

# ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS  
FOUNDED 1887



OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

QUADERNI

## ***Gastroenterologia: Case reports sulle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali XXV parte***

Now free on-line  
[www.actabiomedica.it](http://www.actabiomedica.it)

---

# ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS  
FOUNDED 1887

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

free on-line: [www.actabiomedica.it](http://www.actabiomedica.it)

---

## EDITOR IN CHIEF

Maurizio Vanelli - Parma, Italy

## DEPUTY EDITORS

Loris Borghi - Parma, Italy

Marco Vitale - Parma, Italy

## HONORARY EDITORS

Carlo Chezzi - Parma, Italy

Roberto Delsignore - Parma, Italy

Almerico Novarini - Parma, Italy

Giacomo Rizzolatti - Parma, Italy

---

## EDITORIAL BOARD

Fernando Arevalo - Caracas, Venezuela

Judy Aschner - Nashville, TN, USA

Michael Aschner - Nashville, TN, USA

Alberto Bacchi Modena - Parma, Italy

Salvatore Bacciu - Parma, Italy

Cesare Beghi - Parma, Italy

Sergio Bernasconi - Parma, Italy

Stefano Bettati - Parma, Italy

Corrado Betterle - Padova, Italy

Saverio Bettuzzi - Parma, Italy

Mauro Bonanini - Parma, Italy

Antonio Bonati - Parma, Italy

Antonio Bonetti - Parma, Italy

Loris Borghi - Parma, Italy

David A. Bushinsky - Rochester, NY, USA

Carlo Buzio - Parma, Italy

Ardeville Cabassi - Parma, Italy

Paolo Caffarra - Parma, Italy

Anthony Capone Jr. - Detroit, MI, USA

Francesco Ceccarelli - Parma, Italy

Gian Paolo Ceda - Parma, Italy

Franco Chiarelli - Chieti, Italy

Marco Colonna - St. Louis, MO, USA

Paolo Coruzzi - Parma, Italy

Lucio Guido Maria Costa - Parma, Italy

Cosimo Costantino - Parma, Italy

Massimo De Filippo - Parma, Italy

Filippo De Luca - Messina, Italy

Guido Fanelli - Parma, Italy

Vittorio Gallese - Parma, Italy

Livio Garattini - Milano, Italy

Mario J. Garcia - New York, NY, USA

Dominique Gendrel - Paris, France

Geoffrey L. Greene - Chicago, IL, USA

Donald J. Hagler - Rochester, MINN, USA

Rick Hippakka - Chicago, IL, USA

Andrew R. Hoffman - Stanford, CA, USA

Joachim Klosterkoetter - Colonia, Germany

Ingrid Kreissig - Heidelberg, Germany

Ronald M. Lechan - Boston, MA, USA

Nicola Longo - Salt Lake City, UT, USA

Wanyun Ma - Beijing, China

Marcello Giuseppe Maggio - Parma, Italy

Norman Maitland - York, United Kingdom

Gian Camillo Manzoni - Parma, Italy

Emilio Marangio - Parma, Italy

James A. McCubrey - Greenville, NC, USA

Tiziana Meschi - Parma, Italy

Mark Molitch - Chicago, IL, USA

Antonio Mutti - Parma, Italy

Giuseppe Nuzzi - Parma, Italy

Jose Luis Navia - Cleveland, OH, USA

Donald Orlic - Bethesda, MD, USA

Marc S. Penn - Cleveland, OH, USA

Silvia Pizzi - Parma, Italy

Federico Quaini - Parma, Italy

Stephen M. Rao - Cleveland, OH, USA

Luigi Roncoroni - Parma, Italy

Shaukat Sadikot - Mumbai, India

Simone Cherchi Sanna - New York, NY, USA

Leopoldo Sarli - Parma, Italy

Mario Savi - Parma, Italy

Robert S. Schwartz - Denver, Colorado, USA

Anthony Seaton - Edinburgh,  
United Kingdom

Mario Sianesi - Parma, Italy

Carlo Signorelli - Parma, Italy

Nino Stocchetti - Milano, Italy

Mario Strazzabosco - New Haven, CT, USA

Maria Luisa Tanzi - Parma, Italy

Roberto Toni - Parma, Italy

Frederik H. Van Der Veen - Maastricht,  
The Netherlands

Vincenzo Violi - Parma, Italy

Pietro Vitali - Parma, Italy

Richard Wallensten - Solna, Sweden

Ivana Zavaroni - Parma, Italy

---

## LINGUISTIC ADVISOR

Rossana Di Marzio  
Parma, Italy

## EDITORIAL OFFICE MANAGER

Anna Scotti  
Mattioli 1885 srl - Casa Editrice  
Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio  
43036 Fidenza (PR), Italy  
Tel. ++39 0524 530383  
Fax ++39 0524 82537  
[contact@actabiomedica.it](mailto:contact@actabiomedica.it)

## PUBLISHER

Mattioli 1885 srl Casa Editrice  
Strada di Lodesana, 649/sx, Loc. Vaio  
43036 Fidenza (PR), Italy  
Tel. ++39 0524 530383  
Fax ++39 0524 82537  
E-mail: [edit@mattioli1885.com](mailto:edit@mattioli1885.com)

Acta Bio Medica è la rivista ufficiale della Società di Medicina e Scienze Naturali di Parma.

I Quaderni di Acta Bio Medica dedicati alla Gastroenterologia pubblicano principalmente case-reports, saranno inserite occasionalmente reviews e lavori originali dedicati a quest'area della Medicina.

I dattiloscritti devono essere accompagnati da una richiesta di pubblicazione e da una dichiarazione firmata degli autori che l'articolo non è stato inviato ad alcuna altra rivista, né che è stato accettato altrove per la pubblicazione. Tutti i lavori sono soggetti a revisione e si esortano gli autori ad essere concisi. I manoscritti dovranno essere inviati a:

Dr.ssa Anna Scotti

Quaderni Acta Bio Medica - Gastroenterologia

c/o Mattioli 1885 srl

Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio - 43036 Fidenza

annascotti@mattioli1885.com

Tel. 0524/530383 - Fax 0524/82537

Il FRONTESPIZIO deve contenere:

- Un titolo informativo conciso
- Nome/i del/degli Autore/i
- Dipartimento o Istituto dove è stato condotto il lavoro
- Nome e indirizzo dell'autore a cui deve essere inviata la corrispondenza relativa al manoscritto. Deve essere indicato inoltre numero di telefono, fax ed indirizzo e-mail
- Un running title di non più di 40 caratteri

#### COME SCRIVERE UN CASE REPORT

La caratteristica chiave del *case report* è quella di aiutare il lettore a riconoscere e a trattare un problema simile, se mai dovesse ripresentarsi. Utilizzare un linguaggio chiaro e senza ambiguità, per presentare il materiale in modo che il lettore abbia una chiara visione di:

-cosa è successo al paziente

-la cronologia di questi eventi

-perché il trattamento è stato eseguito in base a quei determinati concetti.

#### Cosa descrivere?

Osservare e pensare alla pratica clinica, vi sono molti casi rari o insoliti che possono meritare una descrizione. La rarità non è però di per se stessa motivo sufficiente di pubblicazione, il caso deve essere speciale e avere un "messaggio" per il lettore; può servire a fornire la consapevolezza della condizione in modo tale che la diagnosi possa essere più facile in futuro o come una linea di trattamento possa essere più adatta di un'altra.

Il ruolo dei *case report* è di stabilire un specie di "precedente giudiziario" per malattie relativamente rare.

Un altro gruppo è quello dei casi associati a condizioni inusuali, anche sconosciute, che possono avere priorità diverse nel loro trattamento.

#### Come descrivere?

**Titolo:** Il titolo dovrebbe essere corto, descrittivo e capace di attirare l'attenzione. Se il titolo di un case report contiene troppi dati il lettore potrebbe avere la sensazione che esso abbia spiegato tutto quello che c'è da sapere.

**Introduzione:** Solitamente si tende a scrivere una breve storia della malattia, ma questo materiale può essere inserito nella discussione. Il report può cominciare semplicemente con la descrizione del caso.

**Descrizione del caso:** Il report deve essere cronologico e descrivere adeguatamente la presentazione, i risultati dell'esame clinico e quelli degli accertamenti prima di andare avanti e descrivere l'evoluzione del paziente. La descrizione deve essere completa, accentuare le caratteristiche positive senza oscurarle in una massa di rilievi negativi. Considerare quali domande potrebbe fare un collega e assicurarsi che vi siano risposte chiare all'interno del report. Le illustrazioni possono essere utili.

**Discussione del caso:** Lo scopo principale della discussione è di spiegare come e perché sono state prese le decisioni e quale insegnamento è stato recepito da questa esperienza. Possono essere necessari alcuni riferimenti bibliografici ad altri casi, bisogna evitare tuttavia di produrre una review. Lo scopo deve essere di definire e dettagliare il messaggio per il lettore. Il case report renderà chiaro come un caso analogo dovrebbe essere trattato in futuro.

#### REVIEWS- LAVORI ORIGINALI

**Articoli originali:** comprendono lavori che offrono un contributo nuovo o frutto di una consistente esperienza, anche se non del tutto originale, in un determinato settore. Devono essere completi di Riassunto e suddivisi nelle seguenti parti: Introduzione, Obiettivi, Materiale e Metodi, Risultati, Discussione e Conclusioni. Nella sezione Obiettivo deve essere sintetizzato con chiarezza l'obiettivo del lavoro, vale a dire l'ipotesi che si è inteso verificare; nei Metodi va riportato il contesto in cui si è svolto lo studio (Ospedale, Centro Specialistico...), il numero e il tipo di soggetti analizzati, il disegno dello studio (randomizzato, in doppio cieco...), il tipo di trattamento e il tipo di analisi statistica impiegata. Nella sezione Risultati vanno riportati i risultati dello studio e dell'analisi statistica. Nella sezione Conclusioni va riportato il significato dei risultati soprattutto in funzione delle implicazioni cliniche.

**Review:** devono essere inerenti ad un specifico argomento e permettere al lettore uno sguardo approfondito sul tema, offrendo una panoramica nazionale ed internazionale delle ultime novità in merito. L'autore deve offrire un punto di vista personale basato su dati di letteratura ufficiali. Dovrà essere suddiviso in Introduzione, Discussione e Conclusione e completo di Riassunto. La bibliografia citata dovrà essere particolarmente ricca.

**ILLUSTRAZIONI.** È responsabilità dell'autore ottenere il permesso (dall'autore e dal possessore dei diritti di copyright) di riprodurre illustrazioni, tabelle, ecc, da altre pubblicazioni. Stampe o radiografie devono essere chiare.

Le TABELLE dovranno essere numerate consecutivamente con numeri romani contraddistinte da un titolo.

Le VOCI BIBLIOGRAFICHE dovranno essere numerate secondo l'ordine di citazione nel testo; quelle citate solamente nelle tabelle o nelle legende delle figure saranno numerate in accordo con la sequenza stabilita dalla loro prima identificazione nel testo. La lista delle voci bibliografiche deve riportare il cognome e l'iniziale del nome degli Autori (saranno indicati tutti gli autori se presenti 6 o meno; quando presenti 7 nomi o più, indicare solo i primi 3 e aggiungere "et al."), il titolo del lavoro, il nome della rivista abbreviato in conformità dell'Index Medicus, l'anno di pubblicazione, il volume e la prima e l'ultima pagina dell'articolo, Esempio: *Fraioli P., Montemurro L., Castrignano L., Rizzato G.: Retroperitoneal Involvement in Sarcoidosis. Sarcoidosis 1990; 7: 101-105.* Nel caso di un libro, si indicheranno nel medesimo modo il nome degli Autori, il titolo, il numero dell'edizione, il nome dell'Editore, il luogo di pubblicazione, il numero del volume e la pagina. Nessun addebito verrà effettuato per foto in bianco e nero. Comunicazioni personali non dovrebbero essere incluse in bibliografia ma possono essere citate nel testo tra parentesi.

