

Malattia di Crohn: *tourbillon* tuttora di teorie etiopatogenetiche e strategie terapeutiche. Alcune implicanze in urologia

C. ALBERTI

RIASSUNTO: Malattia di Crohn: *tourbillon* tuttora di teorie etiopatogenetiche e strategie terapeutiche. Alcune implicanze in urologia.

C. ALBERTI

A fronte degli sforzi scientifici da più di settant'anni, non si è tuttora acquisita alcuna certezza circa l'etiopatogenesi della malattia di Crohn (MC), dovendo essere ancora risolta la conflittualità tra contrastanti ipotesi sui fattori causali e meccanismi patogenetici. Secondo alcuni autori, la malattia sembra causata da congenita impervietà dei collettori linfatici mesenterici, atta a determinare un efflusso di linfa nella parete del segmento intestinale tributario, con conseguente sviluppo di linfoangite linfocitica e flogosi transmurale. In considerazione di questa concezione etiopatogenetica, il trattamento chirurgico si impone con tempestività e deve consistere in una resezione intestinale segmentaria di ampiezza correlata all'area di coinvolgimento intestinale da parte dell'alterato drenaggio linfatico (ileo, ileo più colon destro, ileo più colon destro e sinistro). Altre teorie patogenetiche della MC fanno riferimento, invece, a meccanismi immuno-mediati, per cui la patologia verrebbe identificata con una anormale risposta immuno-infiammatoria della parete intestinale ad uno o più antigeni di natura indefinita, in soggetti geneticamente predisposti (retroterra genetico). Mentre è opinione diffusa che le lesioni della MC siano innescate a seguito di una anormale regolazione del sistema immuno adattativo-acquisito, studi attuali fanno formulare l'ipotesi di una loro induzione da parte di un difetto di risposta del sistema immuno innato. Il profilo immuno adattativo della MC è polarizzato sul tipo T-helper-1 (Th1), con incremento di produzione di TNF- α , IL-12, Interferon- γ ed altre specifiche citochine. Nell'ambito dell'imaging diagnostico, le risultanze MR nonché quelle della scintigrafia con leucociti autologhi marcati con ^{99m}Tc o ^{111}In o della PET con 18FDG, correlano strettamente con i reperti della fase "attiva" infiammatoria parieto-intestinale, contribuendo a differenziare questa condizione dalla fibrosi consolidata. La classificazione di Montreal della malattia infiammatoria intestinale (2005) offre un utile supporto per la descrizione del fenotipo della MC e l'identificazione dei diversi marker sierologici e genetici predittivi dell'evoluzione della malattia. Complicazioni urologiche, quali calcolosi renale, uropatia ostruttiva, fistolizzazione entero-vescicale, nefropatie, sono rilevate con una certa frequenza. In riferimento alle teorie patogenetiche correlate ad alterazioni del sistema immuno, la terapia prioritaria si basa su strategie mediche. Nell'ultima decade, parecchie citochine infiammatorie (TNF- α , IL-12, IL-1, ecc.) sono state assunte come bersaglio terapeutico, segnatamente per soggetti con malattia fistolizzante ole

SUMMARY: Crohn's disease: a still *tourbillon* of etiopathogenetic theories and therapeutic strategies. Some implications in the field of urology.

C. ALBERTI

Despite of scientific efforts over seven decades, the etiopathogenesis of Crohn's disease (CD) remains still unknown. Some conflicting hypotheses are to be settled about etiologic factors as well as on pathogenetic mechanisms. According to some authors, the disease appears to be caused by a congenital lack of patency of mesenteric lymphatic collectors giving rise to lymph-seepage in the corresponding bowel segment with following development of lymphocytic lymphangitis and transparietal phlogosis. Considering this etiopathogenetic philosophy, the surgical therapy has to be performed promptly and has to take the form of segmentary intestinal resection, depending on disease-related intestinal involvement (ileum, ileum plus right colon, ileum plus right and left colon). Other proposed pathogenetic hypotheses for CD refer, instead, to immune-mediated mechanisms, leading to identify this pathology with an abnormal immune inflammatory response in the intestinal wall to one or more undefined antigens, in genetically predisposed person (genetic background). Whereas the prevalent viewpoint is that CD lesions are induced by a dysregulated adaptive-acquired immune system, current studies lead to form the hypothesis that the disease might be initiated by a defective innate immune response. The CD acquired immune profile focuses on T-helper-1 (Th1) type, with increasing production of TNF- α , IL-12, Interferon- γ and other specific cytokines. In the field of diagnostic imaging, MR findings, ^{99m}Tc or ^{111}In labelled autologous leucocyte scintigraphy or 18FDG/PET images strongly correlate with "active" phase of inflammation and contribute to differentiate this condition from established intestinal wall fibrosis. The Montreal classification of inflammatory bowel disease (2005) provides a useful framework for describing CD phenotype and for identifying different serological and genetic markers that may predict the disease course. Urological complications such as renal stones, obstructive uropathy, entero-vescical fistulas, kidney parenchymal disease, are not uncommon. According to immune-mediated pathogenesis-related theories, the basic therapy consist of medical strategies. In the last decades many inflammatory cytokines (TNF- α , IL-12, IL-1, etc.) have been targeted for therapy, particularly in patients with steroid-immunomodulator refractory or fistulizing disease, by achieving a cytokine blockade with monoclonal antibodies. Even regulatory antiinflammatory cytokines, such as IL-10 and IL-11, are undergoing trials. In the clinical ground, a better assessment of etiopathogenesis of CD and of the individual case-related evolutive pha-

refrattaria al trattamento corticosteroideo-immunomodulatore, ottenendo un blocco citochimico mediante anticorpi monoclonali. Sul piano clinico, è opportuno raggiungere una migliore definizione dell'etiopatogenesi della MC e delle fasi evolutive correlate al singolo caso, al fine di adottare selettive terapie farmacologiche, evitare trattamenti chirurgici inappropriati e prevenire le recidive.

se, is likely to warrant the selective drug therapies, the avoidance of untimely surgery and the prophylaxis of recurrences.

KEY WORDS: Intestino - Vescica - Uropatia ostruttiva - Chirurgia - Urologia.
Bowel - Bladder - Obstructive uropathy - Surgery - Urology.

Se c'è, tra gli sviluppi conoscitivi della Medicina, una condizione di così intenso turnover concettuale da risultare probativa degli assunti epistemologici del fallibilismo scientifico – avanzamento delle conoscenze correlato a confutabilità-falsificabilità delle teorie scientifiche di volta in volta formulate – questa può ben identificarsi col *tourbillon* di ipotesi etiopatogenetiche della malattia di Crohn (MC) e, conseguentemente, con la miriade di strategie terapeutiche proposte.

