

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA

Scienze medico chirurgiche gastroenterologiche e dei trapianti

Ciclo XXI

**Settore scientifico disciplinare di afferenza:
MED/12**

TITOLO TESI

Pouchiti croniche refrattarie complicate da ileite e videocapsula: trattamento con infliximab

Presentata da: *Dr. Carlo Scialpi*

Coordinatore Dottorato

Relatore

Chiar.mo Prof. M. Campieri

Chiar.mo Prof. M. Campieri

Esame finale anno 2008

INDICE

INTRODUZIONE:	
-POUCHITI DEFINIZIONE INCIDENZA E SINTOMI	2
-VIDEOCAPSULA ENDOSCOPICA INDICAZIONI E RUOLO	5
-SCOPO DELLO STUDIO	6
IPAA	7
TERAPIE MEDICHE DELLE POUCHITI	9
INFLIXIMAB	13
MATERIALI E METODI:	15
-DISEGNO DELLO STUDIO	
-CRITERI DI INCLUSIONE	
-CRITERI DI ESCLUSIONE	
-PROCEDURA CON VIDEOCAPSULA	
-TRATTAMENTO	
RISULTATI	21
CONCLUSIONI	25
BIBLIOGRAFIA	27

INTRODUZIONE

POUCHITI: DEFINIZIONE, INCIDENZA E SINTOMI

Il trattamento chirurgico di scelta per pazienti affetti da rettocolite ulcerosa severa non responsiva a terapia medica è la proctocolectomia totale con confezionamento di pouch mediante ileoanoanastomosi (IPAA) (1).

Una comune complicanza a lungo termine degli interventi chirurgici di confezionamento di pouch per rettocolite ulcerosa (CU) è la pouchite definita come un'inflammatione aspecifica idiopatica del reservoir ileale (2).

I sintomi di questa patologia sono disfunzioni associate ad aspetti endoscopici ed istologici indicativi di infiammazione acuta (3-4), la diagnosi pertanto implica la concomitanza di sintomi, aspetti endoscopici ed istologici .

I sintomi più frequentemente indicativi di una pouchite sono l'aumento della frequenza delle evacuazioni associata ad una riduzione della consistenza fecale, rettorragia, dolori addominali crampiformi, urgenza, tenesmo ed incontinenza fecale, febbre e manifestazioni extraintestinali.

Ad oggi è piuttosto difficile determinare la vera incidenza della pouchite nella CU ed il tasso d'incidenza varia dal 10 al 59% (5-6).

I pazienti con manifestazioni extraintestinali preoperatorie e colangiti sclerosanti primitive hanno maggior rischio di sviluppare una pouchite (7-8).

I fumatori così come i pazienti affetti da CU risultano maggiormente protetti dallo sviluppare una pouchite (9), mentre le differenti tecniche chirurgiche non influiscono sulla frequenza delle pouchiti (10-11). I pazienti con positività agli anticorpi pANCA sono più predisposti a sviluppare pouchite ed analoghe alla CU le alterazioni immunologiche.

L'eziologia della pouchite è ancora sconosciuta e la sua patogenesi è tuttora poco chiara (12). Tra le ipotesi finora avanzate ci potrebbero essere un'ischemia della mucosa della pouch, un morbo di Crohn (MC) non diagnosticato, una nuova forma di malattia infiammatoria intestinale (13) oppure un uso frequente di FANS, una concomitanza di infezione da *Clostridium difficile* o da cytomegalovirus, una malattia celiaca, una cuffite od una sindrome della pouch irritabile (14), una sovracrescita batterica come evidenziato dall'efficacia della terapia antibiotica (15-17). Contrariamente all'ipotesi puramente ischemica vi è il dato che la pouchite generalmente non complica gli interventi di IPAA eseguiti per poliposi adenomatosa familiare (FAP).

In merito all'ipotesi eziopatogenetica della sovracrescita batterica evidenziamo come la mucosa, che riveste la pouch ileale, vada incontro a metaplasia colica e ad iperplasia follicolare come conseguenza dell'interazione con una flora del tutto nuova, sia qualitativamente che quantitativamente.

La necessità di ridurre la carica batterica fecale è dimostrata, seppur indirettamente, dall'efficacia della terapia antibiotica nel controllare il processo infiammatorio.

Va però anche sottolineato, che alcuni pazienti non risultano responsivi alla terapia antibiotica anche prolungata e che simili alterazioni della flora batterica sono presenti in pazienti sottoposti a IPAA per FAP e l'evenienza di pouchite in questi soggetti è pressoché inesistente.

Così come nella CU, nelle pouchiti è stata evidenziata un'alta espressione di tumor necrosis factor (TNF- α) nella mucosa ileale, a conferma di un ruolo centrale nella patogenesi (18).

Non ci sono dei criteri diagnostici per la pouchite universalmente accettati.

Una stima semi-obiettiva per la diagnosi di pouchite è stata proposta usando un sistema di punteggio composito includente 18 punti, indicato con la sigla PDAI (Pouchitis Disease Activity Index) (19) (Tabella 1), che indicherebbe il grado di attività della malattia infiammatoria ed include aspetti clinici, endoscopici ed istologici.

Il grado di attività della pouchite, in base a questo indice, viene definito nel seguente modo: remissione (PDAI <7), lieve-moderato (in relazione all'aumentata frequenza dell'alvo, alla caratteristica d'urgenza ed alla incontinenza fecale infrequente) e severo (in relazione alla presenza di disidratazione ed incontinenza fecale frequente).

In base alla durata della malattia la pouchite può anche essere definita come acuta (meno di 4 settimane) e cronica (più di 4 settimane).

Un altro modo di classificare questa sindrome considera il seguente pattern: infrequente (un singolo o due episodi acuti), ricorrente (più di tre episodi acuti) o cronico (comprendente una forma responsiva al trattamento medico ma richiedente una terapia di mantenimento ed una forma resistente al trattamento).

Approssimativamente il 10-15% dei pazienti con pouchite sviluppa una pouchite cronica e di questi quelli con pouchite refrattaria non rispondono alle terapie convenzionali disponibili e continuano a presentare i sintomi.

Questa condizione è una comune causa di fallimento della pouch. Il trattamento medico dei pazienti affetti da pouchite cronica refrattaria è particolarmente difficile e discusso.

Un MC misconosciuto, una stenosi anastomotica, un'eziologia infettiva, una cuffite ed una sindrome della pouch irritabile dovrebbero essere escluse come diagnosi alternative, nei casi di pazienti refrattari alle terapie (20).

VIDEOCAPSULA ENDOSCOPICA: INDICAZIONI E RUOLO

Fino all'avvento della videocapsula endoscopica (VCE) non c'erano metodiche endoscopiche che garantissero una "completa" visualizzazione del intestino tenue.