#### COPYRIGHT

© 2013 ACTA BIO MEDICA SOCIETÀ DI MEDICINA E SCIENZE NATURALI DI PARMA. La rivista è protetta da Copyright. I lavori pubblicati rimangono di proprietà della Rivista e possono essere riprodotti solo previa autorizzazione dell'Editore citandone la fonte.

Direttore Responsabile: M. Vanelli

Registrazione del Tribunale di Parma n° 253 del 21/7/1955

Finito di stampare: Giugno 2013



## Mattioli 1885

Strada di Lodesana 649/sx  
Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma)  
tel 0524/530383  
fax 0524/82537  
www.mattioli1885.com

DIREZIONE GENERALE  
*Direttore Generale*  
Paolo Cioni  
*Vice Presidente e Direttore Scientifico*  
Federico Cioni

DIREZIONE EDITORIALE  
*Editing Manager*  
Anna Scotti  
*Editing*  
Valeria Ceci  
*Foreign Rights*  
Nausicaa Cerioli

MARKETING E PUBBLICITÀ  
*Direttore Marketing*  
Luca Ranzato  
*Responsabile Area ECM*  
Simone Agnello  
*Project Manager*  
Natalie Cerioli  
*Responsabile Distribuzione*  
Massimiliano Franzoni



EXECUTIVE COMMITTEE OF  
THE SOCIETY OF MEDICINE  
AND NATURAL SCIENCES OF  
PARMA

PRESIDENT  
Almerico Novarini  
VICE-PRESIDENT  
Silvia Iaccarino  
PAST-PRESIDENT  
Maria Luisa Tanzi  
GENERAL SECRETARY  
Maria Luisa Tanzi  
TREASURER  
Luigi Roncoroni  
MEMBERS  
Giorgio Zanzucchi  
Giorgio Cocconi  
Angelo Franzè  
Enrico Cabassi  
Patrizia Santi

## INDEX

Quaderno II/2013

### Gastroenterologia: Case reports sulle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali - XXV parte

#### Foreword

5 *Silvio Danese*

#### Review

6 *Federico Cioni*  
Efficacia e rischio di effetti collaterali sistemici dei glucocorticosteroidi di II generazione nel trattamento delle malattie intestinali croniche

#### Case Reports

14 *C. Petruzzellis, P. Cesari, L. Sparano, A. Paterlini*  
Il beclometasone dipropionato come terapia di mantenimento in un caso di colite ulcerosa sinistra

17 *D. Simondi, A. Sambataro, D. Arese, M. Sacco, S. Ceretto, M. Gallo, S. Perardi, G. M. Saracco*  
Utilizzo del beclometasone dipropionato per os nella retto colite ulcerosa in fase di attività moderata

20 *T. Corsetti, S. Nasoni, N. Altavilla, G. Forlini*  
Efficacia del trattamento con beclometasone dipropionato in un caso di proctosigmoidite ulcerosa

22 *G. Mocchi, L. Binaghi, M. F. Dore, F. Cabras*  
Uso del beclometasone dipropionato in una giovane donna con RCU e sindrome da overlap epatite autoimmune/colangite sclerosante

26 *G. Dimito*  
Terapia con beclometasone dipropionato orale in monoterapia in un caso di RCU severa



F O R E W O R D

---

Continuiamo con questo fascicolo n. XXV l'ottavo anno della collana dei Quaderni di Gastroenterologia di Acta BioMedica.

Il Gastroenterologo spesso nella pratica clinica è costretto a ritagliare sul paziente le linee guida che ci vengono fornite dalle società scientifiche.

Molto spesso però i pazienti possono presentare patologie complesse e molteplici allo stesso tempo, come nel caso descritto della giovane donna con RCU e sindrome da overlap epatite autoimmune/colangite sclerosante. Pertanto spesso bisogna cercare di guardare al paziente nel suo insieme, e anche l'approccio terapeutico deve il più possibile cercare di combinare farmaci evitando interazioni pericolose e favorendo magari molteplici benefici su pluripatologie del farmaco singolo.

Inoltre, al giorno d'oggi, l'industria farmaceutica, la tecnologia e l'innovazione scientifica ci permettono di utilizzare delle armi terapeutiche con efficacia mirate all'intestino e con la possibilità di avere compresse che portano il farmaco direttamente alle porzioni distali del colon e del retto, come nei casi descritti di proctosigmoidite ulcerosa e di colite ulcerosa sinistra.

Con l'augurio che anche in questo numero dei Quaderni di Gastroenterologia possano fornirVi spunti di riflessione e approfondimento, Vi auguriamo buona lettura.

*Dott. Silvio Danese  
Divisione di Gastroenterologia  
Istituto Clinico Humanitas  
IRCCS in Gastroenterologia, Milano*

# Efficacia e rischio di effetti collaterali sistemici dei glucocorticosteroidi di II generazione nel trattamento delle malattie infiammatorie intestinali croniche

Federico Cioni

Direttore scientifico Mattioli 1885

Prantera C. Glucocorticosteroids in the treatment of inflammatory bowel disease and approaches to minimizing systemic activity. *Therapeutic Adv in Gastroenterol* 2013; 6 (2): 137-156

*Le malattie infiammatorie intestinali croniche (MICI) sono un gruppo di patologie caratterizzate da una infiammazione cronica e incontrollata del tratto intestinale, delle quali la Colite Ulcerosa (CU) e la malattia di Crohn (MC) rappresentano le espressioni cliniche più rilevanti. Altre forme più rare di MICI sono la colite collagenosa, le linfocitocoliti, le coliti ischemiche, le coliti da diversione, quelle associate a malattia diverticolare e la colite di Behcet. Dal punto di vista epidemiologico la prevalenza di queste patologie è nell'ordine di 100 casi per 100.000 persone nel Regno Unito e negli USA. In Europa è descritto un aumento dell'incidenza e della prevalenza via via che ci si sposta verso nord.*

*Dal punto di vista clinico le più recenti Linee Guida sono concordi nel proporre opzioni terapeutiche diversificate in funzione di alcuni fattori, fra cui l'indice di attività della malattia, il tratto di intestino coinvolto, la sintomatologia e la eventuale presenza di complicazioni. I farmaci più utilizzati sono i glucocorticoidi, gli aminosalicilati (sulfalazina e mesalamina o acido 5-aminosalicilico), gli immunosoppressori (tiopurina o metotressato) e i cosiddetti biologici (fra cui gli inibitori del TNF- $\alpha$ ). Il trattamento chirurgico è indicato in casi di riacutizzazione di CU che non rispondono al trattamento farmacologico intensivo, nel MC complicato e, in casi estremi, a seguito del fallimento delle altre opzioni terapeutiche.*

*Da questo rapido excursus risulta confermato il ruolo chiave dei corticosteroidi, che rappresentano il trattamento di prima scelta delle MICI di prima diagnosi e delle eventuali riacutizzazioni, grazie alla elevata capacità di indurre remissione rapida del quadro flogistico. Purtroppo l'altrettanto elevato rischio di effetti collaterali sistemici, soprattutto secondari alla soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, ne limita l'utilizzo come terapia di mantenimento a lungo termine. Ciò ha portato alla continua ricerca di nuove formulazioni farmaceutiche, a somministrazione orale o rettale, caratterizzate da una più spiccata azione topica e da un miglior rapporto efficacia/sicurezza. I corticosteroidi di seconda generazione più promettenti comprendono budesonide, beclometasone dipropionato, fluticasone propionato e prednisolone metasulfobenzato. Recentemente C. Prantera ha pubblicato su *Therapeutic Advance in Gastroenterology* una interessante review (1), mettendo a confronto 34 studi sull'argomento, disponibili in letteratura. Il lavoro originale è scaricabile all'indirizzo <http://tag.sagepub.com>. Nelle pagine che seguono vi proponiamo una breve sintesi dei risultati.*

## Introduzione

Al fine di valutare in dettaglio le evidenze disponibili in letteratura relativamente al profilo di efficacia/sicurezza di 4 corticosteroidi di II generazione (budesonide, beclometasone dipropionato, fluticasone

propionato e prednisolone metasulfobenzato), il giorno 11 maggio 2011 l'Autore ha effettuato su MedLine una ricerca per parole chiave senza limite di data di pubblicazione, integrando i lavori selezionati con altro materiale derivante dalla sua esperienza personale: tutti i lavori selezionati erano dedicati allo stu-

dio di formulazioni di corticosteroidi che avessero dimostrato limitati effetti sistemici e/o di nuove formulazioni studiate espressamente per limitare gli effetti collaterali sistemici del trattamento. Dei 34 studi selezionati, 19 erano dedicati a budesonide, 10 a beclometasone dipropionato, 3 a prednisolone metasulfobenzoato e 2 a fluticasone dipropionato (Tab 1 e 2).

### **Budesonide**

Budesonide è un glucocorticosteroide, originariamente concepito per essere utilizzato come formulazione somministrabile per via inalatoria nel trattamento dell'asma e della rinite non infettiva.

Formulazioni più recenti somministrabili per via orale (capsule a rilascio ileale o tavolette a rilascio Ph-controllato) o sotto forma di enteroclisma, sono state proposte nel trattamento del MC, dimostrando maggior efficacia vs placebo e vs mesalazina e pari efficacia vs prednisone nel trattamento delle forme attive di malattia. Anche il rischio di effetti collaterali è risultato sovrapponibile a quello del placebo e migliore rispetto ai corticosteroidi di I generazione. Più controversa è la questione dell'efficacia di budesonide nel mantenimento a medio termine della remissione clinica: i dati disponibili sembrano mostrare una efficacia sovrapponibile a quella del placebo. Budesonide quindi non è ad oggi raccomandato come trattamento a medio termine efficace nella prevenzione delle riacutizzazioni di MC (2-16).

Per quanto concerne il trattamento della CU, formulazioni di budesonide somministrabili sotto forma di enteroclisma si sono dimostrate efficaci e ben tollerate nel trattamento CU attiva distale e della proctite ulcerosa (17), ma non nella prevenzione delle riacutizzazioni (18, 19). In recenti studi vs placebo (20, 21), formulazioni orali di budesonide a rilascio controllo (MMX 9 mg) hanno mostrato significativa efficacia vs placebo nell'indurre remissione di CU, con miglioramenti dello score endoscopico confermati in almeno uno studio (20).

La tollerabilità di budesonide si conferma generalmente migliore rispetto a quella dei glucocorticosteroidi meno recenti nel caso di utilizzo a breve termine, mentre l'impiego a medio termine andrebbe

evitato anche a causa dell'elevato rischio di danno osseo (22).

### **Beclometasone dipropionato**

Beclometasone dipropionato è un glucocorticosteroide ad azione topica caratterizzato da una minima attività sistemica. Ne sono disponibili diverse formulazioni farmaceutiche, inclusa una orale a rilascio enterico controllato, che consente il rilascio del principio attivo direttamente nella sede principale di infiammazione a livello dell'ileo distale e del colon prossimale. Questa formulazione viene proposta in monosomministrazione giornaliera, eventualmente in associazione con mesalazina nel trattamento della CU attiva, da lieve a moderata. Attualmente beclometasone dipropionato non è indicato nel trattamento del MC, anche se un recente trial della durata di sei mesi evidenzia significativa efficacia vs placebo e buona tollerabilità sistemica per questa formulazione (15), che trova, viceversa, piena indicazione nel trattamento della CU. In quest'ambito l'efficacia di beclometasone dipropionato è ben documentata da numerosi studi, che hanno valutato le diverse formulazioni farmaceutiche. In particolare la somministrazione topica via enteroclisma è efficace quanto quella di mesalazina e di beclometasone fosfato di I generazione, ma molto meglio tollerata di quest'ultimo. Il confronto vs prednisolone-21-fosfato è controverso per quanto concerne l'efficacia, con due studi a favore del primo (23, 24) e uno a favore del secondo (25). L'incidenza di effetti collaterali appare viceversa a favore di beclometasone dipropionato. Diversi studi hanno valutato beclometasone in diverse formulazioni vs mesalazina, e i due farmaci in associazione vs gli stessi in monosomministrazione (26-28), in pazienti affetti da CU distale attiva. Tutti gli studi confermano la maggior efficacia di BDP vs mesalazina e dell'associazione dei due vs i prodotti isolati.