Etiopatogenesi

La disamina della letteratura consente di rilevare, al riguardo, una netta asimmetria tra ridondanza di ipotesi etiopatogenetiche e carenza di precise acquisizioni conoscitive dei fattori causali, per cui, ancor oggi, al di là di discutibili suggestioni a sostenere acriticamente questa o quella congettura, la MC mantiene, alla stregua della colite ulcerosa (CU), connotazioni di idiopatia (1-6). Tuttavia, pur nella eterogeneità concettuale delle ipotesi formulate, è possibile delineare, per essenzialità espositiva, due correnti di pensiero, decisamente tra loro contrapposte, l'una orientata verso una comprensione "localistica", mono-organica intestinale, dell'affezione, che sarebbe sostenuta da condizioni causali affatto locali ed avrebbe espressioni anatomo-cliniche assolutamente entero-segmentarie, l'altra, rivolta, invece, ad una lettura interpretativa più complessa ed articolata dei vari momenti patogenetici, implicanti coinvolgimenti "sistemici" poliorganici del processo infiammatorio.

Afferente, paradigmaticamente, alla prima corrente di pensiero, l'attribuzione causale della MC a primitive anomalie del drenaggio linfatico di un segmento intestinale, solitamente l'ileale o l'ileocecale, tributario del tronco ileocolico del collettore linfatico mesenterico superiore, divenuto atrofico, nell'embriogenesi, per eccesso regressivo delle strutture duttali onfalo-mesenteriche (7,8); ne deriverebbe, per ingorgo linfatico, linfedema segmentario parieto-intestinale assieme ad elefantiasi del meso corrispondente ed ingrossamento dei linfonodi loco-regionali, secondo uno schema patogenetico grossolanamente assimilabile a

quello del linfedema idiopatico degli arti inferiori. Discontinuità aftoidi della mucosa del segmento intestinale affetto favorirebbero la contaminazione del linfedema da parte di materiale alimentare e settico intestinale che, dotato di proprietà antigeniche, sarebbe atto ad indurre fenomeni reattivi da parte del sistema immune parieto-intestinale (*gut associated lymphoid tissue*, GALT), estrinsecantisi in focolai infiammatori transmurali, riproductentisi, talvolta, con la mediazione di processi vasculitici da immunocomplessi, in tratti discontinui (*skip lesions*) del tenue e/o del colon. Comunque, ogni possibile ulteriore coinvolgimento intestinale rispetto a quello inizialmente interessato, conseguirebbe ad ampliamento dell'area di impervietà dei collettori linfatici mesenterici (9, 10). Può validare l'attribuzione etiopatologica della MC a primitive alterazioni del drenaggio linfatico mesenterico, il rilievo di arresto del processo patologico, quando sia interessato il grosso intestino, a livello della giunzione tra sigma, drenato dal collettore mesenterico inferiore, e retto, tributario, invece, dei collettori linfatici ipogastrici. Sulla base di tali assunti patogenetici, verrebbe categoricamente esclusa l'autonomia anatomo-clinica della "MC perianale", considerata, invece, come emergenza perianale di ascessi enterofluenti migrati nel recesso ischio-rettale, e sarebbero giudicate inattendibili le supposte localizzazioni extraintestinali della MC (7, 10, 11).

Possono rientrare, pure, nell'ambito di interpretazioni etiopatogenetiche "localistiche", le ipotesi di un'origine infettiva focale della MC. Malgrado siano espressi, al riguardo, molti dubbi, non si possono disconoscere alcuni elementi indiziari circa il ruolo induttivo o/e di mantenimento del processo patologico da parte di agenti microbici, di volta in volta incriminati: tra questi, il *Mycobacterium avium paratuberculosis*, il cui DNA è stato rinvenuto, mediante reazione polimerasica a catena, nelle lesioni crohniane e del quale, in modelli sperimentali, è stato riconosciuto l'elettivo tropismo per le cellule caliciformi (goblet cells) intestinali (12, 13); la *Yersinia* e *Listeria monocytogenes*, il *Campylobacter* e l'*Helicobacter pylori* (14); il *Saccharomyces cerevisiae*, nei confronti del quale sono stati rilevati anticorpi in gran parte di sog-

getti affetti da MC (15). D'altro lato, specularmente, animali germ-free non sarebbero soggetti a processi patologici intestinali analoghi alla MC (16, 17).

Suggeriscono, invece, il coinvolgimento primitivamente sistemico della MC, approcci interpretativi che riconoscono, quale background patogenetico, condizioni di iper-reattività immune, favorite da genotipi permissivi, a fattori antigenici non chiaramente definiti (18-21). L'iter patogenetico, estremamente articolato, presupporrebbe una disregolazione verso l'alto, geneticamente indotta, del *sistema immune adattativo*, non solo intestinale ma pluriorganico, per cui, nei confronti di normali prodotti della microflora enterica, si determinerebbero abnormi reazioni infiammatorie piuttosto che condizioni di tolleranza. A monte di tale situazione, risulterebbe, comunque, accentuata, per una sorta di "patologia di barriera" mucosa (alterazioni del *coating* glicoproteico-glicosaminoglicanico), la permeabilità enterica a molecole solitamente trattenute nel lume intestinale, mentre difetterebbero adeguate risposte antibatteriche da parte del *sistema immune innato* locale, sulla base di una predisposizione genetica sostenuta da polimorfismi NOD2/CARD15 (nucleotide oligomerization domain 2/caspase recruitment domain 15), responsabili, pure, dell'attivazione, a livello epiteliale ed endoteliale, dei recettori PAR 2 (protease activated receptor 2) (6, 21-25). Studi recenti escluderebbero, però, correlazioni dirette causali tra anomalie genetiche NOD2 e ridotta espressione di difensine (peptidi antimicrobici elaborati da vari epiteli, tra cui quello intestinale), che si configurerebbe come epifenomeno della lesione intestinale (21).

Si collocano, invece, tra le condizioni disgenetiche più propriamente correlate all'iper-reattività del *sistema immune adattativo*, alterazioni identificanti in polimorfismi relativi a variazioni di singoli nucleotidi (*single nucleotide polymorphisms*, SNP_s): tra questi, in particolare, quello dell'allele G del gene ATG16L1 (*autophagy-related16-like1*), in grado di determinare, nella proteina codificata, la sostituzione treonina/alanina a livello della posizione aminoacidica 300, conseguendo attivazione dei processi autofagici-istolitici propri della MC (26-29). Segnalate, pure, in quanto correlate ad alterazioni strutturali-funzionali della glicoproteina P ed associate ad ingravescenza della MC, specie in età infantile, mutazioni del gene MDR1, sulla base di SNP_s di C3435T e G2677T/A (30,31). Sarebbero stati rilevati anche crosstalk tra fattori microbici e genetici (NOD2/CARD15, SLC22A46A5 e DLG5) dei quali, però, è necessario approfondire lo studio prima di avanzare conclusioni non ponderate (35).

