



Il morbo di Crohn

- **Introduzione**
- **Segni e sintomi**
- **Cause**
- **Fattori di rischio**
- **Screening e diagnosi**
- **Attività e complicanze**
- **Terapia**
- **Conclusione**

Introduzione

La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria che può interessare qualsiasi porzione del tratto digestivo dell'uomo, e la cui causa è ad oggi ancora sconosciuta. Il processo infiammatorio presenta 2 caratteristiche principali. La prima caratteristica è che coinvolge tutti gli strati della parete intestinale, e la seconda è che l'infiammazione può colpire punti diversi del canale alimentare, con tratti di intestino apparentemente sani tra due tratti ammalati. Queste caratteristiche la differenziano dalla colite ulcerosa nella quale l'infiammazione interessa solo la parte interna della parete intestinale (la mucosa), è sempre limitata al colon ed è continua, senza tratti sani tra 2 tratti ammalati.



Segni e sintomi

La distribuzione capricciosa delle lesioni anatomiche, il grado variabile della infiammazione e la tendenza a guarigione delle singole lesioni con cicatrici e conseguente riduzione del calibro dei visceri rendono conto dell' ampio spettro di presentazione clinica della malattia. Il sospetto clinico di morbo di Crohn si pone facilmente in presenza di uno stato generale di grave compromissione, con dolore addominale, diarrea, segni clinico laboratoristici di malnutrizione accompagnati da altre manifestazioni tipiche quali la presenza di ascessi anorettali o di fistole tra intestino e cute o tra intestino ed organi vicini. In altri pazienti possono prevalere sintomi da subocclusione intestinale o manifestazioni extraintestinali. A differenza di questi quadri clinici conclamati e di semplice diagnosi, è esperienza comune di come il morbo di Crohn possa progredire in maniera clinicamente indolente e rimanere non diagnosticato per molti anni, per essere talora diagnosticato quasi casualmente nel corso, per esempio, di un intervento chirurgico condotto nel sospetto clinico di appendicite acuta. Questa presentazione indolente della malattia pone problemi diagnostici poiché i sintomi possono a lungo essere interpretati come conseguenti a sindrome dell'intestino irritabile, una sindrome benigna che pure si caratterizza per dolore addominale ed alterazioni della funzione intestinale. Questa difficoltà diagnostica spiega perché vi è spesso un ritardo nella diagnosi di Crohn rispetto al momento dei primi sintomi, ritardo che può essere anche di 1-2 anni. Astenia, episodi febbrili documentati e di origine sconosciuta, risveglio notturno per la comparsa di dolore od urgenza alla defecazione, e calo ponderale devono indurre ad approfondimenti.



Cause

La diarrea e la malnutrizione sono tra le manifestazioni cliniche più importanti del morbo di Crohn, e sono determinate principalmente dal fatto che la porzione di intestino sano è ridotta a causa dell'inflammazione e delle ulcere che rendono inefficienti i meccanismi di assorbimento dei nutrienti, di alcune vitamine e dell'acqua. Una marcata riduzione della superficie intestinale con conseguente diarrea e malnutrizione può anche essere risultare da precedenti interventi chirurgici di asportazione di porzioni di intestino realizzando una condizione di cosiddetto "intestino corto"). La diarrea può essere aggravata da una alterazione dei sali acidi biliari prodotti dal fegato ed indispensabili per l'assorbimento dei grassi. Una eccessiva presenza di batteri nel piccolo intestino a causa di fistole o stenosi può risultare nella formazione di sali biliari particolari che hanno potente funzione lassativa con conseguente aggravamento di diarrea..

Il dolore addominale accompagna spesso i pazienti con Crohn come conseguenza dell'inflammazione e delle ulcere intestinali. Quando più intenso, il dolore è determinato dalla riduzione del calibro dell'intestino a causa dell'inflammazione e di fenomeni di tipo cicatriziale che ostacolano il passaggio del contenuto intestinale. In questi casi il dolore può essere spia di una sub-occlusione, quando l'ostacolo al transito è parziale, o di occlusione intestinale quando il passaggio di feci e di gas è completamente impedito.