Infine tutti gli studi confermano un buon profilo di sicurezza di BDP con minori effetti collaterali sistemici vs i corticosteroidi di I generazione. Gli effetti collaterali più frequenti restano quelli tipici della classe (facies lunare, disturbi gastroenterici, ipotiroidismo, Cushing) (15).



**Tabella 1** - Riepilogo degli studi clinici randomizzati, in doppio cieco, relativi all'utilizzo di glucocorticoidi in pazienti con malattia di Crohn

Studio	Disegno dello studio, popolazione e caratteristiche	Dosaggio / formulazione	Confronto (composto/dosaggio)	Durata del trattamento	Risultati
<b>Budesonide</b>					
Greenberg et al. [2]	R, DB, MC, PC trial in pazienti con malattia attiva (n = 258)	CIR orale budesonide 3, 9 or 15 mg/ die	PBO	8 settimane	EC sovrapponibili fra budesonide e placebo
Rutgeerts et al. [3]	R, DB, AC trial in pazienti con malattia attiva (n = 176)	CIR orale budesonide 9 mg per 8 settimane poi 6 mg per 2 settimane	Prednisolone 40 mg per 2 settimane poi gradualmente scalato a 5 mg nelle ultime settimane (settimana 10)	10 settimane	
Greenberg et al. [4]	R, DB, MC, PC trial di terapia di mantenimento (n = 105)	CIR orale budesonide 3 o 6 mg	PBO	1 anno	EC descritti nel 70%, 78% e 89% dei casi, dopo somministrazione di 3 mg budesonide, 6 mg budesonide e placebo
Löfberg et al. [5]	R, DB, MC, PC trial di terapia di mantenimento (n = 32)	CIR orale budesonide 3 o 6 mg	PBO	1 anno	EC leggermente più frequenti per budesonide vs placebo
Campieri et al. [6]	R, DB, AC trial in pazienti con malattia attiva (n = 178)	CIR orale budesonide 9 mg 1/die o 4.5 mg 2/die	Prednisolone 40 mg 2/die	12 settimane	EC significativamente inferiori per budesonide vs prednisolone
Bar-Meir et al. [7]	R, DB, AC trial in pazienti con malattia attiva da lieve a moderata (n = 201)	Budesonide orale pH-dipendente 9 mg 1/die	Prednisolone 40 mg per 2 settimane poi scalata a 5 mg/ die in 8 settimane	8 settimane	EC significativamente inferiori per budesonide vs prednisolone
Ferguson et al. [8]	R, DB, MC, PC trial di terapia di mantenimento (n = 75)	CIR orale budesonide 3 o 6 mg	PBO	1 anno	EC significativamente più frequenti per budesonide vs placebo
Gross et al. [9]	R, DB, MC, PC trial di terapia di mantenimento (n = 179)	Rilascio a pH modificato orale budesonide 3 mg	PBO	1 anno	EC sovrapponibili fra budesonide e placebo
Thomsen et al. [10]	R, DB, MC, AC trial in pazienti con malattia attiva (n = 182)	CIR pH-dipendente orale budesonide 9 mg 1/die	Mesalazina a rilascio controllato 2 g 2/die	8 settimane	EC significativamente più frequenti per mesalazina vs budesonide

*Continua a pagina 9*

Segue da pagina .8.

Cortot et al. [11]	R, DB, MC, PC trial in pazienti con malattia inattiva steroide-dipendente sottoposti a diminuzione di prednisolone (n = 120)	CIR orale budesonide 6 mg 1/die	PBO	13 settimane	EC sovrapponibili per i diversi gruppi di trattamento
Tremaine et al. [12]	R, DB, MC, PC trial in pazienti con malattia attiva (n = 200)	CIR orale budesonide 9 mg 1/die o 4.5 mg 2/die	PBO	8 settimane	EC sovrapponibili per i diversi gruppi di trattamento
Hanauer et al. [13]	R, DB, MC, PC trial di terapia di mantenimento (n = 110)	CIR orale budesonide 9 mg	PBO	1 anno	EC sovrapponibili per budesonide vs placebo
Tromm et al. [14]	R, DB, MC, AC trial in pazienti con malattia attiva da lieve a moderata (n = 309)	Budesonide orale pH-dipendente 3 mg tre volte al giorno o 9 mg 1 volta al giorno	Eudragit-L-rivestite mesalazina orale 4.5 g/die	8 settimane	Interruzione del trattamento nel 3% dei pazienti trattati con budesonide vs 5% di quelli trattati con mesalazina
<b>Beclometasone dipropionato</b>					
Prantera et al. [15]	R, DB, PC, MC trial in pazienti con ileite di Crohn con remissione con 2 settimane di prednisone (n = 84)	BDP orale 15 mg/die per 2 settimane poi 10 mg/die per 22 settimane	PBO	24 settimane	Differenze non significative fra i gruppi di trattamento

5-ASA, acido 5-aminosalicilico (mesalazine); AC, controllo attivo; BDP, beclometasone dipropionato; CAI, Indice per la Colite Attiva; CR, rilascio controllato; DAI, Punteggio Disease Activity Index; DB, doppio cieco; EC, effetti collaterali; FP, fluticasone propionato; HPA, ipotalamo-ipofisi-surrene; IT, intenzione di trattamento; MC, multicentrico; PBO, placebo; MMX, matrici multipla; PC, controllato vs placebo; PM, prednisolone metasulfobenzato; R, randomizzato; UC, Colite ulcerosa; VAS, scala analogica visiva

## Altri glucocorticosteroidi

Altri glucocorticosteroidi di II generazione sono fluticasone e prednisolone metasulfobenzato.

Sul primo non esistono studi randomizzati e controllati, relativamente al MC, mentre ne esistono due su pazienti affetti da CU, che non ne giustificano l'impiego clinico in questa patologia (29, 30).

Prednisolone metasulfobenzato è utilizzato nel trattamento del CU ed ha dimostrato un profilo di sicurezza migliore rispetto al corrispondente prodotto di I generazione (prednisolone-21-solfato)(31).

## Conclusioni

I glucocorticosteroidi sono il trattamento di prima linea delle MICI e si sono dimostrati in grado di indurre una rapida ed efficace remissione delle riacutizzazioni, ma sono gravati da una serie di pesanti effetti collaterali sistemici, soprattutto evidenti in corso di trattamento prolungato. I glucocorticosteroidi di II generazione rappresentano un tentativo di ottimizzazione del profilo di efficacia/sicurezza rispetto alle corrispondenti formulazioni di I generazione. Le due molecole più promettenti sono budesonide e beclometasone dipropionato.

Budesonide si è dimostrata efficace nell'indurre remissione delle riacutizzazione in corso di MC, ma il

**Tabella 2** - Riepilogo degli studi clinici randomizzati, in doppio cieco, relativi all'utilizzo di glucocorticoidi in pazienti con Colite Ulcerosa

Studio	Disegno dello studio, popolazione e caratteristiche	Dosaggio/formulazione	Confronto (composto, dosaggio)	Durata del trattamento	Risultati
<b>Budesonide</b>					
Löfberg et al. [16]	RR, DB, AC trial in pazienti con malattia da lieve a moderata (n = 72)	Budesonide capsule CR 10 mg	Prednisolone 40 mg orale	9 settimane	EC simili nei diversi gruppi di trattamento
Hanauer et al. [17]	R, DB, PC trial in pazienti con malattia distale attiva (n = 233)	Budesonide 0.5 mg in 100 ml, 2.0 mg in 100 ml or 8.0 mg in 100 ml clisma	PBO	6 settimane	EC simili nei diversi gruppi di trattamento
Lindgren et al [18]	R, DB, MC, PC trial in pazienti con CU distale attiva e proctite (n = 149)	Budesonide 2 mg in 100 ml clisma 1 al die o 2 al di	PBO	8 settimane di induzione quindi altri 6 mesi di mantenimento	EC simili nei diversi gruppi di trattamento
D'Haens et al. [19]	R, DB, PC trial in pazienti con malattia lato sinistro, moderata (n = 32)	Budesonide pastiglie CR 9 mg	PBO	4 settimane	Gli EC più frequenti sono stati: mal di testa (11.86%), dolore addominale (8.47%), raffreddore (6.77%), diarrea, flatulenza e influenza (5.08%)
Sandborn et al. [20]	R, DB, PC, MC in pazienti con CU da lieve a moderata (n = 509)	Budesonide MMX 9 mg o 6 mg 1/die	PBO	8 settimane	EC simili nei diversi gruppi di trattamento
Travis et al. [21]	R, DB, PC, MC trial in pazienti con Cu da lieve a moderatamente attiva (n = 511)	Budesonide MMX 9 mg o 6 mg 1/die	PBO	8 settimane	EC simili nei diversi gruppi di trattamento
<b>Beclometasone dipropionato</b>					
Bansky et al. [32]	R, DB, AC trial in pazienti con malattia distale (n = 16)	BDP 0.5 mg in 100 ml clisma 1/die	Betametasone fosfato 5 mg in 100 ml clisma 1/die	20 giorni	Soppressione dell'asse ipotalamo-cortico-surrenalico in 7 pazienti trattati con beclometasone fosfato vs 0 pazienti trattati con BDP (p < 0.01)

*Continua a pagina 11*

Segue da pagina 10

Van der Heide et al. [25]	R, DB, AC trial in pazienti con malattia distale attiva (n = 18)	BDP 1 mg in 40 ml clisma	Prednisolone fosfato disodico 30 mg in 40 ml clisma	4 settimane	Prednisolone riduce significativamente i livelli di cortisolo plasmatico e urinario, mentre BDP non ha questo effetto.
Mulder et al. [23]	R, DB, AC trial in pazienti con malattia idiopatica (n = 25)	BDP 2 mg o 3 mg in 40 ml clisma	Prednisolone fosfato disodico 30 mg in 40 ml clisma	4 settimane	Nessun EC osservato
Halpern et al. [33]	R, DB, AC trial in pazienti con malattia distale (n = 32)	BDP 0.5 mg in 100 ml clisma 1/die	Betametasone fosfato 5 mg in 100 ml clisma 1/die	28 giorni	Riduzione del cortisolo plasmatico dopo trattamento con besometazone fosfato
Mulder et al. [26]	R, MC, DB, AC trial in pazienti con malattia distale attiva (n = 60)	BDP 3 mg in 100 ml clisma o BDP 3 mg in 100 ml + 5-ASA 2 g in 100 ml clisma	5-ASA 2 g in 100 ml clisma	4 settimane	Nessun EC osservato
Campieri et al. [24]	R, DB, MC, AC trial in pazienti con malattia distale (n = 157)	BDP 3 mg in 60 ml clisma	Prednisolone sodio fosfato 30 mg in 60 ml clisma	4 settimane	EC sovrapponibili nei due gruppi trattati
Rizzello et al. [27]	R, DB, PC trial in pazienti con malattia da lieve a moderatamente attiva riceventi anche 5-ASA orale (n = 119)	BDP orale 5 mg 1/die	PBO	4 settimane	EC sovrapponibili fra BDP e placebo
Gionchetti et al. [28]	R, SB, AC in pazienti con CU attiva (n = 217)	BDP clisma 3 g 1/die	5-ASA clisma 5 g	6 settimane	Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati
Biancone et al. [34]	R, MC, DB, AC trial in pazienti con malattia distale da lieve a moderata (n = 99)	BDP clisma 3 mg o BDP schiuma 3 mg	Mesalazina (5-ASA) 2 g clisma o 5-ASA 2 g schiuma	8 settimane	EC nel 33% e 25% dei pazienti trattati con BDP e 5-ASA; il 6% ed il 7.5% dei pazienti, rispettivamente, ha sospeso il trattamento causa EC
<b>Fluticasone propionato</b>					
Angus et al. [29]	R, DB, PC trial in pazienti con malattia distale attiva (n = 60)	FP orale 5 mg 4/die	PBO	4 settimane	EC simili fra FP e placebo

