

Tecniche diagnostiche e Terapie inerenti al Percorso Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI)

Descrizione

Le informazioni qui riportate sono curate dai medici del [Centro di Riferimento Regionale \(CRR\) per le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali \(MICI\)](#) dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi. La pagina offre una panoramica sulle principali tecniche diagnostiche e sulle terapie disponibili, sia tradizionali sia avanzate, che fanno parte del [Percorso assistenziale dedicato alle MICI](#).

Tecniche diagnostiche

Il metodo diagnostico più affidabile ed accurato nella diagnosi di MICI è rappresentato dalla **endoscopia digestiva** che rivesta ancora oggi un ruolo centrale nella diagnosi, nella valutazione della sede, della estensione e della gravità della malattia. L'endoscopia consente inoltre di controllare la risposta alle terapie e l'eventuale comparsa di complicanze come stenosi, polipi o neoplasie. Inoltre può avere un ruolo importante nel trattamento di lesioni displastiche o neoplastiche iniziali del colon, di stenosi intestinali e nel controllo di emorragie digestive.

L'endoscopia digestiva, che viene eseguita generalmente in sedazione cosciente (solo nelle procedure operative o in casi di pazienti con comorbidità ad alto rischio anestesilogico può essere effettuata in narcosi, con assistenza anestesilogica), consente di effettuare le seguenti procedure diagnostiche:

- **colonscopia con ileoscopia retrograda:** esame di importanza fondamentale nella diagnosi, nella stadiazione e nel monitoraggio della terapia delle MICI.
- **esofagogastroduodenoscopia (EGDS):** utile nella Malattia di Crohn ad escludere una localizzazione prossimale della malattia infiammatoria
- **enteroscopia (a singolo o doppio pallone)** che può essere effettuata sia con accesso transorale che transanale. E' utile per individuare e/o caratterizzare lesioni situate in zone dell'intestino tenue non direttamente accessibili con le metodiche standard di endoscopia (EGDS e colonscopia).
- **enteroscopia con videocapsula** consente lo studio della mucosa dell'intero tenue, fornendo informazioni utili alla diagnosi e al monitoraggio della terapia in casi particolari. Ha il limite di non poter fornire un campionamento biptico.
- **cromoendoscopia (reale o virtuale)** per l'identificazione di lesioni displastiche o neoplastiche iniziali del colon

L'endoscopia consente poi di eseguire le seguenti procedure terapeutiche:

- **exeresi di lesioni displastiche o neoplastiche iniziali** con varie tecniche endoscopiche

- **dilatazione di stenosi intestinali** (tramite palloncino o posizionamento di stent)
- **emostasi di lesioni sanguinanti**

La diagnosi di MICI si avvale anche di **tecniche radiologiche** che forniscono informazioni complementari alla endoscopia. Tra queste le tecniche più utilizzate sono attualmente rappresentate da:

- **ecografia delle anse intestinali:** è una tecnica non invasiva, molto utile nella diagnosi e nel monitoraggio delle MICI in quanto permette di valutare la presenza di ispessimenti patologici delle anse intestinali (associati o meno ad incremento dei segnali di vascolarizzazione secondari alla flogosi allo studio Doppler) o la presenza di complicanze di malattia (stenosi, fistole, ascessi).
- **entero-RM:** è l'esame radiologico che consente lo studio completo dell'intestino tenue. Viene utilizzato per valutare l'estensione e l'attività della Malattia di Crohn del tenue e per escludere una eventuale localizzazione del tenue in corso di colite di Crohn o di colite indeterminata (una forma di colite in cui non è possibile ancora formulare una sottoclasse precisa di MICI, se Malattia di Crohn o Colite Ulcerosa). Fornisce inoltre importanti informazioni riguardo la presenza di eventuali complicanze (stenosi, fistole e ascessi). Viene eseguita previa distensione delle anse del tenue con soluzione ipertonica assunta per os.
- **TC addome con mdc:** esame radiologico che fornisce informazioni meno accurate della RM sullo stato delle pareti intestinali, ma che si rivela utile nello studio delle complicanze della malattia (perforazioni, ascessi, ecc).
- **RM dello scavo pelvico:** rappresenta il gold standard nello studio della patologia fistolizzante perineale della Malattia di Crohn

