Lo stato dell'arte sulla colite ulcerosa

Data 23 novembre 2006
Categoria gastroenterologia

Una messa a punto sulla colite ulcerosa, malattia relativamente frequente e con complicanze potenzialmente gravi.

La colite ulcerosa è caratterizata da una flogosi cronica diffusa della mucosa del colon che di solito inizia dal retto ma può estendersi per una lunghezza variabile del viscere. Si usano distinguere due forme:
a) la **colitesinistra** in cui l'interessamento può arrivare fino alla flessura splenica
b) la **coliteestesa** quando la infiammazione oltrepassa la flessura splenica.
Si calcola che la malattia colpisca circa 10 persone su 10.000.
La causa è incerta. Verosimilmente giocano un ruolo importante fattori scatenanti esterni ma è necessario vi sia un substrato di predisposizione genetica. Potrebbe in ultima analisi trattarsi di una malattia autoimmune scatenata da batteri del colon. Il substato genetico sembra importante perchè almeno un paziente ogni 5 ha un familiare che è anch'esso affetto dalla malattia.

Quali sono i sintomi che debbono far sospettare una colite ulcerosa?
Diarreaematica
Tenesmo e urgenza rettale
Perdita di peso
Diarreanotturna
Manifestazioni extraintestinali (eritema nodoso, ulcere aftose, episclerite, artrite acuta, uveite, sacro-ileite, spondilite anchilosante, colangite sclerosante primitiva, epatite autoimmune)

Quali accertamenti richiedere?
L'esame principe per la diagnosi di colite ulcerosa è la colonscopia, che permette anche di eseguire biopsie mirate per un successivo esame istologico. La diagnosi differenziale si pone con il morbo di Crohn. Nella colite ulcerosa di solito il retto è interessato e le lesioni ulcerative sono presenti in modo uniforme mentre nel Crohn il retto è spesso risparmiato, le lesioni sono alternate ad aree mucose sane e l'ileo terminale risulta ulcerato. In alcuni casi però la differenziazione tra le due forme è difficile e si parla tout court di malattia infiammatoria cronica intestinale.
La radiografia in bianco dell'addome serve soprattutto per escludere una delle complicanze della colite ulcerosa, il megacolon tossico, in cui il diametro del colon trasverso supera i 5-6 cm.

Servono gli esami di laboratorio?
Più che per la diagnosi gli esami di laboratorio servono per il monitoraggio della malattia e delle sue complicanze: emocromo, VES, PCR, sideremia, ferritina, albuminemia, elettroliti, creatinina, test epatici, coprocoltura.
La coprocoltura è importante perchè i sintomi possono essere indistinguibili da quelli di una colite infettiva, soprattutto durante il primo episodio quando non è stata ancora posta la diagnosi: in particolare va ricercata l'E. Coli O157:H17 e la tossina del Clostridium difficile (che colpisce spesso soggetti ricoverati o trattati con antibiotici).

Come si può valutare la severità della malattia?
Si usano distinguere 4 forme:
a) forma lieve : meno di 4 scariche al giorno (con/senza sangue), VES e PCR normali, non disturbi sistemici
b) forma moderata : da 4 a 6 scariche al giorno con interessamento sistemico minimo
c) forma grave : più di 6 scariche con sangue al giorno e sintomi sistemici (febbre, anemia, tachicardia, ipoalbuminemia)
d) forma fulminante : più di 10 scariche al giorno, sanguinamento continuo, stato tossico, necessità di trasfusioni di sangue, dilatazione del colon.

Quali sono le complicanze più temibili della malattia?
La complicanza più grave è il **megacolontossico** che si può verificare nel corso di coliti molto gravi oppure essere scatenato dall'abuso di farmaci antidiarroici; può evolvere in perforazione, peritonite e setticemia con una mortalità molto elevata. Il paziente presenta dolore addominale, febbre e leucocitosi.
Nei casi di malattia estesa e di lunga durata (> 10 anni) aumenta il rischio di **cancro del colon** , stimato in circa 0,5-1% all'anno.

Qual è la terapia della colite ulcerosa?
Gli **aminosalicilati** sono farmaci ampiamente impiegati. Attualmente viene usata la mesalazina (acido 5 aminosalicilico) sia per via rettale che per os oppure composti di acido 5 aminosalicilico legati a molecole che ne permettono la liberazione a livello del colon (balsalazide, olsalazine, sulfasalazina). La mesalazina è efficace nell'indurre la remissione della malattia, ma probabilmente meno efficace degli steroidi per cui si usa in monoterapia solo nelle forme più lievi oppure per mantenere la remissione dopo la fase acuta; sembra anche ridurre il rischio di cancro del colon. Gli effetti collaterali più frequenti sono la cefalea, la nausea, la diarrea, le gastralgie. Rare sono le aganulocitosi, l'alveolite, la pancreatite, la sindrome di Steven-Johnson.

