

# 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 -  
XXI 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 EDITOR

Marco Vitale - Parma, Italy

## ASSOCIATE EDITORS

Carlo Chezzi - Parma, Italy

Roberto Delsignore - Parma, Italy

Guglielmo Masotti - 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

Anna Butturini - Los Angeles, CA, 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

Giuseppe De Panfilis - Parma, Italy

Guido Fanelli - Parma, Italy

Vittorio Gallese - Parma, Italy

Livio Garattini - Milano, Italy

Mario J. Garcia - New York, NY, USA

Gian Carlo Gazzola - Parma, Italy

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

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

Raffaele Viridis - 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 SpA - 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)

Alessandro Corrà  
Società di Medicina e  
Scienze Naturali  
Via Gramsci, 12 - Parma, Italy  
Tel./Fax ++39 0521 033027

## PUBLISHER

Mattioli 1885 SpA 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 S.p.A.

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

© 2011 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: Luglio 2011



## Mattioli 1885

spa - 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 III/2011

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

### 4 Foreword

### Review

### 5 *Federico Cioni*

Rilievi endoscopici e istologici nelle malattie infiammatorie intestinali croniche in ambito pediatrico

### Original Article

### 8 *Alessandro Longhini, Francesco Della Nave, Alessandro Grechi, Giuseppe Marcolli*

Stomia di protezione nella terapia chirurgica resettiva del tumore del retto: opzione terapeutica o overtreatment

### Case Reports

### 15 *Andrea Cocco, Roberta Pica, Giuseppe Occhigrossi*

Efficacia del beclometasone dipropionato in un caso di rettocolite ulcerosa steroide-dipendente

### 17 *R. Urgesi, G. Pelecca, A. Masini, A. Pastorelli, C. Zampaletta, V. Lauria, R. Faggiani*

Un caso di colite segmentaria associata a diverticoli e sospetta colite eosinofila trattato con mesalazina e beclometasone dipropionato

### 21 *Nicoletta Sapone, Marco Astegiano*

Displasia indefinita nella colite ulcerosa: caso clinico

### 24 *A. Frunzio*

Trattamento combinato per via sistemica e topica con 5-ASA e BDP nella RCU distale

### 26 *G. Marganoni, E. Zykaj, C. Pagnini, V. Corleto, G. Delle Fave*

Il beclometasone dipropionato nel trattamento della colite sinistra: un caso di ripresa di efficacia

F O R E W O R D

---

Pubblichiamo il terzo fascicolo 2011 di quella che, ormai, definisco con orgoglio la nostra bella realtà nell'ambito della letteratura scientifica divulgativa nel settore della Gastroenterologia italiana, i Quaderni di Gastroenterologia di Acta BioMedica.

L'interesse dei lettori è crescente grazie all'elevato livello scientifico dei casi pubblicati ed alla particolare originalità degli stessi che affrontano gli aspetti epidemiologici e terapeutici di patologie che lo specialista spesso può riscontrare raramente nella propria pratica clinica.

Anche in questo numero, trovano il giusto spazio un lavoro originale e cinque casi clinici; il primo affronta il difficile argomento della stomia protettiva nella terapia chirurgica resettiva del tumore del retto, mentre tra i casi clinici ben 4 riguardano il problema della colite ulcerosa ed uno presenta un caso di colite segmentaria associata a diverticoli con sospetta colite

eosinofila trattato con mesalazina e beclometasone dipropionato.

Come ormai routine, presentiamo infine un breve sunto di una interessante rassegna, pubblicato solo l'anno scorso su Gastroenterology & Hepatology, riguardante l'emergente evidenza del rilievi endoscopici ed istologici nelle malattie infiammatorie intestinali croniche in una fascia di età molto delicata, come quella pediatrica.

Con l'augurio di essere riusciti a mantenere vivo il Vostro interesse, Vi auguriamo buona lettura e Vi diamo appuntamento al nuovo Quaderno.

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

## Rilievi endoscopici e istologici nelle malattie infiammatorie intestinali croniche in ambito pediatrico

*Federico Cioni*

Direttore scientifico Mattioli 1885 spa

Endoscopic and histologic findings in pediatric inflammatory bowel disease

G.P Jevon, M. Ravikamura, *Gastroenterology & Hepatology*, 6, 3, 174-180, 2010

Le malattie infiammatorie intestinali croniche (IBD) sono una realtà gastroenterologica sempre più importante, anche in pediatria, tanto che circa il 25% delle IBD si manifesta prima dei 20 anni di età. Una precisa diagnosi differenziale fra Morbo di Chron (CD) e Colite ulcerosa (UC) è particolarmente importante, in specie nei bambini, soprattutto dal punto di vista della programmazione delle strategie di intervento. L'algoritmo diagnostico di queste patologie trova nella endoscopia uno strumento importante che oltretutto consente non solo la visualizzazione della mucosa ma anche l'esecuzione di prelievi biotipici seriati. Se da una parte è vero che non esistono singole lesioni endoscopiche patognomoniche di specifiche IBD, d'altra parte l'esistenza di una serie di quadri altamente suggestivi di CD o UC giustifica un approfondimento del tema, sulla falsa riga del lavoro recentemente pubblicato da Jevon e Ravikamura su *Gastroenterology & Hepatology*.

### Introduzione

In circa un quarto dei casi l'esordio di IBD avviene prima dei vent'anni: il quadro clinico appare però leggermente diverso da quello classico dell'adulto e può essere limitato ad un rallentamento della crescita ed a ritardo puberale. La precocità della diagnosi è fondamentale e sono numerose le Linee guida internazionali delle società di gastroenterologia pediatrica che hanno cercato di uniformare i criteri diagnostici. In estrema sintesi l'infiammazione del tratto gastrointestinale tipica delle IBD in età pediatrica, appare interessare tutto il tratto digestivo nel CD, mentre è prevalentemente limitata alla mucosa del colon nella UC. Nei pazienti pediatrici l'evoluzione del CD è progressiva o rapidamente progressiva in un terzo circa dei casi, spesso con coinvolgimento dell'ileo. Nella UC pediatrica l'infiammazione è diffusa e superficiale, con esordio a carico della regione rettale; l'interessamento del colon è però più frequente rispet-

to all'adulto. La diagnosi differenziale non è semplice ed in circa un terzo dei casi risulta impossibile (IC o colite indifferenziata).

### Endoscopia

Le evidenze endoscopiche spesso non sono abbastanza specifiche da consentire la diagnosi differenziale fra CD e UC, in particolare nei pazienti pediatrici, e non pochi sono i casi che restano indifferenziati. D'altra parte la differenziazione fra CD e UC è importante per tutta una serie di ragioni cliniche, compreso il fatto che la UC è particolarmente severa nei bambini e una mancata diagnosi può essere causa di colectomia; fortunatamente alcuni quadri particolari possono orientare la diagnosi in un senso o nell'altro.

Per esempio, nel CD, ulcere aftose sono di frequente osservazione nelle prime fasi di malattia e possono successivamente evolvere in ulcere profonde e serpiginoze, con una diffusione a macchia di leopardo.

La UC invece tipicamente esordisce a carico della mucosa rettale e successivamente si estende per contiguità con aree di infiammazione e ulcerazioni superficiali e circonferenziali. L'interessamento del retto è tipico della UC piuttosto che del CD, ma alcuni autori (1) hanno riferito di una percentuale di circa il 23% dei pazienti pediatrici affetti da UC senza interessamento del retto. Altri Autori (2) riferiscono che solo in circa un terzo dei casi di bambini sotto i 10 anni si osservavano le lesioni biotipiche tipiche del quadro di UC dell'adulto: le lesioni infiammatorie a carico del colon possono quindi essere meno severe all'esordio rispetto al quadro tipico dell'adulto, con presenza di lesioni irregolari e risparmio del retto, caratteristiche queste più tipiche del CD.

L'interessamento dell'ileo terminale è più frequente nel CD ma può avvenire anche in corso di UC. La prevalenza di ileite da reflusso ileocecale è simile in adulti e bambini: all'endoscopia si osserva un eritema limitato in estensione, con aree di granulosità in prossimità ad una normale valvola ileocecale, senza stenosi o ulcerazione. In presenza di ileite aspecifica è possibile pensare ad una UC associata a reflusso ileocecale. In corso di UC il primo rilievo endoscopico è la perdita del normale disegno vascolare con iperemia diffusa. La mucosa appare friabile e sanguina facilmente. Le aree più colpite sono quelle distali e l'evoluzione può essere caratterizzata dalla formazione di ulcere ampie e contigue. All'endoscopia appaiono ulcere profonde e aftose, noduli e restringimenti del lume. Nel CD invece è colpito prevalentemente il tratto distale del tubo digerente con un 11% dei pazienti, sia adulti che pediatrici, che presentano anche esofagite. L'interessamento del tratto digestivo iniziale costituisce indicazione al trattamento con azatioprina e proprio lo studio endoscopico del primo tratto digerente può facilitare la diagnosi differenziale fra CD e UC nei pazienti pediatrici (3).

## Istologia

Le evidenze istologiche tipiche di IBD sono quelle riferibili ad una colite cronica attiva. Fra gli indicatori di cronicità citiamo la distorsione delle cripte, che appaiono ramificate, e presentano infiltrato linfoplasmocitario. Possono essere presenti eosinofili e ci può essere metaplasia delle cellule del Paneth nel colon sinistro. L'attività è confermata dalla presenza di neutrofili nella lamina propria, nell'epitelio e nei lumi delle cripte, con possibile formazione di ascessi. Nelle forme più severe

ci può essere necrosi della mucosa e ulcerazione. Le biopsie condotte su pazienti con colite infettiva o allergica non presentano segni di cronicizzazione, ma anche nella popolazione pediatrica spesso mancano segni di cronicizzazione in corso di IBD, almeno nella fase iniziale. Avvicinandosi l'adolescenza anche le lesioni biotipiche iniziano ad assomigliare a quelle dell'adulto. Il segno distintivo del CD è il classico granuloma non necrotizzante simil sarcoide. Nei bambini si possono osservare quadri simili in corso di malattie granulomatosi croniche, (presenza di macrofagi pigmentati nella lamina propria), in casi di immunodeficienza (scarsità di plasmacellule) e in corso di tubercolosi. In ogni caso la presenza dei granulomi è più frequente nei bambini rispetto agli adulti, con oltre il 61% di casi in cui il granuloma è presente, nel 42% dei casi a livello dell'ileo terminale e del primo tratto gastroenterico (4). Particolare attenzione va anche riservata all'eventuale risparmio del retto, in casi altrimenti tipici di CU, che può ingenerare confusione con il CD.

Sia nei bambini che negli adulti il quadro istologico nel corso di IBD di recente insorgenza può variare di parecchio rispetto a quello delle forme conclamate, e in ogni caso correla in misura minore con il grado di infiammazione: in entrambi i casi il trattamento farmacologico può determinare guarigione della mucosa, che a livello del retto può apparire normale (5, 6). Ancora una volta il quadro in corso di CU può richiamare quello di CD, proprio a causa dell'apparente normalità della mucosa rettale.

In ogni caso lo studio endoscopico della parte alta delle vie digerenti può essere prezioso per la diagnosi di CD, che è caratterizzato proprio dall'interessamento specifico di questa parte dell'apparato digerente (7). Alcuni sostengono addirittura che, in assenza di infezione da *Helicobacter Pylori*, la evidenza di forme di gastrite focale cronica e di gastrite attiva in pazienti con colite, siano indicative della presenza di CD (8). Una review evidenzia come biopsie delle alte vie digestive in bambini con CD evidenzino una aumentata incidenza di erosioni gastriche con ulcerazione ed anomalie istologiche, per altro possibili anche in aree che appaiono normali alla semplice osservazione endoscopica (9). Ciò conferma il ruolo diagnostico dell'endoscopia con prelievi biotipici delle prime vie digerenti nella diagnosi di CD: la presenza di granulomi patognomonici di CD avviene nel 28% dei bambini affetti da CD, non di rado solo a carico delle prime vie digerenti.

Purtroppo ancora una volta non sono da escludere coinvolgimenti anche delle prime vie digerenti in corso di CU, con evidenza biotipica di esofagite, gastrite aspecifica, ulcera gastrica e ulcera duodenale (10). L'infiammazione focale dell'antro è suggestiva di CD, ma non diagnostica: negli adulti la infiammazione perigliandolare è stata osservata nel 43% di un campione di pazienti affetti da CD, ma anche nel 12% di un campione di pazienti affetti da UC e nel 19% del gruppo dei controlli sani (11).

