

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 -
XX parte***

Now free on-line
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

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

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

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: Maggio 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

Vice Presidente e Direttore Sviluppo

Massimo Radaelli

DIREZIONE EDITORIALE

Editing Manager

Anna Scotti

Editing

Valeria Ceci

Foreign Rights

Nausicaa Cerioli

MARKETING E PUBBLICITÀ

Marketing Manager

Luca Ranzato

Project Manager

Natalie Cerioli

Responsabile Distribuzione

Massimiliano Franzoni

Responsabile Area ECM

Simone Agnello



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

PRESIDENT

Almerico Novarini

VICE-PRESIDENT

Silvia Iaccarino

PAST-PRESIDENT

Maria Luisa Tanzi

GENERAL SECRETARY

Maria Luisa Tanzi

TREASURER

Luigi Roncoroni

MEMBERS

Giorgio Zanzucchi

Giorgio Cocconi

Angelo Franzè

Enrico Cabassi

Patrizia Santi

INDEX

Quaderno II/2011

Gastroenterologia: Case reports sulle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali - XX parte

4 Foreword

Review

5 *Federico Cioni*

Markers mucosali nelle malattie infiammatorie intestinali: fattori patogenetici chiave o predittori di malattie?

Original Article

8 *S. Scabini, E. Rimini, R. Scordamaglia, L. De Marini, A. Massobrio, V. Ferrando*

Ruolo del beclometasone nel trattamento della proctite: esperienza di un singolo centro

Case Reports

11 *G. Aprile*

Terapia combinata per via orale, mesalazina e beclometasone dipropionato, nel mantenimento della remissione nella colite distale lieve-moderata: a proposito di un caso

15 *M. Guslandi*

Nostra esperienza sull'impiego di una combinazione topica estemporanea di beclometasone dipropionato e mesalazina nella proctite ulcerosa recidivante

17 *A. Rinnovati, C. Cammillini, A. Bichi, E. Miranda*

Eteroplasia del colon destro su malattia di Crohn: a case report

21 *M. Sozzi, C. Tonello, S. Martelossi*

Rettocolite ulcerosa estesa steroide-dipendente e refrattaria alle tiopurine e agli anti-TNF trattata con beclometasone dipropionato orale. Descrizione di un caso clinico

25 *A. Mussetto, T. Casetti*

Uso del beclometasone dipropionato in un caso di colite segmentaria associata ai diverticoli

F O R E W O R D

Vi presento il secondo fascicolo 2011 di quella che ormai possiamo definire una realtà del panorama scientifico divulgativo 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.

In questa numero, pubblichiamo un lavoro originale e cinque casi clinici, uno incentrato sulla malattia di Crohn, uno sul ruolo farmacologico del beclometasone dipropionato nella colite segmentaria associata a diverticoli, uno sulla rettocolite ulcerosa steroide-dipendente refrattaria a tiopurine e anti-TNF ma sensibile a beclometasone dipropionato, e due sulla

emergente rilevanza clinica dell'associazione di mesalazina e beclometasone dipropionato e relativa compliance.

Vi presentiamo infine un breve sunto di una interessante rassegna, pubblicato alcuni mesi orsono sul prestigioso WJG, riguardante il dibattuto tema del ruolo dei markers mucosali nelle malattie infiammatorie intestinali.

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*

Markers mucosali nelle malattie infiammatorie intestinali: fattori patogenetici chiave o predittori di malattie?

Federico Cioni

Direttore scientifico Mattioli 1885 spa

F. Scaldaferri, C. Correale, A. Gasbarrini, S. Danese
World Journal of Gastroenterology, 16(21), 2616-2625, 2010

Le malattie infiammatorie intestinali (IBD), fra cui la colite ulcerosa (UC) e il morbo di Crohn (CD) sono malattie infiammatorie croniche che colpiscono diversi tratti dell'intestino: la loro etiopatogenesi è multifattoriale e vede coinvolti, nelle diverse tipologie di pazienti, numerosi fattori principali e secondari, con funzione predisponente e/o scatenante, in un complesso gioco delle parti del quale non tutti i passaggi risultano ad oggi perfettamente chiariti. Fortunatamente l'armamentario terapeutico disponibile è abbastanza ampio e comprende, oltre ai presidi più tradizionali, nuove tipologie di farmaci, in particolare biologici o immunosoppressivi, che al di là dell'efficacia dimostrata, sono comunque gravati da alti costi e da un significativo rischio di effetti collaterali. Effettuare una scelta terapeutica corretta nel singolo paziente può risultare una sfida di non semplice soluzione: per questo motivo appare sempre più importante disporre di indicatori validati e/o di markers capaci di predire con sufficiente attendibilità il decorso clinico della malattia e la eventuale risposta alle diverse tipologie di farmaci disponibili. In questo senso gli sforzi principali della ricerca si sono concentrati principalmente sui markers sierologici e genetici, mentre sono relativamente pochi gli studi dedicati ai markers mucosali. F. Scaldaferri et al., hanno pubblicato qualche mese fa sul prestigioso WJG una interessante Review dedicata a questo tema: pur rimandando al testo originale chi desiderasse un maggior approfondimento, ci è sembrato comunque utile presentarVi in queste pagine un breve sunto dell'argomento.

Introduzione

È opinione condivisa da tutti gli studiosi che la patogenesi delle IBD coinvolga fattori ambientali esogeni ed endogeni (p. es. la flora batterica intestinale), genetici ed immunitari (specie a livello di immunità mucosale), variamente coinvolti nell'avviare la cascata infiammatoria che costituisce l'evento base di questo gruppo di malattie.

Mentre appare chiaro il ruolo centrale della mucosa quale sede elettiva della malattia, restano però ampiamente da definire i meccanismi più fini che regolano sia

la predisposizione individuale al danno, sia le capacità mucosali di riparazione e, di conseguenza, la eventuale esistenza di fattori predittivi della capacità individuale di risposta a terapie come quelle con Tumor-necrosis factor (TNF)-alfa, che si sono dimostrate in alcuni casi capaci di determinare guarigione della lesione.

Se da un lato risulta ovvia l'utilità di conoscere eventuali fattori tissutali, e mucosali in particolare, capaci di predire il corso della malattia e la risposta ad un determinato tipo di trattamento farmacologico, dall'altro va detto che sono davvero pochi i lavori disponibili in letteratura su questo tema.

A tutto il giugno 2010 gli Autori della Review ne identificano complessivamente una decina.

Fra i più interessanti citiamo il lavoro di Arijs et al., che hanno dimostrato come l'over-espressione in estratti mucosali di 5 geni (codificanti per osteoprotegerina, stanniocalcina-1, prostaglandina-endoperossido sintetasi 2, per il recettori alfa 2 della IL-13 e per IL-11) sia in grado di predire con l'accuratezza del 89% la risposta al trattamento con infliximab nella UC refrattaria (7).

Van de Brande (8) et al. hanno suggerito che alti livelli di apoptosi della mucosa intestinale confermati con la SPECT-CT prima e dopo l'infusione di infliximab correlino con la risposta clinica allo stesso principio attivo in pazienti con CD in fase attiva.

Schmidt et al. (9) hanno dimostrato che, in pazienti affetti da CD refrattaria al trattamento con steroidi, trattati con infliximab o ciclofosfamide, basse concentrazioni mucosali di TNF alfa predicono la remissione a lungo termine con una sensibilità del 100% ed una specificità del 87%.

Specularmente Olsen et al. (10) hanno osservato una correlazione inversa tra livelli pretrattamento di TNF alfa e remissione clinico/endoscopica, in pazienti affetti da UC attiva da severa a moderata, trattati con infliximab. Nello studio nessuno dei seguenti parametri - sesso, età, trattamento steroideo, immunosoppressione, pancolite, punteggi endoscopici, durata della malattia, proteina C-reattiva, IL-4, IL-10, IFN - è risultato in grado di predire la guarigione clinica o mucosale.

Arsenescu et al. (11) hanno dimostrato che pazienti affetti da CD con bassi livelli di espressione della subunità RelA del Fattore Nucleare (NF)-Kbeta, del fattore A20, del recettore pIgR, per le immunoglobuline polimeriche, del TNF-alfa e della IL-8, presentano malattia da moderata a severa e hanno una bassa risposta ai trattamenti immunosoppressivi e con TNF-alfa, mentre i pazienti con bassi livelli di RelA, A20 e pIgR, normale TNF-alfa ed elevato IL-8, rispondono meglio alla terapia.

Il ruolo effettivo dei fattori tissutali predisponenti alla risposta ai corticosteroidi merita certamente ulteriori conferme. Gli studi disponibili sono infatti ridotti e danno risultati a volte contraddittori. Ishiguro et al. hanno osservato una più elevata espressione tissutale di IL-6 e TNF-alfa in pazienti con IBD non-responder al trattamento con corticosteroidi rispetto ai responder (12).

Questi dati però non risultano confermati, per esemplarmente dai lavori del gruppo di Raddatz et al. (13), che, viceversa, hanno evidenziato come in pazienti con IBD, l'espressione dei recettori per i glucorticoidi risulti generalmente sovrapponibile a quella osservata nei controlli, salvo che nei pazienti UC non-responder al trattamento (14). In questi pazienti il sottotipo recettoriale inibitorio Grb risulta nettamente meno espresso rispetto al Gra, mentre l'espressione dell'mRNA codificante per le ICAM-1, per quanto elevata nei pazienti con UC in fase attiva, non presenta differenze fra i pazienti responder e i non responder.

Per quanto attiene al ruolo dei marker tissutali come predittori di riacutizzazione, gli Autori della Review citano solo un lavoro di Yamamoto et al. (16) che dimostra come un più elevato livello di IL-8 risulti fattore di rischio indipendente (assieme a fattori clinici quali la giovane età, ed il numero di riacutizzazioni progresse) di riacutizzazione in pazienti con UC in fase di remissione. L'espressione nella mucosa rettale di altri markers tissutali, quali IL-1, IL-6 e TNF-alfa non ha dimostrato correlazione con il rischio di riacutizzazione.

Da questa breve disamina risulta chiaro come i risultati disponibili in letteratura non siano sufficienti a trarre conclusioni definitive: su queste basi gli Autori della Review identificano comunque 5 classi di biomarkers mucosali di infiammazione che giocano un ruolo nella progressione della infiammazione tissutale e che, in linea teorica e fatta salva la necessità di conferma sperimentale, potrebbero essere utilizzati come indicatori di progressione della malattia e della risposta individuale al trattamento farmacologico. Fra questi citiamo citochine e chemochine mucosali, molecole di adesione e markers di attivazione, cellule immunocompetenti, cellule non immunocompetenti ed altri fattori come i recettori TL ed NL, le mucine e ed il G6PD, i cui ruoli e le cui complesse interazioni sono riassunti nella figura 1.