Dato questo retroterra genetico, i supposti fattori causali – antigeni esogeni di derivazione alimentare o batterica o endogeni-autogeni, quali prodotti epiteliali non riconosciuti come propri oppure, ancora, antigeni en-

terobatterici atti ad indurre, per una sorta di mimetismo molecolare, produzione di anticorpi cross-reagenti con autoanticorpi anti-epitelio intestinale – si configurerebbero come mero requisito per l'emergenza di una predisposizione infiammatoria geneticamente determinata. Il materiale antigenico, dopo elaborazione da parte di cellule dendritiche e macrofagi della lamina propria, con rilascio di interleuchina-12 (IL-12), viene presentato, nell'ambito di un MHC (major histocompatibility complex) geneticamente sbilanciato verso la classe II anziché I, ai linfociti Th (T helper)-CD4⁺ in misura più elevata rispetto ai linfociti Ts (T suppressor)-CD8⁺, derivandone sovraregolazione e attivazione dei meccanismi immunoreattivi piuttosto che una loro sottoregolazione-soppressione (tolleranza) (16, 32, 33). Alla perdita di tolleranza nei confronti di antigeni della microflora intestinale contribuirebbe la minor produzione di TGF-β1, *transforming growth factor-β1*, e di IL-10, l'uno e l'altra atti, in condizioni normali, ad attenuare la reattività del sistema immune (18). Inoltre, il processo flogistico, pur mimando, nelle fasi iniziali, gli aspetti delle enteriti batteriche, se ne differenzia a motivo della amplificazione e perpetuazione (cronicizzazione) della reazione immune. Nella MC, la polarizzazione linfocitaria Th1, associata a rilascio di IL-12, tumor necrosis factor-α (TNF-α), Interferon-γ (IFN-γ), si caratterizza per immunità cellulo-mediata con espansione clonale dei linfociti T helper CD4⁺ e sviluppo di granulomi, a differenza della polarizzazione Th2, propria della CU, in cui prevale l'espansione clonale di linfociti B e plasmacellule con sviluppo di immunità umorale (33). L'accumulo intraparietale di linfociti T, nella MC, trova pure spiegazione, in una loro difettosa risposta apoptotica a stimoli diversi, per eccessiva elaborazione di proteina Bcl-2 (antiapoptotica) rispetto a Bax (proapoptotica) (18). Tuttavia, oggi, la distinzione delle modalità di risposta immune, nella MC rispetto alla CU, risulterebbe meno tranchant rispetto alle categorizzazioni concettuali del recente passato e l'attenzione verrebbe focalizzata sul ruolo pro-infiammatorio della IL-23, elaborata dalle cellule presentanti l'antigene, atta ad indurre la liberazione, da parte dei linfociti Th, di IL-17 (23).

Il TNF-α, elaborato, nei granulomi, da monociti, macrofagi e linfociti T, induce ampio spettro di effetti biologici, tra cui: scissione, nel citoplasma, del legame del NF-κB (Nuclear Factor-κB) con le proteine inibitrici (I-κBp) per cui la citochina libera, penetrata nel nucleo, può contribuire all'attivazione dei meccanismi trascrittivi dei geni codificanti varie citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-6, IL-8, etc.); reclutamento di polimorfonucleati neutrofilici; espressione di molecole di adesione intercellulare (ICAM) (20, 21, 34-37). Correlata ai macrofagi, presenti nei granulomi, la produzione di proteasi (elastasi, collagenasi, catepsina G) con effetti litici-distruttivi sulla parete intestinale; prevalentemente di-

pendente dai leucociti polimorfonucleati, reclutati nel processo infiammatorio, lo sviluppo, sotto stimoli appropriati (citochine, immunocomplessi, ecc), di *radicali liberi-reattivi dell'ossigeno*, atti a sostenere l'infiammazione, sia inducendo perossidazione dei lipidi delle membrane cellulari con incremento della permeabilità intestinale sia attivando ciclo- e lipo- ossigenasi con conseguente sintesi di prostaglandine e leucotrieni sia, ancora, determinando denaturazione-inattivazione di anti-proteasi (antielastasi, anticollagenasi). Pure l'ossido nitrico, elaborato nei focolai infiammatori per attivazione della NO-sintetasi inducibile (NOi) da parte di vari fattori (citochine, costituenti batterici), concorre al danno tissutale della MC, soprattutto combinandosi col radicale superossido (O_2^-) a formare perossinitrito e perossinitrato, notevolmente citolesivi (38).

Propria, invece, dei linfociti T attivati, è la loro migrazione, attraverso i linfatici meseraici e, quindi, il dotto toracico, nel circolo ematico per far ritorno – *blood stream back* –, per una sorta di specifico “homing code”, alla sede intestinale di partenza o colonizzare e sensibilizzare altre sedi (33).

Il microambiente infiammatorio, così come determinato dalle modalità iniziali di risposta immune, condiziona la tipologia dei successivi fenomeni reattivi: l'esposizione, infatti, dei linfociti T allo IFN- γ , comporta ulteriore attivazione del profilo immunoreattivo Th1 e, quindi, produzione iterativa di IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-12 (33).

A conferma del coinvolgimento sistemico del sistema immune nel sostenere condizioni infiammatorie autoimmuni ubiquitarie – per citarne alcune, sacroileite, artrite sieronegativa, uveite-irite, colangite sclerosante, eritema nodoso –, sincronicamente o metacronicamente correlate alla patologia intestinale, con questa condividendo l'assetto genetico proprio dell'antigene di istocompatibilità HLA-B27 del MHC, si pone la constatazione di remissione a lungo termine di tali manifestazioni infiammatorie dopo allotrapianto di midollo osseo, talora attuato per concomitante leucemia, oppure, al contrario, di una loro comparsa in occasione della recidiva della MC in intestino trapiantato (16, 39, 40).

Reperti anatomo-patologici

Caratterizza il quadro istologico della MC, nelle fasi iniziali, il linfedema parietale associato a formazioni granulomatose non caseificanti (ammassi di mononucleati, prevalentemente costituiti da monociti-macrofagi e linfociti T, associati, talvolta, a cellule giganti), con sviluppo transmurale. Il meso coinvolto presenta, oltre al linfedema, lesioni riferibili a linfangite linfocitaria ed iperplasia linfoide, aspetti rilevabili anche a carico dei linfonodi loco-regionali. In fase tardiva, sotto stimolo

del TGF- β , si realizza abbondante deposizione intramurale-intestinale di collagene e laminina ad opera di fibroblasti, miofibroblasti e cellule interstiziali di Cajal e, quindi, evoluzione delle lesioni in senso fibrosclerotico. Il rilascio, da parte delle cellule infiammatorie, di prostaglandine e leucotrieni nonché di istamina, neuropeptidi (peptide vasoattivo intestinale, sostanza P, neuropeptide XY, ecc.), altera la dinamica intestinale, favorendo, da un lato, assieme all'incremento dei fenomeni secretori intestinali, la diarrea o, all'opposto, inducendo ipoperistaltismo, specie a livello digiuno-ileale (*jejunal-ileal brake*), con stasi del contenuto intestinale.

All'esame macroscopico, la parete del segmento intestinale interessato, è notevolmente ispessita e rigida, per linfedema e iperplasia linfoide, la mucosa presentando ulcere aftoidi, dovute a microascessi nella compagine di granulomi, e fissurazioni profonde, corrispondenti a vasi linfatici beanti e dilatati, alternate a zone rilevate per edema e formazioni granulomatose sottomucose, donde il risultante aspetto, per il composito assetto di elementi strutturali diversi, “ad acciottolato” (cobble stone). Negli stadi avanzati, dominati dal processo di fibrosclerosi, il tratto intestinale leso si presenta come tubo rigido con lume notevolmente ridotto, talvolta completamente obliterato. L'interessamento flogistico parietale-intestinale a tutto spessore, fino alla sierosa, comporta reazione peritoneale siero-fibrinosa, che fa aderire le anse intestinali contigue fino alla formazione di conglomerati apprezzabili come masse palpabili, le aderenze interviscerali rendendo possibile la fistolizzazione interna (entero-enterica, entero-colica, entero-vescicale, entero-vaginale), quelle visceroperitoneali parietali, invece, la fistolizzazione esterna entero-cutanea.