Terapie

Tradizionalmente i farmaci che avevamo a disposizione per il trattamento delle MICI prima dell'avvento della terapia biologica (steroidi, mesalazina, antibiotici, immunosoppressori) miravano essenzialmente al controllo dei sintomi della malattia, cercando di indurre la remissione clinica nel breve periodo e di mantenerla il più a lungo possibile nel lungo periodo. Questo approccio, valido soprattutto nel trattamento dei casi ad andamento meno severo, esponeva però il paziente ad un alto tasso di steroidodipendenza (incapacità a sospendere la terapia steroidea per mantenere in remissione la malattia) e non modificava l'evoluzione della malattia intestinale verso stadi più avanzati/severi o complicanze.

Con l'introduzione delle terapie "avanzate" (biologici e "piccole molecole") abbiamo a disposizione farmaci che, soprattutto se utilizzati in fase precoce della malattia, possono condizionare in positivo l'evoluzione della malattia, riducendo il numero delle complicanze, il tasso di ospedalizzazione e di ricorso alla chirurgia. Visto però che queste terapie avanzate non consentono di guarire la totalità dei pazienti, che sono estremamente costose e che possono essere gravate, sebbene in modo non frequente, da importanti effetti collaterali, non può esserne fatto un uso indiscriminato, anche perché molti pazienti possono ottenere una remissione e mantenerla anche con la sola terapia tradizionale. E' quindi importante identificare precocemente quei fattori di rischio che possono farci predire un

andamento più aggressivo di malattia, per utilizzare i trattamenti avanzati solo in questo setting di malattia prima ancora che si siano sviluppate le complicanze che poi renderebbero inevitabile l'intervento chirurgico.

Terapia tradizionale

- **Mesalazina:** costituisce ancora oggi il cardine della terapia della colite ulcerosa ad attività lieve-moderata, sia nella fase acuta che di mantenimento, mentre ha una minore importanza nella terapia della malattia di Crohn. Può essere utilizzata in formulazione orale e/o in formulazioni topiche (supposte e clismi). La mesalazina svolge la sua attività anti-infiammatoria localmente, per contatto diretto sulla mucosa intestinale, e ha un profilo di sicurezza particolarmente favorevole.
- **Steroidi:** rappresentano ancora oggi un farmaco di estrema importanza per il trattamento delle forme acute ad attività moderata-severa. Di estrema e rapida efficacia lo steroide è però gravato da importanti effetti collaterali (ipertensione, ritenzione idrica, facies cortisonica, osteoporosi, immunodepressione ecc) e da un alto rischio di sviluppare una condizione di dipendenza. Per tale motivo l'obiettivo delle nuove terapie è proprio quello di ottenere un quadro di remissione libero da steroidi. Possono essere somministrati per via orale, parenterale (im ed ev) e topica (per clismi e supposte). Esistono anche le formulazioni a basso assorbimento che svolgono la loro attività a livello della mucosa intestinale nel trattamento della Malattia di Crohn dell'ileo terminale/colon dx (budesonide standard) o nel trattamento della colite ulcerosa (budesonide-MMX). Lo steroide non viene impiegato nella terapia di mantenimento sia per mancanza di efficacia che per gli importanti effetti collaterali.
- **Immunosoppressori:** classe eterogenea di farmaci (tiopurine, metotrexate, ciclosporina) che hanno l'obiettivo di contrastare l'azione del sistema immunitario che è alla base del meccanismo patogenetico delle MICI. Mentre le tiopurine (azatioprina e 6-mercaptopurina) sono farmaci utilizzati soprattutto come terapia di mantenimento delle forme di MICI steroidodipendenti, il metotrexate viene invece utilizzato prevalentemente nel trattamento di mantenimento della Malattia di Crohn associata a forme attive di spondiloartrite. La ciclosporina viene invece utilizzata quasi esclusivamente nel trattamento delle forme acute severe di colite ulcerosa ospedalizzate quando non rispondono alla terapia convenzionale con steroidi ad alte dosi. Tutti gli immunosoppressori, per il loro meccanismo di azione, sono gravati da un rischio non trascurabile di effetti collaterali sia a carattere infettivo che non infettivo (pancreatiti, epatiti, malattie linfoproliferative).
- **Terapia dietetica:** di particolare importanza nella gestione del paziente affetto da MICI è la valutazione dietetica che ci permette in primo luogo di trattare o di prevenire la complicanza della malnutrizione e, in casi particolari, anche di trattare la malattia in fase attiva (per esempio alcune forme di Malattia di Crohn trattate con prodotti enterali o con diete specifiche). Tra l'altro la presenza di un quadro di malnutrizione e di sarcopenia (di riduzione cioè della massa muscolare del paziente) condiziona in negativo l'efficacia di molte terapie avanzate.
- **Terapia endoscopica:** l'endoscopia digestiva, come è già stato sottolineato (vedi capitolo Diagnosi), può essere utilizzata per trattare efficacemente stenosi intestinali (tramite dilatazioni

