

# A.M.I.C.I. LIGURIA

Periodico trimestrale d'informazione e divulgazione  
dell'associazione A.M.I.C.I.

Anno 6 - Numero 1

Febbraio 2004

## IN QUESTO NUMERO

- Notizie dall'associazione
- Qualità della vita e delle cure – la nutrizione
- Terapia della malattia di Crohn con anticorpi
- anti tnf $\alpha$ : risultati e problematiche a breve e lungo termine
- Videocapsula endoscopica e malattie infiammatorie
- La nostra prossima iniziativa

## DA NON PERDERE: INFORMAZIONI! L'INDENNITA' MENSILE DI FREQUENZA

Una legge del 1990<sup>1</sup> introduce l'istituto **dell'indennità mensile di frequenza**, concessa a minori di anni 18 cui sia stata riconosciuta l'invalidità civile.

Segnaliamo questa opportunità per i genitori che abbiano figli con mieli, perché alcuni di essi, nostri soci, l'hanno ottenuta, e ci hanno segnalato l'utilità di farlo sapere anche ad altri, attraverso il giornalino.

La concessione è subordinata alla frequenza continua o anche periodica di centri ambulatoriali o diurni, pubblici e privati, purché convenzionati, specializzati nel trattamento terapeutico, e alla frequenza di scuole di ogni ordine e grado a partire dall'asilo nido.

E' incompatibile con ogni forma di ricovero ed è subordinata ad un limite di reddito.

Per quanto riguarda l'iter da seguire per il riconoscimento dell'invalidità civile da parte delle ASL, il procedimento riguardante il riconoscimento è stato riordinato con un DPR<sup>2</sup>.

Per ottenere il riconoscimento di invalidità civile, occorre recarsi presso la ASL di zona (Ufficio Invalidi Civili) e, utilizzando gli appositi moduli prestampati, presentare domanda.

Occorre crocettare la voce "Invalido civile". Alla domanda va allegato la documentazione medica che deve contenere la diagnosi di mieli.

Per i minori, non esiste un limite minimo di età per presentare la domanda, pertanto la ASL deve sempre accettare l'istanza<sup>3</sup>.

I tempi di risolvimento della procedura sono stati fissati dal DPR n. 698/94.

Il richiedente viene chiamato a passare una visita medica presso la ASL entro tre mesi dalla data di presentazione della domanda.

Trascorso tale termine senza che la visita sia stata fissata, il richiedente può presentare diffida in carta semplice all'Assessorato alla Sanità della Regione. Questo

<sup>1</sup> Legge 11 ottobre 1990, n. 289, "Modifiche alla disciplina delle indennità di accompagnamento di cui alla L. 21 novembre 1988, n. 508, recante norme integrative in materia di assistenza economica agli invalidi civili, ai ciechi civili ed ai sordomuti e istituzione di un'indennità di frequenza per i minori invalidi", pubblicata nella G.U. del 17 ottobre 1990, n. 243.

<sup>2</sup> Decreto Presidente della Repubblica n. 698, 21/9/94:

"Regolamento recante norme sul riordinamento dei procedimenti in materia di riconoscimento delle minorazioni civili e sulla concessione dei benefici economici".

<sup>3</sup> Sentenza Corte di Cassazione n. 11329 del 7 giugno 1991, in Circolare del Ministero dell'Interno n. 3, del 22 gennaio 1992 "Concessione dell'indennità di accompagnamento ai minori di 15 mesi di età"; la recente Sentenza della Corte di Cassazione n. 1377, 29 gennaio 2003 ha ribadito tale concetto.

fissa la data di visita presso la Commissione ASL competente entro il termine complessivo di nove mesi dalla domanda.

Se la diffida viene presentata oltre il sesto mese dalla data della domanda, la data della visita viene fissata entro 90 giorni.

L'intera procedura deve concludersi entro 9 mesi.

Nel caso in cui anche dopo la diffida non venga fissata la visita medica, il richiedente ha diritto di presentare ricorso legale al Ministero delle Finanze (già Ministero del Tesoro).

Entro 180 giorni dalla data di ricezione del verbale si devono concludere le procedure di concessione delle provvidenze riconosciute.

In genere, dopo il ricevimento del verbale, se non si procede al ricorso, il titolare riceve una comunicazione dall'ente preposto al fine di produrre ulteriore documentazione che occorre per la risoluzione della pratica e l'erogazione della provvidenza.

I benefici economici decorrono dal primo giorno del mese successivo alla data di presentazione di istanza alla ASL, oppure dalla data indicata dalla Commissione sul verbale.

L'ente erogatore è tenuto a corrispondere sulle prestazioni dovute gli interessi legali secondo le norme previste dal Codice Civile.

Una volta assolta la fase di accertamento dei requisiti sanitari, al richiedente viene inviata dall'ente preposto una comunicazione che contiene, tra l'altro, l'invito a indicare l'Ufficio Postale presso cui si vuole andare a riscuotere la provvidenza e, nel caso di titolare della provvidenza minore, il nome della persona che ritirerà la stessa.

Il Decreto non pone alcuna limitazione o detta alcuna disposizione particolare nel caso di minori per i quali è certamente indispensabile che il conto corrente su cui si vuole far accreditare la provvidenza economica sia cointestato al minore stesso (perché è lui il titolare della provvidenza) e ai genitori.