Conclusioni

L'importanza di disporre di markers tissutali capaci di predire con sufficiente attendibilità il decorso clinico delle IBD e la risposta a diversi tipi di trattamento farmacologico, appare di grande interesse pratico soprattutto alla luce della attuale disponibilità di

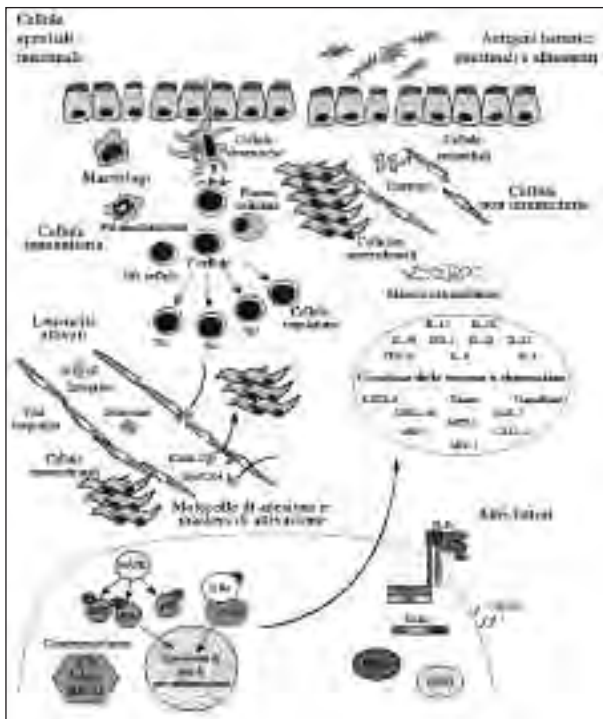


Figura 1. Biomarkers mucosali nelle IBD

farmaci efficaci ma non certamente maneggevoli in termini di costo e sicurezza di impiego, quali i biologici e gli immunosoppressivi.

A fronte di ciò sono relativamente poche le evidenze disponibili in letteratura ed allo stato attuale risultano certamente necessari altri studi per definire con certezza l'attendibilità clinica reale dei diversi markers tissutali di infiammazione fin qui proposti quali potenziali fattori predittivi della progressione della malattia o della risposta alla terapia.

Bibliografia

1. Scaldaferrì F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis* 2007; 8: 171-178
2. Dotan I. Disease behavior in adult patients: are there predictors for stricture or fistula formation? *Dig Dis* 2009; 27: 206-211
3. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, Brzezinski A. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 707-713
4. Su C, Lichtenstein GR. Are there predictors of Remicade

treatment success or failure? *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 237-245

5. Esters N, Vermeire S, Joossens S, Noman M, Louis E, Belai-che J, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, Fiasse R, Pelck-mans P, Reynaert H, Poulain D, Bossuyt X, Rutgeerts P. Serological markers for prediction of response to anti-tumor necrosis factor treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1458-1462
6. Taylor KD, Plevy SE, Yang H, Landers CJ, Barry MJ, Rotter JJ, Targan SR. ANCA pattern and LTA haplotype relationship to clinical responses to anti-TNF antibody treatment in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1347-1355
7. Arijis I, Li K, Toedter G, Quintens R, Van Lommel L, Van Steen K, Leemans P, De Hertogh G, Lemaire K, Ferrante M, Schnitzler F, Thorrez L, Ma K, Song XY, Marano C, Van As-sche G, Vermeire S, Geboes K, Schuit F, Baribaud F, Rutgeerts P. Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2009; 58: 1612-1619
8. Van den Brande JM, Koehler TC, Zelinkova Z, Bennink RJ, te Velde AA, ten Cate FJ, van Deventer SJ, Peppelenbosch MP, Hommes DW. Prediction of antitumor necrosis factor clinical efficacy by real-time visualisation of apoptosis in patients with Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 509-517
9. Schmidt C, Giese T, Hermann E, Zeuzem S, Meuer SC, Stal-lmach A. Predictive value of mucosal TNF-alpha transcripts in steroid-refractory Crohn's disease patients receiving intensive immunosuppressive therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 65-70
10. Olsen T, Goll R, Cui G, Christiansen I, Florholmen J. TN-Falpa gene expression in colorectal mucosa as a predictor of remission after induction therapy with infliximab in ulcerative colitis. *Cytokine* 2009; 46: 222-227
11. Arsenescu R, Bruno ME, Rogier EW, Stefka AT, McMahan AE, Wright TB, Nasser MS, de Villiers WJ, Kaetzel CS. Signature biomarkers in Crohn's disease: toward a molecular clas-sification. *Mucosal Immunol* 2008; 1: 399-411
12. Ishiguro Y. Mucosal proinflammatory cytokine production cor-relates with endoscopic activity of ulcerative colitis. *JGastroenterol* 1999; 34: 66-74
13. Raddatz D, Bockemühl M, Ramadori G. Quantitative meas-urement of cytokine mRNA in inflammatory bowel disea-se: relation to clinical and endoscopic activity and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 547-557
14. Raddatz D, Middel P, Bockemühl M, Benöhr P, Wissmann C, Schwörer H, Ramadori G. Glucocorticoid receptor expres-sion in inflammatory bowel disease: evidence for a mucosal-down-regulation in steroid-unresponsive ulcerative coli-tis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 47-61
15. Hefti MM, Chessin DB, Harpaz NH, Steinhagen RM, Ull-man TA. Severity of inflammation as a predictor of colec-tomy in patients with chronic ulcerative colitis. *Dis ColonRec-tum* 2009; 52: 193-197
16. Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Systemic and local cytokine production in quiescent ulcerative colitis and its relationship to future relapse: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 589-596.

Ruolo del beclometasone nel trattamento della proctite: esperienza di un singolo centro

Stefano Scabini, E. Rimini, E. Romairone, R. Scordamaglia, L. De Marini, A. Massobrio, V. Ferrando

UO Chirurgia Oncologica e dei Sistemi Impiantabili, AOU San Martino – Genova

Introduzione

La radioterapia nel trattamento delle neoplasie della regione pelvica, a livello di utero, cervice, prostata, vescica e retto, è spesso associata all'insorgenza di proctite acuta e cronica.

Mentre la proctite acuta tende a risolversi spontaneamente e grazie all'utilizzo di una adeguata terapia, la forma cronica è spesso difficile da trattare. Infatti, la fibrosi e l'endoarterite obliterante, in alcuni pazienti, possono indurre fenomeni di telengectasia, stenosi e fistole. La complicanza più frequente è il sanguinamento da rottura di telengectasie che pone spesso indicazione a trasfusioni a causa della cronica anemia del paziente.

Il trattamento medico della proctite post-attinica in fase acuta o addirittura durante il trattamento radiante risulta spesso efficace. Farmaci quali la mesalazina orale o per via topica o l'applicazione locale di acido acetil-salicilico, di sucralfato o steroidi, si sono rivelati idonei a indurre e a mantenere la remissione clinica.

In questo studio riportiamo la nostra esperienza su 34 pazienti, trattati dal luglio 2005 al dicembre 2010, sottoposti a terapia neoadiuvante del retto per adenocarcinoma, che hanno sviluppato quadri variabili di proctite acuta, successivamente sottoposti a total mesorectal excision videolaparoscopica.

Materiali e metodi

Presso la nostra U.O. di Chirurgia Oncologica e dei Sistemi Impiantabili dell' AOU San Martino di

Genova sono stati trattati chirurgicamente per neoplasia colo-rettale 401 pazienti dal luglio 2005 al dicembre 2010. 137 pazienti erano affetti da adenocarcinoma del retto sottoperitoneale e nel 72% dei casi (99 pazienti) si è posta indicazione ad esecuzione di trattamento neo-adiuvante mediante schema di Bosset (radioterapia per un totale di 45 Gy frazionata in 25 sedute distribuite in 5 settimane in combinazione con l'assunzione di capecitabina 825 mg 2 volte al giorno per 42 giorni). Al termine del ciclo di terapia i pazienti sono stati sottoposti a trattamento chirurgico di TME videolaparoscopica dopo 8 settimane di intervallo temporale. Durante il periodo intercorrente tra l'inizio della terapia neoadiuvante e l'approccio chirurgico, 34 pazienti hanno sviluppato quadri di proctite attinica, per lo più lieve-moderata (87% dei casi), ma in alcuni casi anche severa e causa di importanti disturbi soggettivi (tenesmo, proctorragia, urgenza defecatoria).

Le lesioni erano localizzate soprattutto a livello del retto ed erano costituite principalmente da multiple teleangectasie, erosioni, ulcerazioni con e senza segni di emorragia su mucosa fragile e congesta.

In questi pazienti abbiamo eseguito cicli di terapia locale con mesalazina associata a beclometasone dipropionato somministrati in associazione mediante clismi dedicati (mesalazina buste granulato 1.5 mg e beclometasone dipropionato (BDP) sospensione rettale 3 mg); il trattamento ha avuto durata media di 14 giorni (range 5-34 giorni) ed è stato eseguito in regime domiciliare. Al termine della terapia i pazienti sono stati sottoposti a colonscopia di controllo, come pe-

raltro previsto per tutti i soggetti dopo trattamento neoadiuvante, nei giorni precedenti l'intervento chirurgico.

Risultati

La risoluzione del quadro endoscopico di proctite si è ottenuto nel 91% dei casi (29 pazienti); nel 9% dei pazienti (3 pazienti) si è ottenuto solo parziale miglioramento del quadro endoscopico peraltro associato ad una netta regressione della sintomatologia specifica. Nessun paziente ha presentato complicanze durante il trattamento; tuttavia 2 pazienti hanno abbandonato il trattamento pre-termine per difficoltà logistiche ad eseguire in piena autonomia la somministrazione dei farmaci.

Discussione

Circa 300.000 pazienti sono sottoposti a radioterapia pelvica (RT) in tutto il mondo ogni anno. A seconda delle tecniche e dosi utilizzate, i pazienti possono essere colpiti da un cambiamento temporaneo o permanente nelle loro abitudini intestinali (1).

Una tossicità rettale acuta si verifica durante o subito dopo la RT: in genere può includere feci morbide o diarrea, dolori, un senso di distensione rettale con crampi e aumento della frequenza delle evacuazioni. Occasionalmente, la presenza di ulcerazioni superficiali provoca sanguinamento che può richiedere la cauterizzazione endoscopica, e, in caso di grave anemia, necessitare di emotrasfusione. Il sanguinamento rettale tende tuttavia di solito a autolimitarsi, anche se alcuni pazienti richiedono la gestione medica con antinfiammatori, antibiotici, terapie coagulanti endoscopiche, e, raramente, il confezionamento di una enterostomia per escludere dal transito la regione interessata dal processo (2, 3).

Le lesioni tardive sono di solito clinicamente manifeste entro 3-4 anni dopo RT e possono includere la stenosi e una diminuita capacità rettale e conseguentemente evacuazioni piccole e frequenti. L'indebolimento della muscolatura anale può inoltre causare incontinenza fecale o stenosi. Queste complicanze pos-

sono essere gravi e incidere marcatamente sulla qualità della vita (4).

Nei pazienti con diagnosi endoscopica di anomalie rettali dopo RT, la biopsia non deve essere eseguita perché può portare a infezione cronica, con scarsa tendenza alla guarigione e che frequentemente esita in un'ulcerazione.

In letteratura sono stati segnalati alcuni fattori associati al rischio di questa complicazione: includono il diabete mellito, le emorroidi, malattie infiammatorie croniche intestinali, l'età avanzata, la terapia con antiandrogeni, le dimensioni del retto, precedenti interventi chirurgici addominali e una grave tossicità acuta rettale.