La videocapsula è pertanto indicata nello studio dell'intestino tenue nei seguenti casi:

- sanguinamento gastrointestinale occulto (Egds e colonscopia negativi)
- M. di Crohn
- neoplasie
- diarrea cronica di origine sconosciuta
- valutazione nella celiachia
- poliposi

E' invece controindicata nei seguenti casi:

- occlusione intestinale o presenza di stenosi
- gravidanza
- patologia motoria intestinale
- disordini della deglutizione
- diverticolo di Zenker

La VCE potrebbe avere un ruolo nell'accertare il sospetto di un MC del intestino tenue, differenziandolo da una colite indeterminata e definendo la stima endoscopica dell'attività di malattia e la risposta alla terapia in pazienti con una nota MC del intestino tenue.

Recentemente mediante la videocapsula endoscopica è stato evidenziato, che nella pouchite cronica refrattaria concomitano lesioni dell'intestino tenue, che non si esclude possano essere espressione di una forma sconosciuta di malattia infiammatoria ileale (21).

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia dell'infliximab come trattamento della pouchite cronica refrattaria complicata da ileite diagnosticata usando la VCE.

PDAI (Pouchitis Disease Activity Index)

<i>Criteria</i>	<i>Punteggio</i>
<i><u>Clinici</u></i>	
Frequenza delle evacuazioni post-operatoria	
Normale	0
> 1-2 evacuazioni/die più del normale	1
3 o più evacuazioni/die più del normale	2
Rettorragia	
Assente o rara	0
Presente quotidianamente	1
Urgenza evacuativa o crampi addominali	
Assenti	0
Occasionali	1
Usuali	2
Febbre (> 37,8°)	
Assente	0
Presente	1
<i><u>Endoscopici infiammatori</u></i>	
Edema	1
Granulosità	1
Fragilità di mucosa	1
Perdita del pattern vascolare	1
Essudato	1
Ulcerazione	
<i><u>Istologici di infiammazione acuta</u></i>	
Infiltrato leucocitario polimorfonucleato	1
Lieve	2
Moderato (- ascessi criptici)	3
Severo (+ ascessi criptici)	1
Grado medio di profondità delle ulcerazioni	
<25%	2
25-50%	3
>50%	

TABELLA 1. Punteggio PDAI (> 7 nel caso di pouchite attiva)

PROCTOCOLECTOMIA TOTALE CON CONFEZIONAMENTO DI POUCH ILEALE (IPAA)

Questo intervento è stato per la prima volta proposto nel 1978 da Parks e Nicholls (1) ed attualmente rappresenta la procedura di scelta nei pazienti con colite ulcerosa severa refrattaria alla terapia medica convenzionale.

L'intervento chirurgico nelle coliti ulcerose viene indicato nei pazienti sintomatici, con grave decadimento psico-fisico, non responsivi alla terapia medica; nei pazienti con continue riacutizzazioni; nelle forme complicate (emorragie severe, colite acuta fulminante, megacolon tossico); nei pazienti ad alto rischio di sviluppare un carcinoma o già portatori di carcinoma.

L'intervento chirurgico consiste nella rimozione dell'intero colon e del retto, nella costruzione di una sacca con funzione contenitiva con un'ansa ileale e nell'anastomosi di questa al canale anale, confezionando così un reservoir ileale in modo tale da garantire la continenza e l'evacuazione per via naturale; c'è quindi una prima fase demolitiva (la proctocolectomia totale) e da una seconda fase ricostruttiva (anastomosi ileo-anale).

Per costruire il reservoir, l'ileo viene piegato ed anastomizzato su se stesso, più frequentemente a J.

Secondo la tecnica originale descritta da Parks, l'anastomosi ileo anale viene realizzata dopo l'asportazione degli ultimi 3-4 cm di mucosa rettale (mucosectomia), al fine di evitare sanguinamenti e riaccensioni di malattia.

L'anastomosi può essere eseguita con tecnica manuale oppure utilizzando delle suturatici meccaniche .

In quest'ultimo caso l'intervento è gravato da minori complicanze e garantisce un miglior

controllo sfinteriale in virtù del fatto che, rispetto al manuale, è possibile realizzare un'anastomosi vicino all'ano senza la necessità di eseguire la mucosectomia e spesso diviene non necessario eseguire un'ileostomia di protezione; tuttavia la conservazione di una piccola quantità di mucosa rettale espone al rischio di ricomparsa di alcuni sintomi legati alla malattia di base (cuffite).

Quando l'intervento di confezionamento della pouch ileale è eseguito in più tempi la costruzione della pouch avviene dopo alcuni mesi dalla proctocolectomia, previa esecuzione di alcuni accertamenti tesi a valutare la funzionalità dell'ano.

L'indicazione all'anastomosi manuale si pone principalmente nei casi di displasia multifocale, per la possibile presenza di focolai displastici sul margine distale di resezione.

Dopo il definitivo confezionamento della pouch ileale il paziente presenta in media 4-5 evacuazioni, è continente e può svolgere tutte le abituali attività.

Le complicanze dell'intervento includono ischemia ed emorragia della pouch, sepsi pelvica, formazione di fistole perianali, stenosi anastomotiche, incontinenza ed interessano circa il 3% dei pazienti.

Complicanza a lungo termine più frequente è comunque la pouchite (2).

TERAPIE MEDICHE DELLE POUCHITI

Il trattamento delle pouchiti è a tutt'oggi empirico e sono stati condotti solo alcuni piccoli trials controllati vs placebo.

Gli antibiotici rappresentano il principale trattamento e tra questi metronidazolo e ciprofloxacina sono i più comunemente impiegati come approccio iniziale, con una rapida risposta clinica (23-26).

La terapia antibiotica riduce la carica totale batterica e può eradicare certi patogeni (24, 27,28), sebbene l'efficacia della ciprofloxacina può essere differente da quella del metronidazolo (27). Un altro antibiotico utilizzato nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) è la rifaximina, che ha la particolarità di agire a livello topico intestinale senza essere assorbito ed anche in associazione alla ciprofloxacina ha dato buoni risultati nel trattamento delle pouchiti croniche.

I pazienti che non rispondono ad un singolo antibiotico possono rispondere alla terapia che prevede associazione di antibiotici (26-27) e pazienti con pouchiti croniche o recidivanti possono necessitare di una terapia antibiotica continua di mantenimento.

Comunque pochi trials randomizzati, controllati con terapie antibiotiche sono stati eseguiti (29-31).

Sebbene l'esperienza clinica conferma che gli antibiotici sono efficaci in molti pazienti affetti da pouchite, gli effetti collaterali anche per terapie di breve durata con metronidazolo occorrono nel 33-57% dei pazienti ed includono nausea, vomito, alterazioni del gusto, dolenzia addominale, cefalea, eruzioni cutanee (23,29,30,31).

L'incidenza di questi effetti collaterali e di altri come la neuropatia periferica aumentano con l'uso cronico. Così pazienti che richiedono un trattamento antibiotico cronico spesso sono

trattati con ciprofloxacina, che per quanto relativamente ben tollerata, può selezionare resistenze microbiologiche, determinare enteriti da *Clostridium difficile* o da altri germi e rendere successivamente più difficoltoso il trattamento delle pouchiti.