In una rassegna di 438 biopsie condotte su bambini affetti da gastrite alla ricerca di parametri istopatologici specifici di malattia, inclusi marker di CD come l'infiammazione ghiandolare focale neutrofila, su 58 casi di CD diagnosticato tramite biopsia del colon o altri criteri standard, nel 77% dei casi la diagnosi era stata predetta dalla sola biopsia gastrica. In questo studio nessuno dei pazienti con infiammazione ghiandolare era risultato affetto da CU.

## Conclusioni

La diagnosi precoce di IBD, e se possibile la differenziazione fra CD e UC, è fondamentale per una corretta gestione clinica del paziente pediatrico: per questo motivo il protocollo diagnostico dovrebbe sempre prevedere un'esame endoscopico del primo tratto digerente ed una ileo-colonscopia con prelievi biotipici seriati. In particolare è raccomandata la biopsia di tratti sani della mucosa; solo nel caso in cui la diagnosi di UC è certa al di là di ogni ragionevole dubbio, si potrà evitare un approfondimento diagnostico che utilizzi altre tecniche di imaging. Dal punto di vista istopatologico la presenza di infiammazione granulomatosa in biopsie condotte sul tratto gastroenterico conferma la diagnosi di CD: solo una minoranza di bambini con CD presenta granulomi a carico delle prime vie digerenti. In assenza di granulomi la diagnosi differenziale fra CD e UC può essere suggerita dalla combinazione di informazioni cliniche, endoscopiche e di altre tecniche di imaging, e dalla loro correlazione con quanto evidenziato a livello istopatologico. Anche se non ci sono singole lesioni endoscopicamente rilevabili, patognomiche di per se stesse, il rilievo di ulcere aftose in ogni parte del tratto gastroenterico, la presenza di lesioni a macchia di leopardo, con ulcerazioni o restringimenti del lume del dell'ileo terminale con interessamento anche perianale, e presenza all'esame istopatologico di segni di infiammazione focale, depone per la diagnosi di

CD. Viceversa la presenza di aree contigue di infiammazione superficiale della mucosa, estese a partire dal retto, sono tipiche della CU. Nella maggior parte dei casi il bambino con UC presenta una pancolite senza distribuzione delle lesioni a macchia di leopardo.

Tutto ciò conferma oltre ogni dubbio l'importanza di considerare l'esame endoscopico, con prelievi biotipici seriati, sia del primo che dell'ultimo tratto dell'apparato digerente, come momento diagnostico fondamentale nel contesto del management clinico delle IBD del paziente pediatrico.

## Bibliografia

1. Rajwal S, Puntis J, McClean P, et al. Endoscopic rectal sparing in children with untreated ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 66-9.
2. Robert ME, Tang L, Hao LM, Reyes-Mugica M. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 183-9.
3. Romano C, Famiani A, Gallizzi R, Comito D, Ferrau V, Rossi P. Indeterminate colitis: a distinctive clinical pattern of inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics* 2008; 122: e1278-1281.
4. De Matos V, Russo PA, Cohen AB, Mamula P, Baldassano RN, Piccoli DA. Frequency and clinical correlations of granulomas in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 392-8.
5. Holmquist L, Ahren C, Fallstrom SP. Clinical disease activity and inflammatory activity in the rectum in relation to mucosal inflammation assessed by colonoscopy. A study of children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 527-34.
6. Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 983-9.
7. Lemberg DA, Clarkson CM, Bohane TD, Day AS. Role of esophago-gastroduodenoscopy in the initial assessment of children with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1696-700.
8. Pascasio JM, Hammond S, Qualman SJ. Recognition of Crohn disease on incidental gastric biopsy in childhood. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6: 209-14.
9. Schmidt-Sommerfeld E, Kirschner BS, Stephens JK. Endoscopic and histologic findings in the upper gastrointestinal tract of children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 448-54.
10. Ruuska T, Vaajalahti P, Arajarvi P, Maki M. Prospective evaluation of upper gastrointestinal mucosal lesions in children with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 181-6.
11. Parente F, Molteni P, Bollani S, Maconi G, Vago L, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and related upper gastrointestinal lesions in patients with inflammatory bowel diseases. A cross-sectional study with matching. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1140-6.



## Stomia di protezione nella terapia chirurgica resettiva del tumore del retto: opzione terapeutica o overtreatment?

*Alessandro Longhini, Francesco Della Nave, Alessandro Grechi, Giuseppe Marcolli*

Divisione di Chirurgia Generale, Struttura di Sondrio, AOVV Sondrio

**Riassunto.** *Scopo:* Non c'è ancora una evidenza sicura che la stomia di protezione sia in grado di ridurre l'incidenza di fistole o deiscenze anastomotiche nella chirurgia rettale; di certo vi è solo il fatto che rende meno grave l'impatto clinico della deiscenza. D'altra parte però lo stesso confezionamento di una stomia comporta complicanze non indifferenti legate sia alla sua presenza e gestione, sia al successivo reintervento di chiusura. Scopo del lavoro è quello di mostrare i risultati del nostro approccio chirurgico, prendendo spunto dai risultati per alcune considerazioni sul tipo di intervento da attuare. *Materiali e metodi:* Abbiamo valutato retrospettivamente una casistica di 110 interventi consecutivi di resezione anteriore per neoplasia del retto con ripristino in un unico tempo della continuità intestinale e in cui di principio non confezioniamo mai una stomia di protezione. *Risultati:* La mortalità generale è stata pari al 3,6% e quella dovuta alla deiscenza anastomotica 1,8%. Abbiamo riscontrato una deiscenza anastomotica in 17 casi (15,4%), ma soltanto le 5 forme più gravi hanno reso necessario un reintervento chirurgico con confezionamento di una colostomia, mentre nei 12 casi di deiscenza "minore" la gestione è stata di tipo conservativo, con un 100% di successo. Assicurando sempre di principio una ricanalizzazione primaria, il tasso di reintervento chirurgico e quindi di colostomie che si sono rese necessarie è stato del 4,5%, valore molto inferiore a chi le esegue di routine. *Conclusioni:* In base alla nostra esperienza riteniamo quindi che la stomia di protezione sia una sorta di sovratrattamento e che vada evitata, a condizione che si pongano in atto tutti quegli atteggiamenti preventivi che permettono di ridurre l'impatto clinico della deiscenza ed un attento e sistematico monitoraggio dei parametri clinici nel periodo post-operatorio.

**Parole chiave:** stomia di protezione, chirurgia rettale, deiscenza anastomotica

**Summary.** *Study Design:* There is still no sure evidence that the protective stoma is able to reduce the incidence of fistulae or anastomotic dehiscence in rectal surgery; for sure there is only the fact that it makes the impact less severe clinical dehiscence. On the other hand the same existence of the stoma involves complications, due to his presence and management or to reoperation for the closure. The purpose of this paper is to show the results of our surgical approach, taking a cue from the results for some considerations about the type of intervention to implement. *Methods:* We retrospectively reviewed a consecutive series of 110 interventions of anterior resection for cancer of the rectum with restoration in a single time of intestinal continuity, avoiding the protective stoma. *Results:* The overall mortality was equal to 3.6% and 1.8% due to anastomotic dehiscence. We found an anastomotic dehiscence in 17 cases (15.4%), but only the 5 most severe forms necessitating reoperation surgery with packing a colostomy, while in 12 cases of "minor" dehiscence the management has been conservative with a 100% success. Always be sure to first a primary recanalization, the rate of surgical reintervention and therefore colostomies that were necessary was 4.5% which is much lower than those who routinely. *Conclusion:* Based on our experience we believe therefore that the protective stoma is a sort of overtreatment and should be avoided, provided you put in place all those attitudes estimates for reducing the clinical impact of dehiscence and a careful and systematic monitoring of clinical parameters in the postoperative period.

**Key words:** protective defunctioning stoma, rectal surgery, anastomotic leak

## Introduzione

La deiscenza anastomotica resta la più temuta tra le complicanze precoci dopo chirurgia colorettales in quanto peggiora la prognosi a breve e lungo termine; è infatti una delle principali cause di mortalità postoperatoria e aumenta il rischio di recidiva locale nelle resezioni per neoplasia, oltre ad aumentare i tempi e i costi di degenza. La sua incidenza varia, nelle casistiche più recenti, dal 2,8 al 19,2% (1, 3-6, 14-17) in relazione anche alla patologia di base e alla tecnica chirurgica usata (Tab. 1). L'incidenza, anche se di poco, si è abbassata negli ultimi decenni, grazie ai costanti miglioramenti in termini di mezzi di sutura sia manuale che meccanica, di preparazione e monitoraggio del paziente, di conoscenze anatomo-chirurgiche e di tecnica chirurgica.

Il quadro clinico può variare notevolmente per gravità. Si passa da fistole clinicamente silenti evidenziate solo con esami strumentali radiologici sino ai segni clinici della peritonite con insufficienza multiviscerale. I più comuni segni clinici sono dolore pelvico, febbre, leucocitosi e fuoriuscita di gas e/o materiale fecaloide dal drenaggio. Esami complementari per confermare la deiscenza sono ecografia, TC, clisma opaco con mezzo di contrasto idrosolubile ed endoscopia.

L'evoluzione di una deiscenza anastomotica avviene attraverso tre vie sostanziali: 1) libera diffusione del materiale enterico nel cavo addominale con peritonite generalizzata che necessita di intervento laparotomico urgente; 2) formazione di una raccolta saccata definibile come peritonite saccata o ascesso che necessita di un drenaggio chirurgico o percutaneo; 3) formazione di una fistola entero-cutanea o in altro visce-

re cavo. In occasione di quest'ultima ipotesi sovente il tramite fistoloso viene fornito dal drenaggio peri-anastomotico messo in sede all'atto dell'intervento chirurgico al fine di drenare eventuali raccolte ematiche e/o sierose compatibili con la dieresi chirurgica nonché essere spia di possibili deiscenze anastomotiche. La prognosi è condizionata dalla precocità della diagnosi e dalla qualità del reintervento. In condizioni di elezione il chirurgo deve cercare di prevenire per quanto possibile l'insorgenza di una deiscenza, sia correggendo preoperatoriamente tutte quelle condizioni che ne facilitano l'insorgenza, sia mettendo in atto in sede intraoperatoria quei provvedimenti che ne possono ridurre l'incidenza e soprattutto possono permettere la cura delle conseguenze. Una volta insorta la deiscenza le opzioni terapeutiche sono molteplici, dalla semplice gestione conservativa, al drenaggio ecoguidato di raccolte, fino alla completa resezione del tratto anastomotico con confezionamento di una stomia derivativa.

## Materiali e metodi

Abbiamo valutato retrospettivamente una casistica di 110 interventi consecutivi di resezione anteriore per neoplasia del retto con ripristino in un unico tempo della continuità intestinale, effettuati sia in elezione che in urgenza, nel periodo dal settembre 2001 al settembre 2009 presso l'U.O. di Chirurgia Generale dell'Ospedale Civile di Sondrio. Sono stati esclusi dalla casistica tutti i pazienti che non hanno avuto una ricanalizzazione intestinale primaria, quindi le 24 amputazioni addomino-perineali, in progressiva riduzione col passare degli anni, o quelli in cui, per le condizioni generali scadenti o per la peritonite diffusa da perforazione è stata eseguita una resezione secondo Hartmann con colostomia terminale sinistra.

63 pazienti erano maschi e 47 femmine, con un rapporto maschi/femmine di 1,3:1. L'età media era di 68,0 anni (range 38-89). La neoplasia era localizzata nel terzo inferiore del retto in 20 casi (18,1%), nel terzo medio in 42 casi (38,2%) e nel terzo superiore in 48 casi (43,7%). Sono stati eseguiti in urgenza tre casi di occlusione. In aggiunta all'intervento di resezione retto-colica anteriore abbiamo effettuato tre resezioni epatiche di metastasi sincrone, tre alcolizzazioni one-

**Tabella 1.** Incidenza della deiscenza anastomotica nella terapia chirurgica del cancro del retto

Autore	Anno	%
Erdas (1)	2009	10,5
Agnifili (3)	2004	14,3
Yeh (4)	2005	2,8
Matthiessen (5)	2007	19,2
Peeters (6)	2005	11,6
Schmidt (14)	2003	7,3
Tsujinaka (15)	2008	10,7
Eckmann (16)	2004	11,6
Rudinskaité (17)	2005	9,8

shot di metastasi epatiche, una resezione del tenue, una resezione del colon trasverso, una omentectomia e due annessiectomie.