I glucocorticoidi sono utilizzati in medicina clinica dal 1948 e sono stati prescritti ampiamente durante gli anni cinquanta e sessanta seguendo lo sviluppo di formulazioni che avevano scarsa attività mineralcorticoidi (ad es., prednisone, metilprednisolone e gas fluorurati - glucocorticoidi come desametasone). Questi farmaci hanno una potente attività antinfiammatoria e immunosoppressoria, ma, come classe, provocano reazioni avverse gravi, in particolare quando somministrati per periodi prolungati di tempo a dosi elevate. Un approccio per minimizzare l'insorgenza di reazioni avverse è stato l'utilizzo del farmaco direttamente al sito di infiammazione: dagli anni '70 e '80, i pazienti con asma, rinite allergica e malattie infiammatorie gastrointestinali sono stati trattati con formulazioni ad attività glucocorticoidi (ad es., beclometasone e fluticasone propionate) che sono mirati ai siti di infiammazione: polmoni, mucose nasale e gastrointestinale. Beclometasone Dipropionato (BDP) è un corticosteroide topico caratterizzato da un basso assorbimento da parte della mucosa del tratto gastroenterico e conseguentemente una concentrazione molto bassa nella circolazione sistemica rispetto al prednisone orale (5).

BDP e gli altri Corticosteroidi esercitano la loro azione antinfiammatoria inibendo la cascata di acido arachidonico, bloccando la produzione e il rilascio di citochine, inibendo la liberazione di istamina e stabilizzando le membrane cellulari.

Beclometasone è un farmaco che ha dimostrato di essere efficace e ben tollerato nel trattamento delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali e della

Graft-Versus-Host-Disease sia per via orale che per via endoretale.

I Glucocorticosteroidi convenzionali come il 6-metilprednisolone, il prednisone e il prednisolone erano i principali trattamenti per malattie infiammatorie croniche intestinali in fase attiva di qualsiasi livello di gravità, ma i problemi associati con la dipendenza da steroidi (fino al 40% dei pazienti ha sviluppato tale dipendenza) e gli eventi avversi correlati agli steroidi hanno spinto alla ricerca di altri farmaci (6).

Le nuove formulazioni farmaceutiche di glucocorticosteroidi come BDP hanno portato un miglioramento della qualità del trattamento con un'efficacia generalmente simile alle convenzionali, ma con minori eventi avversi e miglior rapporto costi/benefici. Rimane da dimostrare una sua efficacia nel trattamento delle complicanze rettali precoci e tardive, sebbene i risultati clinici preliminari, come risulta anche dalla nostra esperienza, sembrano incoraggianti soprattutto nell'ambito di quelle a breve termine (7).

In particolare, assai efficace risulta l'associazione di BDP e mesalazina somministrati unitamente anche in monosomministrazione mediante clismi dedicati nei pazienti che sviluppano quadri di proctite attinica acuta durante il trattamento neoadiuvante per adenocarcinoma del retto sottoperitoneale. Studi prospettici e con potere statistico maggiore sono necessari non solo per confermare queste nostre osservazioni ma anche per verificare l'utilità di questa associazione farmacologica nei quadri di proctite cronica che causano una importante diminuzione della qualità di vita dei pazienti sottoposti a questa chirurgia.

Bibliografia

1. Michalski JM, Gay H, Jackson A, et al. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3 Suppl): S123-9.
2. Andreyev HJ. Gastrointestinal problems after pelvic radiotherapy: the past, the present and the future. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19: 790-9.
3. Akimoto T, Muramatsu H, Takahashi M, et al. Rectal bleeding after hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: correlation between clinical and dosimetric parameters and the incidence of grade 2 or worse rectal bleeding. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1033-9.
4. Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1151-61.
5. Danese S, Angelucci E, Marconi S, et al. Oral beclomethasone: a review of its use in inflammatory bowel disease. *Mini Rev Med Chem* 2008; 8 (14): 1459-63.
6. Ibrahim RB, Abidi MH, Cronin SM, et al. Nonabsorbable corticosteroids use in the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (4): 395-405.
7. Díez-Campelo M, Sánchez-Guijo FM, Pérez-Simón JA. Beclometasone dipropionate: a topically active corticosteroid for the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17 (9): 1389-401.

Indirizzo per la corrispondenza:

Stefano Scabini
UO Chirurgia Oncologica e dei Sistemi Impiantabili
AOU San Martino
Largo R. Benzi 8, 16136 - Genova
Tel. + 39 010 555 3805
Fax + 39 010 555 6727
E-mail: stefanoscabini@libero.it

Terapia combinata per via orale, mesalazina e beclometasone dipropionato, nel mantenimento della remissione nella colite distale lieve-moderata: a proposito di un caso

Giuseppe Aprile

Dipartimento di Chirurgia Servizio di Endoscopia - Presidio "Gaspere Rodolico" Università di Catania

La colite ulcerosa (CU) è una malattia infiammatoria cronica ricorrente della mucosa del grosso intestino caratterizzata dal primitivo coinvolgimento del retto, tutti i segmenti colici possono essere variamente colpiti anche se la localizzazione distale risulta la più frequente.

Il suo decorso è capriccioso ed è generalmente segnato da periodi di remissione con sintomatologia clinica assente e relativo benessere del paziente, e periodi di riaccensione dell'attività flogistica caratterizzati da manifestazioni cliniche di rilievo più o meno gravi in relazione alla localizzazione ed al grado di attività della malattia.

E' sulla base dei dati endoscopici e clinici che si stabilirà la sede di localizzazione (Tab. 1) e la severità della malattia, comunemente classificata secondo lo score clinico di Truelove-Witts in lieve, moderata o severa (Tab. 2) (1).

Le forme lievi-moderate generalmente non richiedono il ricovero ospedaliero e possono essere validamente trattate in regime ambulatoriale.

Più di metà dei pazienti affetti da CU vanno incontro a ricaduta entro 1 anno dalla remissione. La recidiva clinica viene osservata nel 30-45% entro 6 mesi e nel 40-75% entro 1 anno, solo meno del 15% dei pazienti si mantiene in remissione entro i 5 anni (2, 3, 4). Nella pratica ordinaria la recidiva può essere definita

infrequente (<1/anno), frequente (>2/anno) o continua (persistenza dei sintomi senza un reale periodo di remissione). I fattori di rischio predisponenti alla recidiva nei pazienti con CU in fase di remissione sono multipli, un periodo di remissione breve ed un alto numero di recidive sono predittivi di ulteriore riaccensione. E' stato osservato che la presenza di manifestazioni extraintestinali, l'assunzione di una dieta povera di fibre, l'età giovanile, il riscontro istologico di leucocitosi polimorfonucleare nella mucosa rettale costituiscono dei fattori di rischio indipendenti (5). L'aderenza al trattamento medico di mantenimento costituisce un fattore di rischio di riguardo, infatti la percentuale di recidive può risultare quintuplicata fra i pazienti che assumono <80% della dose di mantenimento di 5-ASA prescritta (6,7).

Tabella 2. Score clinico di Truelove-Witts

Lieve

- <4 sc/die senza o con modiche quantità di sangue
- Assenza di febbre
- Assenza di tachicardia
- Lieve anemia
- VES <30mm/h

Moderata

- Condizioni intermedie fra lieve e severa

Severa

- >6 sc/die, con sangue
- Febbre >37,5°C
- Frequenza cardiaca >90bat/min
- VES>30mm/h

Tabella 1. Localizzazione CU

Rettosigmoidite	45%
Colite distale(fino alla flessura sinistra)	35%
Pancolite	20%

La terapia si avvale di un vario armamentario medico e della terapia chirurgica (colectomia) che si rende necessaria in circa il 30% dei pazienti affetti da pancolite.

Il trattamento medico è diretto a curare la malattia in fase attiva, all'esordio o nel corso di eventuali riaccensioni (fase di induzione), e successivamente a mantenere lo stato di remissione il più a lungo possibile (fase di mantenimento). Tuttavia, dal momento che ad oggi rimane sconosciuta la causa della malattia, manca pure una terapia eziologica risolutiva.

I corticosteroidi, il 5-ASA e gli immunosoppressori sono i farmaci di base della terapia medica della CU, ma sono disponibili anche altri principi e farmaci di supporto rivolti alla riduzione dei sintomi e alla prevenzione e cura di complicanze sistemiche a volte legate alla terapia stessa. La terapia cortisonica, classicamente rivolta al trattamento durante le fasi di acuzie, da poco più che un decennio ha trovato un impiego più esteso con l'introduzione in terapia di principi attivi cosiddetti "a grossa molecola" ed a "first pass epatico" che presentano elevata attività antinfiammatoria senza interferenza sistemica e quindi minore tossicità, per la rapida degradazione a cataboliti scarsamente attivi che subiscono al primo passaggio epatico (8).

Nella pratica clinica la terapia viene generalmente modulata in base alla estensione della malattia ed al suo grado di attività.

Caso clinico

- G. G. di 26 anni
- Altezza 1.70 m
- Peso (attuale) 61 kg.

Paziente affetto da circa 7 anni da colite distale (proctosigmoidite), caratterizzata da circa 1 ricaduta l'anno con attività di grado lieve moderato. Tali episodi di riaccensione erano diventati più frequenti negli ultimi 2 anni e presentavano una maggiore resistenza al trattamento medico con richiesta di trattamento con steroidi per periodi sempre più prolungati per ottenere la remissione.

In agosto 2010, il paziente era in remissione clinica da oltre 5 mesi e praticava terapia di mantenimento con 5-ASA 800 mg t.i.d. per os.

Dopo circa un mese di terapia con 5-ASA 800 mg b.i.d. (autoprescrizione!) comparsa di meteorismo addominale e muco nelle feci sempre più abbondante, successivamente 3-5 scariche /die di feci muco-sanguinolente. Gli esami ematochimici di routine presentavano lieve aumento dei leucociti (WBC 11.500/mm³), globuli rossi ed emoglobina nella norma (RBC 4.700.000/mm³, HGB 13,5 g/dl), fibrinogeno 450 mg/dl, VES 20, PCR 3,4 mg/dl (valore normale <1 mg/dl). Il Clinical Activity Index era 5 (attività moderata). La valutazione endoscopica evidenziava la presenza di flogosi erosiva diffusa a carico del retto e del sigma riconducibile allo stadio 2 dell'indice di Mayo (Tab. 3) (Fig. 1).

Venne instaurata terapia con 5-ASA 800 mg q.i.d. per os + beclometasone dipropionato 3 mg per via rettale la sera.