Continua a pagina 12

Segue da pagina 11

Hawthorne et al. [30]	R, DB, MC, AC trial in pazienti con malattia attiva (n = 205)	FP orale 5 mg 4/die Prednisolone metasulfobenzato	Prednisolone 40 mg per la settimana 1, 30 mg per la settimana 2 quindi diminuito fino alla settimana 4	4 settimane	Maggior incidenza di EC nei pazienti trattati con prednisolone
<b>Prednisolone metasulfobenzato</b>					
McIntyre et al. [31]	R, DB, AC trial in pazienti con malattia distale attiva (n = 40)	PM clisma 20 mg	Prednisolone- 21-fosfato clisma 20 mg	2 settimane	EC non descritti
Riley et al. [35]	R, DB, AC trial in pazienti con malattia da lieve a moderata (n = 44)	PM clisma 20 mg 1/die	Sucralfato clisma 1/die	4 settimane	EC sovrapponibile nei due gruppi
Rhodes et al. [36]	R, DB, AC trial in pazienti con malattia attiva (n = 181)	PM orale 40 o 60 mg	Prednisolone orale 40 mg per 2 settimane, diminuito fino alla settimana 8 poi PBO	6 mesi	Minor incidenza di EC nei pazienti trattati con PM al dosaggio di 40 e 60 mg vs prednisolone

5-ASA, acido 5-aminosalicilico (mesalazine); AC, controllo attivo; BDP, beclometasone dipropionato; CAI, Indice per la Colite Attiva; CR, rilascio controllato; DAI, Punteggio Disease Activity Index; DB, doppio cieco; EC, effetti collaterali; FP, fluticasone propionato; HPA, ipotalamo-ipofisi-surrene; ITT, intenzione di trattamento; MC, multicentrico; PBO, placebo; MMX, matrice multipla; PC, controllato vs placebo; PM, prednisolone metasulfobenzato; R, randomizzato; UC, Colite ulcerosa; VAS, scala analogica visiva

suo utilizzo come terapia di mantenimento a medio-lungo termine non è raccomandato, anche se in numerosi paesi del nord-europa è comune il suo impiego per periodi superiori ad un anno. Beclometasone dipropionato è indicato nel trattamento della CU, nel quale ha dimostrato un ottimo rapporto efficacia/sicurezza.

In entrambi i casi restano dubbi sui rischi legati ad un impiego prolungato di questi farmaci, anche se il rischio di effetti collaterali è inferiore rispetto a quello atteso nel caso di somministrazione prolungata di glucocorticosteroidi di I generazione.

## Bibliografia

- Prantera C. Glucocorticosteroids in the treatment of inflammatory bowel disease and approaches to minimizing systemic activity. *Therapeutic Adv in Gastroenterol* 2013; 6 (2): 137-156.
- Greenberg G, Feagan B, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. *NEJM* 1994; 331: 836-841.
- Rutgeers P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *NEJM* 1994; 331: 832-845.
- Greenberg G, Feagan B, Martin F, et al. Oral budesonide as aminence treatment for Crohn's disease: a placebo controlled, dose ranging study. *Gastroenterology* 1996; 110: 45-51.
- Lofberg R, Rutgeers P, Malchow H, et al. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled study. *Gut* 1996; 39: 82-86.
- Campieri M, Ferguson A, Doe W, et al. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The global budesonide study group. *Gut* 1997; 41: 209-214.
- Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli budesonide study group. *Gastroenterology* 1998; 115: 835-840.
- Ferguson A, Campieri M, Doe W, et al. Oral budesonide as maintenance therapy in Crohn's disease - results of a 12-month study. *Global budesonide study group. Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 175-183.
- Gross V, Andus T, Ecker K, et al. Low dose oral ph modified release budesonide for maintenance of steroid induced remission in Crohn's disease. The Budesonide Study Group. *Gut* 1998; 42: 493-496.
- Thomsen O, Cortot A, Jewell D, et al, A comparison of bu-

- desonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *NEJM* 1998; 339: 370-374, [erratum appears in *N Engl J Med* (2001. 345: 1652)]
11. Cortot A, Colombel J, Rutgeerts P, et al. Switch from systemic steroids to budesonide in steroid dependent patients with inactive Crohn's disease. *Gut* 2001; 48: 186-190.
  12. Tremaine W, Hanauer S, Katz S, et al. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1748-1754.
  13. Hanauer S, Sandborn W, Persson A, et al. Budesonide as maintenance treatment in Crohn's disease: a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 363-371.
  14. Tromm A, Bunganic I, Tomsova E, et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 425-434.e421; quiz e413-e424.
  15. Prantera C, Rizzi M, Cottone M, et al. Beclomethasone dipropionate in Crohn's ileitis: a randomised, double-blind trial. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 459-464.
  16. Löfberg R, Rutgeerts P, Malchow H, et al. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study. *Gut* 1996; 39: 82-86.
  17. Hanauer S, Robinson M, Pruitt R, et al. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. U.S. Budesonide Enema Study Group. *Gastroenterology* 1998; 115: 525-532.
  18. Lindgren S, Löfberg R, Bergholm L, et al. Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 705-710.
  19. D'Haens G, Kovacs A, Vergauwe P, et al. Clinical trial: preliminary efficacy and safety study of a new budesonide-MMX 9 mg extended-release tablets in patients with active left-sided ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 153-160.
  20. Sandborn W, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012; 143: 1218-1226.
  21. Travis S, Danese S, Ballard E et al. Induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis with budesonide-MMX® 9 mg: a multicentre, randomised, double-blind placebo-controlled study in Europe, Russia, Israel and Australia. Presented at the 19th United European Gastroenterology Week (UEGW), Stockholm, 22-26 October 2011.
  22. Cino M, Greenberg G. Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone, and nonsteroid therapy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 915-921.
  23. Mulder C, Endert E, Van der Heide H, et al. Comparison of beclomethasone dipropionate (2 and 3 mg) and prednisolone sodium phosphate enemas (30 mg) in the treatment of ulcerative proctitis. An adrenocortical approach. *Netherlands J Med* 1989; 35: 18-24.
  24. Campieri M, Cottone M, Miglio F, et al. Beclomethasone dipropionate enemas versus prednisolone sodium phosphate enemas in the treatment of distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 12: 361-366.
  25. Van der Heide H, Van Den Brandt-Gradel V, Tytgat G, et al. Comparison of beclomethasone dipropionate and prednisolone 21-phosphate enemas in the treatment of ulcerative proctitis. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 169-172.
  26. Mulder C, Fockens P, Meijer J, et al. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 549-553.
  27. Rizzello F, Gionchetti P, D'Arienzo A, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis: A double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 16: 1109-1116.
  28. Gionchetti P, D'Arienzo A, Rizzello F, et al. Italian BDP Study Group. Topical treatment of distal active ulcerative colitis with beclomethasone dipropionate or mesalamine: a single-blind randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 291-297.
  29. Angus P, Snook J, Reid M, et al. Oral fluticasone propionate in active distal ulcerative colitis. *Gut* 1992; 33: 711-714.
  30. Hawthorne A, Record C, Holdsworth C, et al. Double blind trial of oral fluticasone propionate v prednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *Gut* 1993; 34: 125-128.
  31. McIntyre P, Macrae F, Berghouse L, et al. Therapeutic benefits from a poorly absorbed prednisolone enema in distal colitis. *Gut* 1985; 26: 822-824.
  32. Bansky G, Buhler H, Stamm B, et al. Treatment of distal ulcerative colitis with beclomethasone enemas: High therapeutic efficacy without endocrine side effects. A prospective, randomized, double-blind trial. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 288-292.
  33. Halpern Z, Sold O, Baratz, M, et al. A controlled trial of beclomethasone versus betamethasone enemas in distal ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 38-41.
  34. Biancone L, Gionchetti P, Blanco G, et al. Beclomethasone dipropionate versus mesalazine in distal ulcerative colitis: a multicenter, randomized, double-blind study. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 329-337.
  35. Riley S, Gupta I, Mani V, A comparison of sucralfate and prednisolone enemas in the treatment of active distal ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 1014-1018.
  36. Rhodes J, Robinson R, Beales I, et al. Clinical trial: oral prednisolone metasulfobenzoate (Predocol) vs. oral prednisolone for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 228-240.

## Il beclometasone dipropionato come terapia di mantenimento in un caso di colite ulcerosa sinistra

*Carlo Petruzzellis, Pietro Cesari, Lucia Sparano, Alessandro Paterlini*

U.O. di Endoscopia Digestiva e Gastroenterologia, Fondazione Poliambulanza, Brescia

### Introduzione

La colite ulcerosa (CU) è una malattia infiammatoria intestinale caratterizzata da un andamento cronicorecidivante. Sebbene le prime diagnosi siano state documentate per lo più in età giovanile, recenti studi di popolazione hanno mostrato che circa il 10-15% delle diagnosi avviene in pazienti ultrasessantenni e che questa quota sia destinata progressivamente ad aumentare (1-7).

Le opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento degli anziani sono essenzialmente analoghe a quelle usate nella popolazione giovanile; tuttavia la scelta della strategia terapeutica nella popolazione geriatrica va valutata alla luce della frequente presenza di comorbidità e concomitante assunzione di molteplici farmaci che determinano un aumentato rischio di effetti collaterali o indesiderati. La complessità gestionale che caratterizza tali pazienti implica che, nella maggior parte dei casi, la strategia terapeutica adottata risulti "personalizzata".

### Caso clinico

Una paziente di 81 anni si è sottoposta ad ileocolonscopia nell'ottobre 2006 a seguito di diarrea muco-ematica esordita circa 4 mesi prima. In tale occasione è stata posta diagnosi endoscopica ed istologica di colite ulcerosa sinistra. La signora era affetta da ipertiroidismo, in terapia con Tapazole con discreto controllo della funzionalità tiroidea, ed ipertensione

arteriosa lieve in terapia con ACE-inibitori con buon controllo dei valori pressori.

A seguito di tale diagnosi, escluse le cause infettivologiche (coprocoltura, parassitologico, sierologia per CMV ed RBV, e tossina del *Clostridium difficile* negativi), ha effettuato un ciclo di terapia con mesalazina per os al dosaggio di 3200 mg/die e per via topica 2000 mg/die con buona risposta e raggiungimento della remissione clinica dopo circa 15 giorni. Sospesa la terapia topica dopo 4 mesi (i primi due mesi effettuata tutti i giorni e gli ulteriori due mesi a giorni alterni), ha mantenuto uno stato di quiescenza di malattia fino al Gennaio 2008, ricorrendo solo occasionalmente alla mesalazina per via topica (modalità "on demand").

