmente sicuri	Farmaci controindicati
Mesalazina (Classe FDA B) Antibiotici (Classe FDA B) Infliximab (Classe FDA B) Corticosteroidi (non classificati)	Budesonide (classe FDA C) Tiopurine (classe FDA C) Chinolonici (classe FDA C) Ciclosporina (classe FDA C) Tacrolimo (classe FDA C)	Metotrexate(classe FDA X) Talidomide (classe FDA X) Sulfamidici (classe FDA C) Tetraciline(classe FDA D)

Terapia farmacologica durante l'allattamento

Farmaci considerati sicuri	Farmaci probabilmente sicuri	Farmaci controindicati
Sulfasalazina Mesalazina orale e topica Corticosteroidi	Budesonide Tiopurine Infliximab Olsalazina	Metotrexate Talidomide Ciclosporina Difenossilato Ciprofloxacina Metronidazolo Loperamide

12 – MALATTIA DI CROHN E PSICOSOMATICA

Fattori psicosociali

12a I disturbi psicosociali sembrerebbero essere una conseguenza della malattia e non una causa. Il grado di disagio psicologico è correlato con la gravità della malattia e la qualità della vita ed influenza il decorso della malattia

12b Non ci sono prove che fattori psicosociali possano essere in causa nella eziologia della malattia di Crohn, ma essi possono avere una modesta influenza sul decorso della malattia

Influenza dei fattori psicologici sul decorso della malattia

12c Ci sono evidenze di una interazione fra fattori psicosociali e la attività della malattia. La depressione e la sensazione di disagio sembrerebbero rappresentare fattori di rischio addizionali di riacutizzazione. Non è invece chiaro se eventi stressanti possano scatenare una riacutizzazione. La maggior parte dei pazienti ritiene che lo stress abbia una influenza sulla loro malattia

Rapporto medico-paziente, informazione e gestione clinica

12d Nella pratica clinica e durante le visite di controllo bisogna tener conto degli effetti psicosociali della malattia e della sua influenza sulla qualità della vita. E' necessario fornire ai singoli pazienti informazioni e spiegazioni sulla natura della malattia da cui sono affetti. Un approccio clinico incentrato sul paziente può migliorare l'andamento della malattia

Valutazione della qualità della vita, del disagio psicologico e supporto psicologico integrato

12e I medici dovrebbero valutare lo stato psicosociale del paziente e la sua eventuale necessità di supporto specialistico e consigliare la psicoterapia quando essa è indicata. I centri specializzati dovrebbero poter fornire un supporto psicosomatico integrato

12f I pazienti devono essere informati dell'esistenza delle associazioni di pazienti

Interventi psicoterapeutici

Psicoterapia

12g La psicoterapia è indicata per disturbi specifici come depressione, ansietà, peggioramento della qualità della vita o disagio psicologico, ma anche in caso di difficoltà ad adattarsi alla malattia

Scelta dei metodi psicoterapeutici e della terapia psicofarmacologica

12h La scelta del tipo di psicoterapia dipende dal tipo di disturbo e deve essere operata da uno specialista. La terapia psicofarmacologica deve essere prescritta solo in presenza di una chiara indicazione clinica

13 – MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI

Manifestazioni articolari

13a La diagnosi di artrite periferica e di artropatia associata alle IBD va posta sulla base delle manifestazioni cliniche e mediante l'esclusione di altre patologie specifiche. La artropatia di tipo I è pauciarticolare e colpisce le grosse articolazioni in concomitanza con una riaccensione dei sintomi intestinali, mentre quella di tipo II è poliarticolare e colpisce un elevato numero di articolazioni periferiche indipendentemente dalla attività della malattia intestinale. La artrite assiale, che comprende la spondilite anchilosante e la sacroileite, viene diagnosticata sulla base dei convenzionali criteri reumatologici; tale diagnosi deve essere supportata da dati radiologici e l'esame più accurato è attualmente la risonanza magnetica nucleare. Anche se fra i pazienti con artropatia assiale associata alla malattia di Crohn vi è una elevata frequenza dell'antigene di istocompatibilità HLA B-27, la determinazione dell'HLA B-27 non ha alcun ruolo diagnostico

13b I criteri per trattamento delle artropatie associate alla malattia di Crohn sono stati quasi totalmente estrapolati da quelli utilizzati per il trattamento di altre forme di artrite. Esiste qualche evidenza dell'utilità di sulfasalazina, analgesici puri, FANS, iniezione intralesionale di corticosteroidi e fisioterapia. Nel caso dell'artropatia di tipo I è fondamentale il trattamento della fase di acuzie della malattia intestinale. Nel caso dell'artropatia assiale esistono evidenze più convincenti dell'efficacia di fisioterapia intensiva, metotrexate e infliximab