Di principio, quando è possibile effettuare una resezione con anastomosi primaria, non confezioniamo mai una stomia di protezione dell'anastomosi. Il paziente viene sottoposto ad intervento chirurgico senza più alcuna pulizia meccanica dell'intestino e riceve una profilassi preoperatoria antitrombotica e antibiotica con cefalosporina e metronidazolo. La procedura chirurgica impiegata è quella tradizionale con laparotomia mediana, completa mobilizzazione della flessura colica sin, legature vascolari all'origine dei vasi mesenterici inferiori e TME nerve sparing. Fin dove è possibile preferiamo eseguire un'anastomosi colo-rettale termino-terminale, manuale e in continua monostrato, mentre in caso di anastomosi più basse o disagiati utilizziamo una suturatrice meccanica per via transanale. Grande cura viene riservata alla ripertoneizzazione dello scavo pelvico con cui si rende l'anastomosi extraperitoneale; si posiziona sempre un drenaggio tubulare para-anastomotico a caduta, in silicone, rimosso, in assenza di complicanze, un paio di giorni dopo la canalizzazione.

La diagnosi di deiscenza si è sempre basata sul criterio clinico, avvalorata in alcuni casi da ecografia, TC o endoscopia. In caso di deiscenza maggiore, in cui erano presenti segni di reazione peritoneale diffusa e sepsi sistemica si procedeva ad immediato reintervento chirurgico con confezione di colostomia escludente sul trasverso o colon sin residuo. Nelle deiscenze minori in cui era presente semplice perdita aerea o liquida, più o meno fecaloide, dal drenaggio, con quadro clinico meno grave si seguiva una strategia conservativa "wait and see", basata su antibioticoterapia ad

ampio spettro, associando cefalosporine, metronidazolo e aminoglicoside, alimentazione parenterale e/o enterale con sostanze a riassorbimento nel tratto digestivo superiore.

Le analisi statistiche sono state condotte mediante il test Chi-quadro e Odds Ratio; i risultati sono stati giudicati significativi per valori di  $p < 0,05$ .

## Risultati

La mortalità generale è stata di quattro casi sui 110 casi operati, pari al 3,6%; di questi due erano conseguenza delle scadenti condizioni generali di base che hanno comportato una grave insufficienza respiratoria e necessità di ventilazione meccanica, mentre due casi erano dovuti alle conseguenze settiche della deiscenza anastomotica (1,8%). Abbiamo riscontrato una deiscenza anastomotica in 17 dei 110 pazienti operati (15,4%), insorte in media dopo 6,4 giorni dall'intervento (range 3-12). Tra queste soltanto le forme più gravi, pari a 5 casi su 17 deiscenze (29,5%), hanno reso necessario un reintervento chirurgico, consistito nel confezionamento di una colostomia sin su bacchetta (due casi) o di una colostomia terminale con affondamento del moncone rettale (tre casi). Di questi pazienti tre sono guariti e sono stati dimessi in media dopo 22 giorni dall'esordio clinico della deiscenza (range 13-30), mentre due sono deceduti. Nei rimanenti 12 casi di deiscenza "minore" (12/17 pari al 70,5%) la gestione è stata di tipo conservativo, con un 100% di successo e dimissione in media dopo 14 giorni dall'esordio clinico (range 10-22) (Tab. 2). Tra tutti i pazienti che hanno sviluppato una deiscenza, la

**Tabella 2.** Tipo di trattamento e risultati clinici in caso di deiscenza anastomotica

Tipo di trattamento	Numero casi	Decesso (%)	Guarigione (%)	Giornata Dimissione Media (range)
Conservativo	12	0 (0%)	12 (100%)	14 (range 10-22)
Chirurgico	5	2 (40%)	3 (60%)	22 (range 13-30)
Totale	17	2 (11,7%)	15 (88,3%)	15,8 (range 10-30)

mortalità postoperatoria è stata quindi dell'11,7% (2/17). Le deiscenze anastomotiche "maggiori" hanno comportato la necessità di un reintervento e di colostomia nel 4,5% dei casi (5/110).

Relativamente alla sede della neoplasia operata, la deiscenza si è presentata in 7 dei 48 pazienti con neoplasia del terzo superiore (14,5%), in 6 dei 42 pazienti con neoplasia del terzo medio (14,2%) e in 4 dei 20 pazienti con neoplasia del terzo inferiore (20%); le differenze non sono statisticamente significative (OR = 1,48,  $p = 0,5341$ ). Sono state confezionate 94 anastomosi manuali (85,5%), tutte TT in monostrato in continua e 16 (14,5%) anastomosi meccaniche (tutte transanali TT con Stapler circolare, salvo una double stapling technique secondo Knight-Griffen). Tra le anastomosi manuali 13 hanno avuto una deiscenza (13,8%) mentre tra le meccaniche 4 casi (25%); le differenze non sono statisticamente significative (OR = 0,48,  $p = 0,2532$ ).

Non vi è stata una correlazione tra stadio di Dukes (Astler-Coller) della malattia neoplastica ed incidenza di deiscenza: stadio A 3 casi (17,60%), stadio B1 2 casi (11,7%), stadio B2 7 casi (41,1%), stadio C1 un caso (5,8%), stadio C2 nessun caso, stadio D 4 casi (23,5%). L'età media dei pazienti con deiscenza non si differenzia da quella dei pazienti che non hanno avuto la complicanza: 70,9 anni (range 55-89) vs 67,1.

## Discussione

L'impiego di una stomia di protezione nella chirurgia resettiva colo-rettale è ancora un argomento controverso e molto dibattuto dai chirurghi. Non c'è ancora una evidenza sicura che la stomia di protezione sia in grado di ridurre l'incidenza di fistole o deiscenze anastomotiche. Matthiessen (5) riporta una maggior percentuale di deiscenze sintomatiche senza l'utilizzo di una stomia di protezione (28%) rispetto all'utilizzo (10,3%) e risultati simili ha riscontrato Peeters, 24 vs 9% rispettivamente (6). Gastinger non riporta invece differenze, 14,5 vs 14,2% (7). Di certo vi è solo il fatto che la presenza di una stomia rende meno grave l'impatto clinico della deiscenza (7, 13, 18). Per Gastinger (7) un reintervento chirurgico si

rende necessario nel 3,6% dei pazienti operati con stomia di protezione contro il 10,1% dei pazienti senza stomia, così come la mortalità postoperatoria è rispettivamente dello 0,9% vs 2,0%.

Di fronte ad Autori che propongono la colostomia di protezione di routine perché non è facile prevedere i casi destinati alla deiscenza, ce ne sono altri che la propongono solo in casi selezionati cioè pazienti ed anastomosi ad alto rischio. Possono essere rischi di ordine generale come età avanzata, ASA score, malnutrizione, immunodepressione, insufficienza cardiaca o renale o quelli che più specificatamente rendono l'anastomosi a rischio: terapia neoadiuvante preoperatoria o terapia cronica con steroidi. Altre condizioni locali intraoperatorie possono rendere difficoltosa e a rischio le anastomosi: gravi emorragie, difficoltosa dissezione pelvica, scarsa vascolarizzazione o tensione dei monconi intestinali, ingombro fecale colico, sepsi addominale, anelli di sezione incompleti, carattere d'urgenza dell'intervento. Anche le più innovative metodiche, a fronte di palesi benefici, non sono esenti da rischi. La "Total mesorectal excision" (TME), pur riducendo l'incidenza di recidive locali, aumenta quella di fistole e deiscenze anastomotiche a causa della devascularizzazione del moncone rettale residuo. Nel caso di accesso laparoscopico, per la maggior difficoltà nella peritoneizzazione del pavimento pelvico e le difficoltà tecniche della TME, si consiglia l'impiego della stomia di protezione. Le suturatrici meccaniche, permettono di eseguire resezioni sempre più vicine alla linea anorettale, evitando il sacrificio dell'apparato sfinteriale, ma con un notevole aumento del rischio di deiscenza.

È da rilevare però che anche lo stesso confezionamento di una stomia comporta complicanze non indifferenti legate sia alla sua presenza e gestione, sia al successivo reintervento di chiusura. La presenza di una stomia è causa di morbilità e la sua chiusura non rappresenta una procedura minore essendo gravata da morbilità ed anche mortalità. La stomia rappresenta certamente una delle mutilazioni più temute dai pazienti, nonostante i notevoli progressi nella riabilitazione dello stomizzato. Il paziente percepisce uno stato generale di salute inferiore rispetto alla popolazione sana e per ridurre la sensazione di grave handicap si rendono necessari accorgimenti dietetici, farmacologici e

un supporto psicologico. È frequente che il paziente assuma un atteggiamento passivo nei confronti della sua nuova condizione, rifiutando non solo di curare la propria stomia, ma anche di guardarla. È necessaria la presenza di personale specializzato (medici, stomatoterapisti, infermieri) che lo assistano e lo aiutino a superare questa fase difficile. Il paziente va educato al cambio della sacca, alla cura e igiene della stomia, coinvolgendo anche i familiari in caso di soggetti meno autonomi, come anziani o depressi. La perdita della continenza è l'inconveniente più preoccupante: le ileostomie emettono materiale liquido continuo e ingovernabile, mentre le colostomie emettono feci che solo col passare del tempo tendono all'indurimento. Guenaga (8) studiando pazienti portatori di ileostomia e colostomia, riporta casi di prolasso rispettivamente nel 2 vs 19%, retrazione 4 vs 1%, ernia parastomale 3 vs 2% e fistola parastomale 3 vs 4%. Durante il reintervento per chiusura si verifica una deiscenza nel 4 vs 2% dei casi, laparocoele 0 vs 10% e stenosi dell'intestino 5 vs 4%. Per Gastinger (7) il reintervento per chiusura della stomia comporta una morbilità del 15,3% in caso di colostomia e 22,4% in caso di ileostomia e una mortalità dello 0,5% per l'ileostomia; Matthiessen (5) riporta una mortalità dello 0,9%. Saha (11), per chiusura dell'ileostomia, riporta una morbilità del 22,8%, mortalità del 2,5% e deiscenza anastomotica del 4%. Inoltre è anche da rilevare che non tutti i pazienti stomizzati vengono ricanalizzati: per Matthiessen (5) l'86,2% dei casi e per David (10) il 75,1%.

Non tutti i chirurghi sono quindi favorevoli al confezionamento di routine o in casi selezionati di una stomia, anche per il fatto che è difficile prevedere quando sia utile eseguirla preventivamente. Vi è una grande variabilità nei tassi di deiscenza riportati in letteratura, per la presenza di casistiche più o meno selezionate, la grande disomogeneità della patologia di origine (neoplastica, infiammatoria, ischemica, traumatica), la modalità operativa (urgenza o elezione) e la tecnica chirurgica usata. In molti studi non emergono correlazioni statisticamente significative tra fattori di rischio generali e deiscenza dell'anastomosi (1, 9). Uno dei maggiori fattori di rischio riconosciuti è il confezionamento di una anastomosi bassa, sotto i 5-7 cm dal margine anale (1, 3, 4, 9, 12, 17), motivo che spinge molti chirurghi a confezionare una stomia di

protezione; ciò non risulta comunque nella nostra casistica. Se si escludono gli interventi in urgenza molti dei fattori di rischio specifici possono essere corretti pre- o intra-operatoriamente con una accurata scelta del timing chirurgico, di una adeguata preparazione dei pazienti ed una idonea esecuzione degli interventi. Bisogna evitare che l'anastomosi sia confezionata sotto tensione, facendo una corretta mobilizzazione della flessura splenica, che i monconi da anastomizzare siano devascularizzati, che vi sia contaminazione del campo operatorio per perforazione del viscere durante la dissezione, anche se in tal caso una corretta toilette/lavaggio non inficia l'intervento.