Tabella 3. Stadiazione endoscopica della RCU (indice di Mayo modificato da Baron)

Stadio 0	Normale o malattia inattiva
Stadio 1	Lieve: eritema, pattern vascolare diminuito, lieve friabilità
Stadio 2	Moderato: friabilità franca, pattern vascolare assente, erosioni
Stadio 3	Severo: essudato muco purulento, sanguinamento spontaneo, ulcerazioni

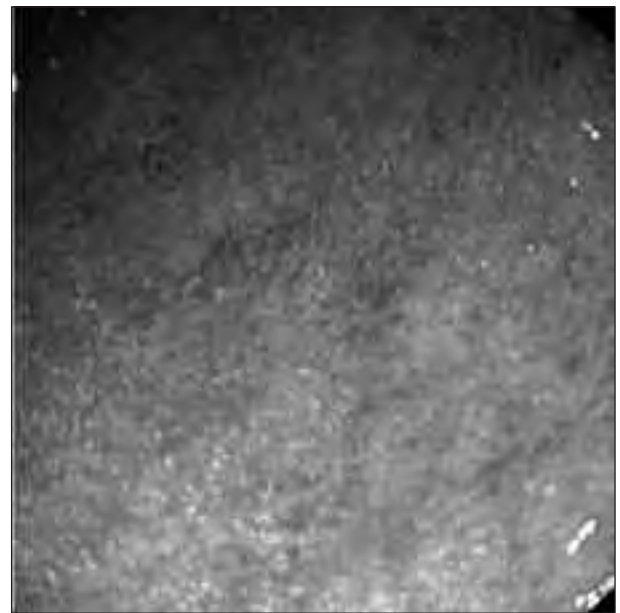


Figura 1.

Nell'arco di 25 giorni di terapia si osservava netto e progressivo miglioramento del quadro clinico, fino alla scomparsa delle perdite ematiche e alla normalizzazione delle scariche alvine.

Il rapido miglioramento del quadro sintomatologico dopo l'instaurazione della terapia combinata con Beclometasone dipropionato e 5-ASA ha costituito un successo clinico di rilievo.

La tollerabilità e la rapidità di azione del trattamento proposto ha indubbiamente favorito la compliance durante la fase di induzione della remissione per cui, in accordo con il paziente dalla 1° decade di novembre 2010, abbiamo instaurato un trattamento medico di mantenimento con 5-ASA 800 mg bid per os e beclometasone dipropionato 10 mg die per os scalato a 5 mg die dopo 10 giorni e continuato per altre 8 settimane.

Attualmente il paziente è asintomatico, ha preso circa 4 Kg di peso ed anche i dati ematochimici presentano netto miglioramento WBC 7.460/mmc, RBC 5.660.000/mmc, Emoglobina 15,1 g/dl, VES 5 e PCR 0,15 (valore normale <1mg/dl) con un CAI di 2 (paziente in fase di remissione).

Una valutazione endoscopico-bioptica, eseguita dopo 12 settimane di mantenimento ha permesso di accertare anche la remissione endoscopica (Fig. 2, stadio 0 di Mayo).

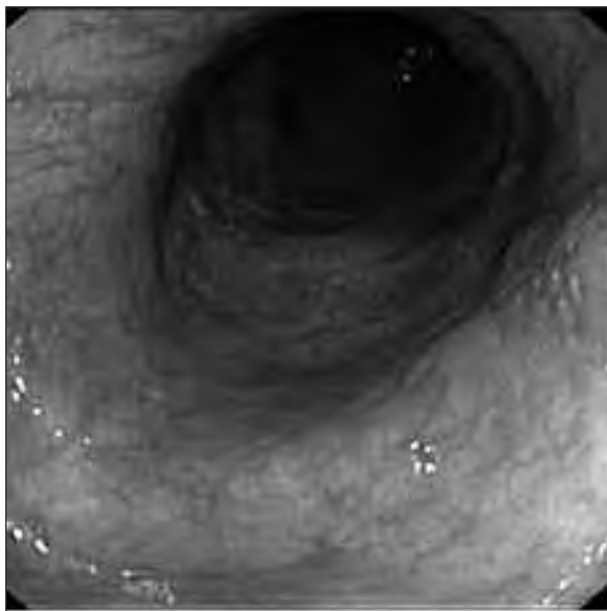


Figura 2.

Discussione

La terapia delle forme lievi e moderate di CU riconosce nella sulfasalazina e nei suoi derivati(5-ASA) un caposaldo essenziale. La terapia combinata, per via orale e topica, è oggi la più raccomandata in quanto sembra svolgere una azione più rapida ed efficace (9). Anche gli steroidi topici in monoterapia hanno dimostrato una valida efficacia terapeutica ancora più evidente nell'impiego combinato con mesalazina (9,10). Gli steroidi sistemici, quale opzione di seconda scelta nei pazienti non responder, presentano il vantaggio di una provata efficacia ma il loro uso prolungato è gravato dal rischio di effetti collaterali sistemici rilevanti (11). E' proprio questo costo biologico degli steroidi sistemici che ha stimolato la ricerca di molecole caratterizzate dallo scarso assorbimento sistemico e/o dal rapido metabolismo epatico, tali steroidi dispensati in varie formulazioni orali e rettali sono dotati di rilevante attività antiflogistica topica e scarsa o nulla collateralità sistemica per la modesta biodisponibilità che li caratterizza. Il beclometasone dipropionato è lo steroide topico oggi più impiegato nella terapia della CU (8), ma pure l'impiego per via orale e' ormai ben codificato nella fase di attacco delle forme lievi-moderate. In uno studio multicentrico, di recente condotto in Spagna, su 434 pazienti viene riportata l'efficacia terapeutica e la tollerabilità della terapia orale alla dose di 5 mg/die per un periodo superiore alle 6 settimane (12).

Nei pazienti affetti da CU, la terapia medica di attacco (fase di induzione della remissione) dovrebbe essere continuata fino al completo controllo dei sintomi, dopodiché, tranne pochi casi dove la malattia ha una estensione limitata, viene raccomandata una terapia di mantenimento il cui scopo è quello di mantenere la remissione clinica ed endoscopica il più a lungo possibile(ECCO statement 6B).

Il mantenimento della remissione clinica ha costituito l'indicazione primaria per tutti gli amino salicilati, tuttavia, non c'è un consensus sulla dose ottimale, sono state valutate dosi di mantenimento fino a 4,4 g/die e non abbiamo studi sufficienti che supportino un sufficiente beneficio clinico con dosi inferiori a 2,4 g/die (13,14). Nell'assenza di effetti collaterali dose-correlabili può essere prudente continuare con dosi non molto inferiori alle dosi di attacco (15).

Nelle forme distali, le formulazioni rettali sono efficaci nella prevenzione delle recidive ed a volte sono più efficaci delle formulazioni orali, tuttavia, un considerevole numero di pazienti anche se ha ottenuto la remissione con terapia topica preferisce passare alla terapia di mantenimento per via orale.

Nel caso clinico presentato ho ritenuto opportuno prolungare il trattamento per os con beclometasone dipropionato 5 mg/die e 5-ASA 800 mg b.i.d. per scongiurare una ulteriore riaccensione precoce della malattia e per il favore del paziente verso la terapia combinata nella fase di induzione della remissione. Ulteriori studi osservazionali e prospettici su ampia casistica saranno necessari a questo riguardo.

Bibliografia

1. Chinyu Su, Gary R. Lichtenstein. Ulcerative colitis in: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal Disease. VIII edizione. Saunders 2006.
2. Meyers S, Janowitz HD. The natural history of ulcerative colitis: an analysis of the placebo response. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11:33-7.
3. Su c, Lewis JD, Goldberg B et al. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 516-26.
4. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Clinical trials of medical therapy in adult with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-86.
5. Riley SA, Mani V, Goodmann MJ et al. Why do patients with ulcerative colitis "relapse"? *Gut* 1990; 31:179-83.
6. Kane S, Huo D, Aikens J et al. Medication non-adherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003; 114:39-43.
7. Higgins PDR. New keys to maintenance treatment in ulcerative colitis. *Dig Di* 2010; 28:483-489.
8. Campieri M, Adamo S, Valpiani D et al. Oral Beclomethasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active UC: a multicentre randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1471-80.
9. Regueiro M, Loftus Jr EV, Steinhart AH et al. Medical management of left-sided ulcerative colitis and proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 979-94.
10. Safdi CJJ, DeMicco M, Sninsky C et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine vs combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1867-71.
11. Travis SPL, Stange EF, Lemann M et al. European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *JCC* 2008; 2, 24-62.
12. Nunes T, Barreiro de Acosta M, Nos P et al. Usefulness of oral beclometasone dipropionate to induce remission in active ulcerative colitis patients: results from the RECICLU Study. *Gut* 2010 59(suppl III), A304, PO 977.
13. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J et al. Role of 5-ASA in treatment of irritable bowel diseases: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2002; 47I-488.
14. Riley SA. What dose of mesalazine in ulcerative colitis? *Gut* 1998; 42:761-763.
15. Hanauer S. Medical therapy for ulcerative colitis. In Kirchner's Irritable Bowel Diseases. Edited by R Balfour Sartor and William J Sandborn. Saunders 2004.

Indirizzo per la corrispondenza:
 Prof. Giuseppe Aprile
 Dipartimento di Chirurgia
 Servizio di Endoscopia - Presidio "Gaspare Rodolico"
 Università di Catania
 E-mail: aprileg@unict.it

Nostra esperienza sull'impiego di una combinazione topica estemporanea di beclometasone dipropionato e mesalazina nella proctite ulcerosa recidivante

Mario Guslandi

U.O. Gastroenterologia - IRCCS H San Raffaele, Milano

Introduzione

Il trattamento della proctite ulcerosa viene preferibilmente condotto per via locale, attraverso la somministrazione di clismi o schiume rettali a base di mesalazina o di corticosteroidi. Fra questi ultimi, prevale ormai l'impiego di una molecola scarsamente assorbibile (e perciò potenzialmente immune dagli effetti collaterali tipici della terapia steroidea) quale il beclometasone dipropionato (BDP).

In effetti la somministrazione del BDP per clisma ha dimostrato di non esercitare effetti avversi sulla funzione surrenale (1, 2).

Dal punto di vista della efficacia clinica l'azione del BDP appare essere perlomeno sovrapponibile, se non superiore, a quella della mesalazina per via topica (3, 4).

Nella grande maggioranza dei casi il trattamento con BDP per via rettale induce rapidamente la risoluzione dei sintomi (2) (in particolare il sanguinamento locale). Tuttavia in taluni pazienti l'effetto di tale trattamento si rivela insufficiente, ponendo così il problema di quale opzione terapeutica si possa adottare in alternativa, prima di ricorrere, eventualmente, agli steroidi per via orale.

Una prima possibilità teorica è quella di aggiungere mesalazina per via orale o aumentarne la dose se il paziente già la sta assumendo. La seconda possibilità è quella di aumentare la frequenza delle applicazioni rettali del BDP (esempio due volte al giorno) soluzione che risulta però poco ben accettata da parte dei pazienti, la cui compliance nei confronti della sommini-

strazione mattutina è assai ridotta a causa degli ovvi disagi che questa può comportare, soprattutto in chi è impegnato nella scuola o nel lavoro.

Una terza opzione terapeutica è quella di sfruttare l'effetto sinergico, già descritto da altri (5) che si può ottenere combinando BDP 3 mg e mesalazina 1,5 gr nello stesso clisma, da effettuarsi in un'unica somministrazione serale.

Riportiamo qui la nostra esperienza in ambito clinico relativa all'utilizzo della combinazione BDP+ mesalazina per via rettale.

Materiali e Metodi

a) In una prima analisi retrospettiva abbiamo considerato i risultati di un gruppo di pazienti con proctite attiva giunti alla nostra osservazione nel periodo Gennaio 2003 - Dicembre 2006 che non avevano risposto alla terapia locale con BDP.