Alcuni genitori vorrebbero far accreditare le mensilità su conti loro intestati, ma esiste un problema di titolarità della provvidenza economica: non è possibile che l'INPS eroghi dei soldi di cui è titolare una persona sul conto di un'altra (pur essendo quest'altra il genitore e quindi il rappresentante legale del figlio).

Per gli aspetti sanitari, legati alla valutazione ricevuta, contro i verbali delle Commissioni ASL o delle Commissioni Mediche Periferiche è possibile, entro 60 giorni dalla notifica ricevuta, presentare ricorso alla Commissione Medica Superiore e di Invalidità Civile (Ministero delle Finanze, Direzione Generale SS.VV. e delle Pensioni di guerra, Commissione Medica Superiore e di Invalidità Civile, Via Casilina n. 3, 00182 Roma).

Il ricorso viene definito entro 180 giorni.

Dopo tale termine se non interviene alcuna decisione, il

ricorso deve intendersi respinto. A questo punto è ammessa la tutela giurisdizionale davanti al giudice ordinario.

In questo caso è necessario avere un legale che assista il richiedente e il ricorso è sempre contro il Ministero delle Finanze.

Per gli aspetti economici (nel caso, per es., in cui non venga pagata la provvidenza economica per la quale è stato riconosciuto il diritto): in questo caso il ricorso va presentato in Prefettura contro il Ministero dell'Interno che deve pronunciarsi entro 120 giorni.

Trascorso tale termine è ammesso il ricorso giurisdizionale sempre contro il Ministero dell'Interno. Laddove il ricorso viene vinto, la provvidenza economica viene pagata a partire dal primo mese successivo a quello della presentazione della domanda di accertamento dell'invalidità civile (se il ricorso è contro la valutazione della prima istanza).

Durante le varie fasi del ricorso richiesto per ottenere la concessione dell'indennità di accompagnamento, il titolare dell'indennità di frequenza può comunque percepire (compiuti i necessari adempimenti) tale indennità. Qualora si vinca il ricorso percepirà successivamente la differenza tra le due provvidenze, con gli interessi legali.

**Domanda di aggravamento**

In alternativa al ricorso, o nel caso sia trascorso il limite dei 60 giorni per presentare il ricorso amministrativo e non si voglia iniziare un'istanza legale, si può procedere alla richiesta di nuova visita per "l'aggravamento", per ottenere una valutazione dell'invalidità maggiore di quella riconosciuta dalla commissione di prima istanza.

Tali domande devono necessariamente essere corredate da documentazione sanitaria che comprovi le modificazioni del quadro clinico preesistente, pena l'esclusione della verifica.

Se l'aggravamento viene accordato, e stabilito un diverso grado di invalidità e quindi diritto a diversa forma di prestazione economica, le nuove provvidenze economiche iniziano ad essere pagate a partire dal mese successivo alla data di presentazione dell'istanza stessa.

Se si presenta domanda di aggravamento mentre è stato anche prodotto ricorso, la domanda di aggravamento viene presa in esame solo dopo la definizione del ricorso stesso.

La legge Turco<sup>4</sup>, all'art. 24, dà la delega al governo in materia di riordino degli emolumenti derivanti da invalidità civile, cecità e sordomutismo. In sostanza il Governo è stato delegato dal Parlamento a produrre, attraverso l'emanazione di un decreto legislativo, una riclassificazione delle provvidenze economiche, la fissazione dei requisiti psico-fisici e reddituali per la concessione degli emolumenti stessi e la revisione e snellimento delle procedure relative all'accertamento dell'invalidità civile e alla concessione delle prestazioni spettanti.

## QUALITÀ DELLA VITA E DELLE CURE – LA NUTRIZIONE

Nel corso di un incontro tenutosi a Reggio Emilia, organizzato da A.M.I.C.I. Emilia Romagna, la Dr.ssa Marina Beltrami, ha affrontato un aspetto che sta diventando sempre più attuale: la qualità della vita e la qualità delle cure nelle malattie infiammatorie croniche intestinali. Attualmente i livelli di assistenza sanitaria sono sempre più valutati dal punto di vista del paziente ed i benefici dei trattamenti e del sistema di erogazione dell'assistenza sono giudicati in base a quanto i cambiamenti nell'attività o nel benessere del paziente corrispondono alle sue aspettative. In patologie croniche, quali queste, che richiedono visite e ricoveri frequenti e che coinvolgono, nella maggioranza dei casi, soggetti in giovane età, sono evidenti le ricadute sulla vita affettiva, sociale e lavorativa. Diventa, pertanto, necessario affrontare la malattia nella sua globalità, ovvero dal punto di vista fisico, mentale e sociale, concetto previsto dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) già dal 1948, ma per lungo tempo disatteso. Diversi sono i fattori che intervengono nel determinare la qualità della vita: l'attività della malattia, il supporto sociale (da parte della famiglia, degli amici, dell'ambiente di lavoro, della società), lo stato psicologico del paziente, la sua capacità di far fronte agli eventi avversi, gli eventi stressanti che si verificano nel corso della vita, e, "last but not least", la qualità delle cure, elemento di fondamentale importanza. La qualità delle cure dovrebbe corrispondere al grado al quale i servizi di cura per i pazienti tendono per incrementare la probabilità di migliorare i risultati clinici in modo coerente con le più moderne conoscenze mediche. La percezione di soddisfazione da parte del paziente dovrebbe essere il risultato più importante delle cure.

La Dr.ssa Beltrami ha poi riferito in merito ad uno studio, compiuto tra il 1999 ed il 2000, relativo alla qualità della vita ed alla qualità delle cure nelle mici, patrocinato e finanziato dall'Unione Europea al quale ha partecipato il Centro di Reggio Emilia. Tale studio fa parte di un progetto più globale, "EC- IBD STUDY" (European Community – Inflammatory Bowel Disease), intrapreso nei primi anni '90, che ha visto coinvolti 20 Centri Gastroenterologici di 13 differenti Nazioni (Italia, Danimarca, Gran Bretagna, Olanda, Irlanda, Islanda, Norvegia, Germania, Francia, Portogallo, Grecia, Spagna, Israele) e che aveva portato all'individuazione di una coorte incidente di 2201 pazienti con colite ulcerosa e malattia di Crohn, diagnosticati fra 1991 e 1993. Lo studio in questione ha coinvolto 14 centri su 20 (1177 pazienti in otto nazioni) e si è basato su un questionario che rappresenta l'opinione dei pazienti europei in merito alla qua-

lità delle cure. Il questionario conteneva diverse domande non specifiche delle mici e specifiche per le mici. I risultati di questo studio hanno portato ad alcune conclusioni:

- I pazienti con M. di Crohn presentano una qualità della vita ed uno stato psicologico inferiore.
- Non vi sono differenze fra pazienti con M. di Crohn e colite ulcerosa in remissione.
- La valutazione della qualità delle cure non dipende dall'attività di malattia.
- Nella M. di Crohn vi è un problema di "costi", forse legato alla non mutabilità di prodotti per l'alimentazione enterale.
- La qualità della vita è influenzata dalla qualità delle cure nel suo complesso.
- Tutti i fattori sopra enumerati (attività della malattia, supporto sociale, stato psicologico, eventi stressanti), ad eccezione del modo di far fronte agli eventi avversi, influenzano la qualità della vita.
- I pazienti attribuiscono un grande significato alla necessità di avere informazioni.
- Per migliorare la qualità della vita è necessario sia l'approccio psicologico sia il trattamento medico.
- Importante è l'aspetto della continuità terapeutica (soprattutto per i pazienti con M. di Crohn), e della cortesia del personale (soprattutto per i pazienti con colite ulcerosa).
- Il giudizio dei pazienti è fondamentale per migliorare la qualità della vita dei pazienti con mici.
- Fattori che influenzano negativamente la qualità della vita sono risultati essere il numero delle indagini eseguite, il sesso femminile (ma ricordiamo che la donna in genere non riceve l'aiuto familiare e sociale che riceve l'uomo) e, naturalmente, l'attività di malattia.

Questo studio ha dimostrato che è importante valutare l'attesa dei pazienti e la loro soddisfazione, che pazienti meglio informati affrontano meglio i problemi legati alla malattia, che non vi sono differenze significative fra malattia di Crohn e colite ulcerosa nelle valutazioni, che alcuni aspetti possono essere migliorati (es., il grado d'informazione). È inoltre emersa l'importanza della continuità terapeutica e dell'approccio psicologico. Poiché medici più esperti richiedono meno esami, rispetto ai medici più giovani, con conseguente aumento della qualità della vita, è ovvia la necessità di un aggiornamento continuo ma anche l'opportunità di sviluppare un sistema di cura specifico per pazienti con mici (Centro di

<sup>1</sup> La legge n. 328, 8 novembre 2000 "Legge quadro per la realizzazione del sistema integrato di interventi e servizi sociali".

cure), che renda possibile il confronto fra le diverse realtà per ottenere la migliore cura possibile ("best practice") per le mici, armonizzando le diverse realtà europee per costruire protocolli e linee guida comuni.

Il Dr. Giglioli, responsabile del programma aziendale di Nutrizione Artificiale (di Reggio Emilia), ha affrontato il dibattuto aspetto della nutrizione nelle malattie infiammatorie intestinali.

L'alimentazione, o meglio la nutrizione, gioca un ruolo chiave nelle varie fasi delle malattie infiammatorie intestinali anche se non è mai stato dimostrato che schemi dietetici possano prevenirne la riacutizzazione. I pazienti, che non sono stati sottoposti ad interventi chirurgici, che non hanno stenosi intestinali, che hanno un alvo regolare, che non hanno alterazioni nutrizionali e quindi sono in benessere possono assumere una dieta libera nelle fasi di quiescenza della malattia. Il modo più corretto per farlo è consumare tre pasti nella giornata. È indicato, comunque, eliminare i cibi che possono, individualmente, dare problemi; ogni paziente conosce gli alimenti che gli procurano sintomi fastidiosi anche quando è in benessere. Il latte e i suoi derivati, se non provocano sintomi addominali, non vanno eliminati. In giuste dosi tutti i cibi sono ammessi. Piccole quantità di spezie possono essere assunte. Piccole quantità di vino non sono controindicate. E' bene, al contrario, eliminare completamente i superalcolici. Nella fase di benessere bisogna favorire alcuni alimenti, quali carni magre, omogeneizzati di carne, pesce magro, prosciutto magro, pane tostato, fette biscottate, grissini, cracker, biscotti secchi, riso e pasta ben cotti, patate, formaggi stagionati, uova cotte, frutta cotta e frullata, verdura cotta o passata, zucchero (non in quantità eccessiva), olio di oliva o di semi. Quando la mici è in fase di riacutizzazione sarà necessario, invece, eliminare le scorie ed assumere una dieta iperglucidica (prevalentemente carboidrati complessi, cioè pane, pasta e riso) e ipolipidica (pochi grassi), associando un generoso apporto di liquidi. Quando insorge diarrea, una regola generale è quella di assumere pochi grassi e pochi ossalati. La grande perdita di sali di calcio sequestrati dagli acidi grassi porta, infatti, ad un eccessivo riassorbimento di ossalati (che il calcio non ha potuto chelare), con conseguente iperossaluria e rischio di litiasi renale. Questo avviene quando è presente tutto il colon o anche solo una parte di esso. Gli alimenti più ricchi di ossalati sono i fichi secchi, il pompelmo, la limonata, l'aranciata, i lamponi, le more, le fragole, il cavolo, le bietole, gli asparagi, i piselli, il sedano, i fagiolini, le patate, le carote, il prezzemolo, i pomodori, i broccoli, gli spinaci, il cioccolato, l'agnello, le bevande contenenti cola ed il rabarbaro. Nel caso siano presenti stenosi intestinali sarà necessario eliminare i cibi con alti quantitativi di sostanze poco digeribili, come le verdure a foglia, la verdura filamentosa, la frutta secca, la frutta con la buccia, i legumi, i cibi integrali, i pop corn ed i germi di grano. Possono, invece, essere consumate, in

quantità moderata, verdure cotte o passate, frutta cotta, omogeneizzata o frullata, frutta scioppata, frutta fresca (mele, pere e pesca senza buccia, melone, banane, albicocca, cocomero). E' in corso di studio l'efficacia di nuovi nutrimenti sulle mici, come la Glutamina (effetto trofico sulla mucosa del piccolo intestino e del colon, con miglioramento della funzione di barriera dell'intestino), l'Arginina, l'RNA, i Nucleotidi (effetto immunostimolante), gli Acidi Grassi Polinsaturi (effetto immunosoppressore), gli Acidi Grassi Omega3 (proprietà antinfiammatorie per competizione con acido arachidonico) e gli Acidi Grassi a Catena Corta (effetto trofico sulla mucosa colica). La nutrizione nel paziente operato è strettamente dipendente dalla sede della resezione, dall'entità della resezione stessa e dalla presenza di lesioni nell'intestino residuo. Tre periodi fondamentali seguono l'intervento operatorio. Il primo è l'immediato post operatorio, nel quale si effettua Nutrizione Parenterale (cioè per via venosa) per alcuni giorni; il secondo può durare da pochi mesi fino a due anni allorché, di solito, avviene un progressivo adattamento intestinale, ed il terzo dove il paziente giunge al massimo adattamento possibile. La nutrizione in questi pazienti varierà quindi da caso a caso, a seconda della lunghezza e dalla sede della resezione e dovrà essere impostata dal nutrizionista. Per varie cause le mici provocano frequentemente malnutrizione: inadeguata assunzione di alimenti (anoressia, ostruzione intestinale), accresciute richieste caloriche (infanzia, aumento del consumo metabolico), malassorbimento (intestino corto, deficit sali biliari, overgrowth batterico), farmaci (il prednisolone diminuisce il calcio, la colestiramina provoca carenza di vitamine A, D, E, K, la salazopirina diminuisce i folati) ed aumentate perdite intestinali (perdite dall'intestino di proteine, di elettroliti, di zinco, di magnesio e di sangue). Di conseguenza, una corretta alimentazione con un giusto apporto di calorie, di proteine, di vitamine, di sali minerali e di oligoelementi è fondamentale per prevenire la malnutrizione che provoca malattia nella malattia. Quando la nutrizione orale, come già sopra accennato, non riesce da sola a prevenire o migliorare la malnutrizione, sarà allora necessario effettuare un'alimentazione artificiale di supporto per via venosa. Sono in corso numerosi studi riguardanti l'efficacia, dal punto di vista farmacologico, della Nutrizione Artificiale nelle mici (Nutrizione Enterale e Nutrizione Parenterale). Attualmente, però, i risultati clinici dimostrano l'efficacia della Nutrizione Enterale esclusivamente nella Malattia di Crohn. Occorre, in ogni caso, ricordare che la Nutrizione Artificiale è un insostituibile strumento di sostegno nutrizionale in alcuni momenti della storia naturale di queste malattie.