pneumatiche e/o posizionamento di endoprotesi), rimuovere tessuto displastico/neoplastico, controllare un'emorragia intestinale. Tali procedure interventistiche vengono solitamente eseguite con assistenza anestesiológica in regime di Day Hospital.

- **Leucocitaferesi:** l'aferesi leucocitaria è un particolare trattamento dialitico che viene eseguito presso gli ambulatori di Immunoematologia e Medicina TrASFusionale e che consente la rimozione dei leucociti attivati dal circolo ematico del paziente attraverso un particolare sistema di "filtraggio" del sangue. Questa operazione opera una sorta di immunosoppressione non farmacologica, riducendo l'attività infiammatoria della malattia. La diffusione di un sempre maggior numero di farmaci biologici, più maneggevoli e di maggior efficacia, ha ridotto l'impiego di tale terapia a casi particolari (attualmente vengono trattati solo quei pazienti con colite ulcerosa steroidodipendente con molteplici comorbidità e controindicazione ad utilizzare più farmaci biologici).
- **Terapia chirurgica:** la chirurgia è ancora oggi una opzione terapeutica importante nella gestione delle MICI, che attualmente trova indicazione nel trattamento delle forme complicate di malattia.

Nella Colite Ulcerosa l'intervento chirurgico consiste nella asportazione completa di colon e retto (proctocolectomia totale), con o meno il confezionamento di una pouch ileale (una sorta di nuova ampolla rettale che serve come serbatoio per le feci e che viene ricongiunta con l'ano per assicurare la continuità intestinale). L'intervento di proctocolectomia totale viene eseguito nei casi di attività severa non responsivi allo steroide endovena e a terapie di salvataggio con farmaci biologici, nei casi di colite refrattaria alle terapie mediche e nei casi di sviluppo di complicanze (stenosi, perforazione, carcinoma colo-rettale).

Nella Malattia di Crohn l'intervento chirurgico cambierà in funzione della localizzazione della malattia, essendo rappresentato più spesso da una resezione dell'ileo terminale e del colon dx (resezione ileo-colica), ma potendo essere rappresentato anche da resezioni segmentarie ileali/digiunali o coliche e da colectomia totale/subtotale. Nel caso di una proctocolectomia totale, a differenza di quanto accade nella colite ulcerosa, non viene ristabilita la continuità intestinale con una pouch ileale, per l'alto rischio di ripresa della malattia di Crohn a livello della pouch stessa. Il paziente in questi casi sarà sottoposto ad una ileostomia definitiva. In particolari casi di malattia di Crohn (per es. brevi lesioni stenose "a salto" digiuno-ileali, lunghi tratti di malattia digiuno-ileale che richiederebbero ampie resezioni) si può anche ricorrere ad una chirurgia conservativa, che utilizza una "plastica" della stenosi (stricturoplastica) anziché alla resezione.

Nella Colite Ulcerosa l'intervento di proctocolectomia restaurativa rappresenta, nella maggioranza dei casi, la guarigione definitiva della malattia (solo in una piccola percentuale di casi la malattia ricompare nella pouch ileale a configurare un particolare quadro anatomoclinico definito come pouchite).

