

**Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia  
Facoltà di Medicina e Chirurgia**

---

**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia  
Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di  
Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico,  
Oncologico e di Medicina Rigenerativa  
Struttura complessa di Gastroenterologia**

**MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE  
INTESTINALI (MICI): uno studio comparativo tra  
pazienti italiani e migranti**

**RELATORE:**

**Prof. Antonio Colecchia**

**CORRELATRICE:**

**Dott.ssa Angela Bertani**

**LAUREANDA:**

**Chiara Francia**

**Anno Accademico 2024-2025**

|

*A mia nonna Marisa,  
che ha acceso in me l'amore per lo studio*

# Sommario

|                                                          |           |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ABSTRACT.....</b>                                     | <b>1</b>  |
| <b>1. INTRODUZIONE.....</b>                              | <b>4</b>  |
| 1.1 LE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI ..... | 4         |
| 1.2 EPIDEMIOLOGIA .....                                  | 5         |
| 1.3 EZIOPATOGENESI.....                                  | 10        |
| 1.3.1 FATTORI GENETICI .....                             | 11        |
| 1.3.2 MICROBIOTA.....                                    | 13        |
| 1.3.3 ALTERAZIONI DEL SISTEMA IMMUNITARIO.....           | 13        |
| 1.3.4 FATTORI AMBIENTALI .....                           | 15        |
| 1.4 IL MORBO DI CROHN (MC o CD).....                     | 17        |
| 1.4.1 PRESENTAZIONE CLINICA.....                         | 18        |
| 1.4.2 DIAGNOSI .....                                     | 26        |
| 1.4.3 TRATTAMENTO.....                                   | 34        |
| 1.5 LA RETTOCOLITE ULCEROSA (RCU o UC) .....             | 44        |
| 1.5.1 PRESENTAZIONE CLINICA.....                         | 44        |
| 1.5.2 DIAGNOSI .....                                     | 48        |
| 1.5.3 TRATTAMENTO.....                                   | 53        |
| <b>2. OBIETTIVO DELLO STUDIO.....</b>                    | <b>60</b> |
| <b>3. MATERIALI E METODI .....</b>                       | <b>60</b> |
| 3.1 CRITERI DI SELEZIONE .....                           | 60        |
| 3.2 DISEGNO DELLO STUDIO .....                           | 61        |
| 3.3 ANALISI STATISTICA.....                              | 63        |
| <b>4. RISULTATI.....</b>                                 | <b>64</b> |
| 4.1 GENERALITÀ .....                                     | 64        |
| 4.2 ENDOSCOPIA .....                                     | 68        |
| 4.3 MEIs.....                                            | 78        |
| 4.4 TRATTAMENTO.....                                     | 79        |
| <b>5 DISCUSSIONE.....</b>                                | <b>83</b> |
| <b>6 CONCLUSIONI .....</b>                               | <b>92</b> |
| <b>7. BIBLIOGRAFIA.....</b>                              | <b>94</b> |

# **ABSTRACT**

## **Introduzione**

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) costituiscono un gruppo di patologie caratterizzate da un processo di infiammazione cronica del tratto gastrointestinale, con un andamento tipicamente remittente e recidivante, che incide in maniera significativa sulla qualità di vita dei pazienti. Le principali forme cliniche sono la Malattia di Crohn (MC) e la Rettocolite Ulcerosa (RCU).

È stato osservato che l'incidenza e la prevalenza di queste condizioni risultano nettamente superiori nei Paesi occidentali, come quelli europei e nordamericani. Tuttavia, nelle ultime decadi si è registrato un incremento dei tassi anche in aree storicamente a bassa incidenza, quali Asia, Medio Oriente e America Latina. Questo fenomeno sembra correlato al progressivo processo di occidentalizzazione e industrializzazione di tali regioni, che comporta profondi cambiamenti nello stile di vita, in particolare nelle abitudini alimentari, nell'esposizione a fattori ambientali e nei livelli di stress psicosociale. A supporto di tale ipotesi, numerosi studi hanno evidenziato come i soggetti migranti provenienti da Paesi a bassa incidenza presentino, dopo il trasferimento in aree ad alta incidenza, un rischio aumentato di sviluppare MICI, raggiungendo nel tempo tassi di incidenza comparabili a quelli della popolazione autoctona.

## **Obiettivo dello studio**

L'obiettivo dello studio è confrontare due coorti di pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali: una costituita da pazienti italiani nati nella regione Emilia-Romagna, l'altra da pazienti migranti, al fine di valutare se il contesto territoriale italiano possa influenzare lo sviluppo e l'evoluzione della patologia.

## **Materiali e metodi**

Si tratta di uno studio ambi-prospettico, che ha coinvolto 258 pazienti afferenti al Centro MICI della struttura complessa di Gastroenterologia della AOU di Modena. Il primo gruppo, costituito 86 pazienti migranti, comprende soggetti nati al di fuori del territorio italiano. Il secondo gruppo invece, consta di una selezione aleatoria di pazienti italiani, aventi luogo di nascita nella regione Emilia-Romagna. Al fine di garantire una maggiore validità statistica, è stato adottato un rapporto 1:2, ovvero a ogni paziente “migrante” sono stati associati due pazienti “italiani”.

La selezione dei controlli è stata effettuata tenendo conto di variabili quali sesso, età e tipologia di malattia.

Per ciascuno di questi pazienti sono stati analizzati dati relativi alla storia clinica, agli esami endoscopici e al trattamento, sia al momento della diagnosi che all’ultimo follow up.

I dati raccolti sono stati elaborati tramite il software STATA, utilizzando tecniche di analisi descrittiva e inferenziale per valutare eventuali differenze significative tra i due gruppi.

## **Risultati**

Per le abitudini voluttuarie, l’uso di alcol è riferito da una minoranza dei migranti rispetto agli italiani (4,07% attuale), con una tendenza alla significatività ( $p = 0,057$ ). Il fumo è più frequente negli italiani (20,35% vs 11,63% nei migranti), ma senza significatività statistica ( $p = 0,117$ ). La distribuzione delle MICI è simile (MC: 52,71%, RCU: 47,29%).

Nei pazienti con MC, non si osservano differenze nei fenotipi comportamentali ( $p = 0,358$ ) sebbene si riscontri più frequentemente il fenotipo penetrante nella popolazione migrante. Emergono invece differenze significative nella localizzazione alla diagnosi (migranti: ileo-colica 51,11% vs italiani: ileale 46,67%;  $p = 0,009$ ) e nel follow-up endoscopico ( $p = 0,02$ ). La valutazione dell’aggressività mediante SES CD è sovrapponibile tra le due coorti sia alla diagnosi che all’ultimo follow up (rispettivamente  $p = 0,525$  e  $p = 0,673$ ). Lo score di Rutgeerts post-chirurgico non differisce

tra i gruppi (mediana i2,  $p = 0,9084$ ). L'evoluzione clinica mostra una tendenza simile: regressione in 66,67% degli italiani e 55,56% dei migranti, ( $p = 0,505$ ).

Per la RCU, le forme estese sono più comuni tra gli italiani, ma senza significatività ( $p = 0,377$ ). Alla diagnosi, in entrambi i gruppi prevale la forma moderata (rispettivamente 50% e 60,53%;  $p=0,158$ ). All'ultimo follow-up, la remissione endoscopica (e-Mayo 0) è significativamente più frequente negli italiani (49% vs 28,12%), mentre nel 50% della popolazione migrante prevale la forma di aggressività moderata (e-Mayo 2;  $p= 0,001$ ). L'aggressività si riduce maggiormente negli italiani (regressione: 64,1% vs 40%,  $p = 0,047$ ).

Il trattamento chirurgico è più frequente negli italiani (25% vs 17,44%;  $p = 0,170$ ). Le MEIs sono poco frequenti, senza differenze significative ( $p = 0,281$ ).

La terapia in atto differisce tra i gruppi ( $p = 0,042$ ), con un uso più frequente di 5-ASA nei migranti (52,33% vs 34,30%). Non si osservano differenze significative nella scelta del biologico, anche se nei migranti si registra un uso più comune di Adalimumab rispetto a Infliximab, tendenza inversa rispetto agli italiani ( $p = 0,191$ ). Gli italiani effettuano più frequentemente cambi terapeutici (>2 switch/swap: 17,54% vs 8,14%;  $p = 0,042$ ). La mediana delle riacutizzazioni è simile in entrambi i gruppi (2;  $p = 0,2573$ ).