Anche nelle anastomosi a meno di 5 cm dall'ano eseguite con suturatrice meccanica la colostomia non è necessaria se si seguono le regole della buona chirurgia, per esempio assicurandosi che gli anelli siano completi. Riteniamo però indispensabile, in caso di mancato confezionamento di una stomia di protezione, un'accurata ripertoneizzazione dello scavo pelvico rendendo l'anastomosi extraperitoneale, che oltre a prevenire l'insorgenza di aderenze, può rappresentare una barriera contro la massiva contaminazione peritoneale in caso di deiscenza anastomotica, come supportato anche da Eckmann (17). Questa manovra può essere ulteriormente rafforzata dal posizionamento nello scavo pelvico di un drappo di omento intatto o peduncolato, secondo quanto consigliato da vari autori (2, 3, 13), che hanno riportato una riduzione significativamente dell'incidenza di deiscenze; Agnifili segnala una minore incidenza di deiscenza in caso di omentoplastica rispetto al non utilizzo (6,4% vs 21,9%) come anche della necessità di reintervento (3,2% vs 14,1%) e di mortalità (3,2 vs 7,8%). L'omento vascularizzato è dotato di proprietà riparative, angiogenetiche e immunologiche; inoltre ha ampie capacità di riempimento degli spazi morti, di assorbimento delle raccolte essudative o ematiche. Oltre alla peritoneizzazione, sia il drenaggio pelvico che un attento controllo dei pazienti fino alla completa canalizzazione possono consentire una precoce diagnosi della complicità anastomotica ed un altrettanto precoce trattamento, conservativo o chirurgico, senza che ciò comporti eccessivi rischi per il paziente (6, 15). Il drenaggio serve ad allontanare, via via che si formano, le secrezioni patologiche di cavità naturali o neoformate; esso evita il ristagno del-

le secrezioni nella cavità, che dà origine all'assorbimento di sostanze nocive e impedisce e ritarda i processi di riparazione. Ha inoltre lo scopo di segnalare precocemente la comparsa di una deiscenza e di favorirne la gestione conservativa. Non tutti gli Autori sono favorevoli però al posizionamento di un drenaggio, considerandolo quasi come fattore di rischio per l'insorgenza di fistole (4).

Le complicanze anastomotiche clinicamente evidenti non superano generalmente il 10% degli interventi sul retto e di queste la gran parte sono trattabili in maniera conservativa; ciò implica che in circa il 90% dei pazienti la stomia non sia necessaria. Inoltre nessun fenomeno settico insorge dopo chirurgia digestiva implica necessariamente il reintervento, anche se esso è correlato alla deiscenza di un'anastomosi. Allo stesso modo, l'esteriorizzarsi di una fistola enterocutanea attraverso un drenaggio non costituisce di per sé un'indicazione operatoria assoluta. Gli elementi determinanti l'indicazione chirurgica sono costituiti dalla gravità e tolleranza dei fenomeni settici, dalla presenza e dalla diffusione dei segni addominali. Una attenta sorveglianza clinica e biologica deve essere comunque istituita mentre vengono fatti studi morfologici per confermare la diagnosi e per eliminare altre cause della sintomatologia. Non è illegittimo sperare che l'infezione resti localizzata se il drenaggio pelvico mantiene un ottimale funzionamento ottenendo una chiusura spontanea del tramite fistoloso o evolva verso un ascesso che richiederà un successivo drenaggio. Tuttavia il rischio è che tale infezione possa avere gravi ripercussioni settiche generali o che si diffonda nel peritoneo e in tal caso non bisognerebbe ritardare il momento del reintervento. Nella valutazione del paziente non bisogna attendere i segni clinici addominali per evocare la peritonite post-operatoria, in quanto la difesa o la contrattura sono di difficile riscontro e spesso non significativi. L'insufficienza cardio-respiratoria e l'insufficienza renale sono la conseguenza di una infezione maggiore e la diagnosi di deiscenza anastomotica dovrebbe essere fatta prima della loro insorgenza. Erdas (1) ha trattato in maniera conservativa il 77,8% dei pazienti, Tsujinaka (15) il 47,6%, Agnifili (3) il 38,9% e noi il 70,5%. La terapia si fonderà innanzitutto sulla messa a riposo dell'intestino in modo da ridurre al massimo la produzione di feci e l'eliminazione

di scorie; la fistola è una ferita come tante altre non guarisce perché il continuo attraversare delle feci ne impedisce la rimarginazione. Sarà necessaria poi una terapia antibiotica ad ampio spettro e la nutrizione artificiale per via parenterale; non sembra imperativo neanche il digiuno assoluto, ma quanto meno una dieta priva di scorie e costituita essenzialmente da nutrienti elementari. Una volta che il drenaggio diverrà silente si riprenderà l'alimentazione, retraendolo gradualmente. In ogni caso, dopo un lungo trattamento, se la fistola non accenna a ridursi o non guarisce, bisogna sempre considerare l'alternativa chirurgica. La mortalità da deiscenza è attribuibile più che altro ad un ritardato trattamento e rimane comunque limitata: 1,6% per Erdas (1), 5,5% per Agnifili (3), 0,4% per Matthiessen (5) e 1,8% per noi.

## Conclusioni

Considerando che le complicanze anastomotiche di maggiore evidenza clinica sono abbastanza limitate e che il trattamento conservativo assicura nelle deiscenze "minori" quasi sempre un buon esito, anche in base alla nostra esperienza riteniamo che la stomia di protezione sia una sorta di sovratrattamento e che vada evitata, garantendo migliore qualità di vita, inutili reinterventi, ingiustificati morbidità, mortalità e costi. Assicurando sempre di principio una ricanalizzazione primaria, il tasso di reintervento chirurgico e quindi di colostomie che si sono rese necessarie è stato del 4,5%. Questa bassa percentuale è certamente di molto inferiore a chi la esegue di routine, anche in casi selezionati: Gastinger 32, 3% (7), David 14,6% (10), Merad 7,8 (2), Suding 17% (19), Koperna 27,1% (9), Rudinskaitė 16,7% (17). Ciò giustifica quindi secondo noi il rischio del non effettuarla. Tutto questo però a condizione che si pongano in atto tutti quegli atteggiamenti preventivi che permettono di ridurre l'impatto clinico della deiscenza, come una corretta peritoneizzazione ed omentoplastica, nonché un buon drenaggio pelvico. Spetterà poi ad un attento e sistematico monitoraggio dei parametri clinici nel periodo post-operatorio, prima ancora che a qualsiasi indagine strumentale, diagnosticare precocemente la complicanza e trattarla di conseguenza col metodo più consono.

## Bibliografia

1. Erdas E, Zedda A, Pitzalis A, et al. La deiscenza anastomotica in chirurgia colo rettale. Incidenza, fattori di rischio e trattamento 2009; 61 (4): 419-25.
2. Merad F, Hay JM, Fingerhut A, Flamant Y, Molkhou JM, Laborde Y. *Ann Surg* 1998; 227 (2): 179-86.
3. Agnifili A, Schietroma M, Carloni A, et al. The value of omentoplasty in protecting colorectal anastomosis from leakage. A prospective randomized study in 126 patients. L'omentoplastica riduce le complicanze della chirurgia rettale del retto e del canale anale. *Hepatogastroenterology* 2004; 51 (60): 1694-7.
4. Yeh Chien Yuh, Changchien Chung Rong, Wang Jeng-Yi, et al. Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients. A prospective study of 978 patients. *Ann Surg* 2005; 241: 9-13.
5. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Simert G, Sjodahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer. A Randomized Multicenter Trial. *Ann Surg* 2007; 246: 207-14.
6. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005; 92 (2): 211-6.
7. Gastinger I, Marusch F, Steinert R, Wolff S, Koeckerling F, Lippert H. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 2005; 92 (9): 1137-42.
8. Guenaga KF, Lustosa SAS, Saad SS, Saconato H, Matos D. Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis. Systematic review and meta-analysis. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2008; 23 (3): 294-303.
9. Koperna T. Cost-effectiveness of defunctioning stomas in low anterior resections for rectal cancer. A call for benchmarking. *Arch Surg* 2003; 138: 1334-8.
10. David GG, Slavin JP, Willmott S, Corless DJ, Khan AU, Selvasekar CR. Loop ileostomy following anterior resection: is it really temporary? *Colorectal Dis* 2009 Feb 17 (Epub ahead of print).
11. Saha AK, Tapping CR, Foley GT, et al. Morbidity and mortality after closure of loop ileostomy. *Colorectal Dis* 2009; 11 (8): 866-71.
12. Taflampas P, Christodoulakis M, Tsiftsis. Anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: facts, obscurity, and fiction. *Surg Today* 2009; 39 (3): 183-8.
13. Gainant A. Prevention of anastomotic dehiscence in colorectal surgery. *J Chir* 2000; 137 (1): 45-50.
14. Schmidt O, Merkel S, Hohenberger W. Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: significance of intraoperative anastomotic testing. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29 (3): 239-43.
15. Tsujinaka S, Kawamura YJ, Konishi F, Maeda T, Mizokami K. Pelvic drainage for anterior resection revisited: use of drains in anastomotic leaks. *ANZ J Surg* 2008; 78 (6): 461-5.
16. Eckmann C, Kujath P, Schiedeck TH, Shekarriz H, Bruch HP. Anastomotic leakage following low anterior resection: results of a standardized diagnostic and therapeutic approach. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19 (2): 128-33.
17. Rudinskaitė G, Tamelis A, Saladžinskas Ž, Pavalkis D. Risk factors for clinical anastomotic leakage following the resection of sigmoid and rectal cancer *Medicina (Kaunas)* 2005; 41 (9): 741-6.
18. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96 (5): 462-72.
19. Suding P, Jensen E, Abramson MA, Itani K, Wilson SE. Definitive Risk Factors for Anastomotic Leaks in Elective Open Colorectal Resection. *Arch Surg* 2008; 143 (9): 907-12.

Indirizzo per la corrispondenza:  
 Alessandro Longhini MD  
 Divisione di Chirurgia Generale  
 Ospedale Civile di Sondrio  
 Via Stelvio 25  
 23100 Sondrio  
 Tel. 0342521265  
 E-mail: long.alex@tiscali.it

## Efficacia del beclometasone dipropionato in un caso di rettocolite ulcerosa steroide-dipendente

*Andrea Cocco, Roberta Pica, Giuseppe Occhigrossi*

UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale Sandro Pertini, Roma

### Caso clinico

Z.B., donna di 39 anni, affetta da Colite Ulcerosa (CU) localizzata al colon discendente, sigma e retto.

La CU era stata diagnosticata nel luglio 2007 e trattata con beneficio con aminosalicilati (5-ASA) per os (3.2 g/die) e topici (4 g/die).

Nel marzo 2009, per riacutizzazione di malattia caratterizzata da tenesmo, dolori addominali e diarrea mucoematica (6-8 evacuazioni/die, spesso notturne), alla terapia di mantenimento in corso con 5-ASA (2.4 g/die) veniva aggiunto prednisone per os (40 mg/die) e 5-ASA topico (4 g/die per tre settimane).

Nel maggio 2009 la paziente si recava per la prima volta nel nostro Centro per recidiva clinica di malattia durante il tapering del prednisone (5 mg alla settimana) al di sotto di 20 mg/die e per la progressiva comparsa di importanti effetti collaterali come insonnia, tremori, cambiamenti repentini di umore, depressione, incremento ponderale (4 Kg), acne al viso e spalle ed irsutismo diffuso con conseguente impatto negativo sulla qualità di vita.

Al momento della visita gli esami di laboratorio mostravano lieve anemia microcitica (Hb 11.2 g/dl, MCV 74 fl) e lieve incremento degli indici di flogosi (VES 26 mm/h, PCR 12 mg/dl). L'esame colturale, parassitologico delle feci e la ricerca della tossina del *Clostridium Difficile* risultavano negativi. La colonoscopia con biopsie, condotta fino al cieco, mostrava un quadro di colite ulcerosa sinistra con attività moderata/severa. Lo score di attività di malattia (colitis activity index = CAI) era 11.

La paziente iniziava terapia con azatioprina (2.5 mg/Kg) risultandone però intollerante data la precoce comparsa di nausea e vomito che regredivano prontamente alla sospensione del farmaco.