Recenti lavori hanno suggerito che l'alterazione della flora batterica della pouch con probiotici può essere un'alternativa all'uso protratto e cronico degli antibiotici.

I probiotici sono stati definiti come “microorganismi viventi, che se ingeriti in adeguata quantità esercitano effetti positivi sullo stato di salute dell'ospite, al di là del semplice effetto nutrizionale” (32).

I batteri associati ad attività probiotica sono più comunemente lattobacilli, bifidobatteri e streptococchi, ma sono stati usati altri batteri non patogeni come alcuni ceppi di *E. Coli* e organismi non batterici, come *Saccharomyces Boulardii*.

Il razionale del loro impiego si basa sull'evidente implicazione di batteri intestinali nella patogenesi delle malattie intestinali croniche (33-34). Il ricondizionamento della flora intestinale attraverso una supplementazione di batteri protettivi o attraverso una stimolazione indiretta con prebiotici, esplicherebbe un effetto protettivo nelle malattie infiammatorie intestinali e nelle pouchiti, probabilmente riducendo i livelli delle chemochine proinfiammatorie (in particolare di Interferon gamma), aumentando nel contempo la concentrazione di chemochine antiinfiammatorie (come IL 10).

Svariati studi hanno mostrato, che una formulazione orale probiotica composta da una flora mista (VSL#3) può mantenere la remissione nelle pouchiti croniche (35-36) o prevenire l'insorgenza di un primo episodio di pouchite (37).

Questo cocktail probiotico, che contiene quattro specie di lattobacilli, tre di bifidobatteri ed uno streptococco, si è mostrato promettente nel trattamento e nel mantenimento della

remissione nella CU (38).

Negli studi in cui è stato utilizzato alla sospensione degli antibiotici nella pouchite cronica, la remissione è stata mantenuta nel 85% dei pazienti trattati con VSL#3, confrontati con lo 0-6% dei pazienti trattati con placebo (35-36).

Quando è stato utilizzato profilatticamente dopo le IPAA l'incidenza di pouchiti è stata del 10% contro il 40% del gruppo placebo (37).

In un altro studio, dove è stato utilizzato in pazienti con pouchite cronica antibiotico-dipendente i risultati sono stati meno incoraggianti (39), suggerendo che ulteriori conferme dovranno giungere a supporto dei vari dati incoraggianti finora emersi, considerando che la maggiore efficacia si ha comunque nelle forme di pouchite cronica lieve.

L'approccio con probiotici rimane pertanto, per alcuni autori, controverso, perchè il meccanismo attraverso il quale i batteri probiotici antagonizzano gli organismi patogeni o esercitano altri effetti positivi in vivo non è ancora del tutto ben definito.

Altra terapia utilizzata è quella steroidea per “via sistemica” e “topica”.

Particolare menzione merita la budesonide, che è uno steroide sintetico con un'elevata attività topica e bassa biodisponibilità sistemica, quest'ultima determinata da un alto effetto metabolico di primo passaggio a livello epatico.

La budesonide in formulazione protetta a rilascio controllato è determinata per essere rilasciata a livello del tratto ileale terminale e colon prossimale, sedi dove la M. di Crohn è più comune. Nei trials clinici la budesonide si è manifestata superiore al placebo e paragonabile agli steroidi tradizionali nel trattamento del M. di Crohn, con pochi effetti collaterali (40-41).

I clisteri di budesonide si sono mostrati efficaci, tanto quanto il metronidazolo, nella

pouchite attiva (42) e recentemente è stato suggerito che l'uso della budesonide a rilascio controllato può essere efficace nel trattamento della pouchite acuta (43) ed è stata utilizzata efficacemente nelle pouchiti croniche refrattarie rivelandosi una valida alternativa alla terapia antibiotica prolungata (44).

I salicilati, quali la mesalazina (5-ASA), convenzionalmente usati nelle MICI, sono utilizzati efficacemente per via orale, come compressa protetta, ricoperta da polimero acrilico pH sensibile in modo da garantirne la disponibilità nell'ileo e nel colon a secondo delle formulazioni. Nelle pouchiti la mesalazina si è dimostrata efficace per via topica (45).

Tra gli immunosoppressori sono utilizzati azatioprina e 6-mercaptopurina, soprattutto per ridurre il dosaggio del cortisonico nei pazienti che rischiano la steroido-dipendenza. Altro immunosoppressore è la ciclosporina, che trova però spazio per lo più nelle CU particolarmente severe e che è stata utilizzata per via topica nelle pouchiti.

Utilizzato anche il micofenolato, che, rispetto all'azatioprina con cui condivide efficacia ed effetti collaterali, risulta più rapido nell'azione. Meno impiegato il metotrexate.

Ruolo emergente, nel trattamento delle pouchiti croniche refrattarie alle terapie convenzionali, spetta infine ai farmaci biologici inibenti l'azione del TNF alfa già in utilizzo nelle forme severe di MC ed CU, con almeno tre molecole note (infliximab, adalimumab e certolizumab).

Il Tumor necrosis factor (TNF α) è già stato dimostrato avere un ruolo centrale nella patogenesi delle malattie infiammatorie croniche intestinali. Pazienti con CU hanno un aumentato livello sierico di TNF α ed elevati livelli sono stati rilevati nella lamina propria associati ad un'aumentata produzione di citochine da parte di cellule mononucleate (46-47) ed in particolare un'elevata espressione di TNF α si riscontra nella mucosa ileale

durante le pouchiti. (48).

La terapia con gli anticorpi monoclonali chimerici ha profondamente cambiato il management delle malattie infiammatorie croniche intestinali e l'uso dell'infliximab nelle pouchiti croniche refrattarie appare ragionevole.

Thukral et al (49) in un piccolo studio controllato, aperto ha valutato il ruolo dell'infliximab nel trattamento della CU confrontandolo con placebo, antibiotici, mesalazina, corticosteroidi ed immunosoppressori, dimostrando che il trattamento con infliximab è ragionevole ed efficace nei pazienti affetti da CU da moderata a severa e che sono intolleranti o refrattari alla mesalazina (5-ASA) o ad immunomodulatori.

Sands (50), in uno studio pilota, ha valutato l'efficacia dell'infliximab nei pazienti con severa CU refrattaria alla terapia steroidea confermando che l'Infliximab è stato ben tollerato e si era mostrato efficace in questo tipo di pazienti.

C'è una limitata esperienza nell'uso dell'infliximab nelle pouchiti croniche refrattarie.

Viscido ed altri (51) hanno dimostrato l'efficacia dell'infliximab nel trattamento della pouchite cronica refrattaria complicata da fistola.

Solo nell'1-2% dei casi di pouchite cronica refrattaria è necessaria la rimozione della pouch ed il confezionamento di un'ileostomia definitiva.

INFLIXIMAB

L'infliximab è un anticorpo monoclonale umano murino chimerico IgG1, prodotto con tecnologia DNA ricombinante, che si lega con alta affinità sia alla forma solubile, che a quella transmembrana del TNF α .

In vivo l'infliximab forma rapidamente complessi stabili con il TNF α , processo che porta

alla perdita di attività biologica del TNF α , che media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari.

Clinicamente trova indicazione in ambito reumatologico (artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica), dermatologico (psoriasi grave) e gastroenterologico (M. di Crohn in fase attiva severa e/o fistolizzante, rettocolite ulcerosa attiva severa) in tutti quei pazienti che non rispondono alle terapie convenzionali.

Nelle malattie infiammatorie croniche intestinali idiopatiche (MC ed CU), quando indicato, è somministrato al dosaggio di 5 mg/Kg ev, diluito in soluzione fisiologica ed in infusione lenta di circa 2 ore. La somministrazione è generalmente controindicata in pazienti affetti da tubercolosi attiva o gravi infezioni quali sepsi, ascessi ed infezioni opportunistiche (pneumocistosi, istoplasmosi, infezione da citomegalovirus, infezioni da micobatteri atipici, listeriosi ed aspergillosi).

La terapia è inoltre controindicata nei pazienti con insufficienza cardiaca da moderata a severa (Classe NYHA III e IV) e con ipersensibilità all'infliximab o ad altre proteine murine. La terapia a lungo termine invece espone a rischio di riattivazione di epatite B, eventi epatobiliari, reazioni autoimmuni, effetti neurologici, neoplasie maligne e malattie linfoproliferative.

MATERIALI E METODI

DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio, in singolo cieco, prospettico, di coorte è stato condotto in un centro di riferimento per pazienti affetti da malattia infiammatoria intestinale.

Di 600 pazienti affetti da CU, che erano stati sottoposti ad ileo-ano-anastomosi con confezionamento di pouch, 240 (pari al 40%) avevano presentato un'episodio di pouchite acuta. Di 240 pazienti, 29 (pari al 12%) erano affetti da pouchite cronica refrattaria.

Questi pazienti sono stati seguiti presso il Nostro Dipartimento finchè la diagnosi di CU è stata confermata.

Sono stati inclusi 16 pazienti con pouchite cronica refrattaria, nei quali la diagnosi è stata confermata secondo il punteggio PDAI (19), basandosi sulla combinazione di criteri clinici, endoscopici ed istologici. I pazienti sono stati sottoposti ad endoscopia della pouch, con valutazione anche del tratto ileale subito a monte e dopo 2 settimane a VCE.

La pouchite attiva è stata stabilita in base ad un punteggio totale del PDAI superiore o uguale a 7 (Tabella 1).

CRITERI DI INCLUSIONE

I pazienti sono stati arruolati se affetti da pouchite cronica refrattaria, definita in base all'assenza di risposta ad almeno 4 settimane di terapia antibiotica standard (ciprofloxacina 1 g per due volte al giorno o metronidazolo 500 mg per 3 volte al giorno) ed alla presenza di lesioni nel tratto intestinale digiuno-ileale allo studio preliminare con VCE.

CRITERI DI ESCLUSIONE

I pazienti sono stati esclusi dallo studio nel caso di:

- assunzione di FANS nelle quattro settimane precedenti
- malattia perianale (ascessi, fissurazioni, stenosi o incontinenza dello sfintere anale)
- MC o cuffite
- patologie severe cardiovascolari, respiratorie, epatiche (inclusa la colangite sclerosante primitiva) o renali.
- gravidanza o allattamento
- trattamento con infliximab o terapia con immunosoppressori prima dell'approccio chirurgico.

Il MC è stato escluso mediante un'accurato riesame dei pezzi chirurgici e dell'istologia delle biopsie.

Ogni recidiva è stata documentata endoscopicamente ed istologicamente.

Inoltre i dati laboratoristici e istologici escludevano la diagnosi di malattia celiaca.

I test sierologici per Shigella, Salmonella, Toxoplasma, Epstein Barr e citomegalovirus sono risultati negativi.

All'esame istologico sono state escluse infezioni batteriche (incluso campylobacter), bacilli alcol acido resistenti, protozoarie (inclusa la giardia) e fungine mediante colorazione Giemsa, Wartin-Starry, Ziehl-Nielsen e acido periodico di Schiff.

Le coproculture e l'esame parasitologico fecale sono risultati negativi.

All'ingresso è stata eseguita la determinazione degli autoanticorpi ANCA ed anti Saccharomyces Cerevisae.

Due settimane prima dell'esecuzione della VCE, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame endoscopico della pouch e del tratto ileale a monte.

Sono state eseguite biopsie multiple della pouch e del tratto ileale terminale fino a circa 30

cm a monte della pouch.

Lo studio è stato condotto rispettando la dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dalla commissione etica locale.

Tutti i pazienti hanno ricevuto dettagliate informazioni riguardanti la procedura ed hanno espresso consenso informato scritto.

PROCEDURA CON VIDEOCAPSULA

La video capsula endoscopica (VCE) è stata stata eseguita utilizzando una capsula di dimensioni standard (11x 27 mm e un peso di 3.7 g) contenente una videocamera (Figura1), in grado di trasmettere 2 immagini al secondo nell'intestino (M2A, Given Imaging, Yoqneam, Israel), come già descritto (21), con le seguenti modificazioni:

a) è stata somministrata una soluzione purgante orale (2 litri di polietilenglicole) 10-12 ore prima dell'ingestione della videocapsula; b) i pazienti hanno digiunato durante la notte precedente alla procedura ed al mattino hanno ingerito la videocapsula con un piccola quantità di acqua; c) ai pazienti è stato consentito di bere rispettivamente dopo 2 ore e 4 ore dopo l'ingestione della videocapsula. La valutazione completa delle immagini fornite dalla VCE è durata circa 1,5 ore per paziente, mentre una valutazione preliminare è stata eseguita, subito al termine della procedura, dall'investigatore comunque all'oscuro dell'esito dell'endoscopia della pouch e del tratto ileale subito a monte e degli aspetti clinici.

Il duodeno, il digiuno ed il tratto medio-prossimale dell'ileo sono stati pertanto valutati separatamente dall'esame endoscopico classico della pouch.

Per gli scopi di questo studio sono stati arbitrariamente classificati come (Figure 2):

- piccole lesioni: afta, erosione, eritema/edema, atrofia, cicatrice e polipi (<5 mm);
- grandi lesioni: aspetto ad acciottolato, ulcere profonde/fissuranti.

Sono, inoltre, state segnalate tipo, numero e sede delle lesioni.