La malattia di Crohn invece tende a ripresentarsi dopo un intervento chirurgico resettivo, quasi sempre nella porzione di ileo a monte dell'anastomosi ileo-colica, rendendo talvolta necessari ulteriori interventi. Per tale motivo, per scongiurare il rischio di sviluppare una sindrome da intestino corto, si cerca di operare solo quando si è sviluppata una complicanza (stenosi, perforazione, ascesso) e utilizzando quando possibile tecniche di chirurgia conservativa

(resezioni minime, interventi di plastica intestinale). Solo in casi particolari (per esempio malattia ileale breve) la chirurgia può essere utilizzata in fase precoce in alternativa alla terapia biologica.

Terapie avanzate Farmaci biologici

Si tratta di molecole complesse, generalmente molecole proteiche ad alto peso molecolare, appartenenti alle classe delle immunoglobuline, che sono prodotte da sistemi biologici (cellulari) con tecniche di biologia molecolare. Con queste metodiche si ottengono elevati numeri di anticorpi identici (anticorpi monoclonali) che hanno l'obiettivo di interagire solo con una determinata molecola (che può essere una citochina responsabile di un particolare processo infiammatorio o un recettore che trasmette alla cellula un particolare ordine pro-infiammatorio), bloccandone la funzione. Si tratta di terapie estremamente efficaci, ma costose e che potrebbero comportare, seppure non frequentemente, la comparsa di importanti effetti collaterali (principalmente di natura infettiva). Per questo motivo è importante utilizzare il biologico solo nei casi in cui c'è una stretta indicazione e non in maniera indiscriminata, scegliendo il biologico giusto per quel determinato paziente in base alle sue comorbidità, alla sua storia clinica-farmacologica pregressa e alle attuali caratteristiche della sua malattia.

In linea di massima tutti i farmaci biologici sono da utilizzare nei pazienti con MICI ad attività moderata-severa che non abbiano risposto o che abbiano risposto in modo non adeguato o che abbiano controindicazioni alla terapia tradizionale (e in alcuni casi anche alla terapia biologica di primo livello rappresentata dagli anti-TNF ?).

In base al tipo di molecola bloccata si distinguono al momento le seguenti classi di biologici (all'interno delle varie classi si riportano solo i farmaci attualmente autorizzati da AIFA per il trattamento delle MICI):

- **anti TNF-?**: rappresentano i primi anticorpi monoclonali utilizzati nel trattamento delle MICI ed hanno la funzione di bloccare il TNF-? circolante e quello legato alla membrana cellulare (il TNF-? è uno dei più importanti mediatori chimici capaci di indurre e mantenere attiva l'infiammazione a livello intestinale). Sono disponibili sia farmaci ad esclusiva somministrazione endovenosa (infliximab) che ad esclusiva somministrazione sottocutanea (adalimumab, golimumab), anche se nell'ultimo periodo è disponibile anche una formulazione sottocutanea dell'infliximab. Mentre infliximab ed adalimumab sono autorizzati sia per il trattamento della colite ulcerosa che della malattia di Crohn, il golimumab è utilizzato solo nel trattamento della colite ulcerosa. Inoltre, di adalimumab e infliximab sono disponibili i farmaci biosimilari, che hanno lo stesso profilo di efficacia e di sicurezza dei farmaci brand, ad un costo però molto più contenuto. Per questo motivo i biosimilari degli anti TNF-? sono attualmente i farmaci di primo impiego nel trattamento delle MICI ad attività moderata-severa non responsive alle terapie tradizionali in Italia. Da un punto di vista della sicurezza gli anti-TNF-?, soprattutto nei pazienti anziani e con comorbidità, possono dar luogo ad alcuni effetti collaterali significativi, principalmente di natura infettiva.
- **anti integrine**: si tratta di anticorpi monoclonali che, legandosi esclusivamente alle integrine presenti sui linfociti ne impediscono il legame con le cellule endoteliali dei vasi sanguigni intestinali, bloccando così il passaggio dei linfociti stessi dal torrente circolatorio ai tessuti infiammati. Attualmente in Italia è disponibile solo l'anti integrina vedolizumab che blocca

l'integrina $\alpha 4\beta 7$ e che viene utilizzata sia nella malattia di Crohn che nella colite ulcerosa. Il vedolizumab è solitamente somministrato per via endovenosa, sebbene da qualche anno sia disponibile anche la formulazione sottocutanea. Per la sua particolare modalità di azione, che è praticamente priva di una azione immunomodulante sistemica, è considerato un biologico particolarmente sicuro ed è pertanto impiegato soprattutto nel trattamento dei pazienti più fragili, con maggior numero di comorbidità.