Successivamente si decideva di aggiungere beclometasone dipropionato (BDP) per os (10 mg/die) e BDP topico (3 mg/die) associato a 5-ASA (1.5 g) fino al completamento del tapering del prednisone (da 20 mg a scalare 5 mg ogni due settimane). In questi due mesi la paziente riferiva progressivo miglioramento dei sintomi fino alla remissione clinica con normalizzazione dei valori ematochimici. In seguito la paziente ha assunto BDP per os 5 mg/die per un mese e 5 mg/die a giorni alterni per un altro mese con mantenimento della remissione clinica ed endoscopica.

Gli effetti collaterali della terapia steroidea sono scomparsi progressivamente e lentamente nel corso dei 6 mesi seguenti la sospensione.

La mineralometria ossea è risultata nella norma dopo tre mesi e dopo un anno dalla sospensione della terapia con prednisone.

Attualmente la paziente è in remissione clinica da oltre un anno con 5-ASA (2.4 g/die).

### Discussione

Gli aminosalicilati (5-ASA) rappresentano il trattamento di prima linea per la colite ulcerosa (CU) in fase attiva di entità lieve-moderata. Nei pazienti che non rispondono entro due settimane ai 5-ASA ad alte dosi, i corticosteroidi sistemici (CS), come il pred-



nisione alla dose di 40 mg/die, rappresentano il trattamento di seconda linea (1, 2).

Sebbene i CS siano efficaci nell'indurre la remissione clinica in tempi brevi, il loro impiego nella pratica clinica può associarsi alla comparsa di steroido-dipendenza, steroido-resistenza e/o severi effetti collaterali (3).

Il beclometasone dipropionato (BDP) è un cortisonico caratterizzato da una rapida e potente attività antinfiammatoria e da una bassa biodisponibilità sistemica in quanto viene inattivato a livello epatico. Pertanto, rispetto ai CS, BDP possiede il vantaggio di ridurre il rischio di eventi avversi data l'assenza di inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (4).

La somministrazione topica di BDP è stata ampiamente studiata e si è rivelata molto efficace nell'indurre la remissione e il mantenimento della malattia (5).

Due studi clinici randomizzati e controllati hanno supportato l'utilizzo del BDP per os come trattamento di prima linea, mostrando che BDP ha la stessa efficacia di 5-ASA nell'indurre la remissione della UC attiva lieve-moderata entro 4 settimane (6) e che il trattamento combinato, BDP e 5-ASA per os, è risultato più efficace del 5-ASA da solo (7).

Inoltre, recentemente, BDP per os ha presentato un'efficacia pari ai CS come trattamento di seconda linea nell'induzione e nel mantenimento della remissione della CU attiva lieve-moderata, che non risponde al trattamento di prima linea con 5-ASA, in più del 50% dei casi (8).

## Conclusioni

Nel nostro caso il BDP, che rappresenta oggi lo steroide più sicuro e tollerabile, si è dimostrato efficace nell'induzione e nel mantenimento della remissione ad un anno in una situazione di malattia steroido-dipendente intollerante agli immunosoppressori ad attività moderata/severa.

Inoltre, il BDP ha permesso nel tempo la dissipazione degli importanti effetti collaterali dei CS che avevano fortemente compromesso la qualità di vita della giovane paziente.

Studi clinici controllati e randomizzati sono necessari per meglio definire l'efficacia e la sicurezza del BDP nel trattamento a medio-lungo termine della colite ulcerosa.

## Bibliografia

1. Travis S, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn's Colitis* 2008; 2: 24-62.
2. Travis SP. Review article: induction therapy for patients with active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 15: 10-6.
3. Plevy SE. Corticosteroid-sparing treatments in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1607-17.
4. Harris DM. Some properties of beclomethasone dipropionate and related steroids in man. *Postgrade Med J* 1975; 51: 20-5.
5. Biancone L, Gionchetti P, del Vecchio Blanco G, et al. Beclomethasone dipropionate versus mesalazine in distal ulcerative colitis: a multicenter, randomized, double blind study. *Dig liver Dis* 2007; 39: 329-37.
6. 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.
7. 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.
8. 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:

## Un caso di colite segmentaria associata a diverticoli e sospetta colite eosinofila trattato con mesalazina e beclometasone dipropionato

*R. Urgesi, G. Pelecca, A. Masini, A. Pastorelli, C. Zampaletta, V. Lauria, R. Faggiani*

Unità Operativa di Endoscopia Digestiva, Ospedale Bel Colle, Viterbo

### Introduzione

La "Segmental Colitis associated with diverticular disease" (SCAD) è una particolare variante di colite cronica limitata ai segmenti del colon sinistro che presentano diverticoli. Istologicamente tale patologia imita le malattie infiammatorie croniche intestinali e può essere difficilmente distinguibile dalla Colite Ulcerosa o dalla Colite di Crohn anche i pazienti presentano tipicamente ematochezia, crampi e dolori addominali e la valutazione endoscopica rivela alterazioni infiammatorie limitate al segmento di intestino con presenza di diverticoli mentre il retto risulta risparmiato. Sebbene essa non sembri essere una variante insolita di diverticolite ma più verosimilmente un processo immunologicamente mediato, molti pazienti rispondono al medesimo trattamento della diverticolite. Un sottogruppo di pazienti richiede, invece, una terapia immunosoppressiva.

### Caso clinico

Un uomo di 65 anni è giunto alla nostra osservazione proveniente da Pronto Soccorso per una sintomatologia clinica caratterizzata dalla persistenza di dolori addominali crampiformi e diarrea mucoematica alternata a stipsi da circa 6 mesi. Anamnesticamente il paziente riferiva di aver sofferto di episodi analoghi in passato di minore durata e risolti spontaneamente; non riferiva altre patologie degne di nota né familiarità per malattie infiammatorie croniche intestinali o

neoplasie dell'apparato digerente eccetto allergia ai fluorochinoloni ed alle penicilline. Un Rx clisma opaco eseguito in altra sede aveva evidenziato una diverticolosi del sigma, pertanto erano stati eseguiti diversi cicli di trattamento con rifaximina, metronidazolo, probiotici ed antispastici con scarso beneficio. Al momento del ricovero presso la nostra Unità Operativa il paziente presentava alvo aperto a feci e gas, dolore addominale crampiforme diffuso ed ematochezie. Gli esami di laboratorio mostravano una lieve leucocitosi neutrofila (GB 12.0x 1000/mmc) e modesto aumento dei valori delle VES (35 mm/h) e della proteina C reattiva (3,2 mg/L), lieve piastrinosi (PLT 380 x 1000/mmc) e lieve eosinofilia (eosinofili 620/ml). Alla colonscopia il retto appariva normoconformato ed esente da lesioni; il sigma deformato dalla presenza di alcuni orifizi diverticolari a piccolo e medio colletto con lieve eritema e friabilità della mucosa interposta specie in prossimità delle formazioni diverticolari. Sono state eseguite biopsie multiple in tali sedi (su mucosa con segni di flogosi) ed a livello del colon trasverso distale e del retto su mucosa apparentemente normale. L'esame istologico della mucosa peridiverticolare ha evidenziato [...] presenza di criptite ed alcuni rari ascessi criptici insieme ad un aumento dell'infiltrato di cellule mononucleate nelle lamina propria ed aggregati linfoidi. Il quadro anatomopatologico depone per verosimile malattia infiammatoria intestinale in fase di attività [...]. L'esame istologico della mucosa endoscopicamente indenne del colon trasverso e del retto ha documentato invece "[...] frammenti multipli parzialmente disepitelizzati con cospicuo infiltrato in-

fiammatorio linfoplasmacellulare e ricca componente granulocitaria eosinofila del corion come per sospetta colite eosinofila”. Sulla base dell’esito dell’esame istologico vengono richiesti esami parassitologici e colturali delle feci su 3 campioni che risultano negativi. Visti gli esiti degli esami ematochimici e strumentali e in considerazione del sospetto di colite eosinofila viene pertanto iniziata terapia combinata con Mesalazina per os (800 mg 2 cp x 2/die) e beclometasone dipropionato per os al dosaggio di 5 mg per 2 volte al giorno per 30 giorni e successivamente 5 mg 1 volta al giorno per altri 30 gg con progressiva remissione della sintomatologia clinica. Al primo controllo ambulatoriale a 30 gg il paziente riferiva completo benessere con scomparsa della sintomatologia algica addominale e normalizzazione dell’alvo.

## Discussione

La malattia diverticolare è comune tra i pazienti di età superiore ai 60 anni, in particolare nel colon sinistro. È descritta in letteratura una forma di colite cronica segmentale che imita la Colite Ulcerosa (CU), ma la cui distribuzione è limitata unicamente ad un segmento di colon con presenza di diverticoli nota come SCAD (1-10). L’effettiva patogenesi della SCAD rimane ancora incerta pur trattandosi certamente di una patogenesi a carattere multifattoriale. In alcuni casi la stasi fecale, l’ischemia ed il prolasso della mucosa appaiono essere importanti fattori patogenetici (1, 4, 7) ma la somiglianza istologica in particolare con la CU ed il fatto che un sottogruppo di pazienti sviluppi successivamente proprio una forma classica di CU suggerisce come anche l’equilibrio del sistema immunitario giochi un ruolo fondamentale (8). In particolare, è stato recentemente evidenziato come anche il “pattern” del TNF-alfa sembri avere un’importanza non secondaria nello sviluppo della SCAD (11). In questa patologia il particolare processo infiammatorio cronico che interessa solo il colon sinistro con malattia diverticolare è limitato alla mucosa luminale pur senza evidenza di infiammazione all’interno od intorno ai diverticoli stessi (Figura 1) e non ha le caratteristiche istopatologiche tipiche della diverticolite (7). I pazienti presentano tipicamente sanguinamento retta-



**Figura 1.** Flogosi della lucosa luminale senza flogosi dei diverticoli

le intermittente accompagnato da dolori addominali crampiformi. Molti lamentano anche alvo alterno in assenza, in genere, di nausea, vomito, perdita di peso, febbre (1, 3, 4, 6-10). La colonscopia mostra iperemia a chiazze o confluyente, spesso soprattutto sulle creste delle pliche mucose (1, 4); la mucosa può apparire granulata o friabile con o senza presenza di essudato. La distribuzione della flogosi è prevalentemente al colon discendente ed al sigma con risparmio del retto e del resto del colon (6, 8-10) il che rende opportuno eseguire biopsie sia a livello del segmento di colon interessato sia nel retto (ed in altri distretti colici esenti da malattia) al fine di documentare istologicamente la presenza di colite ma, consensualmente, il risparmio del retto. Le caratteristiche istologiche includono criptite ed ascessi criptici insieme ad un aumento dell’infiltrato di cellule mononucleate nelle lamina propria (Figura 2) ed aggregati linfoidi. Sono presenti anche caratteristiche di cronicità quali la linfoplasmocitosi basale, la distorsione delle cripte e la metaplasia delle cellule di Paneth. Le biopsie del retto sono, in genere, istologicamente normali. Le modificazioni tipiche della diverticolite (estensione dell’infiammazione acuta nella parete intestinale che circonda i diverticoli, con formazione di ascessi, fibrosi) sono assenti, a

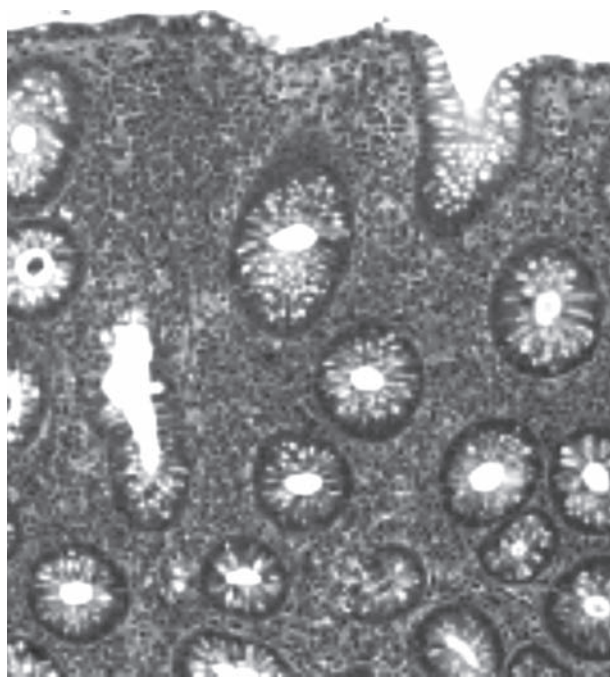


Figura 2. Infiltrato mononucleato associato a criptite ed accessi criptici

conferma della teoria che questa malattia non rappresenta una forma insolita di diverticolite. Alcuni pazienti affetti da SCAD, in assenza di familiarità o precedenti di malattia di Crohn, possono sviluppare una reazione infiammatoria che mima la malattia di Crohn o la CU rendendo estremamente difficoltosa la differenziazione istologica delle tre patologie (12-14). Clinicamente, nella CU il retto è risparmiato di rado ed il processo infiammatorio si estende anche oltre il segmento intestinale interessato dai diverticoli (1, 4, 6). Anche nei casi rari di CU in cui il retto appaia endoscopicamente normale, la mucosa rettale è di solito istologicamente anormale mostrando comunque alcune caratteristiche tipiche della colite in fase di quiescenza. Nel caso di pazienti affetti da malattia di Crohn con retto indenne sono però in genere coinvolti altri segmenti dell'intestino, come pure, sono presenti alcune altre caratteristiche endoscopiche non evidenziabili nella SCAD (es. ulcerazioni lineari; pseudoplii infiammatori; skip lesions). Istologicamente poiché anche nella SCAD può essere riscontrata un'infiammazione granulomatosa si deve comunque usare cautela per evitare una diagnosi inappropriata