## **Conclusioni**

Lo studio ha evidenziato alcune differenze significative nella presentazione clinica, nell'evoluzione e nella risposta terapeutica delle malattie infiammatorie croniche intestinali tra pazienti italiani e migranti. In particolare, tra i pazienti affetti da MC, nella popolazione migrante si osserva una maggior prevalenza di fenotipi penetranti e localizzazione ileocolica, mentre tra gli italiani prevale la localizzazione ileale e una tendenza a una maggiore risposta terapeutica. Per quanto riguarda la RCU, le differenze tra i due gruppi risultano meno marcate, sebbene si rilevi una migliore risposta terapeutica nella popolazione italiana. Dal punto di vista farmacologico, l'utilizzo del 5-ASA è comune in entrambe le coorti. Tuttavia, il ricorso ai farmaci biologici è più frequente tra i pazienti italiani e si osserva una differente scelta del principio attivo: i pazienti migranti mostrano una preferenza per Adalimumab, mentre tra gli italiani è più comune l'uso di Infliximab. Inoltre, lo switch e lo swap terapeutico si riscontrano più spesso nella popolazione italiana.

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 LE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI o IBD, *Inflammatory Bowel Disease*) sono un gruppo di patologie caratterizzate da un processo di flogosi cronica del sistema gastrointestinale, in assenza di agenti eziologici di natura infettiva. Esse presentano un andamento remittente e recidivante, che impatta notevolmente sulla qualità di vita del paziente.

Sebbene la patogenesi rimanga ancora in gran parte sconosciuta, essa sembrerebbe derivare dall'interazione tra fattori genetici, ambientali, microbioma e la risposta immunitaria dell'individuo. Si ipotizza che le MICI derivino da una risposta immunitaria aberrante e continua alla presenza di microbi nell'ambito intestinale, catalizzata dalla predisposizione genetica dell'individuo.

All'interno delle malattie infiammatorie croniche intestinali, sulla base di differenze cliniche, anatomopatologiche e patogeniche sono state identificate due patologie principali: il Morbo di Crohn (MC o CD, *Crohn's Disease*) e la Rettocolite Ulcerosa (RCU o UC, *Ulcerative Colitis*).<sup>1</sup>

Tali patologie sono da considerare ormai un problema di salute a livello globale a seguito dell'ampia distribuzione. Esse comportano un notevole impatto sulla vita del paziente, limitandone anche la qualità di vita se non accuratamente diagnosticate e curate. Inoltre, il peso di queste malattie comprende anche aspetti quali il costo diretto dei farmaci, dei ricoveri ospedalieri e degli interventi chirurgici. In aggiunta vanno considerati anche i costi sociali indiretti quali perdita di produttività, pensionamento prematuro o morte prematura, nonché i costi personali diretti per i malati e i loro caregiver attribuibili a viaggi per visite mediche, tempo libero dal lavoro e costi non recuperabili del trattamento.<sup>2</sup>

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA

Le MICI sono tipicamente diagnosticate in soggetti con età compresa tra i 18 e i 35 anni, sebbene nelle ultime decadi si sia registrato un aumento del numero di diagnosi nell'ambito pediatrico e geriatrico (over 65). Secondo alcune revisioni non ci sarebbe differenza di incidenza tra il sesso maschile e quello femminile, mentre per altri studi c'è una leggera prevalenza del sesso maschile.<sup>3</sup>

Nel mondo occidentale, le IBD sono state riscontrate per la prima volta durante la rivoluzione industriale del XVII secolo. Questo periodo storico è stato caratterizzato da profondi cambiamenti, tra cui l'aumento degli inquinanti atmosferici, una migrazione massiva della popolazione dalle aree rurali a quelle urbane e una variazione delle abitudini alimentari, con una riduzione dell'apporto di fibre vegetali. Oggi è noto che tutti questi fattori predispongono allo sviluppo della patologia.

In passato si riteneva che le IBD fossero quindi patologie esclusive del mondo occidentale, diffuse quasi esclusivamente tra la popolazione caucasica residente in paesi industrializzati. Tuttavia, questa convinzione è stata ora superata, in quanto si osservano tendenze simili nelle nazioni che stanno affrontando un processo di occidentalizzazione quali Asia, Medio Oriente e Sud America, replicando quanto osservato nel secolo scorso nel mondo occidentale<sup>2</sup>. Dal 1990, si è infatti osservato un incremento dell'incidenza delle IBD in tali paesi a seguito del processo di industrializzazione. Al contrario, nei paesi ad alto reddito come Nord Europa, Nord America e Oceania, si è rilevata una stabilizzazione del tasso di prevalenza, che oggi si aggira intorno allo 0,3%. I dati risalenti al 2017 dimostrano che ci sono stati 6,8 milioni di casi di MICI a livello mondiale, con un tasso di prevalenza standardizzato per età aumentato da 79,5 (75,9-83,5) per 100.000 abitanti nel 1990 a 84,3 (79,2-89,9) per 100.000 abitanti nel 2017. Il tasso di prevalenza più alto è stato rilevato nel Nord America, mentre il più basso ai Caraibi. È stato inoltre osservato come le località ad alto indice sociodemografico abbiano un alto tasso di prevalenza più standardizzato per età.<sup>3</sup>



|                    | Incidence per 100 000 person-years                  |                                  |                                          |                                     | Prevalence per 100 000                  |                                         |                                         |                                  |
|--------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|
|                    | Crohn's disease                                     |                                  | Ulcerative colitis                       |                                     | Crohn's disease                         |                                         | Ulcerative colitis                      |                                  |
|                    | Lowest estimate                                     | Highest estimate                 | Lowest estimate                          | Highest estimate                    | Lowest estimate                         | Highest estimate                        | Lowest estimate                         | Highest estimate                 |
| North America      | 6-30<br>(California, USA)                           | 23-82<br>(Nova Scotia, Canada)   | 8-8<br>(Olmsted County, USA)             | 23-14<br>(Nova Scotia, Canada)      | 96-3<br>(California, USA)               | 318-5<br>(Nova Scotia, Canada)          | 139-8<br>(Quebec, Canada)               | 286-3<br>(Olmsted County, USA)   |
| Eastern Europe     | 0-40<br>(Chisinau, Moldova)                         | 14-6<br>(Veszprém, Hungary)      | 0-97<br>(Romania, Nationwide)            | 11-9<br>(Veszprém, Hungary)         | 1-51<br>(Romania, Nationwide)           | 200-0<br>(Hungary, Nationwide)          | 2-42<br>(Romania, Nationwide)           | 340-0<br>(Hungary, Nationwide)   |
| Northern Europe    | 0-0<br>(Greenland, Nationwide)                      | 11-4<br>(Funen, Denmark)         | 1-7<br>(Tartu, Estonia)                  | 57-9<br>(Faroe Islands, Nationwide) | 24-0<br>(Kuopio, Finland)               | 262-0<br>(Southeast, Norway)            | 90-8<br>(Leicestershire, UK)            | 505-0<br>(Southeast, Norway)     |
| Southern Europe    | 0-95<br>(Vukovarsko-Srijemska, Croatia)             | 15-4<br>(Casteltermine, Italy)   | 3-3<br>(Zagreb, Croatia)                 | 11-47<br>(Caceres, Spain)           | 4-5<br>(Vukovarsko-Srijemska, Croatia)  | 137-17<br>(Ciudad Real, Spain)          | 14-5<br>(Vukovarsko-Srijemska, Croatia) | 133-9<br>(Zadar, Croatia)        |
| Western Europe     | 1-85<br>(Guadeloupe and Martinique islands, France) | 10-5<br>(Central, Netherlands)   | 1-9<br>(Puy-de-Dôme, France)             | 17-2<br>(Central, Netherlands)      | 28-2<br>(Tuzla, Bosnia and Herzegovina) | 322-0<br>(Hesse, Germany)               | 43-1<br>(Tuzla, Bosnia and Herzegovina) | 412-0<br>(Hesse, Germany)        |
| Eastern Asia       | 0-06<br>(Kunming, China)                            | 3-2<br>(South Korea, Nationwide) | 0-42<br>(Xian, China)                    | 4-6<br>(Seoul, South Korea)         | 1-05<br>(Taiwan, Nationwide)            | 18-6<br>(Japan, Nationwide)             | 4-59<br>(Taiwan, Nationwide)            | 57-3<br>(Japan, Nationwide)      |
| South-eastern Asia | 0-14<br>(Kinta Valley, Malaysia)                    | 0-41<br>(Brunei, Nationwide)     | 0-15<br>(Manila, Philippines)            | 0-68<br>(Kinta Valley, Malaysia)    | 2-17<br>(Kinta Valley, Malaysia)        | 2-17<br>(Kinta Valley, Malaysia)        | 6-67<br>(Kinta Valley, Malaysia)        | 6-67<br>(Kinta Valley, Malaysia) |
| Southern Asia      | 0-09<br>(Colombo and Gampaha, Sri Lanka)            | 3-91<br>(Hyderabad, India)       | 0-69<br>(Colombo and Gampaha, Sri Lanka) | 6-02<br>(Punjab, India)             | 1-2<br>(Colombo and Gampaha, Sri Lanka) | 1-2<br>(Colombo and Gampaha, Sri Lanka) | 5-3<br>(Colombo and Gampaha, Sri Lanka) | 44-3<br>(Punjab, India)          |
| Western Asia       | 0-94<br>(Riyadh, Saudi Arabia)                      | 8-4<br>(Southern Israel, Israel) | 0-77<br>(Trakya, Turkey)                 | 6-5<br>(Southern Israel, Israel)    | 50-6<br>(Southern Israel, Israel)       | 53-1<br>(Beirut, Lebanon)               | 4-9<br>(Trakya, Turkey)                 | 106-2<br>(Beirut, Lebanon)       |
| South America      | 0-0<br>(District of Colón, Panama)                  | 3-50<br>(São Paulo, Brazil)      | 0-19<br>(Piauí, Brazil)                  | 6-76<br>(São Paulo, Brazil)         | 0-9<br>(São Paulo, Brazil)              | 41-4<br>(Southwest, Puerto Rico)        | 4-7<br>(São Paulo, Brazil)              | 44-3<br>(Barbados, Nationwide)   |
| Oceania            | 12-96<br>(Geelong, Australia)*                      | 29-3<br>(Geelong, Australia)*    | 7-33<br>(Geelong, Australia)*            | 17-4<br>(Geelong, Australia)*       | 155-2<br>(Canterbury, New Zealand)      | 197-3<br>(Barwon, New Zealand)          | 145-0<br>(Canterbury, New Zealand)      | 196-0<br>(Barwon, Australia)     |
| Africa             | 5-87<br>(Constantine, Algeria)                      | 5-87<br>(Constantine, Algeria)   | 3-29<br>(Constantine, Algeria)           | 3-29<br>(Constantine, Algeria)      | 19-02<br>(Constantine, Algeria)         | 19-02<br>(Constantine, Algeria)         | 10-57<br>(Constantine, Algeria)         | 10-57<br>(Constantine, Algeria)  |