Fattori di rischio

Il morbo di Crohn è una malattia che colpisce prevalentemente i giovani nella fascia di età tra i 15 ed i 25 anni, ed è particolarmente frequente nei paesi a maggior sviluppo socioeconómico rispetto ai paesi in via di sviluppo. In Italia si stima che circa 50 persone su 100.000 presentino la malattia e che ogni anno si manifestino 4 nuovi casi di malattia su 100.000 persone. Nella nostra provincia di circa un milione di persone possiamo quindi stimare che vi siano circa 500 pazienti con Crohn e che ogni anno la malattia si presenti in 40 nuovi pazienti.

Benché non si abbiano certezze sulle cause iniziali della malattia, oggi sappiamo che fattori ambientali e fattori genetici sono importanti. Tra i fattori ambientali il fumo di sigaretta è certamente quello che svolge un ruolo importante poiché i soggetti fumatori hanno un rischio 3 volte superiore rispetto ai non fumatori di ammalare di Crohn. Inoltre nei pazienti con Crohn l'abitudine al fumo si associa ad un decorso più grave della malattia. Anche fattori genetici sono importanti come indicato dalla osservazione che la malattia è presente nel 50% dei casi in entrambi i gemelli se questi sono omozigoti, cioè geneticamente identici, ma solo nel 10% se sono eterozigoti, cioè non identici geneticamente. Ulteriore evidenza è fornita dal dato che circa un paziente con morbo di Crohn ha un consanguineo affetto da Crohn o colite ulcerosa in circa il 4% dei casi.

La ricerca della base genetica di queste aggregazioni familiari è molto attiva ed oggi il gene più implicato è il NOD2 situato sul cromosoma 16. Una alterazione di questo gene (detta mutazione) determina una alterazione nella capacità del sistema immunitario intestinale di reagire in modo appropriato alla presenza dei batteri che colonizzano l'intestino. Tuttavia solo il 30% dei pazienti presenta la mutazione NOD2, ad indicare che la spiegazione del ruolo svolto dalla genetica è complessa e che i geni coinvolti sono probabilmente molteplici.



Screening e diagnosi

Purtroppo non disponiamo di un test di semplice esecuzione e poco costoso per identificare i pazienti con morbo di Crohn. In presenza di sintomi gastroenterici, un aumento degli indici laboratoristici di infiammazione (VES, proteine della fase acuta), una lieve anemia od un elevato numero di globuli bianchi costituiscono indicazione ad approfondimenti diagnostici. La ricerca di alcuni anticorpi nel siero (i cosiddetti ASCA) o di sostanze nelle feci prodotte dai globuli bianchi (calprotectina) può essere di qualche aiuto.

La distribuzione a scacchiera delle lesioni che possono coinvolgere tutto il tubo digerente rende conto della necessità di dover ricorrere ad una combinazione di tecniche diagnostiche per la diagnosi di malattia. La [gastro-duodenoscopia](#) e la [colonscopia](#) è possibili studiare la parte più alta e la parte più bassa dell'intestino con l'obiettivo anche quello di prelevare frammenti di tessuto (biopsie) per la conferma istologica della malattia. Così come per la diagnosi clinica, anche la diagnosi istologica può essere elusiva. La presenza di un processo infiammatorio esteso a tutta la parete del viscere e di particolari formazioni dette granulomi (negative a colorazioni specifiche per il bacillo tubercolare) sono gli elementi istologici tipici che consentono una diagnosi accurata..