Nel Gennaio 2008 si è ripresentata nel nostro ambulatorio per una riacutizzazione di grado moderato con ricomparsa di diarrea muco-ematica (4-5 evacuazioni/die con urgenza e tenesmo) e modesto rialzo degli indici di flogosi. In tale occasione è stata effettuata nuovamente la ileo-colonscopia con la conferma endoscopica della presenza di malattia attiva di grado moderato secondo Mayo score a livello del colon sinistro; per tale motivo ha iniziato l'assunzione di prednisone per os al dosaggio di 50 mg/die (scalato di 5 mg ogni due settimane) con remissione della sintomatologia dopo circa 2 settimane. Raggiunto il dosaggio di 20 mg/die di prednisone, ha mostrato la ripresa della diarrea e della proctorragia; per tale motivo è stata introdotta terapia con immunomodulatori (azatioprina) al dosaggio di 2 mg pro Kilo/die.

Nonostante l'introduzione dell'azatioprina, la paziente non ha mai avuto la possibilità di svezzarsi

dallo steroide a causa della puntuale ricomparsa della proctorragia e della diarrea alla sospensione del prednisone.

A Dicembre del 2008, dopo 8 mesi di terapia continuativa con azatioprina a pieno dosaggio, è stato dichiarato il fallimento della terapia immunosoppressiva.

In considerazione dell'età della paziente e dei rischi infettivologici legati alla terapia con farmaco biologico nell'anziano (8), è stato proposto come opzione terapeutica l'intervento chirurgico anziché la terapia schedulata con Infliximab.

Rifiutato l'intervento chirurgico e persistendo un quadro di retto-colite ulcerosa lievemente attiva nonostante la terapia topica con metilprednisolone 40 mg e mesalazina 4800 mg per os, nel luglio 2009 è stata introdotta terapia schedulata con farmaco biologico (Infliximab) al dosaggio di 5 mg pro Kilo.

Nel Novembre 2009, dopo 5 infusioni di Infliximab, è stata rivalutata clinicamente ed endoscopicamente con evidenza di malattia con quadro di attività moderata secondo Mayo Score a livello del colon sinistro; per tale motivo e per il rischio infettivologico elevato data l'età e la frequente necessità di steroide per via topica, è stata interrotta la terapia con farmaco biologico.

Fallite tutte le terapie farmacologiche a nostra disposizione e continuando a rifiutare l'opzione chirurgica, è stato deciso di intraprendere un nuovo ciclo di terapia steroidea con beclometasone dipropionato per os al dosaggio di 10 mg/die per 2 mesi ind scalato a 5 mg per ulteriori 2 mesi.

Confermandosi un quadro di cortisono-dipendenza, in assenza di valide alternative terapeutiche, si è deciso di utilizzare tale farmaco come terapia di mantenimento. Lo schema adottato, risultato sufficiente a controllare clinicamente la malattia, è stato: beclometasone dipropionato 5 mg per due giorni e 10 mg il terzo giorno. A questo farmaco sono stati associati i bifosfonati per limitare gli effetti osteopenizzanti dello steroide, gli inibitori della pompa protonica (esomeprazolo 40 mg/die) per la nota gastrolesività dello steroide, la terapia insulinica per lo sviluppo di diabete mellito meta-steroidico e un diuretico tiazidico come potenziamento della terapia anti-ipertensiva con buon controllo dei valori pressori.

L'esame endoscopico del Luglio 2011 ha mostrato multiple ulcere facilmente sanguinanti ed alcuni pseudopolipi a livello del retto e del sigma distale, con la conferma istologica di un quadro di RCU di grado moderato.

Tale terapia ha permesso dal Novembre 2009 ad Aprile 2012 di ottenere un discreto controllo della malattia con la netta riduzione della proctorragia (1-2 episodi al mese) e del numero di evacuazioni quotidiane (2-3 evacuazioni/die con feci semiformate senza muco, urgenza e tenesmo).

## Discussione

L'esordio clinico della paziente è stato di grado lieve-moderato per cui, in accordo con le linee guida europee ed italiane, l'approccio terapeutico adottato è stato di tipo "step-up": amino salicilati per via topica e per os, cortisonici per via topica e sistemici, immunosoppressori per os. Tale scelta si è rivelata infruttuosa, avendo la paziente sviluppato una cortisono-dipendenza e non avendo mai ottenuto una remissione clinica duratura.

A seguito del fallimento delle "terapie convenzionali", alla luce dell'età della paziente, in considerazione dei rischi infettivologici correlati all'utilizzo del farmaco biologico nell'anziano (8), è stata proposta l'opzione chirurgica nonostante essa sia gravata da tassi elevati (fino al 20%) di complicanze post-operative come sepsi, ascessi, fistole (9).

Evidenze scientifiche mostrano come il rischio complessivo di colectomia nei primi 10 anni dalla diagnosi di rettocolite ulcerosa sia pari a circa 8.7% e come la chirurgia elettiva sia indicata nella colite cronica continua refrattaria al trattamento immunosoppressivo (10).

La successiva introduzione del farmaco biologico è stata dettata dal rifiuto categorico della paziente al trattamento chirurgico e la sua precoce sospensione (dopo solo 5 infusioni) invece dalla scarsa risposta clinica, confermata anche endoscopicamente, e dalle recenti evidenze scientifiche pubblicate nelle linee guida italiane che pongono l'accento sull'aumentato rischio infettivologico nella popolazione ultrasessantenne in terapia con farmaci biologici (8).



Avendo esaurito tutte le opzioni terapeutiche e rifiutando l'opzione chirurgica, per quanto non vi siano evidenze di efficacia dei cortisonici come terapia di mantenimento (8), è stato scelto l'utilizzo di beclometasone dipropionato. Tra i vari steroidi a disposizione, tale molecola presenta comprovata efficacia sulla malattia colica (12-15) ed una rapida e quasi totale inattivazione a livello epatico con conseguente basso rischio di eventi avversi legati al suo effetto sistemico (16-18).

## Conclusione

Il beclometasone dipropionato si è dimostrato efficace nel mantenimento della remissione clinica di un caso di colite ulcerosa sinistra refrattaria al trattamento immunosoppressivo e non responsiva al farmaco biologico. Inoltre, l'assunzione in modo continuativo dello steroide non ha mostrato un impatto in termini di eventi avversi particolarmente significativi: non è stata registrata alcuna infezione opportunistica e gli effetti sistemici sono risultati facilmente controllabili, permettendo una discreta qualità di vita alla paziente.

## Bibliografia

- Halme L, von Smitten K, Husa A. The incidence of Crohn's disease in the Helsinki metropolitan area during 1975-1985. *Ann Chir Gynaecol* 1989;78:115-9.
- Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut* 1994;35:1433-8.
- Abdul-Baki H, Elhajj I, El-Zahabi LM, et al. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease in Lebanon. *Inflamm Bowel Dis* 2007 Apr;13(4):475-80.
- Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007 Apr;13(4):481-9.
- Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol* 2006;12(38):6102-8.
- Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(Suppl 1):S3-9.
- Softley A, Myren J, Clamp SE, et al. Inflammatory bowel disease in the elderly patient. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988;144:27-30.
- Orlando A, Armuzzi A, Papi C, et al. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis*. 2011 Jan;43(1):1-20. Epub 2010 Sep 16.
- Marshall J, Irvine E. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a metaanalysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:293-300.
- Lakatos PL. Prediction of disease course in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2589-2590
- Vecchi M, Meucci G, Gionchetti P, et al. Oral versus combination mesalazine therapy in active ulcerative colitis: a double-blind, double dummy, randomized multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:251-6.
- Campieri M, Adamo S, Valpiani D, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multi center randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1471-80.
- Rizzello F, Gionchetti P, D'Arienzo A, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1109-116.
- Papi C, Aratari A, Moretti A, et al. Oral beclomethasone dipropionate as an alternative to systemic steroids in mild to moderate ulcerative colitis not responding to aminosalicylates. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2002-7.
- Spurio FF, Aratari A, Margagnoni G, et al. Oral Beclomethasone Dipropionate: A Critical Review of its Use in the Management of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Curr Clin Pharmacol*. 2012 Mar 20. [Epub ahead of print]
- Thomas TPL. The complications of systemic corticosteroid treatment in the elderly. *Gerontology* 1984;30:60-5.
- Akerkar GA, Peppercorn MA, Hamel MB, et al. Corticosteroid-associated complications in the elderly Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:461-4.
- Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003; 125:320-7

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Carlo Petruzzellis

Istituto Ospedaliero Fondazione Poliambulanza

Via Bissolati 57

25124 Brescia

Tel. 0303515375

E-mail: carlo.petruzzellis@poliambulanza.it

## Utilizzo del beclometasone dipropionato per os nella rettocolite ulcerosa in fase di attività moderata

*Daniele Simondi, Angela Sambataro, Daniele Arese, Marco Sacco, Simone Ceretto, Monica Gallo, Stefano Perardi, Giorgio Maria Saracco.*

SC Gastroenterologia - AOU San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO)

### Introduzione

La rettocolite ulcerosa è una malattia infiammatoria cronica dell'intestino che coinvolge il colon a partire dai suoi segmenti più distali, fino ad estendersi in alcuni casi all'intero viscere. Il grado di attività della malattia viene valutato con score clinici che si basano sia sulla sintomatologia del paziente (numero di scariche, presenza di sangue) che sulla gravità del reperto endoscopico (ulcere, erosioni). Mentre nei casi ad attività più severa si rende indispensabile il trattamento con steroidi sistemici, nella malattia in attività lieve o moderata è stata dimostrata una buona efficacia del beclometasone dipropionato (BDP), uno steroide assunto per via orale e caratterizzato da un elevato effetto di primo passaggio epatico, con conseguente bassa biodisponibilità sistemica e relativi scarsi effetti collaterali.

### Caso clinico

Il sig. CF, 65 aa, maschio, è seguito dal nostro ambulatorio per RCU diagnosticata nel 1990, con localizzazione limitata al colon sx.

In anamnesi, sono da segnalarsi una ipertensione arteriosa in terapia plurifarmacologica ed una poliglobulia JAK2 positiva in follow up ematologico (per la quale esegue salassi periodici e terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico).

Per quanto riguarda la malattia infiammatoria intestinale, il paziente dopo un'iniziale ciclo di terapia ste-

roidea, era rimasto in remissione con sola mesalazina (5-ASA) per os per alcuni anni; successivamente, intorno al 1994, successivi ravvicinati episodi di riacutizzazione clinica avevano fatto porre diagnosi di malattia steroido-dipendente ed il paziente era stato sottoposto per circa 3 anni a terapia immunosoppressiva con azatioprina (AZA), senza effetti collaterali e con buona efficacia clinica, senza ulteriori riacutizzazioni di malattia. La terapia con AZA era quindi stata sospesa, proseguendo con la sola 5-ASA. Ai controlli endoscopici successivi si documentava remissione di malattia, ma con riscontro nel 2003 di displasia di basso grado in uno solo dei prelievi biotipici random eseguiti per screening in malattia ormai di lunga durata (13 anni dalla diagnosi). Tale riscontro non era stato confermato ai successivi controlli endoscopici con ripetizione di biopsie multiple, l'ultimo dei quali nel 2009.

A settembre 2011, il paziente riferiva comparsa di alvo diarroico con 4-5 scariche/die di feci liquide, con presenza di sangue rosso vivo in tutte le evacuazioni, urgenza marcata, dolore addominale diffuso. Autonomamente, il paziente eseguiva terapia con BDP 3 mg/die per circa una settimana, con parziale beneficio clinico.