\*Geelong has the lowest and highest estimates because of reporting in time periods ranging from 2007 to 2013.

**Tabella 1:** Incidenza del Morbo di Chron e della Rettocolite Ulcerosa a livello mondiale. Ng et Al.

Nel contesto di questa diffusione globale, il continente Asiatico risulta particolarmente interessante, sebbene il tasso di incidenza rimanga più basso rispetto ai territori occidentalizzati quali nord America, Europa e Oceania, è comunque in continua crescita. Secondo i dati del 1999 tra le varie nazioni dell'Asia, il nord dell'India risulta avere la prevalenza (44.3 casi ogni 100.000 abitanti/anno) e l'incidenza (6.02 casi ogni 100.000 abitanti/anno) maggiori.<sup>4</sup>

| Author                                | Ethnic group                                                                           | Study method                                                                     | Dates     | Ulcerative colitis                                                              |                                                                                                                            | Crohn's disease                                                                   |                                                                                      |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       |                                                                                        |                                                                                  |           | Incidence<br>(cases/10 <sup>5</sup> person-years)                               | Prevalence<br>(cases/10 <sup>5</sup> persons)                                                                              | Incidence<br>(cases/10 <sup>5</sup> person-years)                                 | Prevalence<br>(cases/10 <sup>5</sup> persons)                                        |
| Okabayashi, et al. 2020 <sup>70</sup> | Japanese                                                                               | Survey of nationwide hospitals                                                   | 2014      | 12.2                                                                            | 133.2                                                                                                                      | 2.0                                                                               | 31.9                                                                                 |
| Kwak, et al. 2019 <sup>28</sup>       | Koreans                                                                                | Nationwide registration system                                                   | 2010–2016 |                                                                                 | 41.4 (2009)<br>66.0 (2016)                                                                                                 |                                                                                   | 16.0 (2009)<br>29.6 (2016)                                                           |
| Ng, et al. 2013 <sup>34</sup>         | Hong Kong<br>Mainland China<br>Macau<br>Malaysia<br>Singapore<br>Sri Lanka<br>Thailand | Prospective, population-based study of eight countries across Asia and Australia | 2011–2012 | 1.66<br>0.42–2.22<br>1.00<br>0.59<br>0.61<br>0.95<br>0.28–0.36                  |                                                                                                                            | 1.31<br>0.07–1.22<br>1.00<br>0.24<br>0.40<br>0.59<br>0.30–0.35                    |                                                                                      |
| Ng, et al. 2016 <sup>31</sup>         | Hong Kong Chinese                                                                      | Nationwide registration system                                                   | 1981–2014 | 0.09 (1985)<br>1.51 (2014)                                                      | 0.49 (1985–1989)<br>21.14 (2011–2014)                                                                                      | 0.01 (1985)<br>1.46 (2014)                                                        | 0.05 (1985–1989)<br>14.17 (2011–2014)                                                |
| Abdul-Baki, et al. 2007 <sup>53</sup> | Lebanon                                                                                | Health maintenance organization                                                  | 2004      | 4.1                                                                             | 106.2                                                                                                                      | 1.4                                                                               | 53.1                                                                                 |
| Yen, et al. 2019 <sup>37</sup>        | Taiwan                                                                                 | Nationwide registration system                                                   | 2001–2015 | 0.54 (2001)<br>0.95 (2015)                                                      | 2.1 (2001)<br>12.8 (2015)                                                                                                  | 0.17 (2001)<br>0.47 (2015)                                                        | 0.6 (2001)<br>3.9 (2015)                                                             |
| Lee, et al. 2000 <sup>38</sup>        | Singapore                                                                              | Hospital-based cohort                                                            | 1985–1996 |                                                                                 | 6 (Chinese)<br>7 (Malay)<br>16.2 (Indian)                                                                                  |                                                                                   | 4 (Chinese)<br>2.9 (Malay)<br>4.9 (Indian)                                           |
| Hilmi, et al. 2015 <sup>39</sup>      | Malaysia                                                                               | Prospective, population-based study                                              | 2011–2013 | 0.46                                                                            | 6.67                                                                                                                       | 0.20                                                                              | 2.17                                                                                 |
| Permpoon, et al. 2016 <sup>40</sup>   | Thailand                                                                               | Hospital-based cohort                                                            | 2005–2010 |                                                                                 | 32 (Thai)<br>29 (Oriental)<br>47 (African)<br>0 (Hispanic)<br>140 (South Asian)<br>206 (Middle Eastern)<br>174 (Caucasian) |                                                                                   |                                                                                      |
| Permpoon, et al. 2019 <sup>41</sup>   | Thailand                                                                               | Hospital-based cohort                                                            | 2005–2010 |                                                                                 |                                                                                                                            |                                                                                   | 43.1 (Asian)<br>286.71 (Middle eastern)<br>278.66 (Caucasian)                        |
| Mouzan, et al. 2014 <sup>65</sup>     | Saudi Arabia                                                                           | Regional hospital-based cohort (evaluating all cases within the country)         | 2003–2012 | 0.16 (2003–2007)<br>0.24 (2008–2012)                                            |                                                                                                                            | 0.19 (2003–2007)<br>0.35 (2008–2012)                                              |                                                                                      |
| Sood, et al. 2003 <sup>46</sup>       | Punjab, India                                                                          | munity survey of a well-defined area                                             | 1999–2000 | 6.02                                                                            | 44.3                                                                                                                       |                                                                                   |                                                                                      |
| Al-Shamali, et al. 2003 <sup>57</sup> | Kuwait                                                                                 | Regional hospital-based cohort (evaluating all cases within the country)         | 1985–1999 | 2.8                                                                             | 41.7                                                                                                                       |                                                                                   |                                                                                      |
| Zvidi, et al. 2013 <sup>65</sup>      | Israel                                                                                 | health maintenance organization                                                  | 2003–2008 | 16.4 (2003, Jews)<br>4.1 (2003, Arabs)<br>9.5 (2008, Jews)<br>5.0 (2008, Arabs) | 127.8 (2003, Jews)<br>27.1 (2003, Arabs)<br>192.3 (2008, Jews)<br>47.8 (2008, Arabs)                                       | 14.3 (2003, Jews)<br>3.1 (2003, Arabs)<br>11.7 (2008, Jews)<br>10.6 (2008, Arabs) | 108.0 (2003, Jews)<br>22.6 (2003, Arabs)<br>177.0 (2008, Jews)<br>55.9 (2008, Arabs) |
| Malekzadeh, et al. 2016 <sup>69</sup> | Iran                                                                                   | Systemic review                                                                  | 1990–2012 | 2.70 (2012)                                                                     | 35.52 (2012)                                                                                                               | 0.41 (2012)                                                                       | 5.03 (2012)                                                                          |

**Tabella 2: Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease across Asia. Jihye Park and Jae Hee Cheon**

Per quanto riguarda il continente africano invece, purtroppo ad oggi non è stato possibile raccogliere sufficienti dati per fornire una stima riguardo l'incidenza e la prevalenza delle MICI. I pochi dati ottenuti fanno riferimento esclusivo all'Algeria e al Sud Africa.<sup>5</sup>

| Area                               | Race          | Incidence/100 000 population |      |
|------------------------------------|---------------|------------------------------|------|
|                                    |               | Crohn's                      | UC   |
| Constantine, Algeria, 2003–2007    |               | 5.87                         | 3.29 |
| Durban, South Africa, 1983–1987    |               |                              | 2.7  |
| Cape Town, South Africa, 1980–1984 | Black         | 0.3                          | 0.6  |
|                                    | White         | 2.6                          | 5.0  |
|                                    | Cape Coloured | 1.8                          | 1.9  |