Mentre, nei dati della letteratura di venticinque anni fa, l'incidenza della localizzazione ileocolica raggiungeva il 55% dei casi, seguita da quella del tenue (30%) e, in percentuale più esigua (15%), del colon-retto (41), nell'esperienza degli ultimi anni, è stato, per contro, rilevato un drammatico incremento di lesioni coliche e rettali (42). Raro, invece, l'impegno esofageo, gastroduodenale, orale. È stata pure segnalata MC in urocondotto ileale (43-45). La degenerazione neoplastica, nella MC, è rilevata sempre più frequentemente, sia a livello ileale che colico, rimanendo però prevalente in quest'ultima sede (42). Sono stati anche descritti adenocarcinoma su fistola entero-vescico-cutanea ed urotelioma su fistola ileo-vescicale (46, 47). Inoltre, la depressione immunitaria, propria dei soggetti affetti da MC, favorisce lo sviluppo di tumori anche in sede extraintestinale (linfoma, leucemia, carcinoma a cellule squamose) (46).

Complicanze in ambito urogenitale

Fistolizzazione entero-urinaria: fistole entero-vescicali possono realizzarsi per contiguità, tramite interessamento

intermedio, granulomatoso-ascessuale, del peritoneo (perforazione “coperta”, incapsulata da lacinie aderenziali per periviscerite), a partenza da un segmento intestinale sovente dilatato a monte di una stenosi, oppure per propagazione del processo infiammatorio intestinale, tra i foglietti mesenterici, al cellulare retroperitoneale pelvico e, quindi, alla vescica. L'assenza di infiltrazione granulomatosa della parete vescicale consente, quando la risoluzione della fistola non avvenga a seguito di trattamento farmacologico, l'esecuzione di una semplice rafia del suo orifizio vescicale, previa, però, exeresi segmentaria del tratto intestinale sede della lesione crohniana. Meno frequente la fistolizzazione entero-ureterale, entero-pouch ileale, entero-uracale, retto-vescicale, retto-uretrale.

Uropatia ostruttiva alitiasica: la propagazione del processo flogistico parieto-intestinale, tra i foglietti mesenterici, al tessuto cellulare retroperitoneale iliaco-pelvico, comporta coinvolgimento delle strutture di trasporto loco-regionali – in particolare, uretere, asse venoso iliaco-pelvico, nervo genito-femorale – esitante, rispettivamente, in ostruzione ureterale, tromboflebite, nevrite (11). Alla cellulite retroperitoneale segue, se non suscettibile di regressione sotto trattamento farmacologico appropriato, la fibrosi retroperitoneale irreversibile (48), con uropatia ostruttiva, da sclerosi periureterale serrata, non risolvibile altrimenti se non con soluzioni chirurgiche che vanno, a seconda delle condizioni della parete ureterale, dalla semplice ureterolisi fino all'ureterocisto-neostomia o allo *psaos hitching vescicale*, provvedendo, comunque, in ogni caso, alla exeresi del segmento intestinale affetto.

Raccolte ascessuali retroperitoneali possono pure raggiungere, lungo la guaina dello *psaos* e l'asse neurovascolare crurale, il triangolo di Scarpa o il cavo popliteo (49).

Urolitiasi: la calcolosi ossalica occupa il primo posto, per frequenza, tra le complicanze urologiche della MC e dipende dall'iperossaluria risultante dalle condizioni di malassorbimento intestinale proprie della malattia. Alla riduzione della superficie assorbente del tenue, per coinvolgimento flogistico parietale o/e, iatrogenicamente, per resezione intestinale ampia, conseguono serialmente: decremento del riassorbimento ileale dei sali biliari con loro accentuato carico a livello colico, donde “diarrea cologenica” → maldigestione dei grassi, specie di quelli a catena lunga, che divengono così disponibili a legare il calcio intestinale formando saponi, donde steatorrea → sovraccarico colico di acido ossalico “libero”, non legato cioè al calcio, e, pertanto, non escreto con le feci come ossalato calcico insolubile bensì abbondantemente riassorbito → incremento dell'ossalemia e, quindi, dell'ossaluria (iperossaluria) → urolitiasi ossalica. Siffatto stereotipo di eventi è, comunque, comune a tutte le condizioni che comportino riduzione dell'area di as-

sorbimento intestinale, nell'ambito della cosiddetta “sindrome da intestino corto” (43).

Nefropatia: l'argomento è complesso e di interesse eminentemente nefrologico. Circoscrivendo il discorso entro i limiti dell'essenzialità espositiva, le lesioni renali più frequentemente segnalate, nella MC, sono: glomerulonefrite da immunocomplessi, nefropatia IgA, glomerulonefrosi amiloidea; nefrocalinosi da depositi interstiziali di ossalato di calcio, granulomatosi crohniana interstiziale; tubulopatia da ossalosi (l'acido ossalico attiverrebbe l'apoptosi delle cellule tubulari); vasculopatia da deposito endoteliale di amiloide-A; pielonefrite secondaria a fistolizzazione entero-ureterale con contaminazione microbica uretero-pielica o/e ad urostasi per ostruzione ureterale bassa; alterazioni renali iatrogeniche, dovute a trattamento protratto corticosteroidico e/o immunosoppressore (50).

Lesioni raramente osservate: granulomi crohniani prostatici, vescicolari, deferenziali, scrotali e prepuziali (51).

Clinica

Sovrasemplificando una materia estremamente complessa, la *sintomatologia* della MC può essere compendiata negli aspetti che meglio ne caratterizzano i vari momenti evolutivi:

- nella fase flogistica granulomatosa: dolenzia e dolorabilità a livello del quadrante addominale corrispondente alla localizzazione del processo infiammatorio (nell'interessamento ileo-ciecale, può essere simulata l'appendicite), rialzo termico, diarrea acquosa o/e steatorrea, talvolta massa addominale palpabile;

- nella fase di ascessualizzazione e fistolizzazione: manifestazioni proprie dell'abnorme comunicazione interviscerale o dell'esposizione cutanea di materiale ascessuale oppure sindrome peritonica da perforazione libera in peritoneo. Patognomiche della fistolizzazione entero-vescicale sono pneumaturia e fecaluria; preliminarmente alla formazione del tramite fistoloso, il processo flogistico, mediato da ascesso enterofluente propagato in sede iuxtavesicale, determina, per contiguità, sintomi da irritazione vescicale (urgenza minzionale, pollachiuria, cistalgie);

- nella fase fibrotica-stenosante: sindrome occlusiva intestinale (ileo meccanico), più o meno conclamata.