Per quanto riguarda il piccolo intestino, questo non è visualizzabile con le comuni tecniche endoscopiche, ma è bensì necessario ricorrere a 2 tecniche sofisticate. La prima consiste nell'utilizzo della cosiddetta [videocapsula](#), una capsula della grandezza di una pillola di antibiotico che ingerita dal paziente trasmette immagini del piccolo intestino. Questa metodica è molto ben tollerata dai pazienti, ma non consente di ottenere biopsie intestinali. La seconda metodica è costituita dall'[enteroscopia a doppio pallone](#), che consente la visualizzazione di tutto il piccolo intestino, la biopsia delle lesioni ed anche trattamenti terapeutici. Questa tecnica è tuttavia riservata a casi particolari poiché è impegnativa per il paziente e necessita di sedazione profonda.



La radiologia è di insostituibile importanza nella valutazione dell'intestino in tutta la sua estensione: oltre alle metodiche tradizionali quali la radiografia del [tubo digerente](#) un grande contributo è oggi offerto dalla possibilità di utilizzare la [TAC](#) o la [risonanza magnetica](#) per evidenziare il tubo digerente nella sua interezza. Un vantaggio di queste ultime metodiche è che consentono non solo di visualizzare l'interno dei visceri, come per le indagini radiologiche tradizionali, ma anche di valutare la struttura della parete addominale e degli organi ad essa adiacenti. La struttura della parete intestinale è anche ben studiabile con l'[ecografia](#), una tecnica non invasiva, ad elevata accuratezza diagnostica ed esente da rischi od effetti collaterali.



Attività di malattia e complicanze

Il morbo di Crohn presenta localizzazioni extraintestinali in circa 1/3 dei pazienti. Queste localizzazioni extraintestinali riflettono in alcuni casi lo stato di attività clinica della malattia intestinale come nel caso dell'artrite (20% dei casi), delle lesioni cutanee ed oculari o del cavo orale (4%-20% dei casi). Altre manifestazioni sono permanenti e non associate all'attività della malattia intestinale, quali la calcolosi renale, la calcolosi biliare o la spondilite anchilosante.

Stenosi che determinano difficoltà al transito del contenuto intestinale, la formazione di fistole, cioè di tragitti che si aprono tra l'intestino ed organi adiacenti o tra intestino e cute, e la formazione di ascessi rappresentano complicanze tipiche della malattia. Queste complicanze possono presentarsi per ogni localizzazione della malattia ma, intermini molto generali, la localizzazione al solo piccolo intestino è contrassegnata da una relativa maggior frequenza di complicanze di tipo ostruttivo e di fistole interne, mentre la localizzazione al solo colon si associa più frequentemente alla formazione di fistole tra intestino e cute. Le fistole possono accompagnarsi ad ascessi, e la regione perianale è tipica per lesioni di questo tipo.

Il morbo di Crohn del colon è associato a rischio di tumori del colon, ma nonostante questo rischio, è rassicurante constatare che più del 90% dei pazienti con malattie infiammatorie dell'intestino non sviluppa tumore del colon. Per chi abbia la malattia da più di 8 anni sono fortemente raccomandabili controlli endoscopici periodici.



La terapia

L'obiettivo della terapia è di ridurre l'infiammazione che è causa dei sintomi e di mantenere una remissione a lungo termine. Questi obiettivi sono spesso raggiungibili con la terapia medica ma, talora, richiedono un approccio chirurgico. La strategia che regola l'utilizzo dei farmaci disponibili per il trattamento del morbo di Crohn è del tipo cosiddetto "sequenziale" che prevede l'impiego dei farmaci più potenti, ma con maggiori effetti collaterali, quando non vi è risposta clinica al trattamento con i farmaci meno potenti ma più sicuri. I farmaci di cui oggi disponiamo sono gli antinfiammatori, gli antibiotici e gli immunomodulatori.