(12-14). Altre entità da prendere in considerazione nella diagnosi differenziale sono anche le coliti infettive da *Shigella* e *Salmonella spp*, la colite associate a FANS e la colite da diversione. Entrambe le specie di *Salmonella* e *Shigella* possono produrre ulcerazioni, infiammazione attiva e significativa distorsione delle cripte che imitano la CU (15-19). La *Shigella*, in particolare, determina spesso un interessamento macroscopico del colon sinistro e marcata distorsione dell'architettura ghiandolare (17-19). L'esame colturale delle feci e la presentazione clinica acuta sono fondamentali nel risolvere la diagnosi differenziale tra colite ulcerosa ed infezione batterica. La colite causata da uso di FANS può verificarsi in genere solo dopo settimane di uso (20, 21). Il rischio di lesioni aumenta con l'avanzare dell'età del paziente, la durata di utilizzo, la quantità, e l'uso di altri farmaci insieme con i FANS. Nella maggior parte dei casi i sintomi si risolvono con la cessazione dell'assunzione dei farmaci. La colonscopia rivela eritema della mucosa e friabilità, spesso con ulcere aftose o a "carta geografica". Ogni regione del colon può essere coinvolta indipendentemente dalla presenza di diverticolosi e le caratteristiche istologiche includono criptite, aumento dei linfociti intraepi-endoteliali, erosioni superficiali. La colite da diversione si verifica in segmenti del grosso intestino che sono esclusi dal flusso fecale, per esempio, in pazienti con una ileostomia o colostomia (22). Endoscopicamente, il segmento deviato può apparire normale o presentare ulcerazioni, erosioni e stenosi che regrediscono dopo la ricanalizzazione. Le caratteristiche istologiche comprendono iperplasia linfoide o sparsi aggregati linfoidi, plasmocitosi della lamina propria, criptiti ed accessi criptici. Poiché la diagnosi di SCAD poggia sulla consapevolezza che (1) sono presenti diverticoli e (2) la colite è limitata al segmento dell'intestino con presenza di diverticoli, il patologo avrà difficoltà a classificare questo tipo di malattia infiammatoria intestinale in assenza di tali informazioni. È pertanto essenziale che l'endoscopista trasmetta tali notizie al patologo insieme alla biopsia. Senza di esse il patologo potrebbe al massimo limitarsi ad una diagnosi descrittiva ed ad un elenco di diagnosi differenziale possibili che include oltre alla SCAD, la CU e forse anche la colite di Crohn. La maggior parte dei pazienti rispondono al medesimo trattamento della malattia diverti-

colare con antibiotici e un aumento di contenuto di fibra della dieta (1, 4, 10). Nella nostra esperienza i pazienti non responders a questo tipo di approccio sembrano invece giovare dall'uso della mesalazina o, specie nelle forme emorragiche, dell'associazione tra steroidi topici quali il beclometasone dipropionato per indurre la remissione seguito dalla mesalazina quale terapia di mantenimento.

## Conclusioni

La SCAD si configura come una forma "minore" di malattia infiammatoria cronica intestinale che si associa necessariamente alla presenza di diverticoli. Per le sue particolari caratteristiche cliniche, endoscopiche ed istopatologiche nonchè per l'età di insorgenza può essere facilmente confusa sia con la malattia diverticolare complicata da diverticoli ma anche con la Colite Ulcerosa e la Colite di Crohn dal momento che presenta caratteristiche istologicamente spesso indistinguibili da tali patologie. Alla luce di queste considerazioni ed in considerazione della sua efficacia, del suo profilo di sicurezza e della pressochè assenza di effetti collaterali riteniamo il beclometasone dipropionato un presidio estremamente utile ed utilizzabile non soltanto in acuto, per l'induzione della remissione ma anche come eventuale terapia ripetibile in cicli terapeutici nei casi di riacutizzazione.

## Bibliografia

1. Peppercorn MA. Drug-responsive chronic segmental colitis associated with diverticula: a clinical syndrome in the elderly. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 629-32.
2. Cawthorn SJ, Gibbs NM, Marks GG. Segmental colitis: a new complication of diverticular disease. *Gut* 1983; 24: A500.
3. Gore S, Shepherd NA, Wildinson SP. Endoscopic crescentic fold disease of the sigmoid colon: the clinical and histopathologic spectrum of a distinctive endoscopic appearance. *Int J Colorect Dis* 1992; 7: 76-81.
4. Makapugay LM, Dean PJ. Diverticular disease-associated chronic colitis. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 94-102.
5. Sladen GE, Filipe MI. Is segmental colitis a complication of diverticular disease? *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 513-4.
6. Hart J, Baert F, Hanauer S. Sigmoiditis: a clinical syndrome with a spectrum of pathologic features, including a distinctive form of IBD (abstract). *Mod Pathol* 1995; 8: 62A.
7. Ludeman L, Shepherd NA. What is diverticular colitis? *Pathology* 2002; 34: 568-72.
8. Sultan K, Fields S, Panagopoulos G, et al. The nature of inflammatory bowel disease in patients with coexistent colonic diverticulosis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 317-21.
9. Harpaz N, Sachar DB. Segmental colitis associated with diverticular disease and other IBD look-alikes. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (Suppl 3): S132-S135.
10. Rampton DS. Diverticular colitis: diagnosis and management. *Colorectal Dis* 2001; 3: 149-53.
11. Hassan C, Zullo A, Inardi E, Burattini O, de Francesco V, Morini S. Tumor necrosis factor alfa downregulation and therapeutic response to Infliximab in a case of segmental colitis associated with diverticula. *GUT* 2006; 55: 589-90.
12. Goldstein NS, Leon-Armin C, Mani A. Crohn's colitis-like changes in sigmoid diverticulitis specimens is usually an idiosyncratic inflammatory response to the diverticulosis rather than Crohn's colitis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 668-75.
13. Gledhill A, Dixon MF. Crohn's-like reaction in diverticular disease. *Gut* 1998; 42: 349-53.
14. Burroughs SH, Bowery DJ, Morris-Stiff GJ, et al. Granulomatous inflammation in sigmoid diverticulitis: two diseases or one? *Histopathology* 1998; 33: 349-53.
15. Kraus MD, Amatya B, Kimula Y. Histopathology of typhoid enteritis: morphologic and immunophenotypic findings. *Mod Pathol* 1999; 12: 949-55.
16. McGovern VJ, Slavutin LJ. Pathology of salmonella colitis. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 483-90.
17. Mallory FB. A histological study of typhoid fever. *J Exp Med* 1898; 3: 611-38.
18. Mathan MM, Mathan VI. Morphology of rectal mucosa of patients with shigellosis. *Rev Inf Dis* 1991; 13 (Suppl 4): S314-S318.
19. Surawicz CM. The role of rectal biopsy in infectious colitis. *Am J Surg Pathol* 1988; 12 (Suppl 1): 82-8.
20. Goldstein NS, Cinenza AN. The histopathology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated colitis. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 622-8.
21. Makapugay LM, Dean PJ. Colitis due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lab Invest* 1996; 74: 61A.
22. Ma CK, Gottlieb C, Haas PA. Diversion colitis: a clinicopathologic study of 21 cases. *Hum Pathol* 1990; 21: 429-36.

Indirizzo per la corrispondenza:

Riccardo Urgesi  
Digestive Endoscopy Unit  
Ospedale Bel Colle, Viterbo  
Strada Sannartinese s.n.c.  
Tel. +39-0761-339412  
Fax +39-0761-339313  
E-mail: riurgesi@tin.it

## Displasia indefinita nella colite ulcerosa: caso clinico

Nicoletta Sapone, Marco Astegiano

S.C. Gastroenterologia ed Epatologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista, Torino

### Introduzione

La colite Ulcerosa (CU) è una malattia infiammatoria intestinale che interessa il retto ed il colon.

Essa coinvolge la mucosa, ossia la superficie più interna della parete intestinale, che diventa iperemica, fragile ed ulcerata.

La malattia interessa il retto in tutti i casi e 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 CU:

- La colite distale (60%), che comprende la proctite (in cui solo il retto è interessato) e la proctosigmoidite (con interessamento anche del sigma).
- La pancolite (15 %), che interessa il retto e la totalità del colon.
- Le forme subtotali (25%) comprese tra le forme distali e la pancolite.

È una malattia dei giovani adulti (l'età media di insorgenza è 30 anni), ma la patologia si può contrarre a tutte le età.

Molteplici fattori possono essere implicati.

- un fattore genetico: esiste una predisposizione genetica per la CU. La malattia è più frequente nei parenti di primo grado di un paziente affetto, rispetto alla popolazione generale.
- un fattore infettivo: certi batteri o virus possono intervenire nel processo di riattivazione della malattia.
- fattori immunologici: anomalie a livello della regolazione del sistema immunitario sono state

ben descritte nei pazienti con CU. Si pensa che numerosi sistemi siano coinvolti.

- ruolo della flora batterica intestinale: vi è evidenza di una ridotta tolleranza immunologica nei confronti della propria flora batterica nei pazienti con MICI; inoltre vi è evidenza di un'alterazione della flora con evidenza di aumento di batteri potenzialmente patogeni e riduzione delle concentrazioni di batteri “protettivi”, come lattobacilli e bifidobatteri.

Dopo 8-10 anni dall'esordio della malattia è necessario iniziare la sorveglianza endoscopica con colonoscopia periodiche con biopsie multiple.

Esiste, infatti, un aumentato rischio di cancro del colon-retto correlato con la durata e l'estensione della malattia, fattori indipendenti di rischio. Il rischio di sviluppo di una neoplasia diventa maggiore che nella popolazione normale dopo una durata di malattia di 8-10 anni. A maggior rischio sono i pazienti con estensione totale e sub-totale della malattia e con un andamento cronicamente attivo. Studi recenti hanno mostrato che il rischio di cancro nella CU è stato, nel passato, sopravvalutato, e se viene condotta una attenta politica di screening e di follow up, una terapia cronica corretta (la mesalazina ha mostrato di recente un effetto chemiopreventivo), il rischio dell'insorgenza di un carcinoma in colite ulcerosa è di poco superiore alla popolazione generale.

I pazienti con colite ulcerosa estesa, che dura da più di 10 anni, dovrebbero iniziare una sorveglianza endoscopica con colonoscopia e mappaggio bioptico con ulteriori biopsie nelle eventuali aree sospette. Se

non risulta displasia la colonscopia andrebbe ripetuta ogni 1-3 anni, meglio annualmente. In caso di riscontro di displasia severa all'esame istologico vi è indicazione all'esecuzione di colectomia profilattica.

### Caso clinico

Abbiamo considerato il caso di una donna di 35 anni N.S. affetta da rettocolite ulcerosa del rettosigma dal 1998.

La malattia è stata diagnosticata in seguito a comparsa di diarrea muco-ematica con tenesmo, dolore addominale e febbricola esordita nel Giugno 1998. La paziente è stata sottoposta a colonscopia totale con biopsie multiple nell'Ottobre 2008 con evidenza di quadro di proctosigmoidite ulcerosa in fase di attività moderata confermato istologicamente.