Per propagazione del processo infiammatorio, lungo i mesi, al tessuto cellulare retroperitoneale, si può sviluppare, specie in caso di interessamento dello scavo iliaco-pelvico, la cosiddetta “sindrome retroperitoneale dell'inserzione mesenterica”, dovuta a coinvolgimento delle strutture loco-regionali di trasporto (uretere, asse venoso iliaco-pelvico, nervo genitofemorale) ed esprimentesi con sintomi da stenosi distale ureterale, flebite iliaco-pelvica, nevrite, oppure per interessamento dello

psaos, con dolore-contrattura in corrispondenza dell'anca (49).

La riduzione dell'assorbimento intestinale, più o meno accentuata a seconda dell'ampiezza di parete intestinale coinvolta, determina, con gravità variabile, "sindrome da malassorbimento intestinale", manifestantesi con steatorrea, urolitiasi ossalica, colelitiasi (conseguente all'incremento biliare di colesterolo rispetto ai sali biliari), sintomatologia disvitaminosica (carenza di vitamine liposolubili e di vit. B12 assieme a ferro e folati) (11, 43, 48, 49).

Il *laboratorio* non mette a disposizione specifici marcatori della MC. Come per altre patologie flogistiche, si rileva incremento della VES e dei leucociti circolanti, positività della proteina C reattiva; meno anodino il reperto di ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies), anticorpi antireticolina, immunocomplessi circolanti, dati che assumono particolare significato nel follow-up dopo trattamento.

Segnala la fase attiva della malattia l'aumento della concentrazione ematica di elastasi, elaborata dai polimorfonucleati reclutati del processo infiammatorio (52). L'incremento sierico o l'aumento della concentrazione fecale di TNF- α , durante periodi di remissione della malattia, è predittivo di ripresa evolutiva entro breve tempo (37).

Risulta indicativo di malassorbimento intestinale il reperto di ipocalcemia, iperossalemia, ipoprotidemia (in parte correlata anche a enteropatia protidodisperdente), ipo-avitaminosi (A, D, E, K, B12), iposideremia e riduzione dei folati.

Nell'ambito dell'*imaging diagnostico*, soprattutto la *risonanza magnetica* (RM) offre possibilità di "studio di parete" ai fini di una accurata definizione della fase evolutiva della malattia per appropriate opzioni terapeutiche. L'indagine viene solitamente attuata con polietilenglicole (PEG), somministrato oralmente o tramite sonda naso-digunale, atto a determinare, all'interno del lume intestinale, per le sue caratteristiche di mezzo di contrasto bifasico, elevata intensità di segnale nelle sequenze T2-pesate e bassa intensità in quelle T1-dipendenti, in associazione a Gd-DTPA (gadolinio, mezzo di contrasto paramagnetico, chelato con dietilen-triaminopentacetato), iniettato e.v., idoneo ad indurre un'intensità di segnale della parete intestinale proporzionale all'attività infiammatoria. Nelle sequenze T1-pesate, si ottiene, con questa procedura, ottimo contrasto tra basso segnale del contenuto intestinale (PEG) ed elevato segnale parietale da impregnazione gadolinica. Oltre all'alterata morfologia della parete intestinale (fissurazioni, rilevatezze da granulomi ed edema), la RM consente di visualizzare tramite fistolosi, raccolte ascessuali, ispessimenti mesenterici ed ingrossamenti linfonodali loco-regionali nonché eventuale coinvolgimento di altri organi (vescica, uretere, annessi, ecc) (53). Il confronto delle ri-

sultanze diagnostiche della RM con l'indice clinico di attività della malattia (CDAI, Crohn's Disease Activity Index) fa rilevare pari sensibilità per le due metodiche, strumentale e clinica, ma specificità nettamente superiore per la RM (54). Il *clisma del tenue* costituisce, ancor oggi, in base ad una semeiologia ormai consolidata, l'esame radiografico di riferimento per le diagnosi delle alterazioni parieto-luminali della MC, senza, però, offrire informazioni sulla sua estensione extraparietale. La *tomografia computerizzata* (TC), associata ad enteroclisi, ha un ruolo importante nella valutazione globale parietoluminale ed extraparietale nonché delle complicanze del processo infiammatorio, con lo svantaggio, però, di elevata esposizione ai RX e minore risoluzione di contrasto rispetto alla RM (55). Recentemente sono state sviluppate, sulla base di elaborazioni tridimensionali dei reperti TC, tecniche di surface- e volume-rendering che consentono lo studio endoscopico virtuale dell'intestino (ileo- e colonscopia virtuale) e della vescica (cistoscopia virtuale); ne deriva la possibilità di studio di tratti di intestino non accessibili all'endoscopia diretta e di valutazione d'insieme entero-vescicale in caso di fistolizzazione coinvolgente i due visceri, evitando di ricorrere agli esami contrastografici tradizionali (pasto baritato; cistografia da eliminazione, in corso di urografia, o/e retrograda). La *scintigrafia*, nella fase attiva-granulomatosa della malattia, fa rilevare accumulo di leucociti autologhi, marcati con ^{99m}Tc -HMPAO, hexamethylpropyleneaminoxime, o con ^{111}In , nei segmenti intestinali coinvolti (52). Anche la PET (positron emission tomography) con ^{18}F -Fluorodeoxyglucosio (^{18}FDG) è utile per definire il grado di attività della MC (56). L'*ecotomografia*, pur con le limitazioni correlate alla dipendenza tecnica dall'operatore ed alla costituzione del paziente, è dotata di sensibilità e specificità abbastanza elevate nell'individuare il processo infiammatorio parietale; se attuata con tecnica tridimensionale, mostra simultaneamente, nella fistolizzazione entero-vescicale, il coinvolgimento parietale dei due visceri, senza, però, individuare, con sufficiente definizione, il tramite fistoloso. L'ecotomografia transrettale consente, con relativa facilità, il rilievo di fistole retto-vescicali e retto-uretrali nonché di raccolte ascessuali perirettali.

Tra gli *esami endoscopici diretti*, eventualmente condotti con tecniche di endomicroscopia laser confocale, la colonscopia, completata con la biopsia, ha, nella localizzazione colica della MC, valore diagnostico, l'interessamento circoscritto della mucosa, con ulcere aftoidi e fissurazioni intercalate a zone normali (skip areas), suggerendo tout court la presenza di MC piuttosto che di CU. In pancolonscopia, si può giungere ad intubare la valvola ileo-ciecale per uno studio endoscopico-bioptico dell'ileo terminale. Onde evitare, a seguito dell'avanzamento dello strumento fino al cieco, il looping del fibrocolonscopio e danni parietali colici, facilitati dalle

lesioni proprie della malattia, la manovra può essere effettuata sotto controllo tridimensionale magnetico (MEI, magnetic endoscopic imaging) (57). Perplessità vengono espresse circa l'impiego della *videocapsula endoscopica* nello studio della M.C. del piccolo intestino, considerati i limiti intrinseci-strumentali (mancanza di dispositivo per prelievi bioptici) e quelli estrinseci, connessi alla patologia (stenosi intestinali ostacolanti la progressione della capsula). L'*uretro-cistoscopia* fa rilevare l'orifizio di fistole entero-vescicali, quasi sempre posto in zona posteriore-sovratrigonale, a seguito dell'apertura in tale sede di un ascesso enterofluente migrato nello scavo pelvico-retrovescicale.

Indirizzi terapeutici correlati agli assunti etiopatogenetici

Coerentemente correlate ai contrapposti orientamenti interpretativi dell'etiopatogenesi – l'uno decisamente influenzato da un imprinting concettuale "localistico", l'altro, invece, più attento alle implicanze "sistemiche" dell'affezione per le abnormi condizioni reattive, geneticamente determinate, del sistema immune – le strategie terapeutiche proposte risultano, tra loro, divergenti.

Mentre per chi è fautore di un'etiologia basata su primitive alterazioni settoriali del drenaggio linfatico meseraico, la chirurgia d'exeresi intestinale, di diversa estensione "segmentaria" a seconda del livello d'impervietà dei collettori linfatici mesenterici, si impone in modo perentorio – tanto prima tanto meglio, a cielo aperto o, possibilmente, per via laparoscopica – qualsiasi trattamento medico venendo considerato irrazionale prima ancora che inefficace (7, 10, 11), per i sostenitori, invece, della opposta corrente di pensiero, la terapia steroideo-immunomodulatrice ha un ruolo nettamente prioritario ed imprescindibile rispetto ad eventuali trattamenti chirurgici, riservati solo a situazioni non altrimenti risolvibili (stenosi intestinali serrate, perforazione libera in peritoneo, uropatia ostruttiva, fistolizzazione refrattaria a trattamento medico, per quest'ultima, al drenaggio ascessuale facendo seguire, nella localizzazione anale, l'iniiezione, nella mucosa rettale, di cellule staminali a derivazione autologa mesenchimo-adiposa, al fine di stimolare ed accelerare la chiusura del tramite fistoloso), venendo, per giunta, sottolineato che l'irrazionalità dell'approccio exeretico ad un processo flogistico "attivo" è penalizzata da insorgenza della "sindrome da intestino corto" (iatrogenesi chirurgica) e recidiva con l'aggravante della chirurgia iterativa (58-61).

Nell'ambito della terapia medica, al trattamento tradizionale corticosteroidico (prednisone, prednisolone), eventualmente associato a salicilazosulfopiridina, e/o immunomodulatore (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexate, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato, ecc),

assieme, se del caso, ad antibiotici, antimicotici e ad appropriate misure alimentari (nutrizione parenterale totale o enterale "elementare", con eventuali supplementazioni vitaminiche, ecc), si stanno affiancando, da alcuni anni, approcci mirati su precisi target molecolari, propri del processo infiammatorio (23, 24, 33, 36, 37, 62-64). A questo fine vengono impiegati anticorpi anti TNF- α come Infliximab, Adalimumab, CDP571, CDP870; anticorpi anti IL-12, in grado anche di indurre apoptosi dei linfociti attivati infiltranti la mucosa intestinale; anticorpi bloccanti le molecole di adesione come Natalizumab, sempre, però, tenendo in considerazione, accanto agli indubbi benefici (risoluzione di forme anche complicate da fistole interviscerali e/o da ascessi enterofluenti migrati in sede pelvica-pararettale), il rischio di sviluppo iatro-indotto di neoplasie (soprattutto linfoma, melanoma, mieloma), riaccensione di focolai tubercolari latenti, reazioni avverse immuno-mediate; tra quest'ultime, sviluppo non soltanto di anticorpi diretti contro i monoclonali terapeutici ma anche di autoanticorpi, cui conseguono talvolta manifestazioni lupiche (DRL, drug-related lupus) (23, 37, 65). Inoltre, a fronte di remissioni sorprendenti per entità numerica (35÷70%, a seconda delle casistiche) e rapidità di *restitutio ad integrum* endoscopica e microscopica, si vanno rilevando casi di riaccensione clinica della malattia, predittivamente preceduta da ripresa secretiva, nella mucosa intestinale, di TNF- α (incremento sierico e fecale), presumibilmente correlata a mutazioni del gene TNF- α atte a determinare acquisizione di resistenza al trattamento.

Conclusioni

Nel panorama clinico di una patologia, nei confronti della quale si sta sviluppando una sempre più diffusa ed attenta esperienza, è possibile rilevare, oggi, una maggior disponibilità di mezzi diagnostici ed appropriate risorse terapeutiche.

La decrittazione dell'istopatogenesi della malattia in un'ottica "localistica" – patologia primitiva segmentaria intestinale da anomalo drenaggio linfatico meseraico – comporterebbe la riabilitazione, sotto il profilo terapeutico, di una chirurgia exeretica intestinale tout court, risultata, al contrario, emarginata dall'emergenza del paradigma "immunologico" includente la patologia crohniana tra le affezioni infiammatorie sistemiche immunomediate.

In riferimento a quest'ultima lettura patogenetica, assumerebbe un ruolo determinante, nell'orientare le modalità di cura, la precisa definizione dei livelli di attività infiammatoria parieto-intestinale in base ai reperti dell'imaging RM a doppio contrasto e/o scintigrafico, oltre che ai dati di laboratorio (concentrazione sierica e fe-

cale di TNF- α ; ASCA), così da consentire l'accertamento delle fasi prefibrotiche della malattia, suscettibili di trattamento farmacologico.

Nuove acquisizioni conoscitive circa i meccanismi patogenetici della malattia, fanno prevedere preziose ricadute in ambito terapeutico. Così, accanto alla terapia, ormai consolidata, corticosteroidea ed immunomodulatrice, ed all'impiego, da alcuni anni, di anticorpi anti-TNF- α e, più recentemente, di anticorpi anti-IL-12 ed anti-IL-6, si vengono prospettando, per il prossimo futuro, trattamenti con citochine ricombinanti antinfiammatorie (IL-10, IL-11), anticorpi anti-linfociti CD4, oligonucleotidi antisenso inibitori della sintesi di ICAM, oppure aferesi T-linfocitaria, o, anche, terapia genica (DNA codificante TGF- β ; microRNA interferenti, atti ad impedire, a livello post-trascrizionale, l'espressione dei geni delle citochine infiammatorie) (24, 66-68). Pure l'asse citochinico IL-23/IL-17 potrebbe, in futuro, essere assunto quale target terapeutico (69). Continui progressi in farmacogenomica e farmacogenetica consentono l'affinamento dello studio, da un lato, dei biomarcatori genomici della MC, tra cui geni di citochine relativi a meccanismi immunitari, in riferimento ai quali verificare l'efficacia dei farmaci e, d'altro lato, delle sequenze geniche (polimorfismi) responsabili della variabilità individuale di risposta al trattamento, in modo da modularlo in rapporto al profilo genetico del singolo paziente (22, 27-29). Risulta, a questo proposito, utile, in soggetti candidati al trattamento con 6-mercaptopurina (6MP), la valutazione preliminare del genotipo TPMT (gene che codifica per l'enzima tiopurina-metil-transferasi, atto a catalizzare la conversione della 6-tioguanina, metabolita della 6MP, in 6-metilmercaptopurina, 6MMP), la rispo-

sta clinica alla 6MP essendo correlata ai livelli di 6-tioguanina a fronte della epatotossicità, dipendente da quelli della 6MMP (70).

Criteri classificativi recenti (Montreal International Working Party, 2005) offrono, rispetto a quelli pregressi (Vienna, 1998; Roma, 1991), più pertinenti correlazioni genotipo-sierotipo-fenotipo clinico, consentendo, pure, deduzioni prognostiche sulla base di età e localizzazione clinica della malattia al primo rilievo diagnostico (1-5): in particolare, le lesioni ileo-coliche, con incidenza prevalente tra 17÷40 anni, sarebbero caratterizzate da progressione ed evoluzione stenotomica più rapide rispetto a quelle del grosso intestino, mentre il riscontro di patologia perianale, all'esordio, sarebbe fortemente predittivo di complicazioni precoci, specie nei giovani con alterazioni del genotipo NOD2/CARD15 (1, 2, 4, 26-29, 71, 72).

All'ampia proposta, oggi, di trattamenti farmacologici consegue la possibilità di adozione di razionali approcci terapeutici ad una entità anatomoclinica dinamica che, dalla fase di flogosi attiva, infiltrativa-granulomatosa-istolitica, evolve, quando non trattata con farmaci appropriati, verso la fibrosi conclamata irreversibile, non risolvibile con alcun provvedimento se non chirurgico. Ma è doveroso tener presente, anche in questa occorrenza, l'opportunità di far precedere al trattamento chirurgico un'appropriata terapia farmacologica e rianimatoria metabolica. L'irrazionalità dell'approccio chirurgico ad un processo flogistico ancora attivo è penalizzata da frequente recidiva col possibile aggravante della chirurgia iterativa, fino ad accentuare, alle estreme conseguenze, il malassorbimento intestinale proprio della malattia (23, 37, 43, 61, 73-75).

Bibliografia

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (suppl A): 5-36.
2. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006; 55: 749-753.
3. Leiss O, Börner N. Vienna Classification of Crohn's disease: helpful or dispensable? A critical view. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 265-272.
4. Katsanos KH. From Vienna to Montreal: the new Crohn's disease classification. *Ann Gastroenterol* 2006; 19: 143-144.
5. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov WJ, D'Haens G, Hanauer SD, Irvine EJ et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 8-15.
6. Schmidt C, Stallmach A. Etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterologica Dietol* 2005; 51: 127-145.
7. Tonelli P. Novità per la malattia di Crohn: la soluzione dei suoi misteri dottrinari ed il suo recupero come malattia di competenza chirurgica. Nota 3. *Chir Ital* 2000. 2000; 52 (4): 335-342.
8. Waldmann TA, Steinfeld J, Ditcher TF, Davidson JD, Gordon RS jr. The role of gastrointestinal system in "idiopathic hypoproteinemia". *Gastroenterology* 1961; 41: 197-207.
9. Warren S, Sommers SC. Pathology of regional ileitis and ulcerative colitis. *JAMA* 1954; 154: 1984-1993.
10. Tonelli P. Novità per la malattia di Crohn: la soluzione dei suoi misteri dottrinari ed il suo recupero come malattia chirurgica. Nota 2. L'etiopatogenesi probabile della "ileite terminale" e l'espansione della malattia nel tenue mesenteriale e nel colon. *Chir Ital* 2000. 2000; 52: 234-250
11. Tonelli P. Perforative complications of Crohn's ileitis of urologic interest: ileovesical fistulas and obstructive uropathy. *Acta Urol Ital* 1998; 12: 3-12.
12. Lisby G, Andersen J, Engback K. Mycobacterium paratuber-

- colosis in intestinal tissue from patients with Crohn's disease demonstrated by PCR. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 923-930.
13. Golan L, Livneh-Kol A, Gonen E, Yagel S, Rosenshine I, Shpigel NY. *Mycobacterium avium* paratuberculosis invades human small intestinal goblet-cells and elicits inflammation. *J Infect Dis* 2009; 199: 350-354.
 14. Hugot J, Alberti C, Berreb D, Bingen E, Cézard J. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet* 2003; 362: 2012-2015.
 15. Vermeire S, Peeters M, Joossens S. The value of anti-saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) as a clinical marker of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 116: abstr. 3647.
 16. Papadakis KA, Targan SR. Teorie attuali sulle cause della malattia infiammatoria intestinale. *Gastroenterol Clin* 1999; 28: 165-172.
 17. Sartor Balfour R. Intestinal microflora in human and experimental inflammatory bowel disease. *Curr Op Gastroenterol* 2001; 17: 324-330.
 18. Pallone F, Monteleone G. Mechanisms of tissue damage in inflammatory bowel disease. *Curr Op Gastroenterol* 2001; 17: 307-312.
 19. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115: 182-205.
 20. Annese V, Latiano A, Palmieri O, Lombardi G, Andriulli A. (Italian Group of Inflammatory Bowel Disease). NOD2/CARD15 in healthy relatives of IBD patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; 10: 33-36.
 21. Ramasundara M, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Defensins and inflammation: the role of defensins in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 202-208.
 22. Goyette P, Labbé C, Trinh TT, Xavier RJ, Rioux JD. Molecular pathogenesis of inflammatory bowel disease: genotypes, phenotypes and personalized medicine. *Ann Med* 2007; 39: 177-199.
 23. Yen D, Cheung J, Schreerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B et al. IL-23 is essential for T-cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006; 116: 1310-1316.
 24. Bueno L. Protease activated receptor 2: a new target for IBS treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12 (suppl 1): 95-102.
 25. D'Incà R, Annese V, Di Leo V, Latiano A, Quaino V, Abazia C et al. Increased intestinal permeability and NOD2 variants in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1455-1461.
 26. Garry RB, Roberts RL, Burt MJ, Frampton Ch, Chapman BA, Collett JA et al. Effect of inflammatory bowel disease classification changes on NOD2 genotype-phenotype associations in a population-based cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1220-1227.
 27. Grant SF, Baldassano RN, Hakonarson H. Classification of genetic profiles of Crohn's disease: a focus on the ATG 16L1 gene. *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8: 199-207.
 28. Amre DK, Mack DR, Morgan K, Krupoves A, Costea I, Lambrette P et al. Autophagy gene ATG 16L1 but not IRGM is associated with Crohn's disease in Canadian children. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 501-507.
 29. Harrell LE. Genotype/Phenotype Correlations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 3: 535-537.
 30. Krupoves A, Seidman EG, Mack D, Israel D, Morgan K, Lambrette P et al. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 15: 900-908.
 31. von Stein P. Inflammatory bowel disease classification through multigene analysis: fact for fiction? *Expert Rev Mol Diagn* 2009; 9: 7-10.
 32. Targan SR, Murphy LK. Clarifying the causes of Crohn's disease. *Nat Med* 1995; 1: 1241-1248.
 33. Pathmakanthan S, Hawkey CJ. A lay doctor's guide to the inflammatory process in the gastrointestinal tract. *Postgrad Med J* 2000; 76: 611-617.
 34. MacDonald TT, Bajaj-Elliot M, Pender SLF. T cells orchestrate intestinal mucosal shape and integrity. *Immunol Today* 1999; 20: 505-510.
 35. Lakatos PL, Fischer S, Lacatos L, Gal I, Papp J. Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease cross-talk between genetic and microbial factor: pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll"? *World J Gastroenterol* 2006; 28: 1829-1841.
 36. Brazier F, Delcenserie R, Dupas IL. Remicade (infliximab) dans le traitement de la maladie de Crohn. *Presse Med* 2000; 89: 1463-1464.
 37. Nikolaus S, Raedler A, Kuhbacher T, Sfikas N, Fölsch UR, Schreiber S. Mechanisms in failure of infliximab for Crohn's disease. *Lancet* 2000; 356: 1475-1479.
 38. Rachmilewitz D, Stampler JS, Bachwich D, Karmeli F, Ackerman Z, Podolsky DK. Enhanced colonic nitric oxide generation in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 1995; 36: 718-725.
 39. Sustento-Reodica N, Ruiz P, Rogers A, Viciano AL, Conn HO, Tzakis AG. Crohn's disease in transplanted bowel. *Lancet* 1997; 349: 688-693.
 40. Otero Lopez-Cubero S, Sullivan KM, McDonald GB. Course of Crohn's disease after allogeneic transplantation. *Gastroenterology* 1998; 114: 433-438.
 41. Biocca P. La malattia di Chron. *Relaz 86° Congr Soc It Chir. Roma* 1984.
 42. Rubio CA, Befrits R. Colorectal cancer in Crohn's disease. Review of 56-year experience in Karolinska Institute University Hospital. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2008; 27: 257-266.
 43. Biagi F, Corazza GR. Le basi fisiopatologiche delle sindromi da malassorbimento. *Arg Gastroenterol Clin* 2000; 13: 218-238.
 44. Walser EM, Kopecky KK, Rowland R. Diffuse ileal conduit stenosis from Crohn's disease. *Urol Radiol* 1990; 12: 160-166.
 45. Andrews J, Goulston K. Inflammatory bowel disease: its history, current status and outlook. *Med J Aust* 1994; 160: 219-223.
 46. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Vigneau FD. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 58-69.
 47. Nakajima H, Munakata A, Yashida Y. Extraintestinal cancer in Crohn's disease. *Digestion* 1990; 47: 1-8.
 48. Schoenfield PS, Butler JA, Denoble J. Adenocarcinoma in an enterovesical-cutaneous fistula. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 608-615.
 49. Park HJ, Jeon YC, Lee K, Byun TJ, Kim TY, Eun CS et al. Psoas abscess with hip contracture in patients with Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol* 2008; 52: 188-191.
 50. Lee JM, Lee KM, Kim HW, Chung WC, Paik CN, Lee JR et al. Crohn's disease in association with Ig A nephropathy. *Korean J Gastroenterol* 2008; 52: 115-119.
 51. Mountain JC. Cutaneous ulcerations in Crohn's disease. *Gut* 1970; 11: 18-22.
 52. Dhôte R, Dhôte-Burger P, Thevenot Th, Devaux J-Y, Beades E, Richard B, Christoforov B. Polymorphonuclear leucocyte-elastase in Crohn's disease. Correlation with ^{99m}Tc-HMPAO leucocyte scintigraphy. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 152-155.