Gli **steroidi** (per os, per via rettale o endovenosa) sono usati per indurre la remissione ma non hanno un ruolo nella terapia di mantenimento. Di solito si inizia con prednisolone alla dose di 40 - 60 mg/die da ridurre poi progressimante (ogni 1-2 settimane) fino a smettere nel giro di due mesi.
I **cerotti di nicotina transdermica** alla dose di 15-25 mg al giorno possono funzionare nelle forme lievi-moderate ma sono meno efficaci degli aminosalicilati.
Le **thiopurine (azatioprina e 6-mercaptopurina)** sono farmaci da molti anni in uso, indicati soprattutto quando il paziente non tollera gli steroidi oppure quando sono necessari più di 2 cicli di steroidi/anno per indurre la remissione o ancora se vi è una recidiva entro 6 settimane dalla sospensione dello steroide. L'azatioprina è tanto più efficace quanto più si protrae il trattamento e, nonostante i possibili effetti collaterali (sintomi gastrointestinali e similinfluenzali, leucopenia nel 5% dei casi, infezioni nel 7% dei casi, epatite, pancreatite, lieve aumento del rischio di linfoma) è di solito ben tollerata nel lungo periodo. Richiede però un monitoraggio periodico dell'emocromo e della funzionalità epatica. Durante il trattamento non si deve somministrare allopurinolo per il rischio di tossicità midollare. Inoltre da poco tempo, prima di iniziare il trattamento, è entrato in uso il dosaggio dell'enzima thiopurin-metil-transferasi perchè nei soggetti carenti l'azatioprina può provocare gravi reazioni avverse.
La **ciclosporina** viene riservata ai pazienti con forme gravi di colite refrattaria potendo ridurre della metà il rischio di colectomia, ma è gravata da tossicità importante (mortalità del 3%) e tende a perdere di efficacia con l'uso prolungato.
L' **anticorpo monoclonale infliximab** , che agisce contro il fattore di necrosi tumorale umano (TNF), può essere usato come terapia di salvataggio nelle forme acute moderate-gravi che non rispondono alle altre terapie.
Gli **antidiarroici** sono inutili e possono aggravare il rischio di megacolon tossico mentre i **probiotici** mancano di dimostrazioni convincenti di efficacia.
Gli **antibiotici (metronidazolo o chinolonici)** vengono usati empiricamente quando si sospetta una sovrainfezione batterica, prima di eseguire una coprocoltura e una ricerca della tossina di Clostridium difficile.

Come scegliere il trattamento più appropriato?
Negli episodi acuti (primo episodio o recidive) la scelta della terapia dipende dalla estensione e dalla gravità del quadro clinico.
Nel caso di colite distale di solito si inizia con mesalazina per os o per via rettale, meglio se le due vie di somministrazione vengono associate. Gli steroidi topici forse sono meno efficaci della mesalazina topica mentre quelli per os vengono impiegati quando la terapia con mesalazina risulta insufficiente.
Nel caso di colite sinistra particolarmente attiva o di malattia estesa si parte con mesalazina per os >3 g/die, associandola a mesalazina rettale. Al posto della mesalazina possono essere usate anche le altre molecole della stessa famiglia.
Se il paziente non risponde oppure ha una forma moderata (per esempio diarrea sanguinolenta) si usano gli steroidi per os (prednisone 40 mg/die) senza attendere ulteriori peggioramenti che possono far aumentare il rischio di colectomia.
Nel caso di colite grave è necessario ricoverare il paziente per instaurare una terapia intensiva con ciclosporina per via venosa e valutare l'opportunità di una colectomia nei non responders.

Come attuare la terapia di mantenimento?
Dopo la fase acuta è necessaria una terapia di mantenimento con mesalazina (o analoghi) per via orale; nelle forme rettali può essere sufficiente la mesalazina per uso topico.

E' necessario un follow-up endoscopico periodico?
La colonscopia è importante all'inizio della malattia per la diagnosi e per valutarne l'estensione/gravità e in seguito nella gestione clinica qualora il paziente non risponda alla terapia per rivalutare severità e progressione (quindi il protocollo di follow-up deve essere flessibile, basato sulla risposta clinica del paziente).
Inoltre, come abbiamo visto, la colite ulcerosa comporta un aumento del rischio di cancro del colon soprattutto per malattie di lunga durata e/o estese. Il rischio è addirittura aumentato di 5 volte se vi è familiarità per cancro del colon anche se la terapia di mantenimento con aminosalicilati (almeno 2 g/die) sembra in grado di ridurlo.
Per queste ragioni dopo 10 anni dall'esordio della malattia si consiglia una colonscopia annuale se si tratta di una RCU estesa, mentre il controllo annuale è consigliato 15 anni dopo l'esordio se si tratta di una RCU sinistra; in caso di semplice proctite non è necessaria sorveglianza. I pazienti con displasia di alto grado dovrebbero essere sottoposti a colectomia mentre l'intervento dovrebbe comunque essere preso in considerazione anche per displasie di grado minore in quanto a 5 anni il rischio di sviluppare un cancro è molto elevato, superiore al 50%.

RenatoRossi

Bibliografia

1. Linee guida dell'American College of Gastroenterology, consultabili al seguente indirizzo: http://www.acg.gi.org/physicians/guidelines/UlcerativeColitisUpdate.pdf. Accesso del 12 agosto 2006

2. Kruis W et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut 2004;53: 1617-23

3. Feagan BG et al. Treatment of Ulcerative Colitis with a Humanized Antibody to the 47 Integrin. N Engl J Med 2005 Jun 16; 352:2499-2507

4. Am J Gastroenterol 2005 June;100:1345-1356.

5. Shibolet O et al. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3
http://www.cochrane.org/reviews/en/ab004277.html. Accesso del 12 agosto 2006

6. Sutherland L et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis
The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3
http://www.cochrane.org/reviews/en/ab000543.html. Accesso del 12 agosto 2006

7. Collins PD et al. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3
http://www.cochrane.org/reviews/en/ab000279.html. Accesso del 12 agosto 2006

8. McGrath J et al. Transdermal nicotine for induction of remission in ulcerative colitis
The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3
http://www.cochrane.org/reviews/en/ab004722.html. Accesso del 12 agosto 2006

9. Lawson MM et al. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3
http://www.cochrane.org/reviews/en/ab005112.html. Accesso del 12 agosto 2006