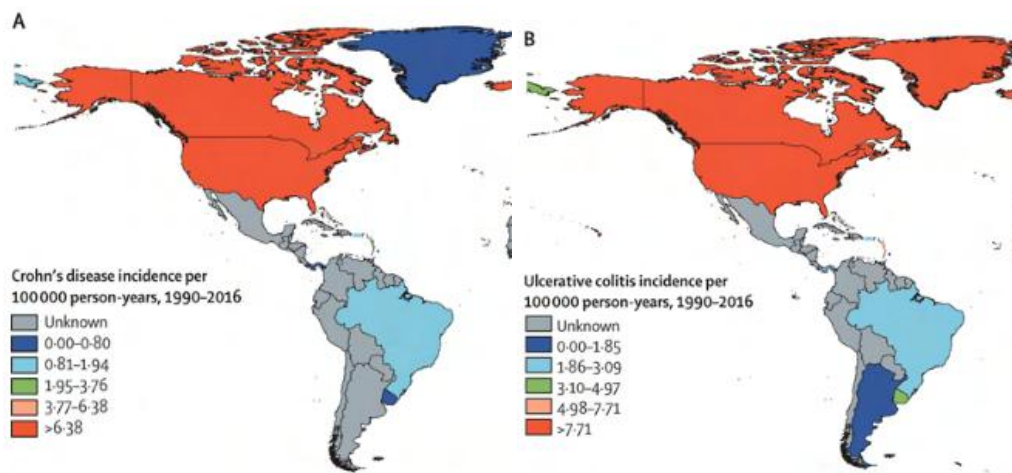
**Tabella 3: incidenza delle IBD nel territorio africano. Hodges and Kelly**

Spostandosi verso i paesi occidentali si osserva come i tassi siano notevolmente più elevati. Negli Stati Uniti d'America l'incidenza delle IBD è 721 per 100,000 abitanti/anno secondo il censimento del 2020, ovvero circa lo 0.7% della popolazione americana.

Per contro, in Sud America i dati non sono presenti in maniera omogenea. Di fatti l'incidenza della RCU varia tra 4.3-5.3 ogni 100.000 l'anno, mentre quella del MC si attesta tra 0.74 e 3.5 ogni 100.000 abitanti l'anno. La prevalenza invece, è di 15.0-24.1 ogni 100.000 abitanti per la RCU e di 2.4-14.1/100.000 abitanti per il MC.

I dati affermano inoltre, che il Brasile risulta essere la Nazione di maggior interesse dal punto di vista epidemiologico, con un tasso d'incidenza in notevole crescita rispetto il resto del mondo.<sup>6</sup>

Nel territorio canadese i tassi di prevalenza per il MC risultano essere i più alti del Nord America, aggirandosi attorno a 319 casi ogni 100.000 per il MC e 249 casi ogni 100.000 per la RCU. L'incidenza, tuttavia, risulta essere 15-20 volte più bassa rispetto la prevalenza con un massimo di 20,2 per il MC e 19,5 per la RCU. Approssimativamente lo 0,5% della popolazione canadese presenta una IBD, con una distribuzione a gradiente est-ovest.<sup>7</sup>



**Figura 1:** incidenza del MC e della RCU in America. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Siew et Al.

L'ultima systematic review pubblicata sull'epidemiologia, afferma che l'Oceania presenta un tasso d'incidenza annuale di  $7.4/10^5$  per la RCU e di  $8,3/10^5$  per il MC, supportando così l'assunzione che il territorio australiano presenta fattori di rischio genetici e ambientali simili alle altre nazioni occidentali.<sup>8</sup> Non a caso, gran parte della popolazione australiana presenta una discendenza europea. Il picco massimo di incidenza delle IBD è stato registrato in Nuova Zelanda (39,8 per 100000 persone/anno) e il minimo alle Isole Fiji (1,9 per 100000 persone/anno).<sup>9</sup>

Secondo i dati più recenti, in Europa circa 1.3 milioni di persone sono affette da IBD, ovvero circa lo 0,2% della popolazione. L'incidenza del Morbo di Crohn si aggira tra 0.4 e 22.8 per 10.000 persone/anno, mentre quella della RCU è tra 2.4 e 44.00 per 100.000 persone/anno. All'interno del continente è però presente un'estrema variabilità. La massima incidenza di CD è stata osservata nei Paesi Bassi (22.8 per 100 000 persone/anno) e la più bassa in Moldavia (0.4 per 100 000 persone/anno). Per quanto riguarda la RCU invece, la nazione con più diagnosi/anno sono le isole Faroe (44.0 per 100 000 persone/anno) mentre quella con meno riscontri risulta essere la Romania (2.5 per 100 000 persone/anno).<sup>10</sup>

| Country                      | Region                               | Study period | CD incidence [10 <sup>5</sup> ] | UC incidence [10 <sup>5</sup> ] | IBD incidence [10 <sup>5</sup> ] |
|------------------------------|--------------------------------------|--------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Northern Europe              |                                      |              |                                 |                                 |                                  |
| Denmark <sup>18</sup>        | Nationwide                           | 2013         | 9.1                             | 18.6                            | 25.9                             |
| Faroe Islands <sup>14</sup>  | Faroe Islands                        | 2010–2014    | 10.0                            | 44.0                            | 74.0                             |
| Finland <sup>12</sup>        | Nationwide                           | 2000–2007    | 9.2                             | 24.8                            | 34.0                             |
| Finland <sup>1</sup>         | Pirkanmaa                            | 2010         | 4.4                             | 17.1                            | 26.2                             |
| Iceland <sup>13</sup>        | Nationwide                           | 1995–2009    | 6.4                             | 20.4                            | 27.1                             |
| Iceland <sup>1</sup>         |                                      | 2010         | 5.6                             | 17.9                            | 28.7                             |
| Ireland <sup>1</sup>         | Adelaide and Meath                   | 2010         | 5.6                             | 17.9                            | 13.2                             |
| Norway <sup>18</sup>         | South-eastern Norway                 | 1990–1993    | 5.8                             | 13.6                            | NA                               |
| Sweden <sup>1</sup>          | Linköping                            | 2010         | 9.8                             | 16.0                            | 38.3                             |
| Sweden <sup>1</sup>          | Örebro                               | 2010         | 7.5                             | 15.6                            | 26.5                             |
| UK <sup>1</sup>              | Brent and Harrow                     | 2010         | 2.6                             | 15.9                            | 19.9                             |
| UK <sup>1</sup>              | Hull and East Yorkshire              | 2010         | 8.4                             | 8.2                             | 18.1                             |
| Central and Southern Europe  |                                      |              |                                 |                                 |                                  |
| Austria <sup>3</sup>         | Styria                               | 1997–2007    | 6.7                             | 4.8                             |                                  |
| Belgium <sup>17</sup>        | Liege                                | 1993–1996    | 4.5                             | 3.6                             |                                  |
| Cyprus <sup>1</sup>          | Nicosia                              | 2010         | 6.2                             | 2.9                             | 11.2                             |
| France <sup>4</sup>          | Nationwide                           | 2009–2013    | 11.0                            | 11.1                            |                                  |
| Germany <sup>16</sup>        | Oberpfalz                            | 2004–2006    | 6.6                             | 3.9                             | 11.0                             |
| Italy <sup>1</sup>           | Northern Italy                       | 2010         | 3.9                             | 6.1                             | 11.1                             |
| Israel <sup>1</sup>          | Beer Sheva                           | 2010         | 8.6                             | 4.4                             | 13.2                             |
| The Netherlands <sup>3</sup> | South Limburg                        | 1991–2011    | 22.8                            | 23.4                            | 46.1                             |
| Portugal <sup>1</sup>        | Vale de Sousa                        | 2010         | 8.6                             | 4.4                             | 13.2                             |
| Spain <sup>14</sup>          | Central Spain                        | 2000–2012    | 8.9                             | 5.6                             |                                  |
| Spain <sup>1</sup>           | Vigo                                 | 2010         | 10.2                            | 9.0                             | 20.4                             |
| Western Europe <sup>1</sup>  | EPICOM: 14 West European countries   | 2010         | 6.3                             | 9.8                             | 18.5                             |
| Eastern Europe               |                                      |              |                                 |                                 |                                  |
| Croatia <sup>7</sup>         | Vukovarsko-Srijemska                 | 2001–2010    | 0.95                            | 3.5                             | NA                               |
| Croatia <sup>1</sup>         | Zagreb                               | 2010         | 3.1                             | 3.1                             | 6.3                              |
| Czech Republic <sup>1</sup>  | Praha                                | 2010         | 5.5                             | 5.5                             | 12.2                             |
| Czech Republic <sup>1</sup>  | South Bohemia                        | 2010         | 3.8                             | 3.8                             | 7.7                              |
| Estonia <sup>1</sup>         | Southern Estonia                     | 2010         | 5.2                             | 5.2                             | 10.3                             |
| Hungary <sup>1</sup>         | Veszprem province                    | 2010         | 11.5                            | 10.3                            | 23.0                             |
| Lithuania <sup>1</sup>       | Kaunas                               | 2010         | 2.4                             | 6.1                             | 8.5                              |
| Moldova <sup>1</sup>         | Chisinau                             | 2010         | 0.4                             | 3.9                             | 4.3                              |
| Romania <sup>1</sup>         | Timis                                | 2010         | 1.7                             | 2.4                             | 4.1                              |
| Russia <sup>1</sup>          | Moscow                               | 2010         | 0.8                             | 4.1                             | 5.1                              |
| Eastern Europe <sup>1</sup>  | EPICOM: 8 Eastern European countries | 2010         | 3.3                             | 4.6                             | 8.1                              |