Alterazioni del metabolismo osseo

13c La diagnosi di osteoporosi deve essere posta sulla base del reperto di un T-score inferiore a -2,5 alla densitometria ossea a raggi X; tutte le altre metodiche non sono attendibili. La presenza di osteoporosi identifica un gruppo di pazienti a rischio elevato di fratture che devono essere sottoposti a terapia farmacologica. La osteopenia può essere un fattore predittivo per lo sviluppo di osteoporosi, ma è una situazione a rischio molto minore

13d Il trattamento dell'osteoporosi si basa su dati ottenuti in studi non condotti specificamente su pazienti con malattia di Crohn. Sono provvedimenti utili mantenere il peso-forma, non fumare, limitare il consumo di alcolici a mantenere un adeguato introito di calcio. Nelle donne in menopausa non è più consigliato il trattamento sostitutivo ormonale mentre il trattamento con bifosfonati, calcitonina e suoi derivati o raloxifene può ridurre o prevenire ulteriori perdite di massa ossea. Nei pazienti di sesso maschile i dati sono meno accurati ma i bifosfonati sono probabilmente utili; in caso di deficit di testosterone può inoltre essere utile la sua somministrazione. Non è giustificata la somministrazione routinaria di vitamina D

Manifestazioni cutanee

13e La diagnosi delle manifestazioni cutanee va posta sulla base delle caratteristiche cliniche e, in certa misura, sull'esclusione di altre patologie specifiche della cute; raramente è appropriata o necessaria l'esecuzione di una biopsia cutanea

13f Il trattamento dell'eritema nodoso consiste in genere nel trattamento della malattia di Crohn; spesso si rende necessaria la somministrazione di corticosteroidi sistemici. Il trattamento del pioderma gangrenoso è basato sulla somministrazione di corticosteroidi locali e sistemici, con il ricorso a ciclosporina e tacrolimo in caso di refrattarietà. Dati recenti dimostrano l'utilità dell'infliximab

Manifestazioni oculari

13g La diagnosi di episclerite può essere posta se viene esclusa la presenza dei sintomi dell'uveite. Se ciò non è possibile è necessario riferire il paziente ad un oculista. La episclerite può non richiedere alcun trattamento, ma in genere risponde alla somministrazione topica di corticosteroidi. L'uveite deve essere trattata con corticosteroidi e in genere è necessaria la loro somministrazione sia in forma topica sia sistemica. Si ritiene che i farmaci immunomodulatori possano essere efficaci nei casi resistenti agli steroidi

Manifestazioni epatobiliari

13h L'iter diagnostico da seguire per la diagnosi di patologie epatobiliari associate alla malattia di Crohn è quello standard comunemente impiegato per la valutazione di una alterazione degli indici biochimici epatologici e comprende l'ecografia epatica e la determinazione dei markers sierologici virali e di autoimmunità. La colangio-risonanza è attualmente considerata l'esame di prima scelta per la diagnosi di colangite sclerosante. La colangite sclerosante si associa ad un aumentato rischio sia di colangiocarcinoma, sia di carcinoma coloretale

13i Nei pazienti con colangite sclerosante il trattamento con acido ursodesossicolico (al dosaggio di 20 mg/Kg/die) determina un miglioramento del quadro biochimico, un miglioramento della prognosi e potrebbe anche determinare una riduzione del rischio di carcinoma coloretale. La colangiografia retrograda endoscopica può essere utilizzata per il trattamento di stenosi dominanti mediante dilatazione e/o posizionamento di endoprotesi. In caso di malattia epatica avanzata può rendersi indicato il trapianto di fegato

14 – TERAPIE ALTERNATIVE NELLA MALATTIA DI CROHN

Definizioni

14a Si definisce terapia alternativa una terapia utilizzata in luogo della medicina convenzionale. Gli stessi trattamenti sono definiti complementari se utilizzati in associazione con la medicina convenzionale

Prevalenza di utilizzo

14b I medici che seguono i pazienti con malattia di Crohn dovrebbero indagare l'utilizzo da parte di questi di terapie alternative o complementari, poiché esso è molto diffuso e può determinare effetti negativi

Scelta ed evidenze

14c Non vi sono evidenze sufficienti per poter consigliare esclusivamente l'utilizzo di terapie alternative in luogo della medicina convenzionale nei pazienti con malattia di Crohn. Tuttavia, il pubblico interesse per le medicine alternative rende necessaria una loro ulteriore valutazione. I trattamenti da valutare comprendono: agopuntura, aromaterapia, chiropratica, supplementazioni dietetiche, campi elettromagnetici, omeopatia, massoterapia, naturopatia, osteopatia, ai-gong, reiki, medicina tradizionale cinese

14d I medici possono consentire l'utilizzo di alcune terapie complementari ma dovrebbero scoraggiare l'utilizzo di quelle per cui è dimostrato il rischio di tossicità. E' verosimile che alcuni supplementi nutrizionali possano avere effetti biologici e per alcuni di essi, in particolare l'olio di pesce, esistono evidenze cliniche in tal senso