A ottobre 2011 veniva sottoposto a colonscopia totale + ileoscopia retrograda, che documentava un quadro di malattia in fase di attività moderata (scomparsa della regolare austratura colica, rarefazione della trama vascolare, mucosa edematosa, fragile, intensamente iperemica, con multiple erosioni fibrinose) riferibile ad un grado 2 secondo il Mayo score endoscopico (con un Mayo score globale di 8 punti, riferibile a

malattia in fase di attività moderata). Venivano eseguite biopsie multiple in tutti i segmenti colici, che all'esame istologico confermavano assenza di flogosi a livello di colon dx e trasverso, con flogosi lieve-moderata a livello di colon sx retto, in assenza di displasia). Agli esami ematochimici, non si repertavano alterazioni significative, in assenza di leucocitosi e di incremento degli indici di flogosi (VES, PCR).

Veniva instaurata terapia con BDP per os, al dosaggio di 10 mg/die, associato a terapia topica con clisteri di 5-ASA 4 g/die, mentre si incrementava la terapia con 5-ASA per os al dosaggio di 3,2 g/die. Alla visita di controllo, un mese dopo, il paziente riferiva netto miglioramento clinico con regolarizzazione dell'alvo, assenza di sangue nelle feci, scomparsa del dolore addominale. Persisteva completa negatività degli esami ematochimici. Venivano quindi ridotti il dosaggio di BDP per os a 5 mg/die, il dosaggio di 5-ASA per os a 2,4 g/die e la frequenza di somministrazione della 5-ASA topica a 4 g 3 volte/settimana. Al controllo successivo dopo altri 2 mesi, persistendo la remissione clinica, si impostava terapia di mantenimento con 5-ASA per os 2,4 g/die.

## Discussione

Il caso clinico presentato si riferisce ad un paziente con RCU di lungo corso del colon sx, in remissione clinica ed endoscopica da molti anni (dopo un periodo in cui era stato trattato con AZA per steroido-dipendenza), in terapia di mantenimento con 5-ASA per os. Nella sua storia clinica va sottolineato il riscontro di displasia di basso grado ad uno dei precedenti controlli endoscopici, rimasto un reperto isolato non confermato successivamente. In questo quadro, si inserisce una riacutizzazione di malattia di entità moderata (Mayo score 8), trattata con successo con BDP per os e 5-ASA per os e topica.

Il BDP per os è utilizzato ormai da diversi anni nel trattamento della RCU in attività lieve o moderata, sia nelle forme ad estensione pancolica sia nelle coliti distali (1). In particolare, il lavoro di Rizzello et al (2) ha dimostrato una maggiore efficacia dell'associazione BDP/5-ASA rispetto alla 5-ASA in monoterapia, sia nella colite estesa che nella colite sx in fase di

attività lieve moderata. A questa efficacia si associa un buon profilo di sicurezza e tollerabilità, grazie ad un elevato effetto di primo passaggio epatico ed alla conseguente bassa biodisponibilità sistemica (3), con effetti collaterali paragonabili a quelli riscontrati nei gruppi di pazienti trattati con placebo (pur in presenza di una effettiva diminuzione dei livelli plasmatici di cortisolo) (4).

Nel paziente cui fa riferimento il caso clinico discusso, era presente un'ipertensione arteriosa in terapia plurifarmacologica, che rendeva ovviamente preferibile una terapia steroidea con scarsi effetti sistemici, analogamente a quanto accade nei pazienti con diabete mellito o osteopenia/osteoporosi.

Il lungo corso di malattia descritto, unitamente agli episodi di riacutizzazione e al singolo riscontro di displasia di basso grado, rende indispensabile, pur in assenza di un quadro di pancolite, un monitoraggio endoscopico ed istologico dell'insorgenza di displasia. In tal senso, i fattori di rischio principali sono stati identificati appunto nella durata di malattia, nella sua estensione, nel grado di attività (5): nel nostro paziente, pertanto, si rendeva a maggior ragione necessario un pronto e rapido controllo dell'infiammazione. Non si è ritenuto necessario monitorare anche la risposta endoscopica alla terapia, in considerazione della pronta risposta clinica e della necessità di procedere comunque a breve termine a colonscopia di controllo per lo screening della displasia.

Infine, va sottolineata l'incongruenza dei dati di laboratorio con il quadro clinico ed endoscopico: tale discordanza è più frequente nei quadri di malattia distale come quello in studio. L'utilizzo di marcatori fecali come la calprotectina può essere di aiuto in casi come questo, dove si reperta una mancanza di corrispondenza tra quadro clinico e biochimico, quando per motivi clinici non si voglia o non si possa procedere ad un controllo endoscopico. È stata infatti dimostrata buona correlazione tra i livelli di calprotectina fecale e la presenza di attività di malattia a livello endoscopico (6).

## Bibliografia

1. Rizzello F, Gionchetti P, Galeazzi R, et al. Oral beclomethasone dipropionate in patients with mild to moderate ulcerative

- tive colitis: a dose-finding study. *Adv Ther* 2001; 18: 261-71.
2. Rizzello F, Gionchetti P, D'Arienzo A, et al. Oral beclometasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ;16: 1109-16.
  3. Harris DM. Some properties of beclomethasone dipropionate and related steroids in man. *Postgrad Med J* 1975; 51: Suppl 4: 20-5.
  4. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, et al. Oral beclometasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1471-80.
  5. Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. *World J Gastroenterol* 2008;14: 3937-47.
  6. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 162-9.

---

Indirizzo per la corrispondenza:  
Dr. Daniele Simondi  
SC Gastroenterologia  
AOU San Luigi Gonzaga  
Orbassano (TO)  
E-mail: danisimondi@hotmail.com

## Efficacia del trattamento con beclometasone dipropionato in un caso di proctosigmoidite ulcerosa

*Tiziana Corsetti, Silvia Nasoni, Nadia Altavilla, Giuseppe Forlini*

S.C. Gastroenterologia ed Epatologia, Ospedale Regina Apostolorum di Albano Laziale, Roma

### Caso clinico

Donna di 39 anni, ex fumatrice (da circa 5 anni) di 15 sigarette die, nega allergie a farmaci e non riferisce familiarità per patologie tumorali e/o infiammatorie croniche gastrointestinali. In anamnesi una sindrome depressiva con crisi di panico in trattamento farmacologico con paroxetina.

Nel 2006 comparsa per la prima volta di rettorragia, aumento della frequenza delle evacuazioni (fino a 5 scariche diarroiche) e dolori addominali. Per tale motivo, la paziente esegue, presso un'altra Struttura Sanitaria, una pancoloscopia di cui non porta in visione il referto ma che, a detta della signora, pone diagnosi di RCU con interessamento del retto-sigma. Pertanto, la paziente inizia terapia orale con Mesalazina 800 mg 1cpr x 3 die mai sospesa.

Riferito discreto benessere clinico per circa quattro anni. Nel mese di Dicembre 2010 la paziente giunge alla nostra osservazione per insorgenza, da circa due mesi, di alvo diarroico (3-4 scariche di feci/die), ematochezia, tenesmo rettale, dolori addominali persistenti e assenza di febbre. All'esame obiettivo, l'addome è trattabile, non dolente, lievemente dolorabile in fossa iliaca sinistra. Blumberg negativo. Gli esami ematici non mostrano la presenza di anemia ma una lieve leucocitosi (WBC 11000/mmc, RBC 4500/mmc, Hb 13.5 g/dl) ed un aumento della PCR: 3 mg/dl. La paziente, a causa del suo disturbo d'ansia esacerbato dai sintomi intestinali, rifiuta di effettuare la colonscopia e si decide, pertanto, ad eseguire una anoscopia con biopsie del retto distale. La mucosa appare intensamente

iperemica e facilmente sanguinante alle prese con evidenza all'esame istologico di una proctite ulcerosa in fase attiva. Associata alla mesalazina che la signora continua ad assumere, viene, quindi, instaurata terapia con beclometasone dipropionato (BDP) 5 mg 1 cpr x 2/die + beclometasone dipropionato sospensione retta-  
le 3 mg/60 ml, 1 applicazione/die per 4 settimane.

Al controllo, effettuato dopo 2 settimane dall'inizio della terapia medica, la paziente riferisce un netto miglioramento clinico con riduzione del numero delle scariche. Al termine del primo mese di terapia, a fronte di una risoluzione della sintomatologia intestinale, si rende evidente anche la normalizzazione degli indici di flogosi. Si decide, pertanto, di ridurre il dosaggio del beclometasone dipropionato a 5 mg/die per quattro settimane e successivamente ad un dosaggio di 5 mg/die a giorni alterni per ulteriori 7 giorni continuando poi la sola assunzione di mesalazina 800 mg x 3/die in monoterapia. A fine Marzo 2010 la paziente, finalmente, riesce ad eseguire la colonscopia che mette in evidenza una remissione sia endoscopica che istologica della malattia infiammatoria intestinale.

Al controllo ad un anno la malattia si è mantenuta in remissione clinica, assumendo mesalazina per os come terapia di mantenimento.

### Discussione

I corticosteroidi sono stati ampiamente utilizzati nel trattamento delle malattie infiammatorie intestinali da oltre 40 anni per la loro potente attività antin-

fiammatoria e la loro capacità di modulare le risposte immunologiche, ma purtroppo i benefici terapeutici sono gravati da numerosi effetti collaterali con un impatto negativo sulla qualità della vita (1). Negli ultimi anni sono stati introdotti nuovi corticosteroidi che presentano la stessa efficacia di quelli tradizionali ma con un profilo di sicurezza maggiore. Il beclometasone dipropionato svolge una spiccata attività antinfiammatoria locale con minori effetti collaterali sistemici grazie ad una rapida metabolizzazione epatica (2).

Al fine di minimizzare gli effetti indesiderati, le formulazioni rettali di beclometasone dipropionato hanno sostituito le terapie sistemiche nella gestione delle coliti distali (3) anche se la terapia orale è comunque indicata nel caso in cui la malattia è a localizzazione più prossimale (4).

Precedenti studi hanno mostrato che il beclometasone dipropionato, somministrato per via orale e topica, svolge una potente attività antinfiammatoria, in pazienti con colite ulcerosa in fase attiva, nelle forme da lieve a moderatamente severe (5), dimostrando anche una pari efficacia a confronto con la mesalazina somministrata per os e a livello locale (6-7-8).

Molti pazienti con colite ulcerosa, in corso di riattivazione della malattia intestinale, non sempre però, hanno beneficiato della sola mesalazina per os. In questi casi, per ridurre l'infiammazione mucosale e migliorare la loro qualità di vita, è utile aggiungere una terapia corticosteroidica sistemica o topica (9).

Questo è il caso della nostra paziente in cui si è ritenuto opportuno instaurare una terapia orale con beclometasone dipropionato 10 mg/die per un mese associato a mesalazina per os, per poi ridurre il BDP a 5mg/die per os per altre quattro settimane.

Il case report conferma l'efficacia del beclometasone dipropionato nell'indurre e mantenere la remissione della malattia nelle forme distali e l'ottima tollerabilità da parte della paziente.

## Bibliografia

1. Geier DL, Miner PB Jr. New therapeutic agents in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Med* 1992; 93:199-208.
2. Harris DM. Some properties of beclomethasone dipropionate and related steroids in man. *Postgrad Med J* 1975; 51(Suppl.4):20-5.
3. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40:775-81.
4. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:204-11.
5. Campieri M, Galeazzi R, Valpiani D, et al. Oral beclomethasone dipropionate in patients with mild to moderate ulcerative colitis: a dose finding study. *Adv Ther* 2001; 18(6):261-71.
6. Nunes T, Barreiro-de Acosta M, Nos P, et al. Usefulness of oral beclomethasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis in clinical practice: the RECLICU Study. *J Crohns Colitis* 2010 Dec; 4(6):629-36.
7. Rizzello F, Gionchetti P, Valpiani D, et al. Oral beclomethasone dipropionate versus oral 5-aminosalicylic acid in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised, 4 week, controlled study. *Dig Liver Dis* 2001;33: 497.
8. Biancone L, Gionchetti P, Blanco G del V, et al. Beclomethasone dipropionate versus mesalazine in distal ulcerative colitis: a multi center, randomized, double-blind study. *Dig Liver Dis* 2007; Apr 39(4):329-37.
9. D'Arienzo A, Manguso F, Bennato R, et al. Beclomethasone dipropionate (3mg) enemas combined with oral 5-ASA (2.4 g) in the treatment of ulcerative colitis not responsive to oral 5-ASA alone. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30:254-7.