Si trattava di 34 soggetti d'ambo i sessi, di età compresa fra 29 e 47 anni, che, in corso di terapia di mantenimento orale con mesalazina (800 mg x 2) avevano accusato la ricomparsa di proctorragie ed erano stati trattati con BDP 3mg/60 ml per via rettale per periodi fino a 15 gg senza mostrare segni di miglioramento clinico.

Sedici pazienti avevano incrementato la dose di mesalazina a 3200 mg/die, mantenendo i clismi di BDP per altri 15 gg. Negli altri 18 soggetti era stato invece deciso di mantenere invariato il dosaggio di mesalazina orale, aggiungendo per due settimane cli-

smi contenenti un mix estemporaneo di BDP 3 g/60 ml e mesalazina in forma solubile 1.5 gr (gruppo B)

b) Una ulteriore analisi retrospettiva relativamente a casi di proctite ulcerosa attiva trattati direttamente con la combinazione rettale estemporanea di BDP + mesalazina alle dosi sopra descritte, ha esaminato altri 28 pazienti di entrambi i sessi giunti alla nostra osservazione nei quattro anni successivi. Sulla scorta della nostra esperienza precedente, tutti i soggetti (età 23-55 anni) hanno ricevuto, in occasione della visita ambulatoriale, la prescrizione di aggiungere alla dose di mantenimento già in atto con mesalazina orale il trattamento topico di combinazione per un periodo di 15 giorni.

Risultati

a) Il confronto fra i gruppi di trattamento A e B ha mostrato scomparsa delle proctorragie in 5 pazienti su 16 nel gruppo di non-responders che aveva incrementato la dose di mesalazina orale (gruppo A) e in 16 dei 18 pazienti che avevano invece aggiunto i clismi con la combinazione BDP + mesalazina (gruppo B)

La differenza è risultata significativa a favore del trattamento B ($p=0.002$ al test del chi-quadro).

b) L'analisi dell'esperienza aperta nei pazienti trattati direttamente con la combinazione rettale di BDP + mesalazina ha mostrato scomparsa precoce del sanguinamento già dopo soli 7 giorni di terapia topica nel 75% dei casi e completa risoluzione clinica a 15 giorni nel restante 25% dei soggetti.

Discussione

Il trattamento delle recidive cliniche della proctite ulcerativa in corso di terapia di mantenimento con mesalazina orale può essere affrontato con diverse opzioni terapeutiche.

Sulla base della nostra esperienza clinica ci sembra di poter concludere che:

a) Nei pazienti refrattari all'aggiunta di solo BDP per via rettale, l'impiego di una combinazione estemporanea di BDP e mesalazina in unica somministrazione serale è significativamente

più efficace rispetto all'incremento del dosaggio della mesalazina per os

b) L'impiego precoce di tale combinazione topica permette di raggiungere la scomparsa del sanguinamento in tempi assai rapidi nella grande maggioranza dei casi.

Siamo consci che i nostri dati sono frutto di semplici osservazioni retrospettive e non posseggono il valore conclusivo che potrebbero avere i risultati di studi prospettici, controllati e randomizzati.

Tuttavia le indicazioni che possiamo trarre dalla nostra esperienza clinica sono in pieno accordo con quanto suggerito da uno studio multicentrico in doppio cieco eseguito qualche anno fa (5) che aveva mostrato la superiorità dell'associazione topica BDP + mesalazina rispetto ai singoli componenti.

Bibliografia

1. Campiri M, Cottone M, Miglio F, Vanenti F, Astegiano M, D'Arienzo A. Beclomethasone dipropionate enema versus prednisolone sodium phosphate enemas in the treatment of distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 361-6.
2. Banski G, Bulher H, Stamm B, Hacki WH, Buchmann P, Muller J. Treatment of distal ulcerative colitis with beclomethasone enemas: high therapeutic efficacy without endocrine side effects. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 288-92.
3. 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.
4. Biancone L, Giochetti P, Del Vecchio Blanco G, Orlando A, Annese V, Papi C. Beclomethasone dipropionate versus mesalazine in distal ulcerative colitis: a multicenter, randomized, double-blind study. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 329-37.
5. Mulder CJJ, Fockens P, Meijer JW, Van der Heide H, Wiltink HH, Tytgat GNJ. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both as retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 549-53.

Indirizzo per la corrispondenza:
 Prof. Mario Guslandi
 U.O. Gastroenterologia
 IRCCS Ospedale S. Raffaele
 Via Olgettina 60
 20132 Milano
 Tel. 02-26432809
 Fax 02-26433491
 E-mail: guslandi.mari@hsr.it

Eteroplasia del colon destro su malattia di Crohn: a case report

A. Rinnovati, C. Cammillini, A. Bichi, E. Miranda

U.O Chirurgia Generale, Ospedale del Casentino, Bibbiena, USL 8 Arezzo

Rischio di carcinoma colo rettale nella malattia di Crohn

Le malattie infiammatorie croniche dell'intestino (IBD) sono un gruppo di condizioni infiammatorie sia dell'intestino tenue che del colon. Il numero maggiore di IBD è legato alla malattia di Crohn (CD) e alla rettocolite ulcerosa (UC). La malattia di Crohn è anche nota come colite granulomatosa, enterite regionale e ileite. È una malattia infiammatoria che può interessare ogni parte del tratto gastrointestinale, dalla bocca all'ano, e che può causare una grande quantità di sintomi. Poiché sintomi della malattia di Crohn sono simili a quelli di altri disordini intestinali, quali il colon irritabile e la rettocolite ulcerosa, la diagnosi può essere problematica. Nella malattia di Crohn tutti gli strati dell'intestino possono essere coinvolti, e tratti normali di intestino indenne possono essere trovati fra aree interessate. In contrapposizione alla rettocolite ulcerosa, nella quale il rischio di cancerizzazione del colon è stato dettagliatamente investigato (1), il rischio di cancerizzazione nella malattia di Crohn è chiaramente meno definito. Esiste una sostanziale variabilità fra i vari studi che hanno tentato di quantificare il rischio di cancro coloretale nella malattia di Crohn. Le sfide metodologiche sono correlate alla natura eterogenea della malattia, alla sua estensione colica, in molti casi assente, e agli eventuali trattamenti chirurgici, in molti dei quali vengono rimossi tessuti a rischio. Il rischio stimato di cancerizzazione ammonterebbe nella colite di Crohn al 23,8% rispetto al 4,3% della popolazione generale (2). Uno studio fondamentale per la Svezia, determinava un rischio relativo per carcinoma coloretale di 5,6 per coloro che presentavano esclusivamente

coinvolgimento coloretale della malattia a paragone ad un rischio relativo di 3,2 per i pazienti con ileocolite, e dell'1,0 per pazienti con il solo coinvolgimento ileale (3). Un sottogruppo analitico rivelava che, pazienti ove la malattia era stata diagnosticata prima dei trenta anni, presentavano un rischio relativo più alto rispetto a coloro dove la diagnosi era più tardiva e, comunque simile a quello della rettocolite ulcerosa. Il rischio cumulativo di cancerizzazione era dell'8% dopo 22 anni di malattia, contro il 7% dopo 22 anni per rettocolite (4). In buona sostanza, mentre rimane difficile determinare il rischio esatto di carcinoma coloretale in associazione con CD, viene generalmente accettato che i pazienti con CD del colon presentano un aumentato rischio di displasia e che, questo rischio è sicuramente correlato all'effetto cumulativo della infiammazione colica. Sebbene l'incidenza del carcinoma coloretale appaia essere elevata nei pazienti con IBD, esiste una sostanziale variabilità regionale. Le cause di tale variabilità non sono conosciute, ma possono coinvolgere una combinazione di fattori: genetici, dietetici, terapeutici. Vale a dire differenze nell'uso dei farmaci specifici e/o nelle strategie di prevenzione (5).

Adenocarcinoma del tenue mesenteriale

I carcinomi dell'intestino tenue sono abbastanza rari rappresentando solamente l'1-5% di tutti i tumori dell'apparato digerente. In corso di Malattia di Crohn (CD), molti di questi tumori sono rappresentati da adenocarcinomi e, abitualmente nell'ileo terminale o nel digiuno. La più comune manifestazione clinica dei tumori dell'intestino tenue è l'occlusione intestinale. Altri

sintomi significativi includono: diarrea, perdita di peso, fistole addominali. Ma tali sintomi sono spesso presenti anche nella Malattia di Crohn. L'associazione di carcinoma del tenue mesenteriale con la Malattia di Crohn rimane sostanzialmente poco comune, e pochi casi sono stati descritti in letteratura dopo la prima descrizione di tale entità (6). Nonostante quanto accennato, il rischio di cancro con malattia di Crohn sembra essere di circa 60 volte più alto della popolazione generale (7). In tali situazioni l'interpretazione corrente è che i tratti by-passati dell'intestino siano particolarmente a rischio di adenocarcinoma (8). I sostanziali fattori di rischio per i carcinomi del piccolo intestino in corso di Malattia di Crohn sono: malattia in fase attiva con formazione di stenosi, fistole, manifestazione della malattia prima dei 30 anni (9). In questi casi il trattamento chirurgico dovrebbe essere preso in considerazione se le stenosi e le fistole non possono essere adeguatamente ispezionate, o se la sintomatologia sostanzialmente peggiora.

Aspetti clinici del carcinoma coloretale nella Malattia di Crohn

Confrontandolo con il carcinoma sporadico del colon, il carcinoma coloretale che insorge nei malati con malattia di Crohn, presenta alcuni caratteri distintivi. Innanzi tutto questo tumore colpisce individui di età molto più giovane rispetto alla popolazione generale. Il carcinoma tipicamente progredisce da una lesione displastica piatta non polipoide, piuttosto che da una come quella del carcinoma sporadico. Inoltre presenta alla istologia una più alta proporzione di cellule mucinose e ad anello con castone. A volte si ritrovano contemporanee insorgenze di tumori primitivi (10). Sebbene non ci sia grande accordo in merito, alcuni studi sembrano avere indicato che, il carcinoma del colon nella Malattia di Crohn sia prevalente nel colon destro. Altri studi ancora hanno indicato una prevalenza nel rettosigma(11). Tutte le lesioni neoplastiche vengono di regola trovate in aree dell'intestino che sono affette da Malattia di Crohn (12).