**Tabella 4:** incidenza e prevalenza delle IBD nella popolazione europea. Zhao et Al.

In Italia non esiste un vero e proprio registro nazionale. Secondo una ricerca svolta da AMICI (*Associazione Nazionale per le malattie infiammatorie croniche dell'intestino*), si stimerebbe che il numero di soggetti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali si aggiri intorno a 250.000, con un'incidenza di 2-3 casi ogni 100.00 abitanti. Il numero delle nuove diagnosi risulta medio basso secondo i dati del resto d'Europa ma comunque raddoppiato rispetto i dati 1980.

### **1.3 EZIOPATOGENESI**

L'eziologia delle MICI è multifattoriale, data dalla complessa interazione tra predisposizione genetica, disregolazione immunitaria, con un'incidenza maggiore nelle famiglie con malattie immunomEDIATE, e fattori ambientali scatenanti come infezioni intestinali, farmaci, stress fisico o emotivo, stile di vita.

Nell'ultimo secolo abbiamo assistito ad un importante cambiamento nell'eziologia delle patologie responsabili della maggior mortalità e morbidità nel mondo: siamo passati da un'elevata frequenza di malattie infettive ad un aumento dell'incidenza di patologie croniche e autoimmuni, tra cui le MICI. Come spiegazione alla base di questo cambiamento è stata proposta la cosiddetta "teoria dell'igiene", secondo la quale siamo passati da uno stile di vita ad alta esposizione ad agenti infettivi ad uno a bassa esposizione; questo ha portato da un lato ad una minor incidenza di patologie ad eziologia infettiva e ad un allungamento della vita media, ma dall'altra parte ha reso il sistema immunitario più debole e non equipaggiato ad generare una risposta adeguata nei confronti dei microrganismi per eliminarli, portando così ad una cronicizzazione dell'infiammazione. A ciò bisogna aggiungere che l'eccessiva urbanizzazione e l'aumento della ricchezza pro-capite hanno portato anche ad un'aumentata esposizione ai principali fattori di rischio individuati nella patogenesi delle IBD: fumo, inquinamento, sedentarietà, eccessivo uso di antibiotici, dieta squilibrata e stress.<sup>11</sup>

### 1.3.1 FATTORI GENETICI

La familiarità per MICI è superiore per MC rispetto a RCU, con un tasso di concordanza tra gemelli omozigoti del 40-60% per MC vs 5-20 % per RCU. L'analisi genetica ha identificato 163 loci associati alle malattie infiammatorie intestinali, dei quali 110 sono associati a entrambe le patologie, 30 sono specifici per il MC e 23 per la RCU.

Uno dei primi geni identificati è stato il **NOD2** (*Nucleotide-Binding oligomerization domain containing 2*) nel 2001, il quale codifica per un recettore intracellulare che riconosce MDP (*Muramyl dipetide*), una struttura presente nel peptidoglicano dei batteri Gram + e -. La stimolazione del MPD, oltre a controllare il processo di replicazione batterica, l'autofagia cellulare e la presentazione antigenica, si occupa anche di modulare la risposta immunitaria innata e adattativa. Polimorfismi a carico di questa regione genica sono stati associati ad una aumentato di rischio di sviluppare MC. Inoltre, è stato visto che la presenza di alcuni alleli sembra essere correlata ad alcune caratteristiche fenotipiche specifiche: età di insorgenza più precoce, localizzazione prevalente a livello ileale e comportamento di malattia perlopiù stenotomizzante. Al contrario, si associa ad un minor rischio per le forme a solo interessamento colico e per il fenotipo infiammatorio.<sup>1,12</sup> Uno studio di Jain et Al.<sup>13</sup> ha osservato però che, nella popolazione indiana, è presente una variante differente rispetto a quelle tipiche della popolazione caucasica.

Altri due geni coinvolti nello sviluppo del MC sono **ATG16L1** (mutazione codificante T300A) e **IRGM**. Il primo è implicato in un particolare processo di autofagia definito "xenofagia", la cui funzione è di proteggere le cellule eliminando o limitando la proliferazione batterica. Il secondo invece, appartenente alla famiglia delle GTPasi, è correlato all'induzione dell'attività autofagica. I polimorfismi associati ad entrambe le alterazioni genetiche comportano una riduzione dell'espressione proteica e quindi una disfunzione della via metabolica.<sup>14,15</sup>

Grazie all'implemento della GWAS (*Genome wide association studies*) è stata evidenziata un'associazione tra lo sviluppo del MC e alcuni SNPs (polimorfismi a singolo nucleotide), tra i quali ricordiamo il gene coinvolto nella sintesi di **IL23R**. Esso codifica per una subunità recettoriale della citochina proinfiammatoria IL-23,

coinvolta nella genesi dei linfociti Th17. Ulteriori geni coinvolti nello stesso pathway che possono essere sedi di alterazioni geniche sono: **IL12B**, **JAK2** e **STAT3**.

Tra le mutazioni specifiche per la RCU si annovera, ad esempio, **FOXP3**, un gene codificante per una proteina responsabile del funzionamento e della regolazione dei linfociti T regolatori (Treg), coinvolti nel fenomeno di immunosoppressione durante i processi infiammatori. È quindi evidente come un'alterazione di questo pathway possa determinare una risposta infiammatoria incontrollata, contribuendo alla patogenesi della malattia. Uno studio di Turk J et Al.<sup>16</sup> ha dimostrato che specifici polimorfismi si associno a maggior rischio di sviluppo e a una prognosi più severa. Altre alterazioni geniche che aumentano il rischio di sviluppo della RCU vedono coinvolti il **CTLA-4** (*Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4*) e il **MDR1** (*Multi-drug resistance 1*). Il primo è implicato nell'induzione dell'immunosoppressione attraverso la down regolazione dei linfociti T a seguito dell'interazione con cellule "self", il secondo invece, è coinvolto nella genesi di farmacoresistenze e nell'amplificazione di neoplasie. Ulteriori loci associati a una maggior suscettibilità nello sviluppo della RCU sono **HNF4A** e **CDH**, entrambi implicati nella funzionalità della barriera epiteliale intestinale.<sup>17,18</sup> Infine, uno studio di Brant et A.<sup>19</sup> ha evidenziato una mutazione del gene **ZNF649**, tipica della popolazione africana, che comporterebbe una maggiore predisposizione allo sviluppo della RCU. Le restanti mutazioni genetiche riscontrate risultano invece sovrapponibili a quelle osservate nella popolazione caucasica.

Risultano degni di nota anche le mutazioni a carico dei geni codificanti per **CARD9**, **IL1R2**, **REL**, **SMAD 3** e **PRDM1**, implicati nell'eziopatogenesi di entrambe le patologie infiammatorie intestinali.

### 1.3.2 MICROBIOTA

Il microbiota intestinale è l'insieme di tutti i microrganismi (batteri, protozoi e funghi) e di tutti i virus che vivono in simbiosi con l'organismo a livello del tratto digerente. La concentrazione fisiologica di batteri nell'intestino umano varia da  $10^4$  microrganismi per millilitro nel duodeno e  $10^{12}$  microrganismi per millilitro nel colon. Il 90% delle specie rilevate appartengono ai generi *Bacteroides* (*Bacteroidetes phylum*), *Faecalibacterium* (*Firmicutes phylum*) e *Bifidobacterium* (*Actinobacteria phylum*).

Negli ultimi anni si è posta l'attenzione sul ruolo dell'alterazione del microbiota intestinale, definito come disbiosi, nello sviluppo delle IBD. Alcuni studi hanno evidenziato come in tali patologie si rilevi, sia nel tratto intestinale soggetto al processo infiammatorio, che in quelli risparmiati, una riduzione della flora batterica. In particolar modo si è fatto riferimento a specie quali *Firmicutes* e *Bacterioides*. In aggiunta, è stata osservata un'over espressione delle *Enterobacteriaceae* nel il Morbo di Crohn, mentre per la Rettocolite Ulcerosa si è evidenziato un calo della concentrazione del *Clostridium Spp.* accompagnata a un incremento dell'*E.Coli*.