*Dr. Giovanni Fornaciari, Dirigente U.O. III Medicina  
Interna e Gastroenterologia  
Osp. Santa Maria Nuova (RE)*

**PUBBLICHIAMO UN BREVE STRALCIO DELLA TESI DI LAUREA DELLA DR.SSA TIZIANA COTELLESA CHE HA, CON QUESTA TESI, VINTO UNA PICCOLA BORSA DI STUDIO, DI 516 €, BANDITA DA A.M.I.C.I. LIGURIA CON IL CONCORSO DEL RETTORATO DELL'UNIVERSITÀ DI GENOVA. A SEGUIRE, UN COMMENTO DEL RELATORE DELLA TESI, IL PROF. ROBERTO TESTA, CHE RINGRAZIAMO, INSIEME ALLA DR.SSA COTELLESA, PER LA DISPONIBILITÀ DIMOSTRATA.**

## **TERAPIA DELLA MALATTIA DI CROHN CON ANTICORPI ANTI TNF \_ : RISULTATI E PROBLEMATICHE A BREVE E LUNGO TERMINE**

Il Morbo di Crohn venne descritto originariamente nel 1932 come una malattia ileale, un'enterite regionale, ma lo stesso processo può interessare tutto il tratto digerente, dalla bocca all'ano. La malattia esordisce solitamente tra i 15 e i 25 anni, anche se esiste un secondo picco d'incidenza in fasce di età maggiori, anche se questo fenomeno è semplicemente dovuto a diagnosi tardive, quando la malattia presenta una riacutizzazione. L'eziologia rimane a tutt'oggi ancora sconosciuta anche se molte ipotesi sono state fatte. I fattori proposti sono diversi: familiari, genetici, infettivi, immunologici, psicologici. Fondamentalmente, al di là della non conoscenza di fattori eziologici dimostrati, si ritiene che la MICI sia la risultante di una alterata risposta immunitaria a possibili "fattori ambientali", probabilmente su base genetica. Tra i fattori ambientali, sono stati inoltre prospettati alcuni cosiddetti fattori di rischio come il fumo, i contraccettivi orali, la dieta, l'attività fisica, lo status socioeconomico, gli eventi stressanti. Ad eccezione del fumo nessun fattore ambientale si è dimostrato essere associato in maniera consistente alla malattia. La storia naturale del Morbo di Crohn è caratterizzata da fasi di attivazione e di remissione; il 25-50% dei pazienti presenta una riaccensione ogni anno e il 70% ha una riaccensione entro 2 anni, circa il 70% dei pazienti va incontro alla chirurgia almeno una volta nella vita a causa delle complicanze. L'identificazione, anche se parziale, dei meccanismi di fondo del Morbo di Crohn rappresenta il razionale delle terapie che vengono utilizzate. I principali presidi di cui si avvale la terapia medica sono: la dieta, i farmaci anti-infiammatori, gli antibiotici e gli immunosoppressori. Questi farmaci sono utilizzati sia nella fase di riaccensione che nella prevenzione della stessa. Spesso sottovalutata, la dieta può essere molto importante nel paziente con Morbo di Crohn. Bisogna impostare una dieta bilanciata per quanto riguarda le calorie e gli oligoelementi, Le fibre vanno utilizzate con cautela, se presente una stenosi vanno ridotte per evitare il rischio di un intasamento e una conseguente occlusione. Durante l'attacco severo la terapia dietetica consiste nella nutrizione parenterale totale, al fine di mettere a riposo l'intestino, e, se necessari, un apporto supplementare di elettroliti, vitamine e minerali. In caso di attacchi non particolarmente intensi può essere sufficiente un regime di dieta liquida.

I farmaci anti-infiammatori che vengono utilizzati sono la sulfasalazina e il suo metabolita attivo, il 5-ASA, e i

glicocorticoidi. Solitamente sono somministrati per via orale ma nel caso di malattia distale sono disponibili preparazioni topiche (enteroclisma o supposte). I glicocorticoidi vanno però usati con attenzione in quanto presentano numerosi effetti collaterali, che ne impediscono l'uso troppo prolungato.

La terapia chirurgica trova la sua applicazione qualora la terapia medica fallisca o si verificano complicanze quali l'occlusione, l'emorragia, la perforazione, talora può essere necessaria in presenza di fistole o ascessi.

Le terapie attualmente utilizzate nel Morbo di Crohn non modificano la malattia in quanto non correggono il meccanismo patogenetico responsabile dello sviluppo della stessa non ne modificano la storia naturale.

Terapie che abbiano come obiettivo gli eventi chiave del processo infiammatorio, hanno il potenziale di modificare la malattia. Dal momento che il TNF- $\alpha$  sembra avere un ruolo chiave in questo processo, l'attenzione si è rivolta verso gli anticorpi diretti contro il TNF- $\alpha$ . L'Infliximab è un anticorpo monoclonale IgG1 chimerico, costituito da sequenze umane per il 75% e sequenze murine per il restante 25%. Nell'agosto del 1998 l'Infliximab è stato approvato dalla Food and Drug Administration per il trattamento del Morbo di Crohn, ed indicato per la riduzione dei sintomi nei pazienti che non hanno risposto ai trattamenti tradizionali, inclusi corticosteroidi, immunosoppressori e antibiotici. Il miglioramento nei pazienti è stato valutato in termini di numero di scariche, numero e gravità dei crampi addominali, senso di benessere. Nei vari studi l'indice utilizzato per valutare la risposta è il CDAI e un paziente è considerato in remissione se il suo punteggio scende al di sotto di 150. Nell'ambito degli studi condotti sull'Infliximab sono stati considerati e riportati gli eventi avversi che si sono manifestati. Innanzitutto sono stati descritte le reazioni correlate all'infusione, ovvero ogni evento avverso manifestatosi durante l'infusione fino a 2 ore dopo il termine della stessa. Molte reazioni sono risultate lievi e non specifiche, come febbre e brividi, prurito, orticaria e reazioni cardiopolmonari (dolore toracico, ipotensione, ipertensione, dispnea), dolore addominale, artralgie, mal di testa, nausea, sensazione di testa leggera, respiro corto, mialgie, mal di testa. In alcuni casi sono state descritte reazioni di tipo anafilattico cessate con la sospensione dell'infusione e la somministrazione di idrocortisone e clorfenamina. Questo tipo di reazioni si sono mostrate più frequenti in quei