In seguito la paziente è stata trattata con terapia con mesalazina per os al dosaggio di 2.4 g/die e terapia topica all'inizio con beclometasone 3mg e successivamente mesalazina topica 2g ogni 2 giorni con buona risposta alla terapia continuativa per circa 2 anni.

Nel 2000 si è assistita ad una prima riacutizzazione con aumento del numero delle evacuazioni fino a 5-6 evacuazioni/die e nocte con sangue rosso, tenesmo, mixorrea, febbricola serotina e calo ponderale. Per tale motivo si è intrapresa terapia con prednisone 0.8 mg/kg (50 mg/die) a scalare di 5 mg alla settimana (durata totale del trattamento 10 settimane), mesalazina compresse 4.8 g/die, beclometasone topico (clismi 3 mg/die) con remissione dei sintomi.

Analoga situazione si è presentata nel 2002 trattata con lo stesso regime terapeutico ottenendo i medesimi risultati.

Nel 2007 ha eseguito colonscopia di controllo in cui si osserva malattia del retto-sigma lievemente attiva. A livello istologico si osservano *“alcune irregolarità dell'epitelio ghiandolare del retto e del sigma di incerta definizione a causa dell'attività del processo infiammatorio ma più verosimilmente riferibile a focolai di displasia che a modificazioni epiteliali reattive (displasia indefinita). La ricerca immunoistochimica di inclusi da Citomegalovirus è risultata negativa.”*

La paziente era asintomatica con alvo regolare senza sangue visibile nè dolore addominale. Dopo 10

giorni dall'esecuzione della colonscopia si osserva riattivazione della malattia con aumento delle scariche e dolorabilità addominale per cui si decide, dato il quadro endoscopico/istologico, di intraprendere terapia con beclometasone dipropionato compresse 10 mg/die oltre alla terapia di mantenimento con mesalazina compresse 2.4 g/die e mesalazina topica con supposte da 500 mg a sere alterne *la durata della terapia è specificata nel paragrafo seguente.*

Si assiste immediatamente a remissione clinica con benessere, scomparsa della diarrea e del dolore addominale. Inoltre si assiste a rapida normalizzazione dei parametri infiammatori e una normalizzazione dell'assetto marziale. La terapia viene continuata al medesimo dosaggio per 3 mesi e poi scalata a beclometasonedipropionato compresse 5 mg al giorno per altri 6 mesi.

In tutto il periodo di trattamento la malattia è rimasta quiescente a livello clinico e laboratoristico

Dopo 1 mese dalla sospensione è stata eseguita una nuova colonscopia con biopsie multiple per la ricerca della displasia che ha evidenziato un quadro di normalità endoscopica e, a livello istologico un quadro di malattia quiescente con assenza di displasia.

Negli ultimi anni la malattia si è mantenuta asintomatica con la sola terapia di mantenimento con mesalazina compresse 2.4 g per os + topica al bisogno (supposte 500 mg).

All'ultima endoscopia del dicembre 2010 persisteva normalità endoscopica con minima attività infiammatoria istologica e assenza di displasia.

### Conclusioni

I pazienti con RCU e malattia di Crohn del solo colon di lunga durata hanno un rischio aumentato di sviluppo di tumore colo-rettale.

Una metanalisi di Eaden ha dimostrato un rischio di tumore colo-rettale nei pazienti con RCU del 2% a 10 anni, 8% a 20 anni e 18% dopo 30 anni dall'esordio della malattia.

Altri fattori di rischio importante risultano essere l'estensione della malattia e l'attività di malattia.

La rigenerazione epiteliale, specialmente dopo fasi di infiammazione attiva, può determinare la com-

parsa di atipie cellulari difficilmente distinguibili dalla vera displasia. Questi casi sono definiti "indefiniti per displasia" (1).

In uno studio del 1991 di Nugent et al. sono stati analizzati 20 pazienti con displasia indefinita seguiti per un lasso di tempo non ben specificato.

Tre di essi hanno sviluppato displasia di alto grado (in un caso evidenza di adenocarcinoma al momento della colectomia) (2).

Più recentemente Ullman ha osservato una progressione verso la displasia di alto grado o adenoCa coloretale in 56 pazienti con riscontro di displasia indefinita.

Molti farmaci sono stati utilizzati negli anni come chemioprevenzione.

Molti studi hanno osservato effetti protettivi sull'insorgenza di tumore colo-rettale nei pazienti affetti da rettocolite ulcerosa (3, 4) mentre altri hanno ottenuto risultati meno favorevoli (5). Rimane incerto l'effetto chemiopreventivo dei salicilati e della mesalazina; tuttavia vista l'utilità di tali farmaci nel mantenere la remissione e prevenire le riacutizzazioni nei pazienti con RCU il loro uso è raccomandato in tali soggetti.

L'acido ursodesossicolico ha dimostrato effetti positivi nei pazienti affetti da colite ulcerosa e colangite sclerosante primitiva nel prevenire l'insorgenza del ca colo-rettale (72% nei pazienti non trattati contro 32% nei pazienti in terapia con UDCA) (6) a dosaggio di 10 mg/kg; recentemente è stato segnalato un aumentato rischio di sviluppo di tumore coloretale nei pazienti trattati con UDCA a dosaggio alto (20-30 mg/kg)

Scarsi risultati, invece, sono stati ottenuti con l'assunzione di immunomodulatori quali l'azatioprina e i derivati tiopurinici; gli effetti del metotrexate e degli agenti biologici non sono ancora stati valutati.

Esistono pochi dati su farmaci che eventualmente possano fare regredire la displasia una volta che essa si è instaurata.

Possiamo ipotizzare che la remissione clinica e, soprattutto, endoscopica sono essenziali per evitare le modificazioni architetturali che portano all'insorgenza della displasia. Per tale motivo abbiamo utilizzato il

beclometasone dipropionato nella speranza che la riduzione dell'attività infiammatoria fosse evidente non solo a livello clinico ma anche endoscopico.

Nella nostra esperienza abbiamo osservato rapida remissione clinica ed endoscopica e soprattutto regressione delle alterazioni infiammatorie istologiche ed in particolare scomparsa della displasia.

Possiamo quindi concludere che l'utilizzo del beclometasone dipropionato può essere considerato una valida arma terapeutica nei soggetti con riscontro occasionale di displasia di basso grado o indefinita verosimilmente legate all'attività infiammatoria intensa con potenziale effetto sulla prevenzione dell'insorgenza del tumore colo-rettale in tali pazienti.

## Bibliografia

1. Odze RD. Pathology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35: 533-52.
2. Ullman TA, Croog V, Harpaz N, et al. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of 5-aminosalicylic acid. *Clin Gastroenterol Hepatol* 200; 6 (11): 1225-30.
3. Van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005; 54: 1573-78.
4. Rubin DT, Lo Savio A, Yadron N, Huo D, Hanauer SB. Aminosalicilate therapy in prevention of dysplasia and colorectal cancer in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1346-50.
5. Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, Yogendran M. Does the use of 5-aminosalicylate in inflammatory bowel disease prevent the development of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2784-8.
6. Tung BY, Edmond MJ, Haggitt RC, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 89-95.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Nicoletta Sapone

Presidio Ospedaliero San Giovanni Antica Sede

Via Cavour 31

10123 - Torino

Tel. 340-5859845

Fax 011 6333623

E-mail: nicoletta.sapone@alice.it



# Trattamento combinato per via sistemica e topica con 5-ASA e BDP nella RCU distale

A. Frunzio

U.O.C. di Gastroenterologia Ospedale "SS. Annunziata" Taranto

## Introduzione

La rettocolite ulcerosa (RCU) è una malattia infiammatoria cronica che interessa esclusivamente la mucosa del colon con andamento clinico caratterizzato da fasi di remissione di durata variabile e fasi di riacutezza dell'attività di malattia che può essere di gravità lieve, moderata o severa (1).

L'eziologia della malattia, nonostante siano stati fatti importanti passi in avanti sui meccanismi patogenetici implicati e sulle alterazioni del sistema immunitario coinvolte, resta a tutt'oggi sconosciuta (2, 3).

La malattia può essere limitata al retto (proctite ulcerosa) o possono essere coinvolti in modo continuo i tratti prossimali fino all'interessamento di tutto il colon (pancolite ulcerosa).

La terapia è rivolta al mantenimento della remissione e al controllo delle fasi di riacutezza. A questi obiettivi si può aggiungere anche quello della chemioprevenzione (4).

Il 5-ASA ha dimostrato la sua efficacia rispetto al placebo sia nel mantenimento della remissione che nel trattamento delle forme con attività lieve-moderata e sembra avere un ruolo importante di chemioprevenzione per il cancro del colon insorto su RCU (5-7).

Farmaci di primaria importanza per il trattamento delle riacutezze sono i cortisonici per il loro potente effetto antiinfiammatorio (8). Tuttavia gli effetti collaterali legati all'uso di questi farmaci ne limita l'impiego soprattutto nel lungo periodo e suggerisce l'utilizzo di steroidi caratterizzati da una bassa biodisponibilità sistemica dovuta ad un importante meta-

bolismo epatico di primo passaggio che limita la quantità di farmaco che raggiunge il circolo sistemico. Il beclometasone dipropionato (BDP) appartiene a questa classe di steroidi. Questo si è dimostrato efficace quanto il prednisone orale in termini di remissione clinica ed endoscopica nelle forme di rettocolite ulcerosa con attività lieve e moderata con il vantaggio di una minore incidenza di effetti collaterali (9-12).

Il beclometasone dipropionato si è inoltre dimostrato efficace rispetto al placebo, da solo o in associazione con il 5-ASA, nella terapia topica delle forme di rettocolite ulcerosa a localizzazione distale (13-15).

## Caso Clinico

Maschio di 55 anni, normopeso, affetto da ipertensione arteriosa ben controllata con farmaci beta-bloccanti. Beve 1 bicchiere di vino ai pasti. Non fuma più da circa 10 anni.

Circa 2 anni fa (aprile 2009) esordio clinico con diarrea ematica (8-10 scariche al dì) senza febbre per circa 1 mese.

Fu fatta diagnosi di rettocolite ulcerosa (RCU) sinistra in fase di attività moderata clinica ed endoscopica.

Ottenne una buona risposta clinica con terapia cortisonica per os (prednisone 50 mg die con dosaggio a scalare fino alla sospensione in 2 mesi) e 5-ASA 3,2 mg die (3 cp da 800 mg) long term. Circa 1 anno fa nuovo episodio di riacutezza trattato con gli stessi farmaci allo stesso dosaggio per lo stesso tempo. Da

allora ha avuto una remissione clinica incompleta con saltuari episodi di diarrea con muco e urgenza alla defecazione. 8 mesi fa (settembre 2010) ha iniziato terapia con azatioprina 50 mg x 2 interrotta dopo 15 giorni per comparsa di febbre, mialgie, artralgie.

6 mesi fa cominciò terapia con BDP per os al dosaggio di 10 mg die per 4 settimane e successivamente 5 mg die per altre 4 settimane. Il 5-ASA veniva somministrato per os al dosaggio di 3,2 mg long term. A questa terapia veniva affiancata una terapia topica con sospensione rettale di 5-ASA (2 bustine da 1,5 g associato a BDP sospensione rettale 3 mg in unica somministrazione serale per 4 settimane.

Dopo 15 giorni dall'inizio della terapia il paziente aveva un netto miglioramento clinico.

Gli esami bioumorali eseguiti dopo un mese erano complessivamente nei limiti della norma ad eccezione di una VES ancora modestamente elevata.

All'ultima valutazione clinica effettuata 1 mese fa il paziente era in remissione. La colonscopia eseguita successivamente e condotta fino alla regione cecale mostrava soltanto una lieve iperemia al retto e sigma con riduzione del disegno vascolare. Nella norma i restanti tratti esplorati. Le biopsie multiple effettuate a random lungo tutto il colon mostravano soltanto segni aspecifici di modesta flogosi. Attualmente la paziente è in terapia di mantenimento con 5-ASA 3,2 mg per os (3 cp die da 800 mg) e terapia topica (mesalazina 2 bustine da 1,5 g e BDP sospensione rettale 3 mg) la sera.