Case report

Nel mese di Luglio 2009 viene ammesso in osservazione breve chirurgica paziente di sesso maschile

di anni 49 con una chiara sintomatologia subocclusiva, con dolore crampiforme all'addome, alvo chiuso alle feci e ai gas, nausea non vomito. Tale quadro clinico veniva avvalorato anche dalla presenza di evidenti livelli idroaerei all'esame Rx diretta addome. Alla raccolta di dati anamnestici emergeva un intervento chirurgico datante quattro mesi prima per fistola anale; terapia con Azatioprina e Mesalazina per malattia infiammatoria cronica intestinale (malattia di Crohn). Interessante all'anamnesi patologica remota una progressiva polipectomia del colon destro con risposta istologica di "lesione papillare con displasia di alto grado" effettuata nel mese di ottobre 2008. In quella circostanza veniva ricordata la presenza di malattia cronica infiammatoria dell'intestino con diagnosi effettuata 25 anni prima. Un successivo controllo endoscopico del luglio del 2008 veniva così riportato: "Esaminato tutto il colon fino al cieco, esplorata anche l'ultima ansa ileale. Netto miglioramento del quadro endoscopico, con pressoché totale guarigione delle lesioni flogistiche sia a carico del colon che dell'ileo terminale. Permangono soltanto aree con aspetto pseudopolipoide su cui si eseguono biopsie". Nei mesi precedenti al ricovero il paziente era stato ammesso in ospedale per analoga condizione clinica di subocclusione intestinale in un periodo di sospensione della terapia cortisonica (prednisone, 12,5 mg die) in aggiunta a Azatioprina (2 mg/Kg/die); Mesalazina (800 mg x tre volte al di). All'ingresso la terapia che stava effettuando il paziente P.C era la seguente: Azatioprina 50 mg x 2, Mesalazina cpr da 800 mg. 3,2 gr. Metilprednisolone 20 mg x 2. Gli esami emato-chimici all'ammissione erano riportati in tabella 1.

All'esame della formula leucocitaria spiccava una neutrofilia con 70.7% gli altri dati emato-chimici non sembravano significativi. In considerazione degli esami effettuati 4 mesi prima per l'intervento chirurgico, fra i quali l'ecografia addominale, l'Rx torace, e la pancolonscopia, il miglioramento sintomatologico (ripresa di pervietà intestinale ai gas e alle feci), e strumentale, con scomparsa dei livelli idroaerei del tenue, indussero alla dimissione del paziente P.C con terapia di mantenimento domiciliare (Mesalazina 800 mg tre volte al di, Metilprednisolone 20 mg/die) e richiesta di esecuzione di Rx clisma del tenue e nuova pancolonscopia. Il 20 Agosto 2009 il paziente veniva nuovamente rico-

Tabella 1.

Glicemia	0,97 g/l
Urea	0,31 g/l
Creatinina	0,98 mg/dl
Vel. Filtraz. Glom.	81 ml/min
Got	11 UI/L
Gpt	9 UI/L
Leucociti	6.000
Eritrociti	4.330.000
Emoglobina	12,7 g/dl
Ematocrito	39.9%

verato presso la nostra Unità Operativa Chirurgica con quadro clinico di subocclusione intestinale. L'indagine TC addome lasciava sospettare un ascesso subfrenico destro a probabile origine colica, microascessi epatici. Febbre intermittente con picco a 38,5°C. In tale situazione fu programmata una laparoscopia diagnostica e possibilmente terapeutica per drenare l'ascesso e ottenere un miglioramento dello stato settico e proseguire con idonea terapia medica lasciando eventualmente a tempi più idonei l'eventuale trattamento chirurgico. In realtà all'indagine laparoscopica lo scollamento dell'ascesso dal margine inferiore del fegato risultò essere praticamente impossibile e le immagini epatiche riferibili a ascessi epatici secondari risultarono fortemente sospette per ripetizioni secondarie. Alla consecutiva laparotomia la sospetta massa ascessuale risultò essere una massa eteroplastica e, le lesioni epatiche, ripetizioni secondarie da eteroplasia del colon destro. L'intervento chirurgico effettuato fu di emicolectomia destra con linfoadenectomia loco regionale, biopsia di una delle lesioni epatiche, non potendosi in prima istanza procedere a resezione epatica maggiore. Ciò perchè erano presenti lesioni anche a carico del fegato di sinistra oltre che di destra. La diagnosi patologica fu di "Adenocarcinoma intestinale moderatamente differenziato, con estesi fenomeni di necrosi, ulcerato. La neoplasia del colon destro-ceco-valvola ileocecale, a pattern di crescita infiltrativo, interessa minimamente la mucosa con estrinsecazione prevalente nella parete muscolare e negli stromi connettivo adiposi pericolici con fenomeni di angioinvasività linfo ematica. Diffusa infiltrazione necrotico-emorragica in organizzazione degli stromi adiposi pericecali e pericolici. Lesioni associate: flogosi cronica produttiva ad impronta plasmacellulare del colon a valle. Interessamento e inten-



Figura 1. Pezzo chirurgico di una delle metastasi epatiche presenti all'intervento

so edema con congestione vascolare della sottomucosa associata a focali modificazioni compatibili con displasia piatta di basso grado (lieve-moderata). Mucocele appendicolare. Metastasi da adenocarcinoma in 2/19 linfonodi complessivamente reperiti (2/8 mesenterici e 0/11 paracolic). Metastasi epatica da adenocarcinoma con estesi fenomeni di necrosi" (Fig. 1). La storia clinica successiva ha presentato l'interessante caratteristica di andamento della malattia di Crohn, praticamente in controllo e remissione durante la chemioterapia senza nessun altro trattamento terapeutico specifico per malattia di Crohn.

Chemioterapia adiuvante

La chemioterapia adiuvante è quel trattamento somministrato dopo l'intervento chirurgico di asportazione radicale del tumore, al fine di ridurre il rischio che la malattia si ripresenti. Il 5-fluorouracile (5-FU), fluoropirimidina appartenente al gruppo degli antimetaboliti, sin dalla sua introduzione, risalente a circa 40 anni fa, rappresenta a tutt'oggi, il farmaco di scelta nel trattamento del carcinoma del colon retto. Altri chemioterapici usati in passato in monochemioterapia come alcune nitrosuree, la mitomicina C, il fluorafur, non hanno mostrato, in termini di risposte o sopravvivenza, un vantaggio rispetto al 5 fluorouracile usato da solo. Attualmente la somministrazione in bolo di 5-FU con acido folinico (AF) per 5 giorni al mese per 6 mesi è considerato il trattamento standard adiuvante

nei pazienti in stadio III (13), capace di determinare un incremento della sopravvivenza assoluta pari al 5-10%, rispetto ai pazienti che non hanno ricevuto chemioterapia adiuvante.

Nel recente studio MOSAIC è stato osservato che l'associazione del 5-FU/AF con l'oxaliplatino (schema FOLFOX), già efficace nel trattamento di prima linea del carcinoma colon-retto avanzato, è efficace e sicura anche nel trattamento adiuvante. Nei pazienti in stadio II e III trattati con FOLFOX, infatti, tale studio ha osservato una riduzione del rischio di ricaduta di malattia a 3 anni del 25%.

Conclusioni

Le considerazioni da farsi in questo caso a mio avviso abbastanza emblematico, sono sostanzialmente tre. La prima è che la neoplasia del colon in corso di malattia di Crohn colica, si possa manifestare anche quando ci sia un sostanziale buon controllo terapeutico della malattia di Crohn stessa. Infatti rifacendoci anche ai vari controlli endoscopici effettuati, la condizione clinica descritta era di quadro endoscopico altalenante con aspetti anche di miglioramento importanti. Ovviamente questa considerazione conduce alla considerazione che l'insorgenza del tumore possa essere svincolata dalla fase di attività della malattia. La seconda riflessione è che, sulla base delle premesse, il paziente presentava la malattia di Crohn da molti anni e, l'esordio si era presentato in giovane età. In altri termini la lunghezza della durata della malattia, rispettava pienamente l'aumento significativo di rischio descritto da molti studi (10-11). Terza e ultima considerazione, è che spesso la sintomatologia di tipo subocclusivo o francamente occlusivo in malati di CD viene trattata con modificazione della terapia medica e, al variare delle dosi sia di mesalazina che di cortisonico, tale sintomatologia recede. Quando tale situazione si verifica in pazienti che sono affetti da tale patologia da lungo tempo e, la malattia risulti essere a prevalente localizzazione colica, in aggiunta all'esordio in giovane età, potrebbe essere utile indagare più approfonditamente con altri mezzi di indagine (TC, RMN), oltre alla indagine endoscopica. In altre parole va tenuto in mente un percorso diagnostico terapeutico, con

mantenimento di trattamento con Mesalazina, ma volto alla ricerca della possibilità dell'insorgenza del carcinoma del colon.

References

1. Gridley G, Mc Laughlin JK, Ekblom A. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 307-11.
2. Cominelli F. Cytokine based therapies for Chron's disease- new paradigms. *N Engl J Med* 2004; 351: 2045.
3. Aithal GP, Mansfield JC. The risk of lymphoma associated with inflammatory bowel disease and immunosuppressive treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1101-8.
4. Hemmiki K, Li X, Sundquist J. Cancer risk in Chron disease patients. *Ann Oncol* 2009; 20: 574-80.
5. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* 2001; 48 (4): 526-35.
6. Koga H, Aoyagi K, Hizawa K. Rapidly and infiltratively growing Chron's carcinoma of the small bowel: serial radiologic findings and a review of the literature. *Clin Imaging* 1999; 23: 298-301.
7. Solem CA, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Small bowel adenocarcinoma in Chron's disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 32-5.
8. Barwood N, Platell C. Case report: adenocarcinoma arising in a Chron's stricture of the jejunum. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 1132-4.
9. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ. The safety profile of infliximab in patients with Chron's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31.
10. Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008, 14: 378-89.
11. Hamilton SR. Colorectal carcinoma in patients with Chron disease. *Gastroenterology* 1985; 89: 398-407.
12. Svrcek M, Cosnes J, Beaugerie L. Colorectal neoplasia in Chron's colitis: a retrospective comparative study with ulcerative colitis. *Histopathology* 2007; 50: 574-83.
13. Delaunoy T, Limburg PJ, Goldberg RM. Colorectal cancer prognosis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 335-42.
14. Tiersten A, Saltz LB. Influence of inflammatory bowel disease on the ability of patients to tolerate systemic fluorouracil based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2043-6.