- **anti interleuchine 12/23:** si tratta di farmaci che vanno a bloccare la sub-unità p40 presente sia nella IL-12 che nella IL-23 umane. Questo blocco impedisce il legame delle due interleuchine al loro recettore presente sulle cellule immunitarie, impedendone la corretta funzione. L'unico farmaco appartenente a questa categoria autorizzato in Italia per il trattamento della Colite Ulcerosa e della Malattia di Crohn, è l'Ustekinumab. Questo farmaco prevede un'unica somministrazione per via endovenosa e una successiva fase di mantenimento per via sottocutanea. Dal 2024 è presente anche il biosimilare dell'ustekinumab, al momento indicato solo nel trattamento della Malattia di Crohn. L'ustekinumab, pur essendo un farmaco anti-citochina, ha un profilo di sicurezza particolarmente favorevole che lo rende un candidato ideale nel trattamento dei pazienti fragili.
- **anti interleuchine 23:** si tratta di farmaci che bloccano solo l'attività dell'interleuchina 23, attraverso il blocco selettivo della sua subunità p19. Attualmente sono disponibili in commercio due diverse molecole appartenenti a questa classe: il risankizumab (utilizzato al momento solo nella malattia di Crohn) e il mirikizumab (utilizzato al momento solo nella colite ulcerosa). Entrambi i farmaci prevedono una fase di induzione ed una successiva fase di mantenimento per via sottocutanea. Nei prossimi mesi tali farmaci dovrebbero avere anche l'indicazione a trattare l'altro tipo di MICI (Malattia di Crohn per Mirikizumab, Colite Ulcerosa per Risankizumab). Anche per i farmaci appartenenti a questa categoria valgono le considerazioni di sicurezza svolte a favore dell'ustekinumab, in quanto si tratta di farmaci particolarmente sicuri non gravati da significativi effetti collaterali. Nei prossimi mesi dovrebbe essere disponibile (sia per la Malattia di Crohn che per la Colite Ulcerosa) una ulteriore anti-interleuchina 23 (il Guselkumab), che è già stata approvata da AIFA ed è in attesa di avere la rimborsabilità da parte del SSN. Il Guselkumab ha la caratteristica di poter essere utilizzato in induzione anche con la formulazione sottocutanea (in un primo tempo solo per la Malattia di Crohn).

Piccole Molecole

Si tratta di farmaci a diverso meccanismo di azione, caratterizzati però da essere costituiti da piccole molecole di sintesi, non proteiche, da utilizzare per via orale, ma che hanno un funzionamento simile a quello dei farmaci biologici.

Al momento sono disponibili queste due categorie di farmaci, i JAK inibitori e gli inibitori della sfingosina-1-fosfato (S1P)

- **JAK inibitori:** si tratta di farmaci che, bloccando la funzione delle proteine di membrana JAK (proteine importanti per trasportare all'interno della cellula vari messaggi pro-infiammatori), inibiscono contemporaneamente più vie infiammatorie. Appartengono a questa classe i seguenti

farmaci: tofacitinib, filgotinib (approvati solo per il trattamento della colite ulcerosa) ed upadacitinib (approvato sia per il trattamento della malattia di Crohn che della colite ulcerosa). Si tratta di farmaci caratterizzati da una significativa velocità di azione, soprattutto nella colite ulcerosa, da usare però con cautela nei pazienti anziani e con fattori di rischio cardiovascolare per l'incremento in questi soggetti del rischio di insorgenza di episodi trombo-embolici. Al di fuori di queste categorie di soggetti gli anti JAK hanno dimostrato profili di sicurezza sovrapponibili a quelli degli altri farmaci avanzati.

- **inibitori della S1P:** appartiene a questa categoria l'etrasimod, che si lega ai recettori S1P 1, 4 e 5, bloccando parzialmente ed in modo reversibile la capacità dei linfociti di fuoriuscire dagli organi linfoidi, riducendo il numero dei linfociti nel torrente circolatorio e, quindi, anche nei tessuti sede di infiammazione. L'etrasimod è approvato per il trattamento della colite ulcerosa ed ha un profilo di sicurezza favorevole.

Data

04/04/2026