---

Indirizzo per la corrispondenza:  
Dr.ssa Tiziana Corsetti  
S.C. Gastroenterologia ed Epatologia,  
Ospedale Regina Apostolorum di  
Albano Laziale, Roma  
E-mail: tizianacorsetti@libero.it

## Uso del beclometasone dipropionato in una giovane donna con RCU e sindrome da overlap epatite autoimmune/colangite sclerosante

*Giammarco Mocchi, Laura Binaghi, Maria Francesca Dore, Francesco Cabras*

U.O. Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera Ospedale Brotzu, Cagliari

### Introduzione

La rettocolite ulcerosa (RCU) è una malattia infiammatoria cronica ad evoluzione clinica eterogenea. La flogosi, a differenza del Morbo di Crohn, interessa esclusivamente lo strato mucoso e sottomucoso della parete colon-rettale con andamento clinico caratterizzato da fasi di remissione di durata variabile e fasi di riacutizzazione dell'attività di malattia che può essere di grado lieve, moderata o severa (1).

La malattia all'esordio solitamente interessa il retto e successivamente può "estendersi" ai segmenti a monte del colon in modo uniforme. A seconda dell'estensione delle lesioni a carico del colon possiamo distinguere schematicamente vari tipi di RCU (2):

- proctite: infiammazione limitata al retto;
- colite sinistra (o distale): infiammazione limitata al tratto di colon distale rispetto alla flessura splenica;
- colite estesa (o pancolite): infiammazione estesa oltre la flessura splenica.

L'eziologia della malattia, nonostante i numerosi passi in avanti sui meccanismi patogenetici implicati e sulle alterazioni del sistema immunologico coinvolte, resta a tutt'oggi sconosciuta (3,4). Fra i fattori di rischio che sembrano predisporre allo sviluppo della malattia, ricordiamo l'età inferiore ai 30 anni (con un picco secondario intorno alla sesta decade di vita), la razza bianca-caucasica, una dieta ricca di grassi e povera di fibre, il sesso femminile e la familiarità per tale patologia. Al contrario, il fumo di sigaretta e l'appendicectomia si sono dimostrati fattori protettivi.

Esiste una forte associazione tra la colangite sclerosante primaria (CSP), una rara malattia cronica del fegato caratterizzata da ricorrenti episodi di infiammazione dei dotti biliari che progressivamente possono giungere a uno stadio di sclerosi e determinare successivamente cirrosi epatica con varie complicanze, e le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), in particolare la colite ulcerosa. La prevalenza della RCU in pazienti con CSP varia nelle diverse coorti dal 25% all'80% (5), mentre solo il 5% dei pazienti con RCU svilupperà CSP (6,7). Numerosi studi hanno evidenziato come nei pazienti con RCU/CSP la malattia intestinale presenta delle caratteristiche peculiari (8,9) quali l'interessamento di tutto il colon con un grado di attività lieve, maggiore peraltro nel colon destro con spesso associata la cosiddetta "backwash ileitis"; il risparmio del retto, la maggior frequenza di pouchiti post-colectomia (60% rispetto al 15% dei pazienti con RCU non associata a CSP). In particolare, la colangite sclerosante primaria è un fattore di rischio significativo per lo sviluppo del carcinoma colon-rettale nei pazienti con MICI. Una meta-analisi dimostra come il rischio di sviluppare carcinoma colon-rettale nei pazienti con RCU associata a CSP sia 4 volte maggiore di quello dei pazienti con solo la RCU (10). L'acido ursodesossicolico (UDCA) alla dose di 15-20 mg/Kg/die può avere un effetto chemiopreventivo nei confronti dei tumori del colon-retto e migliorare i parametri bioumorali epatici, anche se non è stato provato un reale beneficio sulla progressione del danno istologico e sulla sopravvivenza (11). Peraltro, ad alte dosi (25-30 mg/Kg/die) l'UDCA può essere dannoso

e dovrebbe essere evitato (11,12). La CSP è associata a sua volta a un aumentato rischio di neoplasie epato-biliari, in particolare il colangiocarcinoma.

Tra i pazienti affetti da MICI esiste anche una maggiore prevalenza di epatite autoimmune (AIH), un'altra patologia epatica cronica su base immunologica caratterizzata dalla presenza in circolo di ipergammaglobulinemia e autoanticorpi circolanti (anticorpi anti-nucleo e anti muscolo liscio), associati al riscontro istologico di epatite dell' interfaccia (13,14). Infine, un piccolo sottogruppo di pazienti con MICI, soprattutto RCU, può presentare una sindrome da overlap AIH-CSP nella quale si osservano le caratteristiche istologiche dell' epatite autoimmune insieme al quadro colangiografico tipico della CSP (13, 15, 16).

### Caso clinico

F.M., femmina di 16 anni, affetta da epatite autoimmune di tipo I, rettocolite ulcerosa, G6PD carenza, giunge alla nostra osservazione nel 2010 per una rivalutazione diagnostica e terapeutica della malattia infiammatoria intestinale di cui è portatrice.

La storia clinica della paziente inizia nel 2001 quando, in seguito alla comparsa di dolori addominali e diarrea muco-ematica, associati a elevati valori di epatocitonecrosi e colestasi, veniva ricoverata presso reparto pediatrico dove eseguiva una colonscopia (quadro di RCU ad attività lieve-moderata con estensione macroscopica e microscopica sino al colon ascendente, presenza di ulcere e minimi pseudo polipi), e una biopsia epatica (necrosi "piecemeal" periportale con infiltrato linfocitario); a livello bioumorale veniva riscontrata la positività degli ANA a titolo elevato e delle IgG > 18 g/l. In relazione a tale quadro clinico, la paziente iniziava dapprima trattamento con steroidi sistemici e acido 5-aminosalicilico (5-ASA) per os al dosaggio di 2.4 g/die, con beneficio; successivamente veniva introdotta l' azatioprina 100 mg e ridotto lo steroide sino alla sospensione definitiva nel 2004.

Negli anni successivi la malattia intestinale sarebbe rimasta in fase di quiescenza e la paziente avrebbe presentato discrete condizioni generali, con alvo rego-

lare e sporadici dolori addominali. Nel 2006 una colonscopia di controllo confermava l' interessamento di tutto il colon, ma senza lesioni ulcerative in atto; a carico del retto presenza di cobblestone ma senza ulcere. L' istologia indicava un quadro di RCU in fase di quiescenza. Sul versante epatico invece venivano registrati alcuni relapse epatitici che si risolvevano con l' aggiunta dello steroide sistemico.

Nel 2009, a seguito di un nuovo incremento delle transaminasi, d' accordo con la paziente si decideva di non utilizzare lo steroide sistemico per problemi legati alla comparsa di acne e amenorrea da alcuni mesi, e veniva iniziato il trattamento con budesonide, con parziale normalizzazione bioumorale.

Al momento della nostra prima visita ambulatoriale (Novembre 2010) la paziente presentava diarrea senza sangue (5-6 scariche/die) e dolore addominale. Gli esami bioumorali mostravano VES e PCR nella norma, un incremento persistente delle transaminasi (2 vv la norma), della fosfatasi alcalina (1.5 vv) e delle gamma-GT (> 5 vn) nonostante la terapia con budesonide e azatioprina. Ricoverata, veniva eseguita una colangio-RMN che evidenziava diffusa irregolarità delle vie biliari intra (VBIE) ed extraepatiche (VBEE) caratterizzata da stenosi segmentarie alternate a dilatazioni focali verosimilmente di tipo fibrotico/infiammatorio. Vista la particolarità del caso, per escludere altre localizzazioni della patologia infiammatoria intestinale, venivano eseguite anche una esofagogastroduodenoscopia e una videocapsula, risultate entrambe nella norma. Dimessa con diagnosi di "sindrome da overlap epatite autoimmune di tipo I e colangite sclerosante, pancolite ulcerosa", iniziava terapia con acido ursodesossicolico 300 mg x 3/die.

### Decorso successivo

Nei mesi successivi la paziente ha presentato un miglioramento dei sintomi intestinali, con max 3 scariche/die e sporadica presenza di sangue, pressochè assenti dolori addominali. A livello bioumorale abbiamo osservato una normalizzazione delle transaminasi e della fosfatasi alcalina, e una riduzione delle gamma-GT scese a 2 volte i valori normali; PCR negativa. A livello strumentale la colangio-RMN di controllo di



giugno 2011 ha mostrato quadro invariato rispetto al precedente esame.

Al controllo ambulatoriale di ottobre la paziente riferiva nuovamente 4-5 scariche di feci liquide con sangue e muco, a livello bioumorale VES 45, PCR 10 mg/dl (vn < 5 mg/dl), transaminasi nella norma, minimo incremento degli indici di colestasi. Si decideva di ripetere la colonscopia che confermava il quadro di pancolite ulcerosa in fase di quiescenza endoscopica con due formazioni polipoidi sessili di 3-4 mm a livello del trasverso prossimale; l'ileo esplorato per circa 10 cm ha presentato normale e calibro ed elasticità, e mucosa fisiologicamente granulata. Tuttavia all'esame istologico le biopsie eseguite sui micropolipi sessili del trasverso hanno deposto per adenomi serrati sessili. Le biopsie random sui vari tratti del colon hanno mostrato atrofia ghiandolare lieve-moderata e displasia unifocale di basso grado della mucosa piatta.

Cosa fare? Anzitutto, alla luce del quadro istologico, ci siamo interrogati su quale fosse la strategia migliore da seguire: follow-up endoscopico od optare da subito per una colectomia in elezione? Numerose evidenze indicano come nei pazienti con RCU e CSP il rischio di displasia e cancro del colon sia più alto rispetto ai pazienti con la sola RCU (5,10), nonostante, come nel caso della nostra giovane paziente, una malattia intestinale sostanzialmente inattiva. Per questa ragione, l'EASL (European Association for the Study of the Liver) raccomanda di eseguire una colonscopia con biopsie ogni anno in tutti i pazienti con RCU/CSP dal momento della diagnosi di colangite sclerosante (16). Inoltre, attualmente i polipi di tipo serrato (incluso il polipo iperplastico) sono considerati espressione morfologica di un'attivazione neoplastica diversa da quella del polipo adenomatoso "classico", ma hanno come quest'ultimo (anche se con minor frequenza) la potenzialità di sviluppare alterazioni maligne su displasia, in alcuni casi sullo sfondo di una IBD (17). Alla luce di ciò, e visto il concomitante problema epatico per il quale l'unica terapia nelle fasi avanzate sarà il trapianto di fegato (16,18), d'accordo con la paziente, diventata maggiorenne, e con i familiari, abbiamo proposto l'intervento di proctocolectomia con pouch ileoanale in elezione.

In secondo luogo, vista la sintomatologia intestinale e la normalizzazione delle transaminasi, abbiamo

sospeso la budesonide e iniziato terapia con beclometasone dipropionato (BDP) a rilascio controllato per os (Clipper, Chiesi Farmaceutici) alla dose di 15 mg/die a dosaggi scalari, con miglioramento della sintomatologia intestinale e normalizzazione degli indici di flogosi. Ancora una volta, la scelta della terapia topica per os è stata fatta alla luce dell'amenorrea della ragazza e in generale dal maggiore profilo di sicurezza del BDP rispetto allo steroide sistemico.

A febbraio 2012 la paziente è stata sottoposta a intervento di proctocolectomia con confezionamento di pouch ileo-anale. Al momento dell'intervento la paziente era asintomatica, con alvo regolare e normalizzazione degli indici di flogosi.

## Discussione

Il caso appena descritto mette in evidenza l'associazione tra la RCU e una sindrome da overlap CSP/AIH. Si tratta di un'associazione ancora non ben definita sia in termini epidemiologici che in termini di evoluzione clinica, nella gestione della quale è fondamentale valutare, oltre il quadro intestinale, l'istologia epatica e le caratteristiche colangiografiche. In particolare, dati confermati indicano come, nei pazienti con RCU associata a colangite sclerosante, la malattia intestinale abbia particolari caratteristiche quali l'interessamento di tutto il colon con un grado di attività lieve, il risparmio del retto, la maggior frequenza di pouchiti post-colectomia, e il maggior rischio di sviluppare il carcinoma del colon-retto rispetto ai pazienti con la sola RCU (8-10). Nel caso in esame, queste evidenze, unite al riscontro di alcuni adenomi serrati all'ultimo controllo endoscopico, ci hanno spinto verso l'intervento di proctocolectomia con pouch.

Il secondo elemento di riflessione che il caso ci ha offerto è stato riuscire a coniugare l'induzione e il mantenimento della remissione della malattia intestinale con la gestione di alcuni degli effetti collaterali tipici della terapia steroidea sistemica protratta nel tempo. Sappiamo che i corticosteroidi, ampiamente utilizzati negli ultimi 40 anni per la loro potente attività antinfiammatoria e la loro capacità di modulare le risposte immunologiche, sono gravati da numerosi effetti collaterali che ne limitano l'impiego soprattutto nel

lungo periodo. Per questo motivo negli ultimi anni sono emerse nuove molecole steroidee caratterizzate da una bassa biodisponibilità sistemica dovuta alla rapida degradazione in cataboliti scarsamente attivi al primo passaggio epatico. Il beclometasone dipropionato (BDP) appartiene a questa classe di steroidi di seconda generazione caratterizzata da un ottimo rapporto fra azione terapeutica locale ed effetti collaterali sistemici. Studi clinici randomizzati e controllati hanno dimostrato come l'efficacia in prima linea nell'indurre la remissione del BDP per os (Clipper, Chiesi Farmaceutici) delle forme di RCU lieve-moderata sia simile a quella dell'acido 5-aminosalicilico (5-ASA), e che il trattamento combinato, BDP e 5-ASA per os, sia più efficace del 5-ASA da solo (19,20). Più di recente, autori italiani hanno mostrato come il BDP per os abbia un'efficacia simile agli steroidi sistemici come trattamento di seconda linea sia nell'induzione che nel mantenimento della remissione della RCU lieve-moderata, non responsiva in prima linea alla terapia con 5-ASA (21).

Il caso descritto conferma l'efficacia del beclometasone dipropionato nell'indurre e nel mantenere la remissione di malattia nelle forme di RCU ad attività lieve-moderata.

## Bibliografia

1. Kiss LS, Lakatos PL. Natural history of Ulcerative colitis: current knowledge. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 1390-5
2. Stange EF, Travis S.P.L., Vermeire S. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohn's and Colitis* 2008;2: 1-23
3. Hanauer SB. Update on the etiology, pathogenesis and diagnosis of ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004; 1: 26-31
4. Fries W, Comunale S. Ulcerative colitis pathogenesis. *Curr Drugs Targets* 2011; 12: 1373-82
5. Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 31-41
6. Olsson R, Danielsson A, Järnerot G, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1319-23
7. Schrupf E, Elgjo K, Fausa O, et al. Sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 689-97
8. Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91-6
9. Sano H, Nakazawa T, Ando T, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 154-61
10. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 48-54
11. Trivedi PJ, Chapman RW. PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; epub ahead of print
12. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, et al. High dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1638-45
13. Perdigo R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1992; 14: 325-31
14. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48:169-76
15. Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 331-37
16. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatology* 2009; 51: 237-267
17. Srivastava A, Redston M, Farraye FA, et al. Hyperplastic/serrated polyposis in inflammatory bowel disease: a case series of a previously undescribed entity. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 296-303
18. Cholongitas E, Shusang V, Papatheodoridis GV, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:138-143
19. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicenter randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1471-80
20. Rizzello F, Gionchetti P, D'Artenzo A, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1109-116
21. Papi C, Aratari A, Moretti A, et al. Oral beclomethasone dipropionate as an alternative to systemic steroids in mild to moderate ulcerative colitis not responding to aminosalicylates. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2002-7

Indirizzo per la corrispondenza:  
 Dr. Giammarco Mocchi  
 U.O. Gastroenterologia  
 Azienda Ospedaliera G. Brotzu,  
 Pza Ricchi, 09100 Cagliari (Italia)  
 Tel. +39 070 539309  
 E-mail: giammarco.mocchi@gmail.com

## Terapia con Beclometasone dipropionato orale in Monoterapia in un caso di RCU severa

*Giuseppe Dimito*

U.O. Endoscopia Digestiva Operativa d'Urgenza ASL RmF Ospedale San Paolo - Civitavecchia

La Rettocolite ulcerosa fa parte, con il Morbo di Crohn, di quelle che vengono definite IBD. La eziologia delle IBD è tuttora sconosciuta; le varie teorie non consentono la completa comprensione delle fenomenologie di malattia. Anche fattori genetici sembrano essere coinvolti nella patogenesi delle IBD, ma, malgrado ogni endoscopista, me compreso, abbia in cura intere famiglie con persone affette da IBD, non si conoscono in maniera completa le modalità di trasmissione di questo tipo di patologie tra consanguinei. E' possibile una interazione fra predisposizione genetica e fattori ambientali (nutrizione, stress).

La estensione della CU riguarda la mucosa e la sottomucosa della parete del colon, con alterazioni istologiche che comprendono diffuse alterazioni vascolari congestizie, edema, emorragia, alterazione della architettura delle cripte ed esteso infiltrato infiammatorio; per quanto attiene l'estensione del quadro infiammatorio nei vari segmenti colici si può tranquillamente affermare che l'80% circa coinvolge il rettosigma, in circa il 15% dei casi coinvolge il colon discendente e nel rimanente 5% si estende in tutto il colon.

La terapia della CU si avvale di un pool di farmaci per ridurre l'infiammazione della mucosa, preparazioni di mesalazina topiche e per os, i cortisonici, gli immunosoppressori, la terapia biologica con gli inibitori del TNF. La mesalazina è il farmaco più comunemente usato ed accettato dai pazienti, i cortisonici vengono utilizzati assieme alla mesalazina per dominare forme di CU più gravi o non responsive alla monoterapia con mesalazina. Rispetto al passato i corti-

sonici oggi in uso, beclometasone dipropionato, sono caratterizzati da un favorevole profilo farmacologico caratterizzato da ottima attività antiinfiammatoria ed immunomodulante, associata a bassissima attività sistemica che li rendono più adatti ad uso prolungato nel tempo senza gli effetti collaterali dei cortisonici definiti "sistemici". La terapia con immunosoppressori e la terapia biologica viene limitata alle patologie che non rispondono alla mesalazina ed alla associazione mesalazina - cortisonici "topici".

### Caso Clinico

Donna di 58 anni, 60 kg di peso, che viene inviata dal medico curante per essere sottoposta a colonoscopia per la insorgenza, da circa tre mesi, di una sintomatologia progressivamente ingravescente, assolutamente resistente alle comuni terapie adottate, caratterizzata da diarrea (> sei scariche), emissione di sangue, saltuari episodi febbrili non riconducibili a forme virali o da raffreddamento, calo ponderale (circa 4 kg nel periodo di malattia), leucocitosi, incremento dei parametri infiammatori, VES 40. La storia clinica non evidenzia precedenti specifici per IBD. L'esame obiettivo mostra dolorabilità addominale diffusa con particolare riferimento ai quadranti sinistri, fossa iliaca sinistra ed ipogastrio.

La colonscopia, eseguita in sedazione profonda, fino al "cul de sac" cecale, ha permesso di osservare un quadro infiammatorio diffuso dal retto al sigma, al colon discendente, caratterizzato da intensa iperemia,

dalla diffusa presenza di ulcerazioni, ricoperte e non di fibrina, muco purulento e facile sanguinabilità della mucosa. La istologia conferma in pieno il gradiente clinico e la stadiazione endoscopica già calcolati secondo lo score di Truelove-Witts ( $> 6$  scariche diarroico-ematiche, VES  $> 30$ , febbre) e l'indice di Mayo: CU severa, stadio 3 del colon sinistro, sigma e retto.

Il rilievo anamnestico di intolleranza della paziente all'ASA, con fenomeni allergici di rilievo, convince al trattamento in monoterapia con beclometasone dipropionato al dosaggio di 20 mg/die, in prima istanza. In relazione alla positiva risposta clinica caratterizzata dalla diminuzione delle scariche diarroiche, della ematochezia e del dolore, la paziente è stata sottoposta, in ventesima giornata, a controllo endoscopico che ha mostrato netta riduzione del quadro clinico endoscopico convincendo alla prosecuzione della terapia fino al 30° giorno quando un nuovo controllo endoscopico, che evidenziava pratica remissione del quadro clinico, dell'alvo e dei parametri ematochimici, convinceva alla riduzione del dosaggio del beclometasone dipropionato a 10 mg/die. Attualmente la paziente è in mantenimento da circa tre mesi con 5 mg/die, dopo circa tre mesi dall'inizio della terapia a dose piena; presenta completa normalizzazione del quadro sintomatologico, endoscopico ed istologico, senza effetti collaterali legati all'assunzione del cortisonico con perfetta aderenza della paziente al trattamento risultato semplice, efficace e praticamente privo di effetti collaterali.

## Conclusioni

Diversi autori sostengono la efficacia del beclometasone dipropionato in monoterapia di prima scelta nella CU di grado lieve-moderato. Nella paziente in

esame il quadro clinico appariva francamente severo, allo stadio 3, ma la sua intolleranza all'ASA ha spinto comunque alla scelta di questa terapia a dose piena. La veloce remissione sintomatologico-clinica e la mancanza di effetti collaterali sistemici nel trattamento a lungo termine ne confermano ulteriormente l'utilità. La paziente sottoposta ad esame endoscopico allo scadere dei sei mesi di trattamento appare in completa remissione di malattia. La sospensione del mantenimento con 5 mg di beclometasone dipropionato sarà considerata al controllo endoscopico a 8 mesi dall'inizio della terapia. Gli incoraggianti risultati ottenuti spingono quindi ad ulteriori valutazioni e studi clinici controllati per la utilizzazione del beclometasone dipropionato nella CU severa, in monoterapia, a lungo termine.

## Bibliografia

1. Rizzello F, Gionchetti P, D'Arienzo A, et al. Oral Beclometasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis: a double blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1109-16.
2. Caprilli R. et al. Appropriateness of immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease assessed by RAND method. Italian group for IBD (IG-IBD) position statement. *Dig Liver Dis* 2005; 37(6): 47-17
3. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, et al Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of extensive and left sided active UC: a multicentre randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1471-80

---

Indirizzo per la corrispondenza:  
Giuseppe Dimito  
Endoscopia Digestiva Operativa d'Urgenza  
ASL RmF Ospedale San Paolo  
Civitavecchia  
E-mail: giuseppe.dimito@aslrnf.it