Indirizzo per la corrispondenza:
 Andrea Rinnovati
 via Cesalpino 33, 52100 Arezzo
 Tel. 0575.28248
 Fax 0575.568550
 E-mail andrea.rinnovati@alice.it

Rettocolite ulcerosa estesa steroideo-dipendente e refrattaria alle tiopurine e agli anti-TNF trattata con beclometasone dipropionato orale. Descrizione di un caso clinico

Michele Sozzi¹, Cinzia Tonello¹, Stefano Martelossi²

¹S.C. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva. Azienda Ospedaliero/Universitaria, Trieste

²S.S. di Gastroenterologia e nutrizione clinica. IRCCS Materno-infantile "Burlo Garofolo", Trieste

Caso clinico

Descriviamo il caso di una ragazza di 19 anni, affetta da retto-colite ulcerosa sinistra dall'età di 15 anni. All'esordio la malattia si era presentata con 10-15 scariche di feci muco-sanguinolente, dolori addominali crampiformi, aumento della VES ed un quadro endoscopico caratterizzato da iperemia, fragilità mucosa ed ulcerazioni multiple al colon discendente, al sigma ed al retto. L'istologia confermava la diagnosi di RCU con un quadro di infiltrato infiammatorio mucoso severo accompagnato da deplezione mucinosa delle ghiandole e da ascessi criptici. Il quadro clinico si è risolto con terapia corticosteroidica e antibiotica per 3 settimane ma, dopo due tentativi di graduale riduzione (5 mg alla settimana) del dosaggio del corticosteroide (prednisone), i sintomi ricomparivano quando si scendeva sotto la dose 20 mg/die. Per tale motivo è stata iniziata una terapia con azatioprina 100 mg/die oltre che con prednisone a dosi piene e poi a scalare. La paziente ha goduto di discreto benessere per poco più di anno, quando, nonostante la terapia immunomodulatrice a dosi adeguate (la concentrazione ematica dei metaboliti dell'azatioprina rientrava nel range terapeutico), ha avuto un'ulteriore recidiva clinica (diarrea muco-sanguinolenta e dolori addominali crampiformi), laboratoristica (aumento della VES), endoscopica (ulcerazioni al colon sinistro) ed ecografica (ispessimento della parete del colon discendente e del sigma). È stata pertanto sospesa la terapia con azatioprina e reintrodotta terapia cortisonica sistemica con buona risposta clinica. Nei mesi successivi, duran-

te i quali, oltre al prednisone, la paziente assumeva mesalazina per os alle dosi di 800 mg tre volte al dì, ci sono state recidive ogni volta che la dose di prednisone scendeva al di sotto dei 20-25 mg/die. In considerazione della accertata corticodipendenza e della refrattarietà alla terapia immunomodulatrice con azatioprina, si è deciso di iniziare un trattamento prima con talidomide 100 mg/die per due mesi (nell'ambito di un protocollo di studio) e poi con infliximab (schema di induzione con tre somministrazioni) che sono risultati entrambi inefficaci. È stata quindi prospettata l'opzione chirurgica (intervento di colectomia) che la paziente ha rifiutato. Nei mesi successivi si è mantenuta la remissione clinica proseguendo la terapia con prednisone a dosi di 25 mg/die. Ad una visita oculistica di controllo è stata però riscontrata un'ipertensione oculare da trattamento steroideo ed è stata consigliata, oltre a terapia con levobunololo collirio, una riduzione del dosaggio del prednisone ed una ripresa della terapia con mesalazina alle dosi di 800 mg quattro volte al dì (terapia che la paziente aveva sospeso di sua volontà da alcuni mesi). Dopo alcune settimane si è verificata un'ulteriore riacutizzazione della malattia con 8-9 scariche al dì di feci acquose, senza muco né senza sangue, accompagnate da dolori addominali crampiformi. Non volendo reintrodurre il cortisonico sistemico è stata aumentata la dose di mesalazina a 4,8 g al dì in tre somministrazioni ed è stata consigliata terapia con beclometasone dipropionato (BDP) alle dosi 10 mg al dì per os. Dopo un mese persistevano ancora 3-4 scariche al dì di feci acquose per cui, nell'ipotesi di un'intolleranza alla mesalazina, è stato sospeso quest'ultimo

farmaco ed è stata consigliata terapia antibiotica con ciprofloxacina (500 mg due volte al dì) e con metronidazolo (250 mg tre volte al dì), oltre alla prosecuzione della terapia orale con BDP a dosi invariate. Dopo 3 settimane la paziente godeva di completo benessere per cui sono stati sospesi gli antibiotici ed è stata mantenuta solo la terapia con BDP a dosi dimezzate (5 mg al dì). Tuttora, dopo 8 mesi di terapia, la paziente è in remissione clinica e bioumorale e non presenta evidenti manifestazioni collaterali da terapia steroidea. In particolare, l'ipertensione oculare, manifestatasi in corso di terapia con prednisone, non si è più ripresentata. Per meglio valutare l'effetto del BDP sulla secrezione endogena di cortisolo abbiamo anche dosato, dopo 6 mesi di terapia alle dosi di 5 mg al dì, la concentrazione mattutina dell'ormone nel plasma che è risultata nel range di normalità (11,5 µg/dl; range: 5-25 µg/dl).

Discussione

Approssimativamente il 20% dei pazienti con retto-colite ulcerosa, che rispondono ad un iniziale trattamento cortisonico, manifestano steroide-dipendenza a distanza di un anno dall'esordio della malattia (1, 2). Per steroide-dipendenza si definisce la riattivazione della malattia allo scalare del corticosteroide o dopo poche settimane dalla sua sospensione (3). Le opzioni terapeutiche in questi casi non sono molte e spesso i pazienti steroide-dipendenti vanno incontro ad un intervento di colectomia totale come quelli refrattari fin dall'inizio alla terapia medica. La necessità di mantenere la malattia in remissione senza usare gli steroidi deriva dalla frequente insorgenza degli effetti collaterali sistemici che questi farmaci danno, specie con il loro uso prolungato. Per tale motivo sono state proposte formulazioni di corticosteroidi che abbiano prevalentemente un effetto sulla mucosa intestinale, grazie al loro rilascio selettivo nell'intestino tenue distale e nel colon ed al loro alto metabolismo epatico di primo passaggio (BDP a rilascio modificato). Il BDP si è dimostrato efficace quanto la mesalazina nel portare a remissione la rettocolite ulcerosa di entità lieve-moderata (4).

Nel caso clinico che riportiamo si è manifestata

fin dall'inizio una steroide-dipendenza, nonostante appropriati dosaggi, durata e gradualità di sospensione dello steroide.

In queste circostanze l'immunomodulazione con azatioprina, pur avendo dato risultati contrastanti negli studi clinici finora condotti su pazienti con rettocolite ulcerosa (5, 6), è la strategia terapeutica più frequentemente usata ed è spesso anche l'unica opzione farmacologica disponibile prima di considerare l'approccio chirurgico, come suggerito dalla maggior parte delle linee guida (7-9). La nostra paziente ha seguito terapia con azatioprina a dosi appropriate (comprovate dal dosaggio ematico dei metabolici del farmaco) ma ha avuto dopo circa 1 anno di trattamento una recidiva importante, per la quale è stata necessaria la reintroduzione della terapia cortisonica. Quando un paziente steroide-dipendente non trae beneficio dalle tiopurine sono poche le scelte che restano, nessuna delle quali è peraltro confortata da evidenze scientifiche definitive. Tra queste il metotrexate, che si è dimostrato inefficace nei pochi studi controllati riportati in letteratura (10, 11), l'infliximab, che, pur essendo efficace nella rettocolite ulcerosa refrattaria alla terapia con trattamenti convenzionali (12), ha dato risultati contraddittori nei pochi studi non controllati condotti sulla malattia steroide-dipendente (13, 14, 15) e la granulocito-afesi, che ha il vantaggio di avere minimi effetti collaterali e che è ampiamente usata in Giappone, ma per la quale esistono prevalentemente studi non controllati, su piccole popolazioni e di durata limitata (6).

La nostra paziente è stata dapprima inserita in un protocollo sperimentale sull'efficacia della talidomide nella rettocolite ulcerosa e poi, non avendone tratto beneficio, trattata con infliximab, nuovamente senza risultati soddisfacenti.

L'opzione chirurgica, che restava l'unica soluzione possibile ma che avrebbe comportato un intervento mutilante come la procto-colectomia, è stata decisamente respinta dalla paziente per cui, nella necessità di mantenere la malattia in remissione con terapia steroidea, che però aveva già dato effetti collaterali (ipertensione oculare), ci siamo orientati verso le nuove formulazioni di steroidi "non-sistemici", optando per il BDP gastro-resistente a rilascio modificato. Abbiamo anche sospeso la terapia con mesalazina nell'ipotesi

che questo farmaco (che può, seppure raramente, causare diarrea come effetto collaterale) fosse almeno parzialmente responsabile della sintomatologia della paziente, soprattutto nelle fasi di diarrea acquosa, non muco-sanguinolenta.

Abbiamo così ottenuto la remissione della malattia e la paziente ha goduto di completo benessere fino ad oggi (a distanza di otto mesi dall'episodio acuto) con la sola assunzione del BDP alle dosi di 5 mg al dì.

Per quanto la terapia con BDP orale si sia dimostrata di pari efficacia e sicurezza rispetto a quella con mesalazina nel trattamento a breve termine della retto-colite ulcerosa lieve/moderata (4) e abbia mostrato un beneficio nei non-responders alla terapia combinata con mesalazina orale e topica (16), non ci sono dati sulla sua efficacia e sicurezza nel trattamento a lungo termine e nei pazienti con steroido-dipendenza. Nel caso che qui riportiamo la terapia con BDP è stata l'unica a consentire una remissione di malattia per un periodo sufficientemente prolungato, con un buon profilo di sicurezza, in una paziente cortico-dipendente, refrattaria alle terapie con tiopurine e con farmaci anti-TNF (infliximab e talidomide) e che aveva già manifestato effetti indesiderati in corso di terapia cortico-steroidica sistemica. Non sappiamo quanto abbia contribuito alla remissione la sospensione della terapia con aminosalicilati, nei confronti dei quali avevamo ipotizzato un'intolleranza. Verosimilmente la sospensione della terapia con BDP ed un successivo "re-challenge" con mesalazina potrebbero aiutarci a testare questa ipotesi, che però non riteniamo molto probabile anche in considerazione di precedenti periodi di benessere di cui la paziente aveva goduto in passato mentre era in terapia con aminosalicilati.

In conclusione, riteniamo che, alla luce del caso clinico qui presentato, i corticosteroidi "non-sistemi- ci", ed in particolare il BDP, possano essere presi in considerazione come opzione terapeutica non solo nell'induzione della remissione ma anche nel trattamento a medio-lungo termine dei pazienti con retto-colite ulcerosa cortico-dipendente e refrattaria ad altre terapie. Nell'attesa che questa opzione venga testata per efficacia e per sicurezza in studi clinici controllati ci limitiamo a proporla nei casi in cui l'opzione chirurgica, che trova attualmente indicazione nella retto-colite ulcerosa cortico-dipendente refrattaria ad altre

terapie, venga rifiutata dal paziente.

Bibliografia

1. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-60.
2. Tung J, Loftus EV, Freese DK, et al. A population-based study on the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1093-100.
3. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 360-2.
4. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, et al. Oral beclometasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1471-80.
5. Mantzaris GJ, Sfakianakis M, Archavlis E, et al. A prospective randomised observer-blind 2-year trial of azathioprine monotherapy vs. azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid-dependent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1122-8.
6. Bianchi Porro G, Cassinotti A, Ferrara E, et al. Review article: the management of steroid dependency in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 779-794.
7. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55(Suppl I): i16-i35.
8. Kornbluth A and Sachar D. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1371-85.
9. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53: S1-16.
10. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind randomised, Israeli multicentre trial. *Gastroenterology* 1996; 110: 1416-21.
11. Maté-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, et al. 6-Mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1227-33.
12. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
13. Gorent JM, Couve S, Hassani Z, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 175-81.
14. Ochsenuhn T, Sackmann M, Goke B, et al. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized

- pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1167-71.
15. Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A, et al. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8: 231-3.
 16. Aratari A, Papi C, Cossu A, et al. Oral beclomethasone dipropionate for reducing systemic corticosteroids requirement in mild-moderate ulcerative colitis refractory to 5-

ASA: short and long term outcome. *Dig Liver Dis* 2008; 40 (Suppl I):S137

Indirizzo per la corrispondenza:
Dr. Michele Sozzi
E-mail: michelesozzi@alice.it

Uso del beclometasone dipropionato in un caso di colite segmentaria associata ai diverticoli

Alessandro Mussetto, Tino Casetti

Dipartimento di Malattie Digestive e Metaboliche, Ospedale Santa Maria delle Croci, Ravenna

Introduzione

I pazienti con malattia diverticolare possono, a volte, sviluppare una colite segmentaria associata ai diverticoli (SCAD), localizzata nel segmento colico interessato dalla malattia diverticolare, più frequentemente il colon sigmoideo. Il quadro endoscopico ed istologico può variare, evidenziandosi come flogosi moderata con piccole emorragie sottomucose (piccoli red spots in genere peridiverticolari noti anche come "Fawaz spots") fino a mostrarsi come una flogosi severa che può mimare, endoscopicamente ed istologicamente, una malattia infiammatoria cronica (1, 2).