Queste alterazioni del microbiota intestinale sembrano influenzare direttamente anche il sistema immunitario. In particolare, la disbiosi può essere correlata a cambiamenti sia nella risposta immunitaria innata che adattativa, nonché a un'alterata permeabilità della mucosa intestinale. Questi fenomeni concorrono allo sviluppo di una risposta infiammatoria intestinale aberrante.

A conferma di questo squilibrio immunitario, si osserva la produzione di autoanticorpi diretti contro antigeni enterici. Un esempio significativo sono gli ASCA, la cui presenza è espressione dell'alterata tolleranza immunologica nei confronti di microrganismi commensali, come *Saccharomyces Cerevisiae*, contro i quali normalmente non verrebbero prodotti anticorpi.<sup>1,11</sup>

### 1.3.3 ALTERAZIONI DEL SISTEMA IMMUNITARIO

Un altro fattore di rischio nello sviluppo delle patologie croniche intestinali consiste nell'alterazione del sistema immunitario. Nelle ultime decadi svariati studi hanno sottolineato il ruolo dell'immunità adattativa e innata, le quali contribuiscono alla genesi di una risposta infiammatoria aberrante a livello mucosale.



L'immunità innata rappresenta la prima difesa contro i patogeni e pertanto aspecifica. La sua azione viene esplicata in tempi brevi, si parla di minuti/ore. All'interno di questa categoria vi sono differenti citotipi: cellule epiteliali, cellule dendritiche, monociti, NK e macrofagi. Questi ultimi svolgono ruolo chiave nel MC. Essi sono responsabili della formazione di granulomi epitelioidi non caseosi nella mucosa intestinale e della produzione di citochine infiammatorie come INF- $\alpha$  e interleuchine (IL-6, IL-8). Questi disordini sono caratterizzati da una anomala risposta immune ad antigeni del contenuto intestinale che porta a un persistente stato infiammatorio.<sup>20</sup>

In entrambe le patologie è invece riscontrabile un'alterazione del grado di espressione dei recettori Toll-like 2 (TLR2) e 4 (TLR4) nelle cellule dendritiche, sebbene non sia chiaro se tale aumento sia una causa o una conseguenza dell'infiammazione mucosale. A ciò si aggiunge un'alterazione del meccanismo di riconoscimento del self, dovuta ad anomalie quali la mancata espressione di alcune molecole di legame tra le cellule epiteliali intestinali e i linfociti intraepiteliali. Questo difetto comporta la perdita della tolleranza e l'attivazione di una risposta infiammatoria persistente e incontrollata. Inoltre, nelle MICI vi sono spesso delle alterazioni delle tight junctions che consentono il transito dei batteri dal lume intestinale al torrente ematico, favorendo il processo flogistico.<sup>21</sup>

L'immunità adattativa invece, consiste in una risposta specifica ad un determinato antigene, a differenza di quella innata, richiede più tempo per esplicare la sua funzione ed è principalmente mediata dalla componente linfocitaria. Dal punto di vista patologico, il Morbo di Crohn sembrerebbe essere sotteso maggiormente da un'alterazione della risposta dei linfociti Th1, responsabili della produzione di IL-2 e INF- $\gamma$ . A sostegno di tal affermazione, lo studio di Breese et Al.<sup>22</sup> ha dimostrato come nel MC si abbia una maggior concentrazione ematica di tali citochine, cosa non presente nei controlli affetti da RCU. Al contrario, nella Rettocolite Ulcerosa è stato osservato un maggior rilascio di citochine IL-13 rispetto ai controlli affetti da MC, indice del fatto che la patologia sembrerebbe essere sottesa da un'anomalia nella risposta linfocitaria Th2.<sup>23</sup> Malgrado ciò il ruolo dei Th2 nell'eziopatogenesi della RCU rimane ancora dibattuto in quanto è stato visto, tramite l'esecuzione di biopsie sieriate, che i livelli di IL-13 a livello mucosale sono bassi e paragonabili ai pazienti affetti da MC.<sup>1</sup> In aggiunta, entrambe le patologie risentono dell'alterazione della funzionalità del pathway coinvolgente l'attività dei linfociti Th17 e dei Treg. Quando

viene meno la produzione di cellule T regolatorie (Treg), i linfociti T effettori non sono più adeguatamente controllati, con conseguente sviluppo di difetti nei processi apoptotici. Questi difetti favoriscono un'espansione infiammatoria incontrollata, localizzata prevalentemente nella lamina propria, ma estendendosi anche a livello transmurale.<sup>24</sup>

### 1.3.4 FATTORI AMBIENTALI

I fattori ambientali giocano un ruolo cruciale nella patogenesi delle malattie infiammatorie intestinali, fungendo da trigger alla manifestazione clinica della patologia.

Tra questi, il **fumo** è uno dei fattori di rischio modificabili maggiormente implicati. Esso aumenta il rischio di insorgenza del MC, oltre ad accrescere il rischio di recidiva e di riacutizzazione post-operatoria. Tra i meccanismi potenzialmente coinvolti vi sono l'aumento dei livelli di eicosanoidi, dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS), della permeabilità e motilità intestinale, nonché del flusso sanguigno intestinale, causando danno ossidativo e danneggiando il microcircolo. Al contrario nella RCU, il fumo sembrerebbe assumere un ruolo di fattore protettivo, riducendo il rischio di riattivazione della patologia.

La **vitamina D** oltre ad avere un ruolo nel metabolismo del calcio, funge anche da fattore protettivo nei confronti delle MICI, agendo sul sistema immunitario modulando le cellule presentanti l'antigene (APC) e i linfociti T. La funzione protettiva della vitamina è stata inoltre suggerita dallo studio di Leslie et al<sup>25</sup>, i quali hanno dimostrato che bassi livelli plasmatici di vitamina D risultano associati a un maggior rischio di sviluppo della patologia.. Altri fattori protettivi risultano essere alti valori di **folati** e lo svolgimento regolare di **attività fisica**.

L'effetto negativo dell'**aspirina** e dei **FANS** sul tratto gastrointestinale è ben noto, ma sono ancora limitate le evidenze disponibili a supporto del fatto che questi farmaci abbiano effettivamente un ruolo nel favorire o innescare delle recidive nelle MICI. Altri farmaci associati ad un aumento del rischio dello sono i **contraccettivi orali**. Al contrario, le **statine** sembrerebbero avere un ruolo protettivo, soprattutto negli anziani.<sup>26</sup>

Oltre ai farmaci comunemente utilizzati, anche quelli che interferiscono con l'equilibrio del microbiota intestinale meritano attenzione per il loro potenziale ruolo nella patogenesi delle MICI. Gli **antibiotici** difatti, sono frequentemente responsabili della genesi di disbiosi intestinali, soprattutto qualora abbiano un'azione ad ampio spettro. Anche lo sviluppo di infezioni, siano esse di natura batterica, virale o parassitaria, può concorrere al rischio di sviluppo delle MICI, fatta eccezione dell'infezione da **Helicobacter Pylori**, il quale sembrerebbe avere un effetto protettivo.

Per quanto riguarda l'**alcol**, il danno è legato agli effetti che esso esercita sul sistema immunitario e probabilmente sul microbiota intestinale. Tuttavia, gli studi epidemiologici ad ora condotti non sono riusciti a trovare una correlazione significativa tra il consumo d'alcool e le MICI.

Di recente scoperta è invece il ruolo dell'**inquinamento atmosferico** nello sviluppo delle MICI: non a caso il tasso di incidenza delle patologie è maggiore nei paesi industrializzati. L'azione nociva delle sostanze inquinanti sembrerebbe mediata dall'incremento in circolo dei leucociti polimorfonucleati e delle citochine.

Anche lo **stress** e la **dieta** possono incidere sull'Incidenza delle IBD: il primo sempre in maniera negativa, il secondo ha un impatto variabile in seconda delle abitudini alimentari del paziente. Una metanalisi ha dimostrato come un alto consumo di frutta e verdura sia inversamente proporzionale allo sviluppo di MC e RCU. Questo effetto protettivo deriva dal fatto che tali alimenti contengono all'interno vitamine, folati, fibre che hanno la capacità di ridurre il processo infiammatorio. Inoltre, va ricordato che l'alimentazione ha un notevole impatto sul microbiota intestinale.<sup>27</sup>

Per quanto riguarda gli **interventi chirurgici**, è stata osservata un incremento di incidenza di MC secondario all'esecuzione di appendicectomia e tonsillectomia. Non ci sono ancora dati sufficienti per stabilirne l'impatto sulla genesi della RCU.

Svariate ipotesi suggeriscono che ci siano anche fattori ambientali e non che possono portare a un rischio di sviluppo delle IBD precoce agendo durante le prime fasi di vita (meno di 5 anni), quando l'organismo è più suscettibile. Tra queste vi rientrano: l'esposizione al **fumo passivo**, l'uso di antibiotici in fase prenatale, l'acquisizione di un'**otite media** o del **morbillo**, quest'ultimo valido soprattutto per il MC. Al contrario,

secondo una metanalisi, risulterebbe essere protettivo **l'allattamento al seno** in maniera dose dipendente, sebbene l'efficacia sia maggiormente visibile nella popolazione asiatica piuttosto che su quella caucasica.<sup>1,28</sup>

## 1.4 IL MORBO DI CROHN (MC o CD)

Il morbo di Crohn è una patologia infiammatoria cronica intestinale caratterizzata da un andamento discontinuo, definito a salti. Sebbene possa interessare tutto il tratto gastrointestinale, dalla bocca all'ano, spesso si concentra nell'ileo terminale e nel colon. Un'altra caratteristica distintiva, che lo differenzia dalla Rettocolite Ulcerosa, è che il processo infiammatorio coinvolge la parete intestinale in tutta il suo spessore. Il MC è una malattia molto eterogenea dal punto di vista fenotipico, ed è per questo che è stato necessario classificarla secondo dei criteri clinici ben definiti. Le scale di maggior interesse a livello internazionale risultano essere quella di **Montreal** del 2005 e quella di **Parigi** del 2009. La classificazione di Montreal, derivante da una rivisitazione della scala di Vienna del 1998, è attualmente inserita nelle linee guida della ECCO (*European Crohn's and Colitis Organization*). Essa prende in considerazione tre aspetti: età di insorgenza, localizzazione e comportamento della malattia.

|                   | Vienna (1988)                                                                              | Montreal (2005)                                                                                            |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Età alla diagnosi | A1: < 40 anni<br>A2: > 40 anni                                                             | A1: <16 anni<br>A2: 17-40 anni<br>A3: > 40 anni                                                            |
| Localizzazione    | L1: limitata all'ileo<br>L2: limitata al colon<br>L3: ileocolica<br>L4: alte vie digestive | L1: limitata all'ileo<br>L2: limitata al colon<br>L3: ileocolica<br>L4: isolata delle alte vie digestive * |
| Caratteristiche   | B1: non stenotante, non penetrante<br>B2: stenotante<br>B3: penetrante                     | B1: non stenotante, non penetrante<br>B2: stenotante<br>B3: penetrante<br>P: malattia perianale +          |

**Tabella 5:** Montreal score. \*modificatore "L4" che può essere aggiunto a L1-L3 quando è presente in concomitanza una localizzazione alle alte vie digestive + modificatore "p" che può essere aggiunto a B1-B3 quando è presente in concomitanza una malattia perianale.

La classificazione di Parigi invece, differisce da quella di Montreal in quanto prende in considerazione anche un eventuale ritardo di crescita del soggetto, pertanto risulta preferibile qualora ci si trovi davanti a un paziente in età pediatrica.<sup>29</sup>

|                   | Montreal (2005)                                                                                           | Parigi (2009)                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Età alla diagnosi | A1: <16 anni<br>A2: 17-40 anni<br>A3: > 40 anni                                                           | A1a: <10 anni<br>A1b: 10-17 anni<br>A2: 17-40 anni<br>A3: > 40 anni                                                                                                                                                                                    |
| Localizzazione    | L1: limitata all'ileo<br>L2: limitata al colon<br>L3: ileocolica<br>L4: isolata alle alte vie digestive * | L1: 1/3 ileo distale ± limitata malattia cecale<br>L2: limitata al colon<br>L3: ileocolica<br>L4a: isolata alle alte vie digestive prossimale al Treiz<br>L4b: isolata alle alte vie digestive distale al Treiz e prossimale all'1/3 distale dell'ileo |
| Caratteristiche   | B1: non stenosante, non penetrante<br>B2: stenosante<br>B3: penetrante<br>P: malattia perianale +         | B1: non stenosante, non penetrante<br>B2: stenosante<br>B3: penetrante<br>B2B3: penetrante e stenosante allo stesso tempo o in tempi diversi<br>P: malattia perianale +                                                                                |
| Crescita          | //                                                                                                        | G0: nessun ritardo di crescita<br>G1: ritardo di crescita                                                                                                                                                                                              |

**Tabella 6:** confronto tra la classificazione di Montreal e di Parigi.

\*modificatore "L4" che può essere aggiunto a L1-L3 quando è presente in concomitanza una localizzazione alle alte vie digestive + modificatore "p" che può essere aggiunto a B1-B3 quando è presente in concomitanza una malattia perianale

### 1.4.1 PRESENTAZIONE CLINICA

Il Morbo di Crohn è una patologia che interessa prevalentemente l'apparato gastroenterico, di conseguenza i sintomi sono perlopiù legati a questo distretto. Tuttavia, è importante sottolineare che questa malattia, soprattutto nell'adulto, può manifestarsi anche con segni e sintomi extra intestinali. Inoltre, è frequente osservare anche una sintomatologia sistemica aspecifica, comune a molte patologie croniche, come **astenia, calo ponderale, anoressia, febbre**.

#### Manifestazioni intestinali

La presentazione clinica del MC può molto variabile a causa dei diversi fenotipi con cui la patologia si può presentare, ma ci sono alcuni sintomi intestinali caratteristici. Tra questi, i più frequenti sono:

- **Alterazioni dell'alvo:** consiste in un cambiamento dell'habitus intestinale, può manifestarsi con diarrea, stipsi o una combinazione di entrambe.
- **Diarrea muco-ematica:** causata dal ridotto assorbimento di acqua e dall'aumentata secrezione di elettroliti;
- **Ritardo di crescita:** è una condizione che si sviluppa nei pazienti affetti dalla patologia in età pediatrica. È correlata alla condizione diarroica, in quanto questa impedisce il corretto assorbimento delle sostanze nutritive a livello intestinale.
- **Incontinenza fecale:** perdita involontaria di feci, che può variare da piccole perdite di materiale fecale a episodi completi di evacuazione incontrollata.
- **Tenesmo rettale:** è secondario all'infiammazione del retto. La terminologia indica la continua sensazione che il paziente ha di evacuare, ma senza emissione di materiale, spesso è associato a dolore sfinteriale;
- **Addominalgia:** il dolore spesso si manifesta in maniera crampiforme.
- **Disfagia:** questo sintomo è presente solo in caso di localizzazioni a livello alto(gastrico);
- **Emorragia digestiva:** può presentarsi sia sotto forma di sanguinamenti delle basse vie digestive (rettorragia ed ematochezia), sia delle alte vie digerenti (melena ed ematemesi). Il sanguinamento cronico del tratto gastrointestinale è comune nei pazienti con MC, per lo più in forma lieve, mentre le emorragie acute sono meno frequenti. La causa del sanguinamento spesso viene attribuita ad ampie aree di malattia con flogosi attiva. La fonte può essere un polipo intestinale o un'ulcera profonda che erode un vaso sanguigno. I sanguinamenti in generale, soprattutto quelli rettali, si manifestano più frequentemente nella RCU rispetto che nel MC. Ovviamente tale condizione può portare il paziente a sviluppare una condizione di **anemia** spesso associata a una **piastrinosi** reattiva per compenso.<sup>30</sup>

In certi casi, la presentazione clinica della malattia infiammatoria cronica può essere estremamente evidente, mentre in altri casi può essere estremamente subdola. Nonostante la crescente consapevolezza tra i medici e la presenza diffusa delle MICI nella pratica medica specializzata, il MC viene spesso diagnosticato nei primi due decenni di vita solo dopo molti mesi dalla comparsa dei primi sintomi. Le condizioni

cliniche con cui spesso tal patologia viene ad essere posta in diagnosi differenziale sono: IBS, Morbo Celiaco, Appendicite, Bechet, RCU e quadri infettivi di interesse gastrointestinale.<sup>31</sup>

### **Complicanze intestinali**

- **Fistole:** sono dovute al processo infiammatorio trasmurale che porta a una penetrazione della sierosa e alla genesi di comunicazioni fistolose con gli organi e le strutture adiacenti. La fistolizzazione si presenta alla diagnosi in circa il 40% dei pazienti e in circa il 15-50% degli affetti si presenta durante il decorso della patologia.

