

Con il patrocinio di

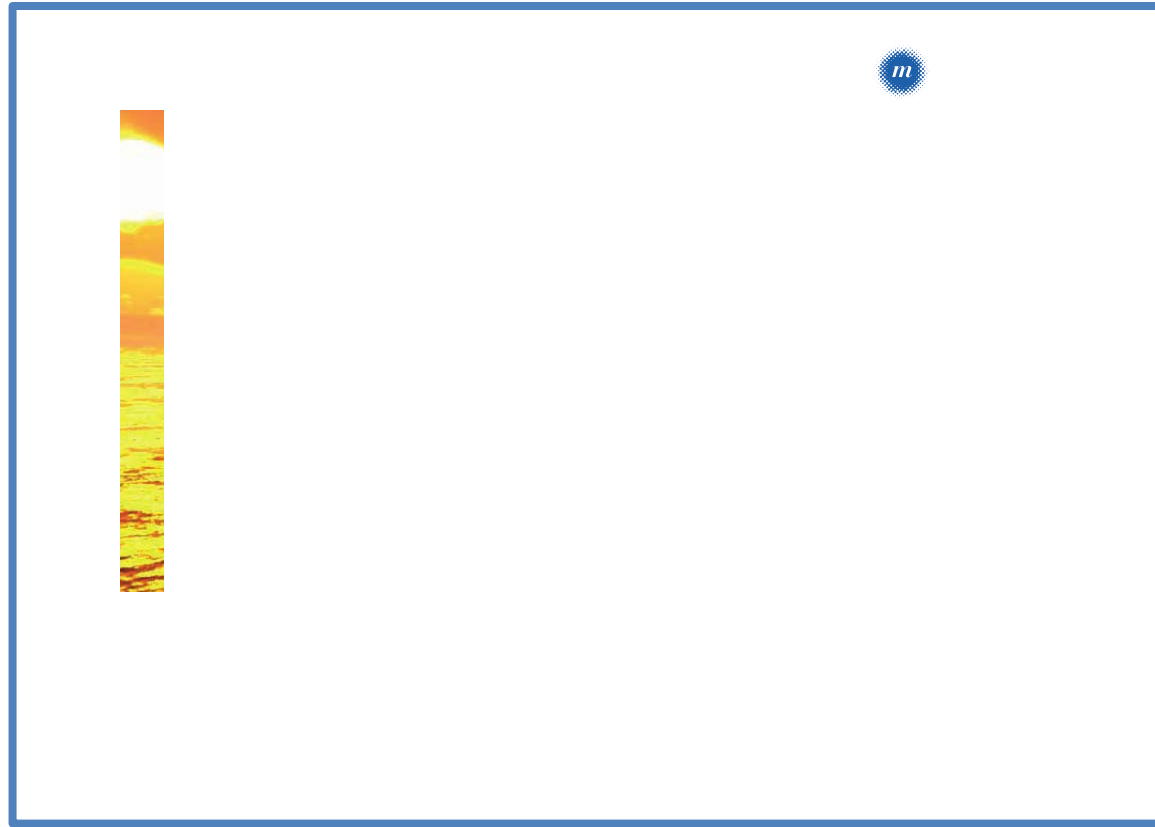


Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri



PNEUMOLOGIA 2016

Milano, 16 – 18 giugno 2016 · Centro Congressi Palazzo delle Stelline



Malattie infiammatorie croniche intestinali e polmone: quando sospettarle

M. Vecchi

Università degli Studi di Milano

IRCCS Policlinico San Donato

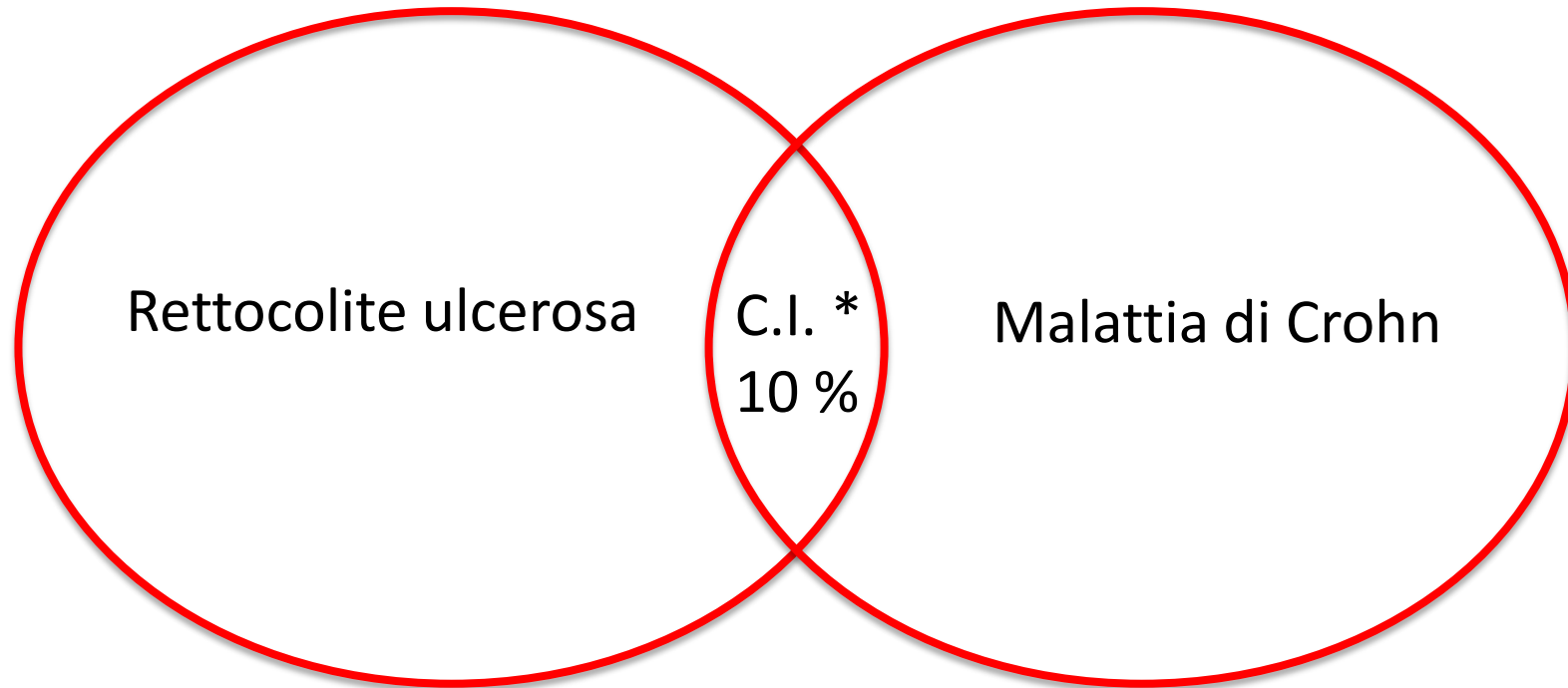
Punti chiave

- Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (IBD) e le loro manifestazioni extra-intestinali
- Vi è una associazione non casuale tra IBD e patologie del polmone?
- Quali possono essere i meccanismi alla base di questa associazione?
- Quali sono i segni/sintomi che devono fare sospettare la presenza di una IBD?

Punti chiave

- Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (IBD) e le loro manifestazioni extra-intestinali
- Vi è una associazione non casuale tra IBD e patologie del polmone?
- Quali possono essere i meccanismi alla base di questa associazione?
- Quali sono i segni/sintomi che devono fare sospettare la presenza di una IBD?

Le malattie infiammatorie Croniche Intestinali



* Colite indeterminata

Le malattie infiammatorie Croniche Intestinali

- Cosa hanno in comune:
 - Etiologia sconosciuta, infiltrazione flogistica intensa dei tratti interessati dell'apparato GI, andamento cronico recidivante-remittente, quasi totale sovrapposizione dei farmaci efficaci, manifestazioni extra-intestinali.

Le malattie infiammatorie Croniche Intestinali

- Rettocolite ulcerosa:
 - limitata al colon, estensione più o meno prossimale dal retto senza soluzioni di continuo, coinvolgimento della sola tonaca mucosa, elevata prevalenza di NON o EX fumatori, fumo migliorativo sul decorso
- Malattia di Crohn:
 - Qualsiasi tratto dell'apparato digerente, segmentaria, coinvolgimento a tutta parete, elevata prevalenza di fumatori, fumo peggiorativo sul decorso
- Colite indeterminata:
 - Limitata al colon, senza segni di certezza per l'una o l'altra IBD, diagnosi di tipo spesso nel follow-up

Colite ulcerosa e malattia di Crohn

- presentazione clinica -

Sintomi alla presentazione (Ranzi et al. 1997)

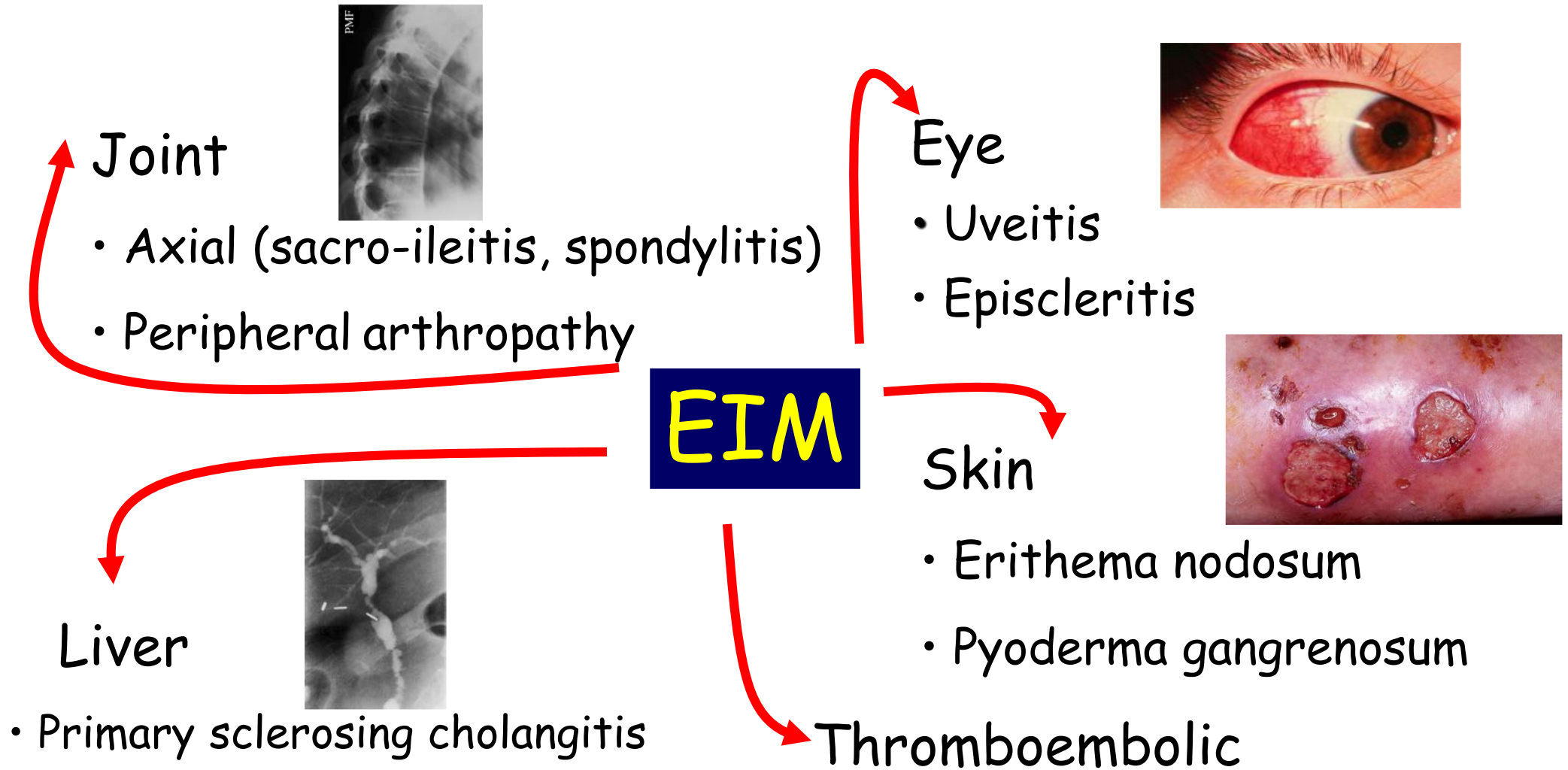
	Colite Ulcerosa (%)	M. Crohn (%)
Dolore addominale	38	75
Diarrea	67	50
Calo ponderale	33	46
Febbre	19	32
Ematochezia	98	32

Extraintestinal manifestations of IBD



(L.da Vinci)

Extraintestinal manifestations of IBD



EIM – correlation with disease activity

Related to bowel disease activity

- Erythema nodosum

- Pyoderma gangrenosum (?)

- Type 1 peripheral arthritis

- Episcleritis

Unrelated to bowel disease activity

- Ankylosing spondylitis

- PSC

- Type 2 peripheral arthritis

- Uveitis

Punti chiave

- Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (IBD) e le loro manifestazioni extra-intestinali
- Vi è una associazione non casuale tra IBD e patologie del polmone?
- Quali possono essere i meccanismi alla base di questa associazione?
- Quali sono i segni/sintomi che devono fare sospettare la presenza di una IBD?

Prevalenza di patologie polmonari in IBD

Autore	N. pz/controlli	Diagnosi	OR colite ulcerosa	OR m di Crohn
Bernstein 2005	8072/38674	Asma	1.66 (1.46-1.88)	1.43 (1.26-1.62)
		Bronchite	2.10 (1.36-3.23)	1.86 (1.15-3.02)
		Artrite	1.55 (1.39-1.74)	1.24 (1.12-1.39)

Genere	Comorbidità	OR colite ulcerosa	OR m. di Crohn
Donne	Asma	1.65 (1.40-1.95)	1.44 (1.23-1.69)
Uomini		1.67 (1.37-2.03)	1.40 (1.13-1.73)
Donne	Bronchite	2.32 (1.28-4.22)	2.21 (1.23-3.96)
Uomini		1.88 (1.00-3.54)	1.36 (0.58-3.22)
Donne	Artrite	1.71 (1.48-1.98)	1.29 (1.10-1.50)
Uomini		1.33 (1.11-1.60)	1.39 (1.10-1.75)

Prevalenza di patologie polmonari in IBD

Table 1—*Evidence of Pulmonary Involvement in IBD Patients*

➡	Increased respiratory symptoms ^{5–7} Wheeze, cough, sputum production, breathlessness
➡	Abnormal HRCT findings ^{6,8} Air-trapping, ground-glass opacification, peripheral reticular opacities, cysts
➡	Abnormal PFT results Decreased DLCO ^{6,9–13,25} Hyperinflation ^{5,6,14} Increased response to methacholine ^{15–17}
➡	BAL lymphocytosis ^{18–21}
➡	Epidemiologic data Increased prevalence of asthma ²² Increased prevalence of VTE ^{23,24}

Prevalenza di IBD in malattie polmonari



Autore, anno	Diagnosi	OR malattia di Crohn	OR colite ulcerosa
Bernstein, 2005	Asma	1.38 (1.23-1.53)	1.56 (1.40-1.74)
	Bronchite	1.72 (1.15-2.58)	1.92 (1.35-2.73)
	Artrite	1.24 (1.11-1.38)	1.41 (1.28-1.54)

Bernstein et al., Gastroenterology 2005

Authors [ref.]	Chronic respiratory diseases	Patients	Crohn's disease	Ulcerative colitis
EKBOM <i>et al.</i> [32]	COPD	180 239	HR 2.72 (95% CI 2.33–3.18)	1.83 (95% CI 1.61–2.09)
RAJ <i>et al.</i> [28]	CAD	2192	OR 5.96 (95% CI 1.94–18.31)	4.21 (95% CI 1.71–10.41)
BRASSARD <i>et al.</i> [34]	Asthma	136 178	IRR 1.27 (95% CI 1.22–1.31)	0.99 (95% CI 0.94–1.04)
	COPD	143 904	IRR 1.55 (95% CI 1.49–1.62)	1.30 (95% CI 1.24–1.37)

Data are presented as n, unless otherwise stated. Bold type signifies statistically significant results. COPD: chronic obstructive pulmonary disease; HR: hazard ratio; CAD: chronic airway diseases; IRR: incidence rate ratio.

Rodriguez-Roisin et al. Eur Respir J, 2016

Punti chiave

- Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (IBD) e le loro manifestazioni extra-intestinali
- Vi è una associazione non casuale tra IBD e patologie del polmone?  Sì
- Quali possono essere i meccanismi alla base di questa associazione?
- Quali sono i segni/sintomi che devono fare sospettare la presenza di una IBD?

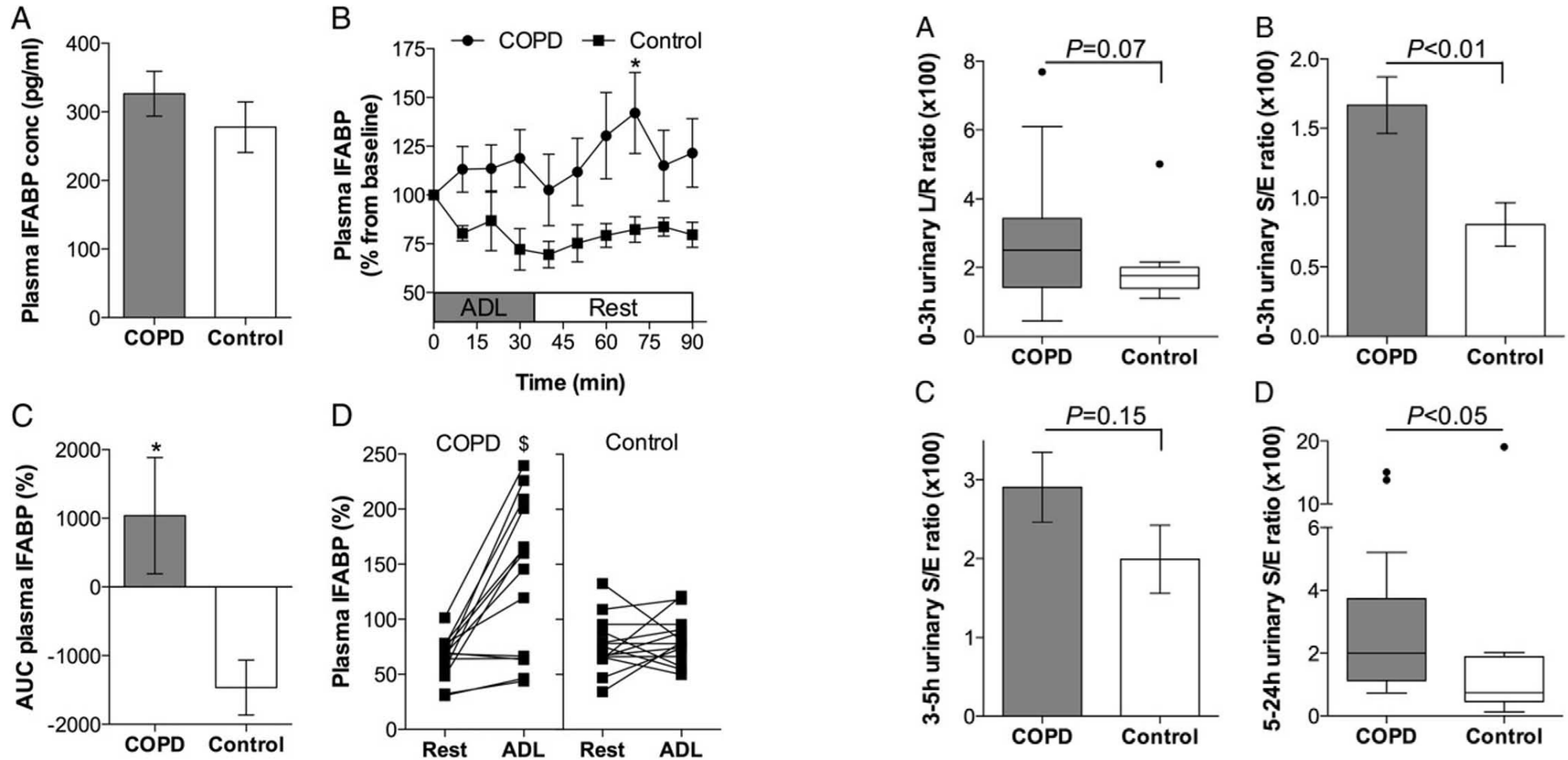
Punti chiave

- Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (IBD) e le loro manifestazioni extra-intestinali
- Vi è una associazione non casuale tra IBD e patologie del polmone?
- Quali possono essere i meccanismi alla base di questa associazione?
- Quali sono i segni/sintomi che devono fare sospettare la presenza di una IBD?

Possibili meccanismi di associazione

- Genetica:
 - polimorfismi del gene NOD2 sono associati alla malattia di Crohn e a prevalenza e gravità di COPD in Giappone
 - varianti genetiche dei TLRs sono presenti sia in COPD che nella malattia di Crohn
- Alterazioni comuni nell'immunità mucosa/autoimmunità/nella barriera epiteliale
- Interazioni dei microbiomi respiratori e intestinali
- Inquinamento:
 - l'ingestione di PM10 induce modificazioni del microbioma intestinale e infiammazione intestinale in modelli sperimentali
 - SO₂ e NO₂ aumentano il rischio di insorgenza precoce rispettivamente di CU e MC.
- Farmaci usati per IBD (MTX, mesalazina)

Alterata Integrità Intestinale in Pazienti con COPD



Vie di crosstalk polmone-intestino



Punti chiave

- Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (IBD) e le loro manifestazioni extra-intestinali
- Vi è una associazione non casuale tra IBD e patologie del polmone?
- Quali possono essere i meccanismi alla base di questa associazione?
- Quali sono i segni/sintomi che devono fare sospettare la presenza di una IBD?

Colite ulcerosa e malattia di Crohn

- iter diagnostico -

Sintomi alla presentazione (Ranzi et al. 1997)

	Colite Ulcerosa (%)	M. Crohn (%)
Dolore addominale	38	75
Diarrea	67	50
Calo ponderale	33	46
Febbre	19	32
Ematochezia	98	32

Sospetto diagnostico di IBD



Diagnostic clues for the rheumatologist (A) or for the gastroenterologist (B) to be evaluated in each single patient before considering referral to the gastroenterologist or to the rheumatologist.

Diagnostic clues for the rheumatologist (A)	Diagnostic clues for the gastroenterologist (B)
• Family history of IBD • Clinical symptoms: ○ Chronic diarrhea ○ Chronic abdominal pain ○ Rectal bleeding ○ Weight loss ○ Persistent fever • History or evidence of perianal fistula/abscess • Anemia	• Chronic back pain (>3 months) • Peripheral joint pain/swelling • Presence of signs of enthesitis (inflammation of the sites where tendons, capsules and ligaments attach to bone) • History or evidence of dactylitis (“sausage” digit)

Sospetto diagnostico di IBD



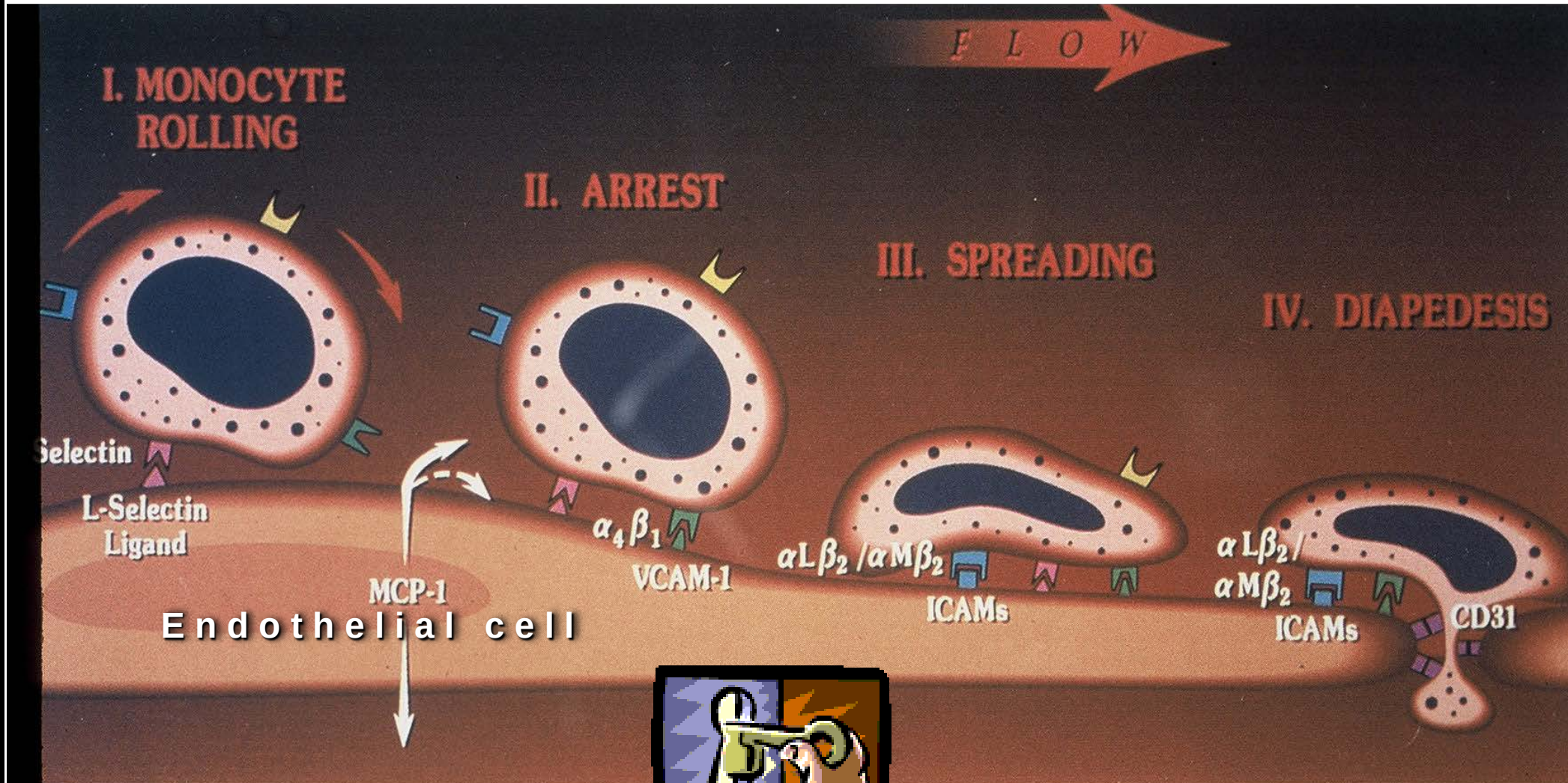
Elementi a favore di malattia organica

Anamnesi: ematochezia
sintomi anche notturni
febbre
storia familiare positiva

Obiettività: massa addominale
patologia perianale

Laboratorio: anemia, positività sangue occulto fecale
carenza di ferro o di vitamine
marcatori sierici di flogosi (PCR)
marcatori fecali di flogosi (calprotectina)

Interazioni leucocita-endotelio

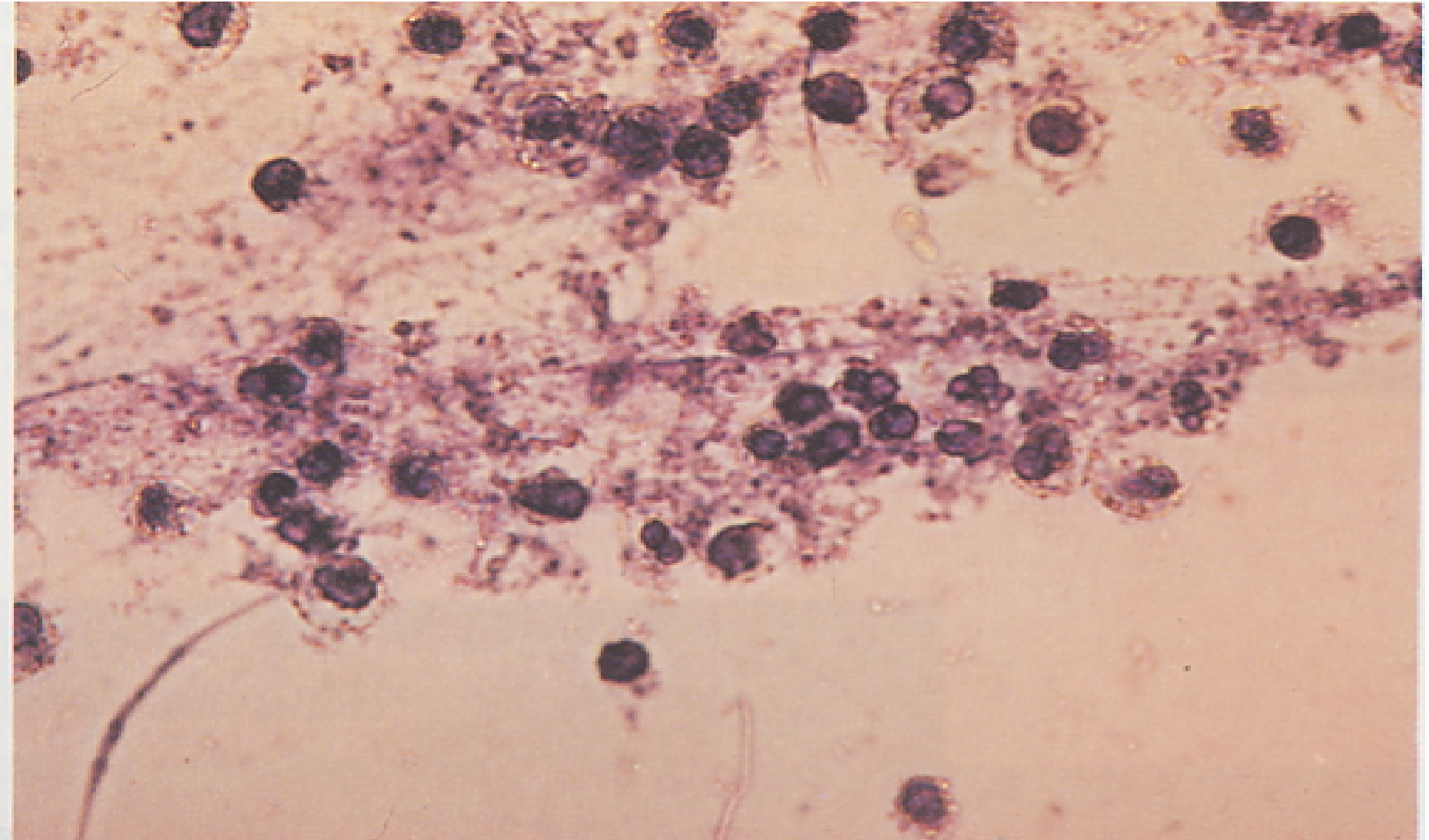


The lock:
cell adhesion molecule



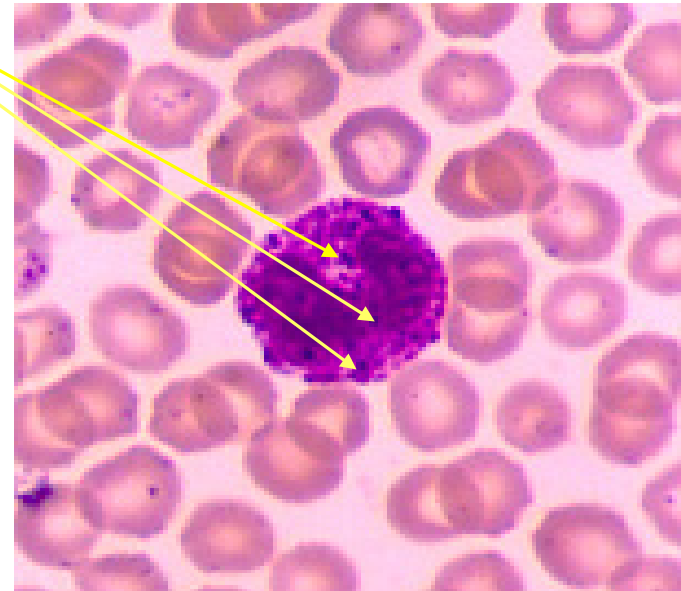
The key:
cell-bound/secreted ligand

Leucociti fecali nelle MICI



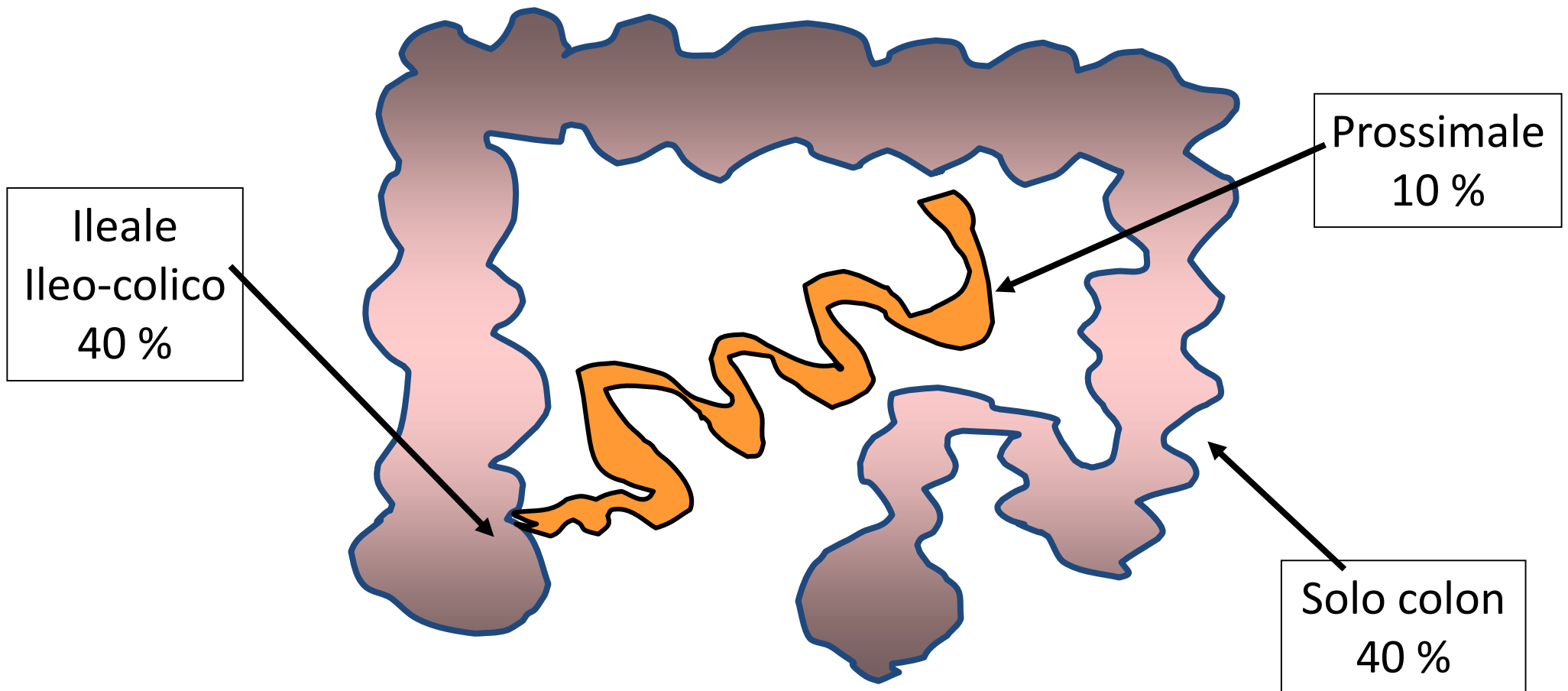
.....e il contenuto leucocitario

- elastasi
- esterasi
- mieloperossidasi
- lattoferrina
- **calprotectina**

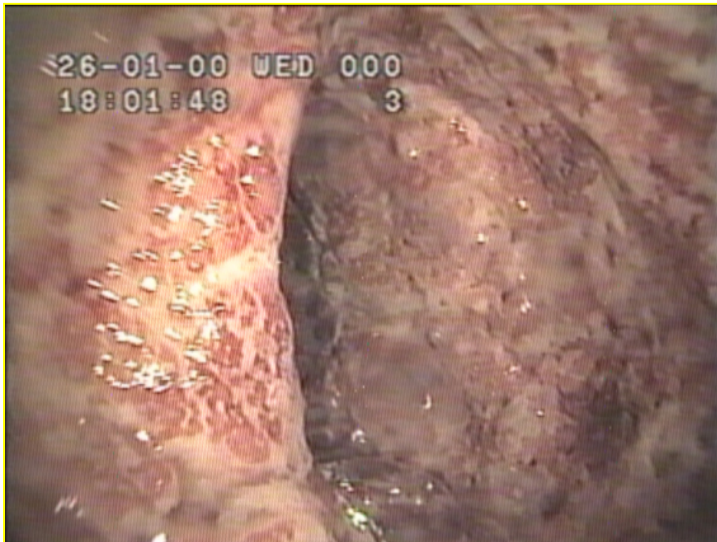
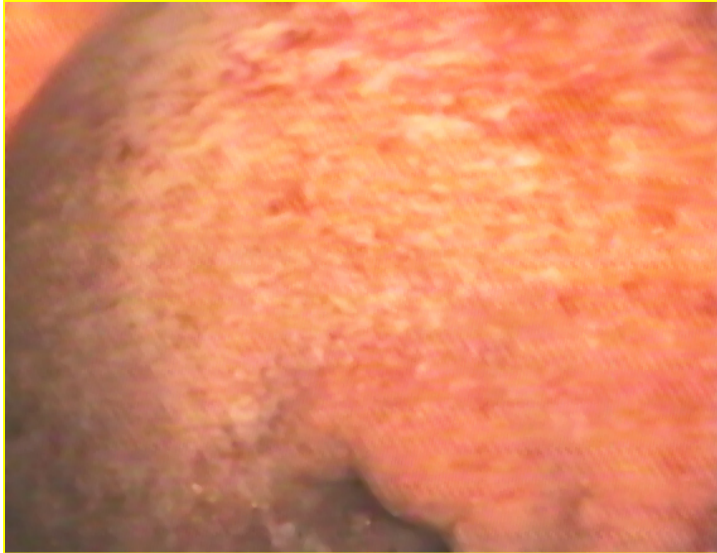


IBD: diagnosi -la ileocolonscopia-

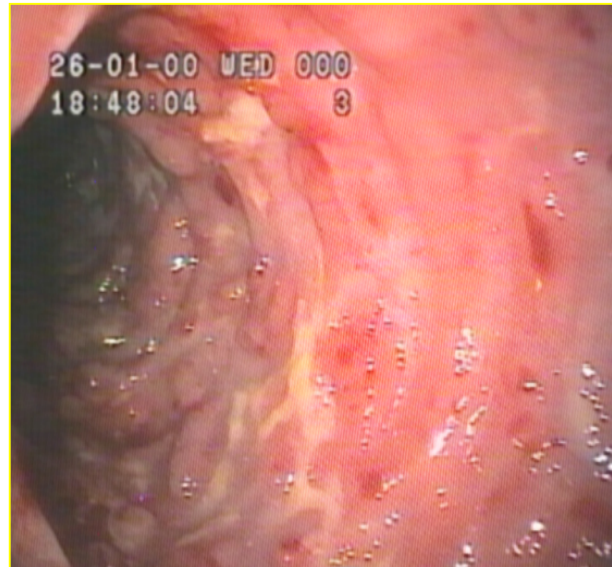
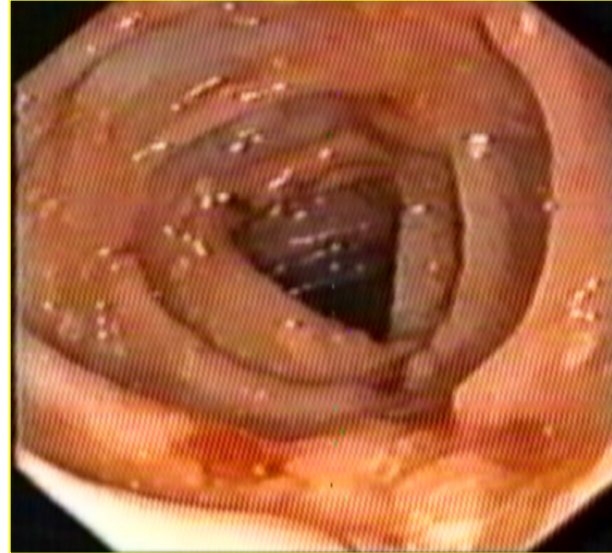
Localizzazioni della malattia di Crohn



Colite ulcerosa



Malattia di Crohn



Grazie per l'attenzione!