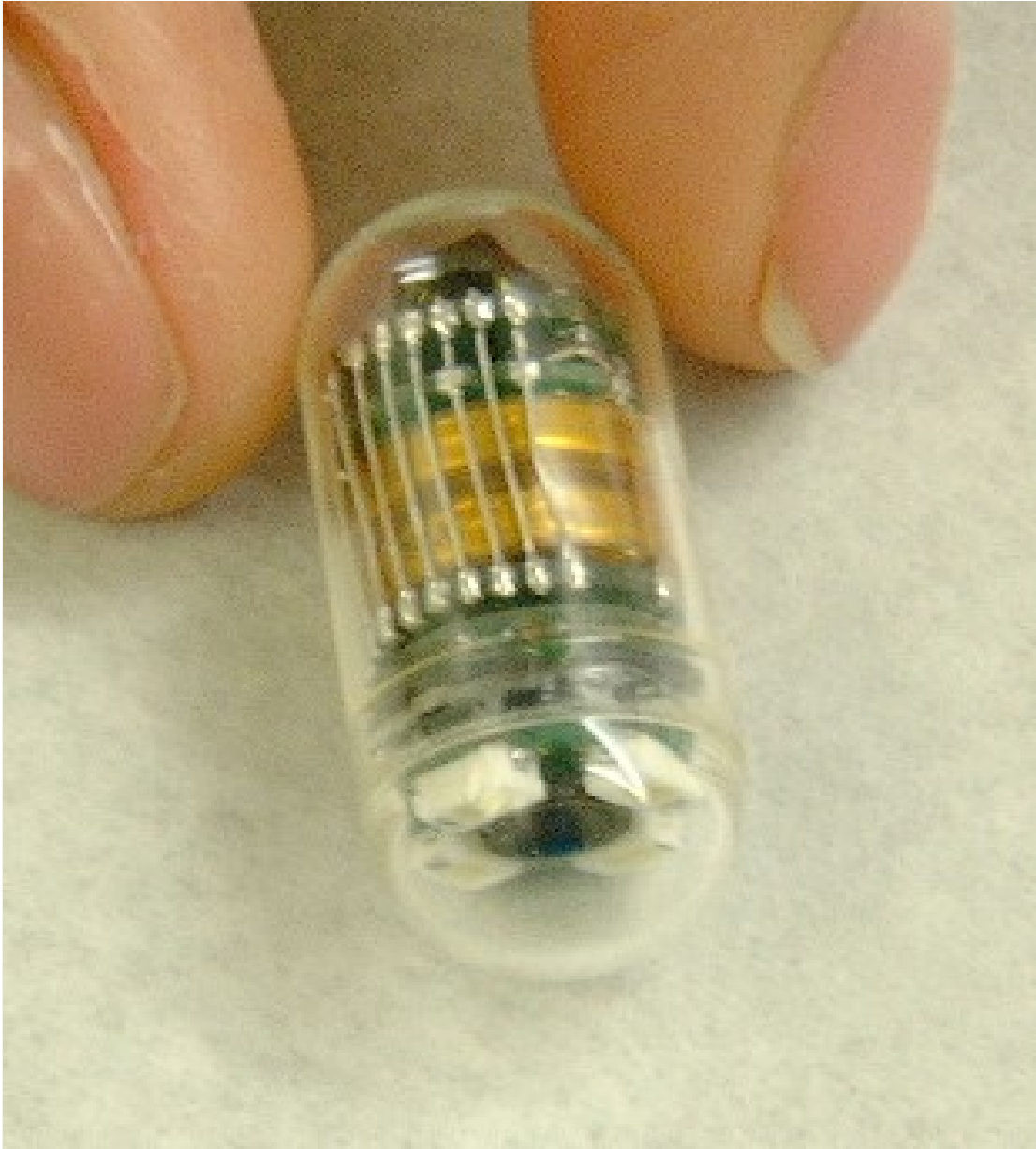


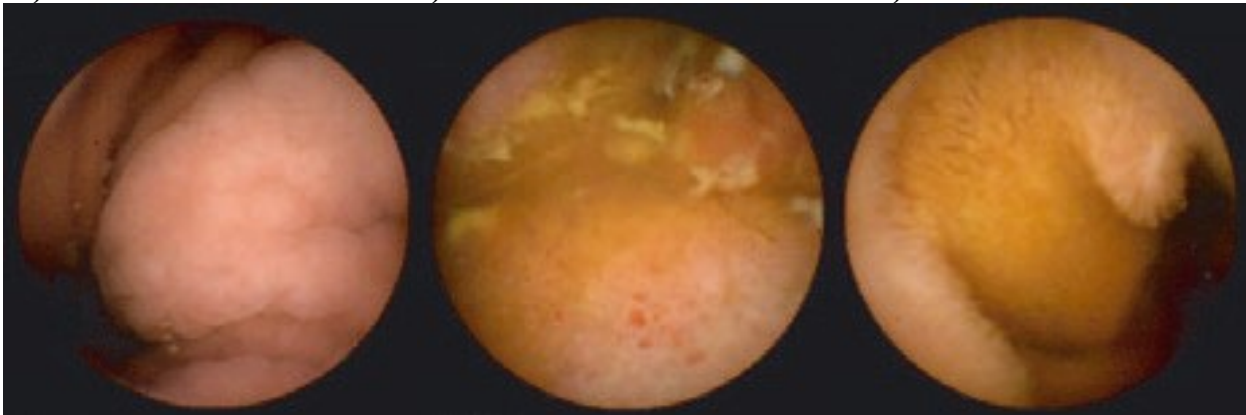
FIGURA 1. VIDEOCAPSULA

FIGURE 2: SPETTRO DELLE LESIONI PATOLOGICHE ALLA VIDEOCAPSULA ENDOSCOPICA:

1) EDEMA

2) ERITEMA

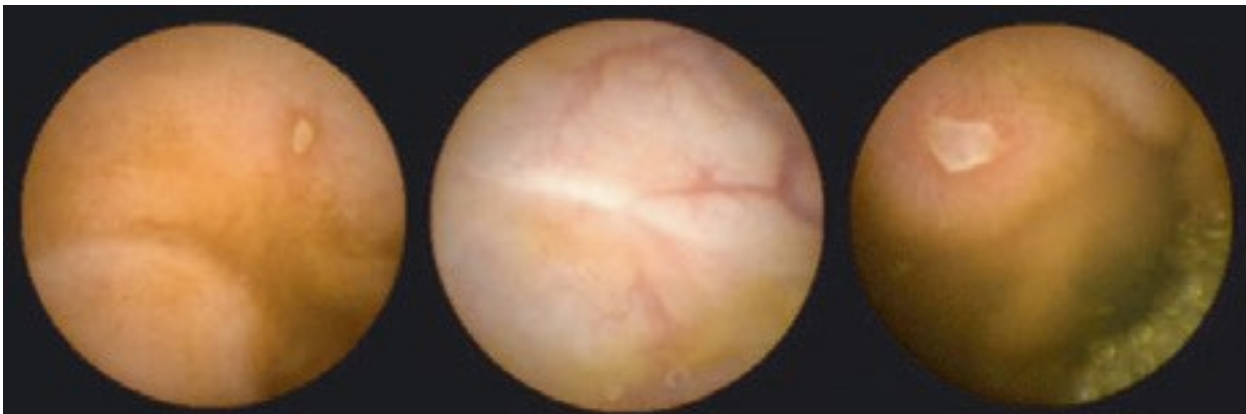
3) EROSIONI



4) AFTA

5) CICATRICE ED ATROFIA

6) ULCERA



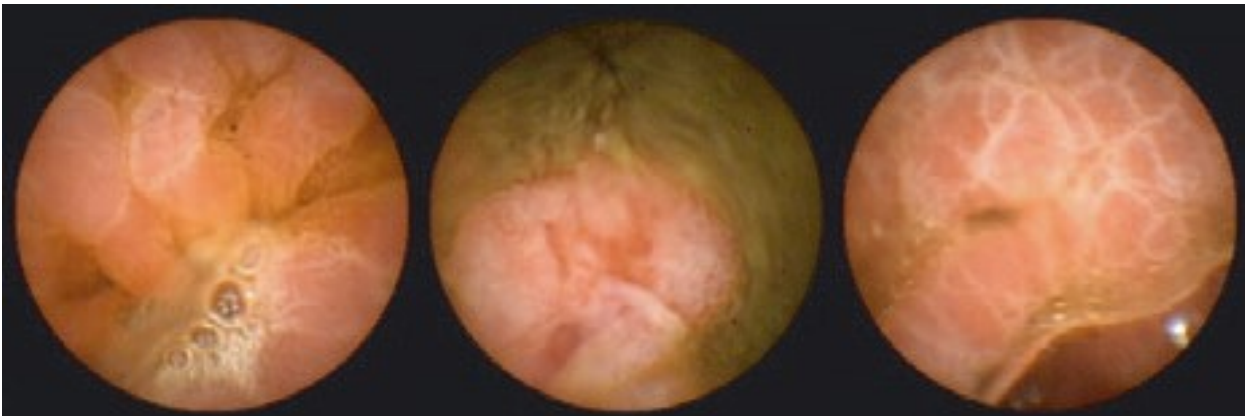
7) ULCERA

8) ULCERA

9) ULCERA



10-11) AREE DISEPITELIZZATE/ATROFIA 12) ASPETTO AD ACCIOTTOLATO



TRATTAMENTO

I pazienti sono stati trattati con infliximab (5 mg/Kg) a 0, 2 e 6 settimane.

Alla 10^a settimana (\pm 4 giorni) sono state ripetute la VCE e l'endoscopia della pouch ed il punteggio PDAI è stato rideterminato.

La valutazione clinica è stata fatta dopo 2, 6, 12, 24 e 48 settimane.

La remissione macroscopica è stata definita come la scomparsa di tutte le grandi lesioni e la persistenza di meno di 3 piccole lesioni alla VCE ed all'endoscopia della pouch.

RISULTATI

16 pazienti (9 maschi; età media 38.7 ± 6.6 ; range: 23-56 anni) sono stati studiati con VCE e tutti presentavano lesioni nel digiuno e nell'ileo.

Alla valutazione endoscopica del tratto ileale subito a monte della pouch, dei 16 pazienti affetti da pouchite cronica refrattaria, non c'era evidenza di lesioni minime, mentre solo 2 pazienti presentavano una substenosi della pouch a livello dell'ileo-pouch anastomosi ed una focale ectasia dell'ileo medio.

6 dei 16 pazienti risultavano non eligibili al trattamento con infliximab, perchè 5 avevano un positività al test di Mantoux (>5 mm) ed 1 aveva una severa linfopenia idiopatica (test HIV negativo).

Le caratteristiche dei pazienti sono sintetizzate nella tabella 2.

Tutti i pazienti hanno completato lo studio. L'infliximab è stato ben tollerato e nessun effetto collaterale è stato registrato, se si eccettua un singolo caso di lieve e transitorio rossore cutaneo, comparso all'inizio della seconda infusione e regredito dopo la riduzione della velocità di infusione.

All'ingresso nello studio, la VCE mostrava sia piccole, che grandi lesioni dell'ileo.

In tutti i 10 pazienti (6 maschi; età media $39,2 \pm 7.1$, range : 23-56) sono stati trovati i seguenti aspetti morfologici: afte (8%), erosioni (18%), eritema/edema (21%), atrofia (8%), cicatrici (6%), polipi (1%), pattern ad acciottolato(10%), ulcere profonde fissuranti (28%) (Figura 3, Tabella 3).

Il valore medio del numero di tutte le piccole lesioni era $16,1 \pm 6,2$ (range : 8-30) e delle grandi lesioni era $7 \pm 3,3$ (range: 3-12).

Le piccole lesioni erano più frequenti nel tratto intestinale digiunale, mentre le grandi lesioni erano più frequenti nel tratto ileale.

In 2 pazienti che presentavano grandi lesioni nel duodeno è stata eseguita un'esofagogastroduodenoscopia con biopsie ed istopatologicamente è stata evidenziata un'inflammatione della mucosa non diagnostica per MC.

L'endoscopia della pouch ha mostrato un quadro di pouchite severa in 7 pazienti e moderata in 3. L'esame istopatologico della pouch e del tratto ileale terminale ha evidenziato vari gradi di atrofia dei villi e di infiltrato cellulare flogistico cronico con ascessi criptici.

Alla fine della terapia, una remissione clinica è stata raggiunta in 9 dei 10 pazienti eletti, con un significativo decremento nel punteggio PDAI da 13 (range 11-16) a 5 (range: 3-8).

Il numero medio delle evacuazioni fecali giornaliere in questi pazienti era normalmente di 9 al dì (range: 7-11) e 4 al dì (range: 3-6) dopo il trattamento con infliximab.

8 dei 10 pazienti presentavano una completa regressione delle lesioni del digiuno e dell'ileo alla VCE e delle lesioni della pouch all'endoscopia (Figura 4).

Alla VCE 1 paziente presentava una riduzione delle lesioni digiunali ed ileali, ma quattro piccole lesioni al tratto medio dell'ileo dopo terapia ed all'endoscopia della pouch una

riduzione delle ulcere profonde.

Un paziente non ha mostrato nessuna modificazione macroscopica alla VCE ed alla pouchscopia.

La remissione clinica ed endoscopica è stata mantenuta negli otto pazienti responsivi per almeno 6 mesi (range: 8-16).

TABELLA 2. Dati clinici, demografici, epidemiologici	
<i>POUCHITE CRONICA REFRATTARIA</i>	
Numero	10
Sesso (maschi/femmine)	6/4
Età media (\pm ds)	39.2 \pm 7.1
Tempo in anni dalla diagnosi di CU all'IPAA	6.3 \pm 5.2
Follow up medio (dall'IPAA)	7.3 \pm 3.1
Fumatori (%)	1
Albumina (g/dl)	4 \pm 0.8
PCR (mg/dl)	2.2 \pm 1.8
ASCA +	0
pANCA +	2
PDAI	13 \pm 2.6
CU, rettocoliteulcerosa; IPAA, ileo-pouch-ano anastomosi; PCR, Proteina C Reattiva; ASCA, anticorpi anti-Saccaromyces cerevisiae; ANCA, autoanticorpi anti neutrofili citoplasma; PDAI, indice di attività di malattia delle pouchiti	

TABELLA 3. Frequenza delle lesioni riscontrate nei pazienti con pouchite cronica refrattaria mediante esame con videocapsula.		
<i>Segmento di intestino tenue</i>	<i>Pz con piccole lesioni (n)</i>	<i>Pz con grandi lesioni (n)</i>
Duodeno/digiuno	10	2
Ileo prossimale	10	10
Ileo medio	8	10
Pouch	10	10