pazienti che avevano sviluppato HACA (human antichimera antibody) e che avevano ricevuto più di una infusione. L'uso delle terapie immunosoppressive ha creato preoccupazione riguardo la possibilità che questi agenti incrementino il rischio di linfoma nelle malattie infiammatorie croniche intestinali. Nonostante la provata efficacia delle terapie immunomodulatorie lo sviluppo di linfomi rimane uno dei problemi che più frequentemente si pongono i medici prima di iniziare questo tipo di trattamento. Nel momento in cui l'Infliximab è stato approvato la FDA aveva concluso che l'associazione tra terapia con Infliximab e sviluppo di linfomi era improbabile ma che il numero limitato di pazienti trattati rendeva impossibile escludere la relazione tra terapia e linfoma.

Diversi risultati in letteratura evidenziano come l'Infliximab, utilizzato in pazienti con Morbo di Crohn, potrebbe essere causa di un incremento del rischio di sviluppare infezioni opportunistiche, come listeriosi, aspergillosi e istoplasmosi ma soprattutto la malattia tubercolare, a causa di una immunodeficienza che si verrebbe a creare a causa del farmaco. Vi sono inoltre dati che inducono a pensare che l'Infliximab possa favorire lo sviluppo di disordini linfoproliferativi. Lo scopo che si prefigge questa tesi è di valutare i pazienti in trattamento con Infliximab nell'ambito di queste problematiche. Il metodo utilizzato per poter individuare eventuali disordini pre-clinici è il monitoraggio, attraverso la citometria a flusso, di alcune sottopopolazioni linfocitarie. Per valutare il rischio di infezioni opportunistiche da immunodepressione sono stati considerati i Linfociti CD4+ e CD8+ ed in particolare il loro rapporto percentuale, per valutare invece l'evoluzione linfoproliferativa sono stati considerati i linfociti T CD3+ e B CD19+. Sono stati considerati sette pazienti. Prima di iniziare le infusioni di Infliximab tutti i pazienti sono stati sottoposti a screening per la malattia tubercolare valutando IgG e IgM anti BK ed eseguendo tinte test e radiografia del torace. Gli esami sono risultati negativi per tutti i pazienti. Le indicazioni al trattamento con Infliximab erano la refrattarietà alla terapia convenzionale (medica e chirurgica) e la presenza di fistole. La dose di farmaco è stata per tutti di 300 mg a 0, 2 e 6 settimane. Per valutare la risposta clinica alla somministrazione dell'Infliximab è stato considerato il CDAI. Per individuare alterazioni pre-cliniche nell'ambito di disordini linfoproliferativi e di immunodeficienza è stato eseguito un pannello linfocitario completo. Un miglioramento clinico è stato osservato in cinque pazienti su sette. La risposta dell'attività di malattia è stata valutata considerando le modificazioni del CDAI. Prima dell'inizio delle infusioni il CDAI<sub>0</sub> era 280±21 sceso a 126±21 dopo la prima infusione e poi a 107±36 dopo la seconda. A sei mesi dalla terza infusione il CDAI<sub>3</sub> era 204±53. Si evidenzia quindi una significativa risposta dal punto di vista dell'attività di malattia con una ridu-

zione significativa del CDAI. Tre pazienti su sette hanno manifestato effetti collaterali come eritema papuloso, perdita di capelli, dermatite IgA, cefalea e dolori muscolari e ossei. L'immunofenotipo è stato valutato prima di iniziare le infusioni e, dopo ogni infusione, è stato ripetuto il pannello. Non sono state osservate modificazioni significative nelle sottopopolazioni linfocitarie considerate. Non è stato osservato nessun segno di infezioni opportunistiche.

L'uso dell'Infliximab ha rappresentato un importante avanzamento nella terapia del Morbo di Crohn e, pur non essendo la soluzione del problema infiammatorio, consente la remissione della malattia in situazioni precedentemente non trattabili con la terapia medica. Nell'ampio uso che ne è stato fatto negli ultimi tre anni sono stati trattati numerosi pazienti. L'ampia applicazione dell'Infliximab ne garantisce una sufficiente sicurezza ma nello stesso tempo ne ha sottolineato alcuni potenziali rischi, in primis la possibilità di facilitare infezioni opportunistiche, in particolare di riattivare un processo tubercolare, e, in misura minore, di aumentare il rischio di processi linfoproliferativi in questo tipo di pazienti, già a maggior rischio per le terapie immunosoppressive a cui possono essere sottoposti.

L'analisi della nostra casistica ha dimostrato che l'Infliximab è risultato efficace in cinque pazienti su sette i pazienti responsivi hanno potuto continuare a dosi minori, i farmaci a cui prima erano resistenti.

Per quel che riguarda il monitoraggio di eventuali infezioni opportunistiche, e segnatamente la tubercolosi, non vi è stato alcun segno clinico, immunologico o radiologico di tale possibile attivazione. In riferimento al monitoraggio preclinico è da sottolineare come l'Infliximab non abbia modificato il rapporto CD4+/CD8+. Evidentemente il limitato numero di pazienti studiati non consente di trarre delle conclusioni definitive ma l'analisi delle variazioni occorse in tutte e tre le infusioni permette, data la mancanza, non solo di variazioni significative ma anche di trend, di considerare che l'Infliximab non modifica il sistema immunitario generale e, verosimilmente, esercita la sua azione immunosoppressiva/immunomodulante solo a livello della mucosa intestinale. In conclusione questo studio, sebbene ancora limitato nella casistica, dimostra una buona efficacia della terapia con Infliximab per i pazienti con Morbo di Crohn complicato o resistente alla terapia tradizionale, conferma la sicurezza clinica e suggerisce che il monitoraggio delle sottopopolazioni linfocitarie possa rappresentare un buon parametro di indagine preclinica, particolarmente in soggetti a rischio particolare, come pazienti con precedenti "specifici" e/o in terapia con immunosoppressori.

*Estratto della Tesi di Laurea della Dott.ssa Tiziana Cotellessa,*

*Specializzanda in Gastroenterologia ed endoscopia digestiva*

***In medicina ogni terapia innovativa suscita entusiasmi, ma la sua applicazione deve essere sempre razionale ed attenta alla sicurezza dei malati, sia a breve che a lungo termine. Questa tesi, elaborata per il monitoraggio preclinico di possibili importanti complicanze della terapia con Infliximab, riflette in modo preciso l'indirizzo dell'insegnamento clinico della nostra Scuola di specializzazione.***

*Prof. Roberto Testa, Direttore della Scuola di Specializzazione in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva  
Università di Genova*

## VIDEOCAPSULA ENDOSCOPICA E MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI

E' di recente divenuto disponibile un nuovo sistema endoscopico che utilizza una videocapsula monouso ingeribile. Il metodo si basa sull'uso di una microtelecamera contenuta in una capsula delle dimensioni di una compressa di vitamine, che viene ingerita con un bicchiere d'acqua, percorre tutto il tubo digerente, spinta dalla peristalsi, e viene espulsa per la via naturale entro qualche giorno. Durante il percorso, essa trasmette immagini video ad una serie di antenne adesive applicate alla cute dell'addome e collegate ad un registratore che il paziente porta in cintura. Dopo 6-8 ore le batterie contenute nella capsula si esauriscono, e il registratore viene collegato ad un computer che permette di analizzare le immagini registrate.

La tollerabilità dell'esame da parte dei pazienti è eccellente: la stragrande maggioranza riesce a deglutire la capsula con 1-2 sorsi d'acqua. L'applicazione delle antenne riceventi e della cintura che porta il registratore e le batterie non ha mai suscitato lamentele da parte dei pazienti.

La capsula si presta in maniera ottimale alla esplorazione dell'intestino tenue. Essa talora permette anche di acquisire immagini dell'esofago, ma la rapidità del transito esofageo raramente permette di cogliere reperti significativi. La capsula rimane nello stomaco per periodi di tempo variabili da pochi minuti a qualche ora, ed in generale permette di esplorare in maniera soddisfacente la regione prepilorica. Poiché tuttavia il movimento della capsula all'interno del tubo digerente è passivo e guidato dalla peristalsi, l'area dello stomaco visualizzata è imprevedibile e variabile da caso a caso, e pertanto

la capsula non può sostituire la gastroscopia. A livello dell'intestino tenue, il tratto compreso tra il piloro e la valvola ileocecale viene esplorato per intero in circa il 75-80% dei casi. Nel rimanente 20-25% le batterie della capsula si esauriscono prima che venga raggiunto il colon. Nei casi in cui viene raggiunta la valvola ileocecale, la registrazione delle immagini continua nel colon, ed è talvolta possibile osservare lesioni coliche. Tuttavia, anche a livello del colon vale quanto detto per lo stomaco: i movimenti casuali della capsula all'interno di un organo di ampio diametro non permettono una osservazione sistematica di questo tratto del tubo digerente. Inoltre, a livello colico l'osservazione della mucosa è ostacolata dalla presenza di contenuto intestinale torbido, che è presente anche nei pazienti che hanno eseguito una preparazione analoga a quella che si esegue per la colonscopia. Quindi, la capsula non può essere usata in sostituzione della colonscopia.

Le caratteristiche attuali del sistema permettono una eccellente visualizzazione dei dettagli della mucosa. Nell'intestino tenue si possono osservare agevolmente i villi. In generale, la qualità delle immagini è ottima a livello di stomaco, duodeno,

digiuno e ileo prossimale, dove il contenuto dei visceri è limpido, mentre talora può essere scadente a livello dell'ileo distale, dove il succo enterico tende ad essere torbido.

Il primo campo di applicazione della capsula endoscopica è stato lo studio di pazienti con emorragia gastrointestinale d'origine oscura, (in cui gastroscopia e colonscopia non chiariscono la causa del sanguinamento). In questi pazienti, la videocapsula ha dato risultati estremamente positivi, consentendo di raggiungere la diagnosi ed impostare terapie risolutive nella maggioranza dei casi.

Per quanto riguarda l'applicazione dell'endoscopia con capsula nelle malattie infiammatorie intestinali, le caratteristiche del sistema lo rendono potenzialmente adatto soltanto allo studio della malattia di Crohn. In studi preliminari la capsula si è rivelata un eccellente strumento diagnostico per questa malattia, superiore allo studio radiologico dell'intestino tenue e alla TAC.

Potenzialmente, la capsula è impiegabile sia nella diagnosi iniziale di malattia di Crohn (è stato dimostrato che essa è in grado di diagnosticare lesioni assai precoci), sia per documentare lo stato di attività della malattia in pazienti con malattia nota. L'esecuzione dell'endoscopia con videocapsula nei pazienti con malattia di Crohn, tuttavia, comporta il rischio che la capsula venga incarcerata in tratti di intestino ristretti, e non possa essere espulsa per la via naturale. Infatti, in alcuni casi, la malattia provoca il restringimento di tratti più o meno lunghi di ileo o di digiuno, e non sempre la presenza di questi restringimenti è clinicamente evidente. L'incarceramento della capsula può richiedere il ricorso all'intervento chirurgico.

Per superare questi problemi, è in sperimentazione una capsula per valutare la esistenza di ostacoli non noti al transito intestinale (capsula di pervietà). Si tratta di una capsula inerte, di dimensioni identiche alla videocapsula, che viene espulsa intatta nei pazienti che non hanno ostacoli, mentre si dissolve in 2-3 giorni se viene trattenuta all'interno dell'intestino per la presenza di ostacoli al transito. Se questa capsula si dimostrerà affidabile e sicura, il suo uso preliminarmente all'esecuzione dell'esame vero e proprio permetterà di riservare l'endoscopia con videocapsula solo a quei pazienti che non hanno ostacoli al transito. E' pertanto ipotizzabile che in un futuro prossimo l'accoppiata capsula di pervietà-videocapsula diventi un metodo standard per la diagnosi ed il follow-up della malattia di Crohn del piccolo intestino.

*Prof. Roberto de Franchis,  
Responsabile Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva(\*),*

*Dipartimento di Medicina Interna, Università di Milano.  
(\* ) Centro pilota europeo per l'impiego della videocapsula endoscopica*

## LA PROSSIMA INIZIATIVA!

**SABATO 28 FEBBRAIO 2004 ORE 9.30  
A GENOVA, PRESSO LO STARHOTEL  
CORTE LAMBRUSCHINI  
(VICINO STAZIONE FS GE-BRIGNOLE)**

**ORE 9.30 – 10.00: ASSEMBLEA DEI SOCI**

- Approvazione del Conto delle Entrate e loro impiego 2003 e previsione del Conto delle Entrate e loro impiego 2004. (I documenti contabili sono a disposizione in sede, previa telefonata)
- Modifica composizione Soci collaboratori.

**ORE 10.00 – 12.00: INCONTRO CON I MEDICI  
IL RUOLO DEGLI ESAMI RADIOLOGICI NON INVASIVI E L'IMPORTANZA  
DELLE NUOVE TECNOLOGIE DIAGNOSTICHE NELLE MICI**

Intervengono:

**Dr.ssa Maria Caterina PARODI**

Responsabile dell'Unità Operativa semplice di Endoscopia Digestiva Gastroenterologica presso  
l'Azienda Ospedaliera Ospedale S. Martino di Genova

**Dr. Gian Andrea ROLLANDI**

Dirigente di secondo livello del Servizio di Radiologia 2 presso  
l'Azienda Ospedaliera Ospedale S. Martino di Genova

AGLI INTERVENTI DEI RELATORI SEGUIRANNO DOMANDE – RISPOSTE.  
L'INCONTRO, COME SEMPRE, È LIBERO E APERTO A TUTTI.  
FALLO SAPERE A CHI CONOSCI E PU' ESSERE INTERESSATO A PARTECIPARE!

A.M.I.C.I. Liguria News è inviato a tutti i soci di A.M.I.C.I. Liguria, Associazione per le Malattie Infiammatorie  
Croniche dell'Intestino, libera associazione nazionale senza fini di lucro, aconfessionale e apartitica.

Direttore: Silvia Guerra

Direttore responsabile: Silvia Martini

**Per garantire la privacy:**

In conformità a quanto previsto dalla legge n. 675/96 sulla tutela dei dati personali, A.M.I.C.I. Liguria garantisce  
a tutti i suoi soci che sui dati personali forniti da ognuno saranno mantenuti i più assoluti criteri di riservatezza.

A.M.I.C.I. LIGURIA  
Tel. 0102464484

PIAZZA DEI GRECI 5R  
www.amiciitalia.org

16123 GENOVA  
amici.liguria@fastwebnet.it