La prevalenza di questa patologia varia da 0,26% a 1,48% negli studi più recenti, mostrando una maggiore evidenza negli individui di sesso maschile ultrasessantenni (3, 4).

Per quanto riguarda la patogenesi, non risulta ancora chiaro se la SCAD sia una forma di colite cronica derivante da una malattia diverticolare cronica, o se essa origini autonomamente come entità clinica (5).

La malattia può variare anche come esordio e decorso clinico. La diarrea è il sintomo più frequente anche in base a recenti studi retrospettivi, seguita da ematochezia e/o rettorragia e dolore addominale (6). Più di un terzo dei pazienti si presenta con due o più di questi sintomi (4). Il decorso clinico può mimare quello delle malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa), anche se generalmente risulta, rispetto a queste, benigno e rapidamente responsivo alle terapie.

Generalmente il quadro istologico non è specifi-

co, risultando anch'esso variabile. In molti casi comunque, ed in particolare nelle forme con minor danno visibile all'endoscopia (le più frequenti), il quadro istologico mostra aspecifica infiltrazione di neutrofili e linfociti, senza chiara alterazione dell'architettura ghiandolare (7).

Il trattamento della SCAD è, in prima battuta per le forme lievi o in fase di quiescenza clinica, quello della malattia diverticolare, con cicli di antibiotici (non assorbibili o sistemici secondo la gravità) e dieta ricca di fibre. La mesalazina gioca spesso un ruolo determinante nelle forme lievi-moderate permettendo spesso, anche dopo un breve ciclo di trattamento, un lungo periodo di benessere (8). Il beclometasone dipropionato (BDP), uno steroide a bassa biodisponibilità, ha mostrato un'efficacia clinica nella SCAD in uno studio pilota del 2005 di Tursi et al. (9) e in un lavoro recente pubblicato su questo giornale, su una piccola popolazione di pazienti con SCAD ed ematochezia e resistente al trattamento con rifaximina e mesalazina (10). Le forme resistenti alla terapia medica o complicate da stenosi e/o sanguinamenti possono infine necessitare di intervento chirurgico di resezione del segmento interessato.

Caso clinico

A.T., maschio di 65 anni. All'anamnesi: reflusso gastroesofageo in terapia con inibitori di pompa protonica, nota diverticolosi colica. Non precedenti chirurgici addominali.

Il paziente giungeva alla nostra attenzione, per visita gastroenterologia, inviato dal medico di medicina generale. In seguito a comparsa di dolore addominale saltuario aveva eseguito, al domicilio, dapprima Rx clisma opaco a doppio contrasto (“L’indagine radiologica del grosso intestino, eseguita con la metodica del doppio contrasto ed in ipotonia farmacologica, ha mostrato una canalizzazione del viscere fino al fondo cecale. Sono presenti diffuse estroflessioni diverticolari in particolare al sigma e passaggio con il colon discendente. A questo livello è presente, costantemente per tutta la durata dell’esame, una riduzione nettissima del calibro per una lunghezza di circa 10 cm e questo nonostante l’insufflazione gassosa e l’ipotonia farmacologica: peridiverticolite particolarmente spiccata e severa? È consigliabile eseguire eventualmente uno studio TAC con mdc per valutare se è presente una patologia organica sia delle pareti del viscere sia dello spazio periviscerale a livello del tratto stenotico riscontrato. A monte il viscere appare ben distensibile alla insufflazione gassosa; a livello del colon ascendente è presente formazione sessile di 1 cm da riferire a polipo.”), quindi TC addome (“Lo studio conferma un marcato ispessimento delle pareti del sigma distale interessate da multiple estroflessioni diverticolari e circondate da iperdensità del tessuto adiposo del mesocolon nel cui contesto sono presenti multipli linfonodi. Il reperto colico descritto merita valutazione endoscopica”) (Fig. 1). Data la manifestazione clinica, il riscontro di leucocitosi ed aumento di PCR (5 volte la norma) e la nota diverticolosi, decidevamo di sottoporre il paziente ad un ciclo di antibiotico terapia orale con ciprofloxacina (500 mg x 2/die per 6 giorni) e di mesalazina compresse (800 mg x 3/die per 6 settimane), prima di eseguire l’accertamento endoscopico, necessaria, oltre che per studiare il tratto colico substenotico, anche per asportare il polipo descritto dal clisma opaco.

La sintomatologia lamentata dal paziente regrediva dopo tale terapia, mentre gli indici di flogosi, in particolare la proteina C reattiva, permaneva alterata (circa 2 volte la norma). Si decideva ugualmente di sottoporre il paziente a colonscopia (“esame condotto fino al sigma medio. Orifizio anale ed ampolla rettale nella norma. Sigma distale con presenza di diverticoli con mucosa del segmento colico interessato dai diverticoli caratterizzata da iperemia intensa, erosioni dif-

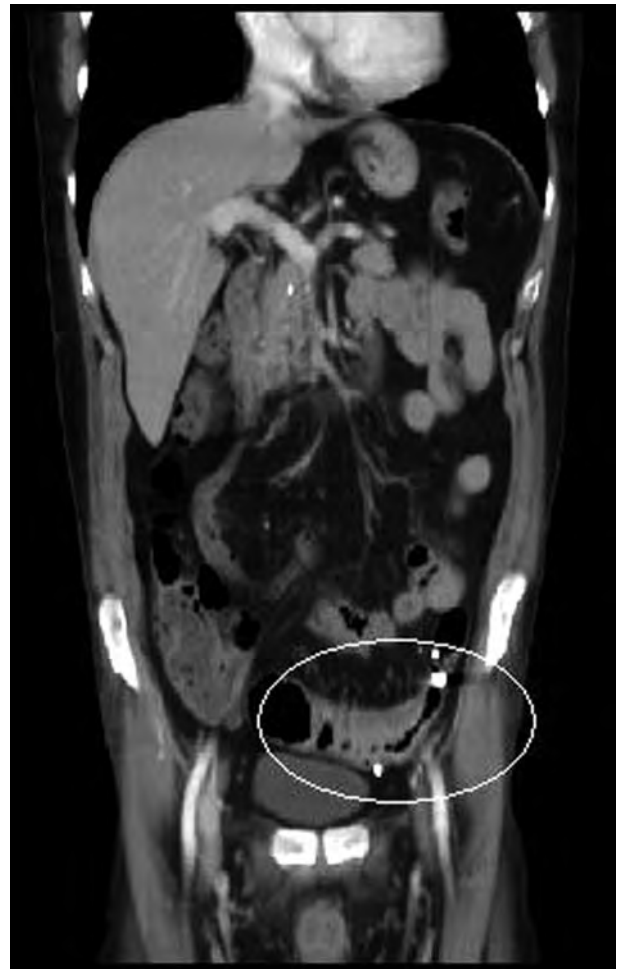


Figura 1. Restringimento del sigma con ispessimento parietale, interessato da multiple estroflessioni diverticolari (alcune baritate dal precedente clisma opaco)

fuse e fragilità spontanea; si interrompe l’esame”). L’esame veniva dunque interrotto dall’operatore per il rischio di complicanze legate all’intensa flogosi; il quadro descritto ricordava il tipo 1 secondo Tursi et al (4) (“Crescentic fold disease” presente in più della metà dei casi di SCAD).

Si decideva pertanto di intraprendere terapia con BDP compresse, alla posologia di 10 mg/die per 4 settimane e di 5 mg/die per ulteriori 4 settimane. Al termine della terapia, gli esami biochimici evidenziavano la normalizzazione degli indici di flogosi. Veniva ripetuta colonscopia con evidenza di diverticoli del sigma a medio ed ampio colletto non complicati, mucosa regolare su tutto l’ambito. A livello del colon ascenden-

te si evidenziava e si asportava polipo sessile di 10 mm (adenoma tubulo-villoso con displasia lieve all'esame istologico).

A sei mesi dall'evento acuto, il paziente è in buone condizioni e non ha mostrato recidiva della sintomatologia dolorosa.

Conclusioni

In questo singolo caso clinico viene confermata l'efficacia del beclometasone dipropionato nella colite segmentaria associata ai diverticoli. Esso si è dimostrato, in questa esperienza, utile sulla "guarigione" mucosa oltre che sui sintomi del paziente, regrediti sostanzialmente con una terapia di prima linea. Grazie all'uso di BDP, in questo caso, è stato possibile eseguire pancolonoscopia ed eseguire asportazione di polipo sessile. Come già chiarito in altre esperienze, riteniamo che tale farmaco debba far parte delle possibilità terapeutiche nella SCAD.

Bibliografia

1. 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.
2. Harpaz N, Sachar DB. Segmental colitis associated with diverticular disease and other IBD look-alikes. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: S132-5.
3. Ierardi E, Meucci G, Hassan C, et al. Tumour necrosis fac-

tor alpha in segmental colitis associated with diverticula. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1865-8.

4. Tursi A, Elisei W, Brandimarte G, et al. The endoscopic spectrum of segmental colitis associated with diverticulosis. *Colorectal Dis* 2010; 12 (5): 464-70.
5. Tursi A. Segmental Colitis Associated with Diverticulosis: Complication of Diverticular Disease or Autonomous Entity? *Dig Dis Sci* 2011; 56: 27-34.
6. Freeman H. Natural history and long-term clinical behavior of segmental colitis associated with diverticulosis (SCAD syndrome). *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2452-7
7. Lamps LW, Knapple WL. Diverticular disease-associated segmental colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 27-31.
8. Freeman H. Natural history and long-term clinical behavior of segmental colitis associated with diverticulosis (SCAD syndrome). *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2452-7.
9. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W. Beclomethasone dipropionate plus VSL#3 for the treatment of mild-to-moderate diverticular colitis: an open, pilot study. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 644-6.
10. Ierardi E, Della Valle N, Rosania R, et al. La colite segmentaria associata ai diverticoli (SCAD): uso del beclometasone dipropionato nelle forma emorragiche. *Acta Biomed* 2010; 81; III: 17-20.
11. Hassan C, Zullo A, Ierardi E, et al. Tumour necrosis factor alpha downregulation and therapeutic response to infliximab in a case of segmental colitis associated with diverticula. *Gut* 2006; 55: 589-90.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Alessandro Mussetto,
Dipartimento di Malattie Digestive e Metaboliche
Ospedale Santa Maria delle Croci
Viale Randi 5, 48100 - Ravenna
Te. +39 544 285555
Fax +39 544 285325
E-mail: a.mussetto@ausl.ra.it