IMMAGINI ALLA VIDEOCAPSULA PRIMA E DOPO IL TRATTAMENTO CON INFLIXIMAB

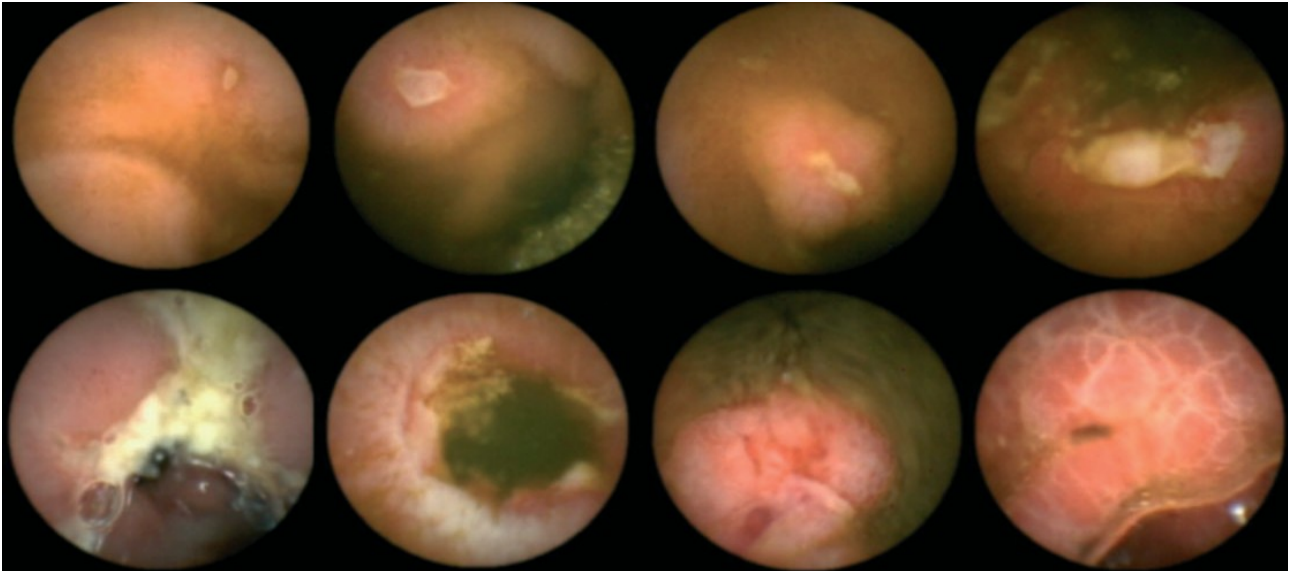


Figura 3. Immagini alla videocapsula prima del trattamento

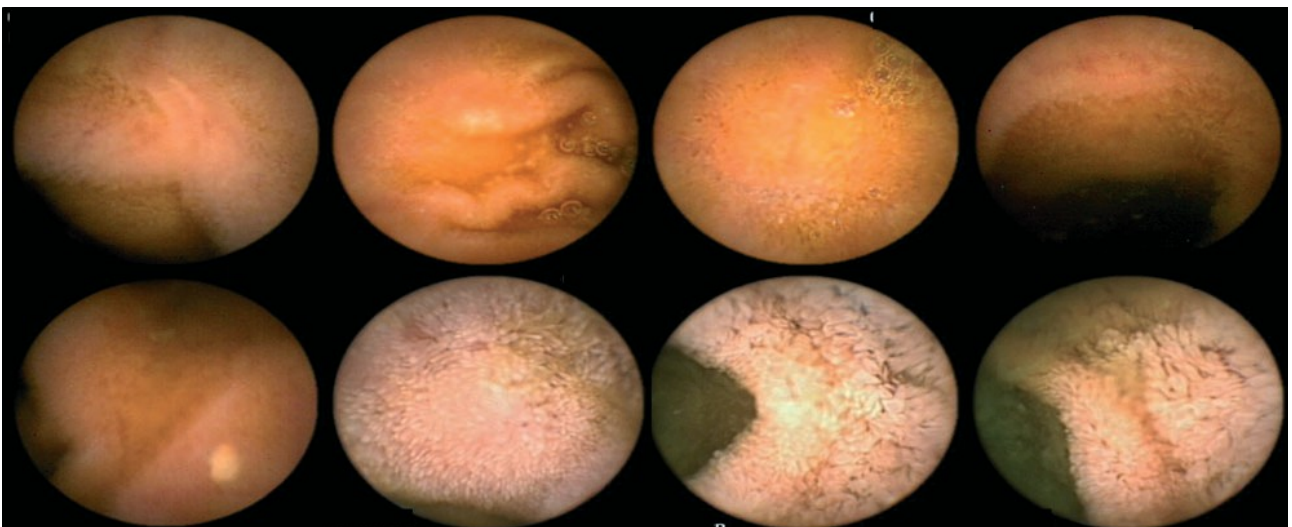


Figura 4. Immagini alla videocapsula dopo il trattamento

CONCLUSIONI

Dal 10 al 15 % dei pazienti con pouchite può sviluppare una forma cronica sia responsiva che refrattaria al trattamento.

I pazienti con pouchite cronica refrattaria responsiva rispondono alla terapia, ma alla sospensione la pouchite recidiva, mentre quelli refrattari non responsivi alle terapie convenzionali disponibili continuano a presentare sintomi.

Nel 1-2% dei casi di pouchite cronica refrattaria alle terapie è necessaria la rimozione della pouch ed il confezionamento di un ileostomia definitiva.

Il trattamento della pouchite cronica refrattaria è per lo più empirica e solo pochi e piccoli trials controllati vs placebo sono stati condotti.

Recentemente, la budesonide si è dimostrata efficace nella pouchite cronica refrattaria non responsiva ad 1 mese di trattamento antibiotico (22).

Questo studio è stato condotto come prospettico, di coorte ed in singolo cieco ed è stata usata la VCE per studiare l'intestino tenue in pazienti affetti da pouchite cronica refrattaria.

Tutti e 16 i pazienti studiati mostravano diffuse lesioni dal duodeno all'ileo con prevalenza delle grandi lesioni a livello ileale rispetto alle piccole, che prevalevano nei segmenti prossimali, lesioni che è stato possibile evidenziare in toto solo grazie alla VCE.

Le lesioni trovate potevano apparire suggestive per MC, ma l'esame istologico mostrava una mucosa con cellule infiammatorie non diagnostiche per MC (21).

Il MC è stato, inoltre, escluso attraverso un accurato riesame del pezzo chirurgico e dell'istologia delle multiple biopsie.

In questo piccolo studio aperto è stata valutata l'efficacia del infliximab nei 10 pazienti eligibili affetti da pouchite cronica refrattaria con esteso interessamento ileale.

Il trattamento di breve durata con infliximab ha determinato una remissione clinica nel 90% ed una regressione delle lesioni endoscopiche ed istologiche nel 80% dei pazienti.

Un solo paziente non ha risposto al trattamento, non manifestando alcun miglioramento clinico ed endoscopico, probabilmente legato alla lunga durata temporale della malattia.

In conclusione, questo studio suggerisce che, la terapia di breve durata con Infliximab potrebbe essere raccomandata nelle pouchiti croniche refrattarie complicate da ileite, allargandone l'utilizzo dalle malattie infiammatorie croniche intestinali di grave entità alle pouchiti croniche refrattarie alle terapie convenzionali.

Questa possibile ulteriore evoluzione dell'approccio terapeutico potrebbe pertanto ridurre ulteriormente quei casi che necessitano della rimozione della pouch con confezionamento di un ileostomia definitiva.

Il significato delle lesioni riscontrate nell'intestino tenue è ancora poco chiaro e potrebbe suggerire l'insorgenza di una forma sconosciuta di malattia infiammatoria intestinale.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Parks AG, Nicholls RJ, Belliveau P. Proctocolectomy with ileal reservoir and anal anastomosis. *Br J Surg* 1980; 67: 533–8.
- 2 Shepard NA, Hulten L, Tytgat GNJ, et al. Workshop: pouchitis. *Int J Colorectal Dis* 1989; 4: 205–29.
- 3 Di Febo G, Miglioli M, Lauri A, et al. Endoscopic assessment of acute inflammation of the ileal reservoir after restorative ileo-anal anastomosis. *Gastrointest Endosc* 1990;36:6–9.
- 4 Shepard NA, Jass JR, Duval I, Moskowitz RL, Nicholls RJ, Morson BC. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1987; 40: 601–7.
- 5 Dozois RR, Cohen Z, Goldberg SM, et al. Symposium: restorative proctocolectomy with ileal reservoir. *Int J Colorectal Dis* 1986; 1: 2–19.
- 6 Simchuk EJ, Thirlby RC. Risk factors and true incidence of pouchitis in patients after ileal pouch-anal anastomosis. *World J Surg* 2000; 24: 851–6.
- 7 Lohmuller JL, Pemberton JH, Dozois RR, et al. Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 1990; 211: 622–7.
- 8 Zins BJ, Sandborn WJ, Penna CR, et al. Pouchitis disease course after orthotopic liver transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis and an ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2177–81.
- 9 Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M, et al. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut* 1996;38: 362–4.
- 10 Oresland T, Fasth S, Nordgren S, et al. A prospective randomised comparison of two different pelvic pouch design. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 986–96.
- 11 Sagar PM, Holdsworth PJ, Godwin P, et al. Comparison of triplicate (S) and quadruplicated (W) pelvic ileal reservoir: studies on manovolumetry, fecal bacteriology, fecal volatile fatty acids, mucosal moCRPhology, and functional results. *Gastroenterology* 1992; 102:520–8.
- 12 Mahadevan UMA, Sandborn WJ. Diagnosis and management of pouchitis. *Gastroenterology* 2003; 124:1636–50.
- 13 Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 1994; 107: 1856–60.

- 14 Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Lashner BA. Clinical approach to disease of ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2796–807.
- 15 Madden M, McIntyre A, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci* 1994;39:1193–6.
- 16 Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:713–8.
- 17 Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:301–5.
- 18 Patel RT, Bain I, Youngs D, Keighley MRB. Cytokine production in pouchitis is similar to that in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*, 1995; 38:831.
- 19 Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a pouchitis disease activity index. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 409–15.
- 20 Campieri M, Gionchetti P. Probiotic in inflammatory bowel disease. New insight to Pathogenesis or a possible therapeutic alternative? *Gastroenterology* 1999; 116: 1246–9.
- 21 Calabrese C, Fabbri A, Gionchetti P, et al. Controlled study using wireless capsule endoscopy for the evaluation of the small intestine in chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1311–6.
- 22 Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1231–6.
- 23 Madden M, McIntyre A, Nicholls RJ. Double blind cross-over trial of metronidazole vs. placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1193–6.
- 24 Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 713–8.
- 25 Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7:301–5.
- 26 Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Four week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 909–17.
- 27 Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM, et al. Eradication of pathogenic bacteria and restoration of normal pouch flora: comparison of metronidazole and ciprofloxacin in the treatment of pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1519-25.

- 28 Kmiot WA, Youngs D, Tudor R, et al. Mucosal morphology, cell proliferation and faecal bacteriology in acute pouchitis. *Br J Surg* 1993;80:1445-9.
- 29 Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci* 1994;39:1193-6.
30. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:301-5.
31. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al. Budesonide enema in pouchitis—a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:27-34.
- 32 Schaafsma G. State of the art concerning probiotic strains in milk products. *IDF Nutr Newsl* 1996;5:234.
- 33 Campieri M, Gionchetti P. Probiotics in inflammatory bowel disease: new insight to pathogenesis or a possible therapeutic alternative? *Gastroenterology* 1999;116:1246-9.
- 34 Shanahan F. Probiotics in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2001;48:609.
- 35 Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-9.
- 36 Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004;53:108-14.
- 37 Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:1202-9.
- 38 Chapman TM, Plosker GI, Figgitt DP. VSL#3 probiotic mixture: a review of its use in chronic inflammatory bowel disease. *Drugs* 2006;66:1371-87.
- 39 Shen B, Brzezinski A, Fazio VW, et al. Maintenance therapy with a probiotic in antibiotic-dependent pouchitis: experience in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:721-8.
- 40 Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331:836-41.
- 41 Rutgeerts P, Lofberg R, Helmut M, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 842-5.
- 42 Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al. Budesonide enema in pouchitis. A double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:27-34.

- 43 Chopra A, Pardi DS, Loftus EV, et al. Budesonide in the treatment of Inflammatory Bowel Disease: the first year of experience in clinical practice. *Inflamm. Bowel Dis* 2006; 12: 29–32.
- 44 Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1087–96.
- 45 Miglioli M. Topical administration of 5-aminosalicylic acid: a terapeutical proposal of the treatment of pouchitis. *New Engl. Journal Med*, 1992;320(4):257.
- 46 Masuda H, Iwai S, Tanaka T, et al. Expression of IL 8, TNF alpha and IFN gamma mRNA in ulcerative colitis, particularly in patients con inactive phase. *J Clin Lab Immunol*, 1995;46;111-123.
- 47 Reinecker HC, Steffen M, Witthoeft T, et al. Enhanced secretion of tumor necrosis factor alpha, IL6, and IL1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol*, 1993;94:174-181.
- 48 Patel RT, Bain I, Youngs D, Keighley MRB. Cytokine production in pouchitis is similar to that in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*, 1995;38:831.
- 49 Thukral C, Cheifetz A, Peppercorn MA. Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Ulcerative Colitis. *Drugs*, 2006;66(16):2059-2065.
- 50 Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis*, 2001; 7:83-88.
- 51 Viscido A, Habib FI, Kohn A, et al. Infliximab in refractory pouchitis complicated by fistulae following ileo-anal pouch for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*; 2003;17:1263-1271