## Conclusioni

Il caso descritto è un'ulteriore conferma dell'efficacia della terapia di associazione 5-ASA e BDP nelle RCU lievi-moderate e dell'utilità della associazione della terapia topica a quella sistemica per il trattamento delle forme a localizzazione distale consentendo un rilascio di principio attivo a livello della mucosa infiammata senza aumentare sensibilmente i dosaggi di farmaco in circolo e conseguentemente i rischi di effetti collaterali.

## Bibliografia

1. Kiss LS, Lakatos PL. Natural history of Ulcerative colitis: Current Knowledge. *Curr Drug Targets* 2011 Apr 5 (Epub ahead of print).
2. Hanauer SB. Update on the etiology, pathogenesis and diagnosis of ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004; 1 (1): 26-31.
3. Fries W, Comunale S. Ulcerative colitis pathogenesis. *Curr Drug Targets* 2011 Apr 5 (Epub ahead of print)
4. Lukas M. Inflammatory bowel disease as a risk factor for colorectal cancer. *Dig Dis* 2010; 28 (4-5): 619-24.
5. Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review molecular chemioprevention of colorectal malignancy by mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31 (2): 202-9.
6. Sutherlands L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD000543.
7. Sutherlands L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev* 2006; 2:CD000544.
8. Truelove SC, LJ Witts. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-8.
9. Harris DM. Some properties of beclomethasone dipropionate and related steroids in man. *Postgrad Med J* 1975; 51: 20-5.
10. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1471-80.
11. Rizzello F, Gionchetti P, Galeazzi R et al. Oral beclomethasone dipropionate in patients with mild to moderate ulcerative colitis: a dose finding study. *Adv Ther* 2001; 18: 261-71.
12. 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 (6): 1109-16.
13. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20: CD004115.
14. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998;41: 93-7.
15. Manguso F, Balzano A. Meta-analysis: the efficacy of rectal beclomethasone dipropionate vs. 5-aminosalicylic acid in mild to moderate distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 21-9.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr Andrea Frunzio

S.C. Gastroenterologia, Ospedale SS. Annunziata

Via Bruno 1, 74100 Taranto

Tel. +390994585245

Fax. +390994585482

E-mail: a.frunzio@libero.it

## Il beclometasone dipropionato nel trattamento della colite sinistra: un caso di ripresa di efficacia

G. Margagnoni, E. Zykaj, C. Pagnini, V. Corleto, G. Delle Fave

Malattie dell'Apparato Digerente e del Fegato, Seconda Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "La Sapienza", Ospedale Sant' Andrea, Roma

### Introduzione

La storia naturale della colite ulcerosa può dipendere da diversi fattori tra cui l'estensione di malattia, il decorso, la severità e la risposta alle diverse terapie (1). È ben noto che l'efficacia del trattamento è strettamente influenzata dall'appropriatezza del farmaco, dalla posologia e durata del trattamento e dall'aderenza del paziente alla terapia prescritta, oltre che da eventuali trattamenti pregressi e/o concomitanti (2, 3). Considerando tutte queste variabili, un farmaco risultato inefficace o solo parzialmente efficace può essere nuovamente riutilizzato in una diversa fase della storia naturale della malattia ed ottenere una buona risposta clinica.

### Caso clinico

P.P., maschio di 69 anni, affetto da rettocolite ulcerosa (RCU), giunge alla nostra osservazione nel mese di settembre 2008 per la persistenza di una sintomatologia caratterizzata da alvo diarroico (fino a 5 evacuazioni al giorno di feci liquide, saltuariamente con sangue), dolori addominali e calo ponderale (circa 5 kg in cinque mesi).

La diagnosi di RCU era stata posta nel 2005 presso altro istituto, con estensione macroscopica e microscopica al colon sinistro. In anamnesi patologica remota il paziente riferiva intervento di colecistectomia per litiasi ed intervento di resezione transuretrale di papilloma vescicale risultato essere all'esame istolo-

gico un carcinoma in situ (2000). Sin dall'esordio la malattia ha avuto un andamento cronico ricorrente, caratterizzato da almeno una riaccensione all'anno con necessità di terapia steroidea sistemica.

A settembre 2008, quando è giunto alla nostra osservazione, il paziente era in terapia di mantenimento con salicilati per os (2,4 g/die) e beclometasone dipropionato topico (3 g/die) con scarso controllo della malattia.

Il paziente riferiva, infatti, dolori addominali, diarrea (fino a 5 evacuazioni/die) e rettorragia. Alla biochimica era presente una lieve anemia microcitica ipocromica (Hb 11.4 g/dl, MCV 72 fl, MCHC 28 g/dl) ed incremento degli indici di flogosi (VES 28 mm/h, PCR 16 mg/dl, ferritina 350 mg/dl). Nella norma gli indici di funzionalità epatica e renale. L'esame colturale, parassitologico delle feci e la ricerca della tossina del *Clostridium difficile* risultavano negativi.

In primo luogo, veniva ottimizzato il dosaggio della terapia con salicilati per os (4 g/die), mantenendo la terapia topica con salicilati e beclometasone dipropionato, ed introdotto il beclometasone dipropionato per os alla dose di 10 mg/die con scarsa risposta clinica.

Il paziente veniva quindi sottoposto ad una rettosigmoidoscopia condotta fino al cieco, che mostrava un quadro compatibile con rettocolite ulcerosa in fase attiva di grado moderato/severo che interessava il colon sinistro.

Alla luce del quadro clinico ed endoscopico, considerato l'andamento steroide-dipendente della ma-

lattia, veniva quindi indotta la remissione con un nuovo ciclo di terapia steroidea sistemica e considerando l'introduzione di un trattamento immunosoppressivo di mantenimento con azatioprina, veniva eseguita analisi genetica dei polimorfismi della TPMT che documentava un quadro di omozigosi normale. Fu quindi introdotta azatioprina alla dose di 2,5 mg/Kg in maniera progressiva.

Nonostante i precedenti controlli urologici risultati negativi, nel febbraio 2009 veniva diagnosticata una recidiva estesa della patologia neoplastica vescicale, motivo per cui veniva sottoposto ad intervento di cistectomia totale. Veniva pertanto sospesa la terapia immunosoppressiva, mantenendo i salicilati per os e terapia topica con salicilati e beclometasone dipropionato.

A quindici giorni dall'intervento di cistectomia il paziente veniva nuovamente ricoverato per sepsi e concomitante riacutizzazione della colite ulcerosa (fino a 5 evacuazioni al giorno di feci liquide con sangue e dolori addominali). Alla TC con m.d.c. si documentava la presenza di un ascesso in prossimità della sede della cistectomia e le emocolture risultavano positive per *Proteus Mirabilis*. Alla rettosigmoidoscopia erano presenti erosioni del retto-sigma in assenza di ulcerazioni della mucosa.

Considerato il grave quadro clinico e l'impossibilità di somministrare corticosteroidi per il trattamento della recidiva di malattia, si è deciso di iniziare terapia con beclometasone dipropionato per os alla dose di 10 mg/die per 4 settimane e, a seguire, 5 mg/die per altre 8 settimane, continuando i salicilati per os (4g/die) e la terapia topica con salicilati e beclometasone dipropionato. Dopo opportuna terapia antibiotica (amoxicillina e meropenem) il quadro settico è progressivamente regredito ed anche dal punto di vista intestinale si è assistito ad un graduale e lento miglioramento del quadro clinico fino a completa remissione clinica, biochimica ed endoscopica a fine trattamento.

Attualmente il paziente presenta alvo regolare (2 evacuazioni/die di feci semiformate) con sporadici episodi di rettorragia; assume salicilati per os (2,4 g/die) e beclometasone dipropionato topico e recentemente reintrodotta la terapia immunosoppressiva.

## Discussione

Gli steroidi sistemici, per la loro immediata ed alta efficacia, sono il *gold standard* del trattamento della colite ulcerosa in fase attiva, sia delle forme moderate-severe sia di quelle lievi-moderate non responsive alla sola terapia con aminosalicilati orali e/o topici (3, 4).

La loro azione è però accompagnata da molti effetti collaterali, motivo per cui recentemente sono stati formulati corticosteroidi dalla stessa efficacia antinfiammatoria, ma con una bassa biodisponibilità, tale da ridurre gli effetti sistemici (5, 6). Il beclometasone dipropionato, nella formulazione rettale ed orale, è stato ampiamente usato nel trattamento della rettocolite ulcerosa lieve-moderata (7-11). Il 75% dei pazienti con malattia lieve-moderata, trattati con beclometasone dipropionato, ottiene la remissione clinica confermando che tale trattamento farmacologico rappresenta una valida opzione terapeutica da considerare prima di ricorrere all'uso dei steroidi sistemici convenzionali (12).

Inoltre, recenti studi hanno dimostrato una parità di efficacia del beclometasone dipropionato e della mesalazina quando usati per via topica nella colite ulcerosa distale di grado lieve (14) e la maggiore efficacia del beclometasone dipropionato quando associato alla mesalazina rispetto alla monoterapia con mesalazina (15).

Nelle malattie infiammatorie croniche intestinali diversi fattori sia clinici che genetici, di cui alcuni non noti, concorrono nel determinare la risposta ad una determinata terapia: l'età, le terapie concomitanti, lo stato degli organi preposti al metabolismo dei farmaci ed inoltre il solo background genetico sembrerebbe essere responsabile di un'ampia variabilità della risposta ai farmaci (20%-95%) (16).

Il presente caso mostra come la risposta ad un determinato trattamento sia estremamente eterogenea e che un trattamento farmacologico risultato poco efficace in un determinato momento della storia clinica della malattia possa diventare invece un trattamento adeguato in una fase successiva della storia naturale. Questo mette in risalto quanto le numerose opzioni terapeutiche possano modificare la risposta ad uno stesso farmaco. Si può supporre che trattamenti im-

munomodulatori possano alterare il grado di infiammazione sistemica e tissutale tali da creare condizioni favorevoli ad una piena efficacia di un farmaco considerato precedentemente poco efficace, oppure che terapie concomitanti (antibiotici nel nostro caso) possano concorrere a massimizzare l'efficacia di un farmaco che nello stesso paziente aveva mostrato scarso effetto.

La parziale risposta al precedente trattamento con formulazione a bassa biodisponibilità non dovrebbe, infatti, essere considerata in maniera definitiva. Il grado di attività della malattia, i precedenti e concomitanti trattamenti farmacologici ed il contesto clinico possono definire i nuovi margini entro i quali poter utilizzare con sicurezza ed efficacia un determinato trattamento.

## Bibliografia

1. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. III. Complications. *Gut* 1964; 5: 1-22.
2. Swaminath A, Kornbluth A. Optimizing drug therapy in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9 (6): 513-20.
3. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (7): 1371-85.
4. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 Suppl 5:V1-16.
5. Rutgeerts PJ. Review article: the limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (10): 1515-25.
6. Hanauer SB, Stathopoulos G. Risk-benefit assessment of drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Saf* 1991; 6 (3): 192-219
7. Harris DM. Some properties of beclomethasone dipropionate and related steroids in man. *Postgrad Med J* 1975; 51 Suppl 4: 20-5.
8. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wilting EH, Tytgat GN. 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 (6): 549-53.
9. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (12): 1471-80.
10. 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 (6): 1109-16.
11. Rizzello F, Gionchetti P, Galeazzi R, et al. Oral beclomethasone dipropionate in patients with mild to moderate ulcerative colitis: a dose-finding study. *Adv Ther* 2001; 18 (6): 261-71.
12. Aratari A, Cossu A, Tanga M, Papi C. L'efficacia del beclometasone dipropionato nella colite ulcerosa lieve-moderata refrattaria ai salicilati. *Quaderni di Gastroenterologia di Acta Bio Medica* 2008; 79: 16-21.
13. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Inflammatory bowel disease in the elderly is associated with worse outcomes: a national study of hospitalizations *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15 (2): 182-9.
14. Biancone L, Gionchetti P, del Vecchio G, et al. Beclomethasone dipropionate versus mesalazine in distal ulcerative colitis: a multicenter, randomized, double-blind study. *Digestive and Liver Disease* 2007; 39: 329-37.
15. 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: 1109-16.
16. Evans WE, Pharm D, McLeod HL. Pharmacogenomics-Drug Disposition, Drug targets, and Side effects. *N Engl J Med* 2003; 34: 6.

Indirizzo per la corrispondenza: