

Patogenesi della Malattia di Crohn

Definizione

Si tratta di una malattia infiammatoria cronica dell'intestino (MICI) a eziologia sconosciuta.

Eziologia e Patogenesi

L'eziologia è sconosciuta.

Come per la rettocolite ulcerosa, l'ipotesi patogenetica più accreditata è che un agente esterno (batterico, virale, ambientale) determini, in un organismo geneticamente predisposto, una inappropriata risposta immune che dà luogo (o almeno mantiene) alle stimate della malattia.

Fattori di rischio:

- Familiarità → è stata riscontrata un'aumentata prevalenza di malattia di Crohn nell'ambito di gruppi familiari. Circa il 4% dei pazienti ha infatti un consanguineo affetto dalla stessa patologia. Il rischio che il figlio di due pazienti sviluppi a sua volta la malattia di Crohn è pari al 10%.

La presenza di una familiarità rappresenta il più importante conosciuto fattore di rischio di sviluppare queste malattie, con un incremento di incidenza di 10-50 volte nei familiari di 1° grado del soggetto affetto (probando) [2,3].

La concordanza nei gemelli monozigoti, rispetto ai dizigoti e agli altri fratelli, che arriva a valori del 50-60%, ha consentito, in analogia a quanto fatto in altre malattie, di calcolare un coefficiente di ereditabilità, il quale nella malattia di Crohn è superiore a quello calcolato ad esempio per il diabete e l'ipertensione arteriosa [4].

È stata riportata una correlazione con l'aplotipo HLA DRB3* 0301 / DRB1* 1302.

Si nota anche un'anticipazione cronologica della comparsa della malattia di Crohn nelle singole genealogie (il figlio sviluppa la malattia di Crohn più precocemente del/i genitore/i). Essa è stata attribuita putativamente a una espansione di triplette nucleotidiche, come avviene nella sindrome dell'X-fragile e nella corea di Huntington.

Le malattie autoimmuni correlate all'aplotipo HLA B27 (eritema nodoso, uveite anteriore, oligoartrite "enteropatica", spondilite) sopravvivono in circa il 10% delle MICI.

- Fumo di sigaretta → aumenta il rischio di sviluppare la malattia di Crohn (RR tra 1,8 e 2). Si associa a un decorso più severo e rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di recidiva post-chirurgica.
- Appendicectomia → aumenta il rischio di sviluppare la malattia di Crohn.
- Altri → contraccettivi orali, dieta ricca di grassi e povera di scorie.

Possibili agenti eziologici:

- *Mycobacterium paratuberculosis* → è stato ipotizzato in relazione al suo raro isolamento nelle lesioni di alcuni pazienti, alle omologie nel tipo di infiltrato granulomatoso e all'efficacia di farmaci anti-micobatterici in alcuni pazienti.
- Virus del morbillo → è stata riportata un'elevata prevalenza di infezione morbillosa in età perinatale e giovanile nei soggetti con successivo sviluppo di malattia di Crohn. Il virus, persistendo negli endoteli intestinali dopo la

guarigione dall'infezione, indurrebbe una risposta infiammatoria di tipo granulomatoso e vasculitico.

Contenuto luminale → ci sono numerose evidenze che l'agente eziologico sia presente nel lume intestinale. Infatti, la diversione chirurgica del contenuto intestinale impedisce lo sviluppo di recidiva post-chirurgica. La nutrizione parenterale è efficace in questo senso, in quanto riduce il carico antigenico luminale.

Flora batterica intestinale → alcune evidenze indicano che la flora batterica residente svolge un ruolo chiave nello sviluppo delle lesioni. La flora batterica intestinale e i linfociti t CD4+ rappresentano requisiti essenziali per lo sviluppo delle lesioni. In questi pazienti, la tolleranza verso la flora batterica autologa è abrogata. Nella malattia di Crohn prevale la risposta immunitaria cellulo-mediata, associata al rilascio di mediatori da parte dei linfociti T helper di tipo 1: IFN- γ , IL-12, IL-18, TNF- α . Sono soprattutto l'IL-12 e il TNF- α a svolgere un ruolo di rilievo nella perpetuazione della flogosi e del danno tissutale.

Si ritiene che il TNF- α , prodotto dalle cellule immunitarie attivate, giochi un ruolo fondamentale nella patogenesi della malattia di Crohn. Livelli significativamente alti di TNF- α sono stati trovati nella mucosa intestinale di pazienti con malattia di Crohn, in rapporto a soggetti di controllo. Il TNF- α promuove l'attivazione e l'adesione leucocitaria e la produzione di altre citochine proinfiammatorie, come ad es. IL-1 e IL-6. Questi eventi possono condurre al rilascio di altre sostanze, che sono tutte tossiche per le cellule epiteliali della mucosa gastro-enterica: leucotrieni, proteasi e radicali liberi. L'anticorpo anti-TNF- α (Infliximab), che inibisce la bioattività del TNF- α , è una prospettiva terapeutica molto promettente, dato che migliora circa l'80% dei casi refrattari alle terapie tradizionali e dà solo un modestissimo rischio di reazioni avverse.

È stato dimostrato che alcuni aplotipi del TNF- α correlano più strettamente alla malattia di Crohn, oppure a peculiari caratteristiche cliniche di questa patologia (ad es. forme fistolizzanti e con localizzazione al colon). Questo dato, che sarebbe condizionato da una maggiore o minore produzione del TNF- α determinata da distinti aplotipi, potrebbe avere anche delle ricadute sulla risposta all'anticorpo anti-TNF- α in questi pazienti.

È stato recentemente riportato [5] che i polipeptidi della famiglia del TGF- β e i loro recettori possono avere un ruolo nella patogenesi della malattia di Crohn. La loro aumentata espressione potrebbe contribuire all'espansione della matrice extracellulare, dando luogo a fibrosi e conseguentemente a ostruzione intestinale.

Suscettibilità genetica → in circa 1/3 dei pazienti con malattia di Crohn è presente un'alterazione di un gene localizzato nel cromosoma 16, NOD2/CARD15, che codifica per una proteina che modula la risposta dei macrofagi ai batteri intestinali (si tratta di una proteina coinvolta nel riconoscimento dell'LPS dei gram negativi). Questa evidenza supporta l'ipotesi che una inappropriata risposta immunitaria geneticamente determinata nei confronti della flora batterica residente rappresenti un evento chiave nella patogenesi del danno tissutale.

Sulla base delle conoscenze della fisiopatologia di questa malattia, si sono studiate le possibili mutazioni di alcuni geni candidati (Tabelle I e II) [6] in studi caso/controllo. Per quanto molto specifica, questa metodologia è tuttora limitata dalla conoscenza della minoranza dei geni (circa un decimo) del nostro patrimonio genetico. I dati sin qui ottenuti sono stati assai contraddittori per la possibilità di false positività (errore di stratificazione), linkage disequilibrium o associazione casuale e non possono considerarsi conclusivi.

Tabella I - Elenco dei possibili geni candidati

Geni candidati	Cromosomi
NRAMP, KM	2
GNAI ₂ , MLH ₂	3
HLA, TNF, TAP _{2a} , Motilina, Complemento	6
Recettori α β V β 11 cellule T, EGF, HGF, MLH ₁ , MUC ₃	7
Recettore Vit. D, Citocheratine, IL-1, IFN- γ	12
ICAM	13
GM, recettori γ δ cellule T	14
Integrina CD11, E-caderina, Recettore IL-4	16
Antagonista recettore IL-1, Complemento BF, ICAM	19

Tabella II – Marcatori molecolari in cui è stata ottenuta un'associazione positiva

Marcatori genetici	Malattia	Cromosomi
Antagonista recettore IL-1 (allele 2)	RCU	2q
NRAMP	RCU/MC	2p
HLA, TAP ₂	RCU/MC	6p
TNF (a2b1c4e1)	MC	6p
TNF α -308 (allele 2)	RCU	6p
Motilina (allele 2)	MC	6p
Recettore β cellule T	RCU/MC	7q
MUC ₂	RCU/MC	11p
Recettore Vit. D	MC	12
ICAM	RCU/MC	13,19

Più recentemente, con i notevoli progressi anche metodologici che lo studio del genoma umano ha ottenuto, è stata utilizzata una diversa strategia. Lo studio cioè della segregazione di particolari marcatori (microsatelliti) all'interno di famiglie con due o più soggetti affetti. Dopo la prima segnalazione di Hugot et al nel 1996 [7], sono apparsi altri sei studi con l'analisi dell'intero genoma con questa metodologia (Tabella III).

Tabella III – Elenco studi di linkage sull'intero genoma

Autori	Cromosomi con linkage
Hugot JP, Nature 1996	16
Satsangi J, Nat Gen 1996	3, 7, 12
Cho J, PNAS 1998	1, 3, 4, 16
Hampè J, Am J Hum Genet 1999	1, 6, 12, 16
Ma Y, Inflamm Bowel Dis 1999	5, 14, 17
Duerr J, Am J Hum Genet 2000	14
Rioux J, Am J Hum Genet 2000	5, 19

Questi studi hanno segnalato un progressivo aumento dei cromosomi (e quindi dei possibili geni) coinvolti. I numerosi studi di replicazione eseguiti, anche nella popolazione italiana [8] hanno confermato un linkage soprattutto sul cromosoma 16 (IBD1).

L'associazione tra malattia di Crohn o rettocolite ulcerosa e malattie genetiche (ad es., sindrome di Turner e glicogenosi di tipo IB) e malattie autoimmuni (spondilite anchilopoietica, psoriasi, colangite sclerosante, sclerosi multipla, celiachia) è stata più volte documentata. In alcuni casi è stato evidenziato una correlazione con specifici aplotipi HLA (come ad es. nella celiachia e nella colangite sclerosante) [9].

Sede della malattia di Crohn

- Digiuno-ileo
- Ileo
- Ileo-colon
- Colon
- Ano-retto
- Tratto gastro-enterico superiore (mucosa orale, esofago, stomaco)

Clinica

- Diarrea cronica intermittente → più frequente nelle forme infiammatorie.
- Rettoragia e tenesmo → in caso di localizzazione al sigma-retto.
- Dolore addominale ricorrente → mesogastrio e fossa iliaca destra. In caso di lesioni stenose è di tipo crampiforme; in caso di lesioni infiammatorie e fistolizzanti è di tipo continuo.
- Febbre ricorrente → di grado lieve (< 38°C)
- Massa addominale → spesso dolente e dolorabile. È secondaria all'ispessimento parietale e alla flogosi periviscerale. La sede più frequente è in fossa iliaca destra.

- Calo ponderale → si può osservare all'esordio e nel corso delle fasi attive. In età pediatrica, si verifica anche un deficit di crescita.
 - Fistole → le fistole perianali possono precedere di anni l'esordio dei sintomi intestinali. Questo tipo di lesioni mostra un andamento cronico recidivante che non tende alla guarigione spontanea. Sono altamente suggestive per la diagnosi di malattia di Crohn fistole entero-cutanee, entero-vescicali e retto-vaginali.
 - Manifestazioni extra-intestinali:
 - Cutanee → eritema nodoso, pioderma gangrenoso
 - Oculari → uveite, iridociclite, episclerite
 - Articolari → artrite, spondilite anchilosante, sacroileite
-

Bibliografia

- 1) *Manuale di Gastroenterologia - UNIGASTRO*. Edizione 2004-2006, Editrice Gastroenterologica Italiana.
- 2) Peeters M, Nevens H, Baert F, Hieke M, De Meyer M, Vlietink R, et al. *Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics*. *Gastroenterology* 1996;111:597-603.
- 3) Orholm M, Fonager K, Sorensen HT. *Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offsprings of patients with chronic inflammatory bowel disease*. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3236-8.
- 4) Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Flodérus-Myrhed B. *Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking*. *Gut* 1988;29:990-6.
- 5) Friess H, di Mola FF, Egger B, Scheuren A, Kleeff J, Zimmermann A, Buchler MW. *Transforming growth factor-beta controls pathogenesis of Crohn disease*. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*. 1998;115:994-7.
- 6) Annese A, Andriulli A. *Genetica delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino: esiste un marker generico di rischio?* In: *IBD Year Book 1999*. Bianchi Porro G, Ardizzone S (eds.) Mediserve 1999, pp. 27-41.
- 7) Hugot JP, Puig PL, Gower-Rousseau C, et al. *Mapping of susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16*. *Nature* 1996;379:821-3.
- 8) Annese V, Latiano P, Bovio P et al. *Genetic analysis in Italian families with inflammatory bowel disease supports linkage to the IBD1 region - A GISC study*. *Eur J Hum Genet* 1999, 7:567-73.
- 9) Annese V, Andriulli A. *Alterazioni genetiche nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino*. *Giornale di Gastroenterologia*. 1997;2:174-88.