Antinfiammatori: sono farmaci specifici per il tratto intestinale e diversi da quelli comunemente utilizzati come analgesici (mal di testa, dolori ossei, articolari o muscolari)

Mesalazina: ha una azione tipicamente locale ed agisce per contatto con la superficie intestinale ammalata. Viene assorbita in minima quantità e quindi presenta una bassa tossicità generale. E' disponibile in formulazioni per via orale e per applicazioni per via rettale mediante micriclismi o supposte. La scelta fra queste formulazioni dipende dalla localizzazione della malattia

Cortisonici: sono farmaci ad azione antinfiammatoria molto potenti che agiscono per via generale dopo somministrazione per bocca, per via rettale o per infusione endovenosa. Gli effetti collaterali sono frequenti e spesso gravi per somministrazioni prolungate. Insonnia, ipereattività, sudorazioni notturne, acne, gonfiore al volto possono comparire anche per brevi periodi di trattamento mentre complicanze più serie conseguenti ad uso protratto comprendono ipertensione arteriosa, diabete, osteoporosi, cataratte e suscettibilità alle infezioni. Va sottolineato che questi farmaci sono da utilizzare solo nella fase acuta della malattia e non vanno utilizzati nella terapia di mantenimento. Alcuni pazienti tuttavia manifestano una "dipendenza" da questi farmaci, necessitano cioè di cicli ripetuti od anche di somministrazione costante di basse dosi ed in questi casi è necessario passare a terapia alternative.

Antibiotici. Gli antibiotici sono spesso utilizzati nel morbo di Crohn in particolare per curare accessi e/o fistole. I 2 antibiotici più usati sono il metronidazolo e la ciprofloxacina.



Immunomodulatori

Azatioprina e 6 mercaptopurina. Sono i farmaci tradizionalmente più usati in questa categoria ed il loro impiego si basa sulla convinzione che la malattia sia in qualche modo legata ad un disturbo del sistema immunitario che mal controlla batteri, virus od altri elementi del contenuto intestinale. La loro attività clinica si manifesta solo dopo 3 mesi di terapia che necessita di un costante monitoraggio per possibili effetti collaterali (riduzione globuli bianchi, danno al fegato od al pancreas). Oltre che nel controllare l'infiammazione questi farmaci sono utili anche nel trattamento delle fistole che spesso complicano il morbo di Crohn. Talora si utilizza il metotrexate se il paziente non tollera o non risponde ad altri immunomodulatori: anche questo farmaco può danneggiare il fegato e, al contrario di azatioprina e 6 mercaptopurina, non deve essere utilizzato in corso di gravidanza.

Infliximab: al momento è l'unico farmaco cosiddetto biologico utilizzabile nel nostro paese ma, dopo l'autunno 2007, saranno disponibili anche adalimumab e certolizumab. Questi farmaci sono diretti contro sostanze che sono responsabili dell'infiammazione del morbo di Crohn. L'infliximab è il farmaco al momento meglio conosciuto nei suoi pregi e nei suoi effetti collaterali. Secondo la strategia terapeutica attuale questo farmaco viene somministrato da solo od in associazione con altri immunomodulatori quando questi si dimostrano inefficaci a controllare la malattia. L'infliximab è estremamente efficace nell'indurre la guarigione delle fistole e nel ridurre l'infiammazione intestinale sino a farla scomparire in alcuni casi. Questi benefici per essere mantenuti necessitano tuttavia di somministrazioni ripetute del farmaco. L'infliximab viene somministrato per via endovenosa ad intervalli di tempo regolari. E' molto importante una attenta selezione dei pazienti candidati alla terapia ed in particolare è importante accertare se hanno avuto un contatto con il bacillo della tubercolosi. Questo perché vi è rischio di riattivazione della tubercolosi durante trattamento con infliximab. Altri rischi sono legati all'insorgenza di reazioni allergiche al farmaco, o di infezioni che possono talora essere gravi.



Conclusione

La razionalizzazione metodologica è di importanza fondamentale nel processo diagnostico e nel monitoraggio e nel trattamento di ogni condizione morbosa. Questo principio generale trova particolare applicazione nel caso del morbo di Crohn dove la spesso difficile accessibilità della lesione infiammatoria e delle sue complicanze rende necessario il ricorso ad una varietà di tecniche di indagine e ad un approccio metodologico multidisciplinare. Questa razionalizzazione metodologica deve essere finalizzata all'acquisizione di conoscenze in grado di influenzare il nostro atteggiamento terapeutico, come imposto dall'interesse del paziente e dalla necessità di utilizzo ottimale delle risorse diagnostiche disponibili.



Trattamento Chirurgico del Morbo di Crohn

Il Morbo di Crohn per il suo andamento cronico e recidivante riconosce come trattamento di prima scelta la terapia farmacologica; si ricorre alla chirurgica per l'insuccesso della terapia medica sia qualora i farmaci siano inefficaci, sia per timore degli effetti collaterali conseguenti all'uso prolungato di alcuni di essi. Il rischio di dover ricorrere alla terapia chirurgica è correlato alla sede della malattia ed è 3 volte superiore nelle localizzazioni all'intestino tenue (piccolo intestino) rispetto al colon.

Gli interventi chirurgici eseguiti sul piccolo intestino nella malattia di Crohn sono la resezione intestinale e la stricturoplastica. La *resezione intestinale* è indicata in presenza di una stenosi sintomatica (restringimento del lume intestinale), masse infiammatorie o fistole (comunicazione tra due o più visceri); consiste nell'asportare la porzione di intestino patologico e nel ricreare la continuità intestinale unendo il tratto sano a monte con quello a valle dell'intestino rimosso. Nelle localizzazioni della malattia all'ileo terminale, che rappresenta la sede più frequentemente interessata, la resezione si estende per contiguità anche al cieco e/o al colon ascendente; in presenza di situazioni più complesse come le fistole fra due o più anse intestinali o fra un tratto di intestino ed un altro viscere (es. colon, vescica) può rendersi necessario eseguire resezioni più ampie ed è il chirurgo a decidere caso per caso quale sia la strategia chirurgica più adeguata.

Poiché il rischio di recidiva dopo terapia chirurgica è elevato e tale evento spesso comporta la necessità di un secondo intervento, l'attuale tendenza è quella di eseguire resezioni minime, sufficienti a far scomparire i disturbi lamentati dal paziente evitando però di creare i presupposti per una sindrome da malassorbimento intestinale. La *stricturoplastica* costituisce un intervento meno demolitivo che permette di ripristinare il transito intestinale senza resecare; è utile nei casi di lesioni stenotiche multiple del piccolo intestino e nelle stenosi recidive in pazienti che abbiano già avuto resezioni intestinali estese e multiple nei quali una nuova resezione farebbe correre il rischio di intestino corto. Si tratta di una plastica di allargamento della parete intestinale che consiste nel praticare una incisione longitudinale sulla parete dell'intestino estesa per tutta la lunghezza del segmento ristretto e nel richiuderla poi trasversalmente.



Nei casi in cui la malattia è localizzata al **colon** ed interessa un tratto limitato di viscere si eseguono, come per l'ileo, resezioni del segmento di colon malato o *resezioni segmentarie*. L'intervento di *colectomia subtotala* che prevede l'asportazione di tutto il colon, è indicato quando il Morbo di Crohn si manifesta con una colite refrattaria alla terapia medica che coinvolge l'intero colon. Più complessi sono i casi che si accompagnano ad un coinvolgimento del **retto o del perineo** in quanto per il loro trattamento si può rendere necessario il sacrificio della funzione sfinterica mediante asportazione del retto, *proctectomia*, o del colon e retto, *procto-colectomia*; l'asportazione del retto richiede una diversione fecale cioè una deviazione definitiva delle feci per mezzo di una stomia confezionata sull'ileo.

Le manifestazioni perineali della malattia (fistole perianali ed ascessi) sono trattate con l'incisione della raccolta e il posizionamento di un sistema di drenaggio (setone) che è lasciato in sede per favorire la fuoriuscita di pus. Altri trattamenti più complessi (lembi di avanzamento endorettali, terapia locali con colle biologiche) sono riservati ad un numero limitato di pazienti selezionati.

Il trattamento chirurgico dei pazienti con Malattia di Crohn è affidata a chirurghi specialisti che hanno completato un training specifico in chirurgia colo-rettale.