53. Horsthuis K, Bipat S, Stokkers PC, Stoker J. Magnetic resonance imaging for evaluation of disease activity in Crohn's disease: a systematic review. *Eur Radiol* 2009; 19: 1450-1460.
54. Laghi A, Paoloantonio P, Iafrate F, Borrelli O, Dito L, Tomei E et al. Risonanza magnetica del piccolo intestino con mezzo di contrasto orale bifasico (PEG): aspetti tecnici e risultati in una popolazione di pazienti con morbo di Crohn. *Radiol Med* 2003; 106: 18-27.
55. Minordi LM, Vecchioli A, Guidi L, Poloni G, Fedeli G, Bonomo L. CT findings and clinical activity in Crohn's disease. *Clin Imaging* 2009; 33: 123-129
56. Spier BJ, Perlman SB, Reichelderfer M. FDG-PET in inflammatory bowel disease. *QJ Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 64-71.
57. Shah SG, Brooker JC, Williams Ch, Thapar C, Saunders BP. Effect of magnetic endoscope imaging in colonoscopy performance. *Lancet* 2000; 356: 1718-1722.
58. Garcia-Olmo D, Garcia-Arranz M, Herreros D. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula including Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 1417-1423.
59. Tersigni R, Alessandrini L, Berreca M, Piovanello P, Prantero C. Does stapled functional end-to-end anastomosis affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection? *Hepato-gastroenterology* 2003; 50: 1422-1425.
60. Sica GS, Iaculli E, Benavoli D, Biancone L, Calabrese E, Onali S, Gaspari AL. Laparoscopic versus ileo-colonic resection in Crohn's disease: short and long-term results from a prospective longitudinal study. *Gastrointest Surg* 2008; 12: 1094-1102.
61. Unkart JT, Anderson L, Li E, Miller C, Yan Y, Gu CC et al. Risk factors for surgical recurrence after ileocolic resection of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 2111-2116.
62. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Van Hogezand RA et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405.
63. Fuss IJ, Marth T, Neurat MF, Pearlstein GR, Jain A, Strober W. Anti-IL-12 treatment regulates apoptosis of Th1T cells. *Gastroenterology* 1999; 117: 1078-1088.
64. Nash CL, Sutherland LR. Medical management of inflammatory bowel disease: old and new perspectives. *Curr Op Gastroenterol* 2001; 17: 336-341.
65. Kocharla L, Mongey A. Is the development of drug-related lupus a contraindication for switching from one TNF- α inhibitor to another? *Lupus* 2009; 18: 169-171.
66. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH. Safety and efficacy of recombinant IL-10 in chronic active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 1641-1650.
67. Stronkhorst S, Radema S, Ten-Berge I. Phase-1 multiple pilot study of chimeric monoclonal M-T412 (anti-CD4) antibodies in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 104: A784.
68. Blumberg RS, Strober W. Prospects for research in inflammatory bowel disease. *JAMA* 2001; 285: 643-650.
69. Faustini F, Zoli A, Ferraccioli GF. Immunologic and genetic links between spondyloarthropathies and inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13 (suppl 1): 1-9.
70. Subra K. Pediatric inflammatory bowel disease: clinical and therapeutic aspects. *Curr Op Gastroenterol* 2001; 17: 350-355.
71. Yang CH, Chen X, Dai J, Zhang Y, Ran ZH, Xiao SD. The application of Montreal classification in inflammatory bowel disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2008; 47: 7-10.
72. Tarrant KM, Barklay ML, Frampton CM, Gearry RB. Perianal disease predicts in Crohn's disease phenotype-results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3082-3093.
73. Scimé R, Cavallaro AM, Tringali S, Santoro A, Rizzo A, Montalbano L et al. Complete remission after high-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cells transplantation in severe Crohn's disease refractory to immunosuppressive and immunomodulator therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 892-894.
74. Ng SC, Arslan Lied G, Arebi N, Phillips RK, Kamm MA. Clinical and surgical recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection in a specialist unit. *Eur Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 551-557.
75. Alberti C. Malattia infiammatoria intestinale. *Riv It Biol Med* 2001; 21: 18-30.