Le forme più comuni sono quelle entero-vescicali, entero-cutanee, entero-enteriche, entero-vaginali e infine le forme perianali. La sintomatologia correlata all'evento è strettamente dipendente dal distretto coinvolto, possono essere asintomatiche oppure manifestarsi come effetto massa, soprattutto a livello enteroenterico. Altre volte sono responsabili di manifestazione cliniche quali pneumaturia, idronefrosi, passaggio di feci attraverso la vagina, suppurazione fecale a livello cutaneo o dolore perianale. La localizzazione, il tragitto e l'estensione anatomica delle fistole perianali devono essere determinati con precisione tramite l'utilizzo di ecoendoscopia e RMN pelvica.<sup>32</sup>

- **Ascessi:** sono delle raccolte purulente localizzate e racchiuse all'interno di una capsula fibrosa. Clinicamente si presentano con febbre e dolore addominale, talvolta sono percepibili alla palpazione dell'addome. Spesso si localizzano a livello perianale complicando le fistole.
- **Stenosi:** è l'evoluzione del processo infiammatorio cronico, il quale determina la deposizione di materiale fibrotico. Tal fenomeno può portare a una riduzione del diametro del lume intestinale, quindi ad una stenosi intestinale e, infine, all'occlusione. La sintomatologia associata consiste in dolore addominale, stipsi, nausea e vomito. Inoltre, alcune evidenze scientifiche suggeriscono come le stenosi possano anticipare la manifestazione di tramiti fistolosi. Il rischio di sviluppo è di circa il 50% tra i pazienti con MC e spesso richiede l'intervento chirurgico per la risoluzione, sebbene frequentemente si abbia comunque una recidiva del fenomeno.<sup>33</sup>

- **Sanguinamenti gastrointestinali**

- **Perforazione intestinale:** è una condizione rara nel MC, più comune nella RCU. Talvolta può essere spontanea, altre volte invece può essere indotta da un'ischemia intestinale.
- **Neoplasie:** le MICI in generale, sono da tempo considerate fattori di rischio per l'insorgenza di Cancro del colon retto. Sebbene con minor frequenza, è stato osservato anche un incremento di rischio nello sviluppo dell'adenocarcinoma del piccolo intestino (*Small Bowel Adenocarcinoma*, SBA) e del Linfoma di Hodgkin. In aggiunta la forma fistolizzante del MC sembrerebbe essere un fattore predisponente allo sviluppo del Carcinoma Anale.<sup>26</sup>

Alcuni elementi della patologia che incidono maggiormente sono: malattia di lunga durata, malattia estesa macroscopicamente, forma stenotica, localizzazione colica, giovane età alla diagnosi, familiarità e la presenza di colangite sclerosante primitiva (PSC).

Pazienti con MC e una concomitante PSC hanno un rischio aumentato che varia tra il 3 e il 5% in confronto a pazienti affetti senza PCS.<sup>34</sup>

### **Manifestazioni extra intestinali (MEIs)**

Le manifestazioni extra intestinali sono presenti in circa il 25% dei pazienti affetti da MC e spesso precedono le manifestazioni intestinali stesse.<sup>35</sup> Alcuni studi sembrerebbero rivelare che tali condizioni siano più frequenti negli "early-onset" e nell'ambito pediatrico.<sup>36</sup> Circa i ¾ dei pazienti con manifestazioni extra intestinali presentano più di una localizzazione; questo contribuisce ad aumentare la morbilità della patologia e a peggiorare in modo non indifferente la qualità di vita dei soggetti affetti.

La patogenesi, seppur ancora in parte sconosciuta, è probabilmente correlata a meccanismi infiammatori, fenomeni autoimmuni o al deposito di immunocomplessi.

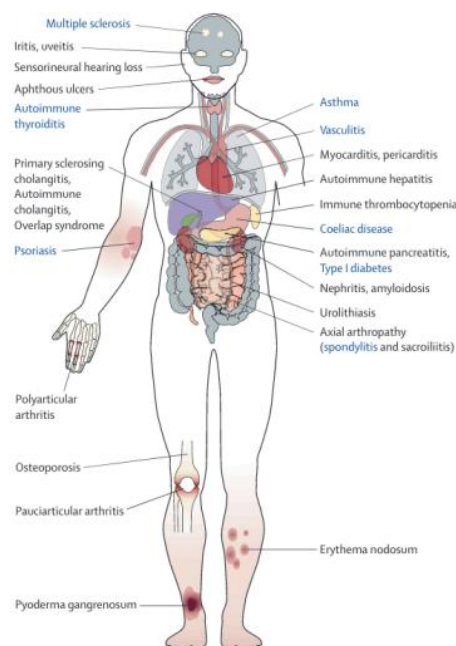
I sintomi extra intestinali possono essere classificati in due principali gruppi. Il primo include condizioni infiammatorie che spesso hanno una patogenesi in comune con l'interessamento intestinale: artriti, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, stomatite aftosa, iriti e uveiti.



Il secondo gruppo invece, comprende alcune patologie autoimmuni che riflettono un'aumentata suscettibilità all'autoimmunità di questi pazienti. Queste condizioni come le vasculiti, la tiroidite autoimmune, la psoriasi, la spondilite anchilosante, la cirrosi biliare primitiva e la colangite sclerosante, sono indipendenti dall'attività infiammatoria intestinale e possono manifestarsi anche in assenza di riacutizzazioni della malattia.<sup>37</sup>

In aggiunta, tra le manifestazioni extra intestinali bisogna considerare anche le complicazioni dovute ad alterazioni anatomiche o metaboliche causate dal MC, come osteoporosi, litiasi biliare e urinaria, anemia, ritardo di crescita e dello sviluppo puberale.

Dal punto di vista patogenetico, le manifestazioni extra intestinali mostrano una componente di predisposizione familiare, come dimostrato da studi di concordanza tra fratelli.<sup>38</sup> Queste osservazioni hanno portato ad identificare alcuni geni maggiormente associati a questi sintomi. I polimorfismi più importanti sono quelli che interessano i geni HLA, in particolare HLAA2, HLA-DR1, e HLA-DQw5.<sup>37</sup>



**Figura 2:** Principali Manifestazioni extra intestinali (in nero) e malattie autoimmuni di frequente riscontro (in blu)

I distretti nel quale si sviluppano maggiormente le MEIs sono:

- **Apparato muscoloscheletrico.** Circa il 46% dei pazienti con IBD presenta un coinvolgimento di tal distretto, risultano quindi le manifestazioni extra intestinali più comuni, soprattutto per quanto riguarda il MC. Le patologie più frequentemente riscontrate in tali pazienti sono: **artriti assiali, artriti periferiche, artralgie e osteoporosi**. Per quanto riguarda il quadro osteoporotico, la condizione maggiormente associata a tal fenomeno sembrerebbe essere l'uso prolungato di farmaci corticosteroidi. Di fatti, tra gli effetti collaterali dose dipendenti di questi farmaci vi è la demineralizzazione ossea. Se poi il paziente è stato sottoposto a un intervento di resezione gastrointestinale il rischio di sviluppo dell'osteoporosi aumenta notevolmente, in quanto viene la capacità di riassorbimento del calcio e della Vitamina D a livello intestinale. Di per sé però, anche il semplicemente la presenza del processo flogistico cronico alla base della patologia determina una condizione di malassorbimento e può quindi spiegare la condizione osteoporotica.<sup>39</sup>
- **Apparato visivo.** Le condizioni più frequentemente associate al MC risultano essere le **uveiti e le episcleriti**. L'episclerite è l'infiammazione dell'episclera, un sottile strato di tessuto connettivo lasso che si trova fra la sclera e la congiuntiva. Si manifesta con arrossamento, bruciore, prurito e tensione alla palpazione. L'uveite invece, corrisponde all'infiammazione dell'uvea. Essa ha un decorso più aggressivo dell'episclerite, si manifesta con dolore, fotofobia, cefalea e può portare a cicatrici severe e cecità.
- **Distretto muco-cutaneo.** Le manifestazioni più frequenti risultano essere l'Eritema Nodoso e il Pioderma Gangrenoso. Secondo alcuni studi circa il 20% dei pazienti affetti da MC, presenterebbero tali comorbidità. L'**Eritema nodoso** è la manifestazione tipicamente presente nel sesso femminile, si presenta clinicamente con la comparsa a livello pretibiale di noduli palpabili, dolenti ed eritematosi, spesso anche bilaterali e simmetrici. Il **Pioderma Gangrenoso** invece, è caratterizzato da un'ulcerazione cutanea originante da una pustola eritematosa con margini irregolari che progredisce e causa necrosi tissutale. Spesso si localizza sulla superficie estensoria delle gambe.

Nei pazienti affetti da patologie artritiche è più frequente ritrovare come manifestazione cutanee come la **Psoriasi**, soprattutto in coloro che presentano un quadro di Spondilite Anchilosante.

In una percentuale minore dei casi, è stato inoltre osservato una correlazione tra MC e l'**Idrosadenite suppurativa**.<sup>35</sup>

- **Distretto epatobiliare.** La **Colangite sclerosante primitiva (CSP)** corrisponde alla manifestazione più comune, sebbene l'incidenza sia notevolmente superiore nella RCU piuttosto che nel MC. È tipica della popolazione adulta. La CSP è una malattia caratterizzata dall'infiltrazione della componente linfocitaria all'interno dei dotti intra ed extraepatici, dal cui ne consegue un processo infiammatorio cronico che evolve verso un quadro di fibrosi epatica e poi eventualmente di cirrosi. Altre patologie di interesse sono le **epatiti autoimmuni**, le **colangiti IgG-4** e le **epatiti granulomatose**. Vi è inoltre da ricordare che molte delle epatiti sono riconducibili al trattamento delle IBD, ovvero all'utilizzo di farmaci come Tiopurine, Metotrexate o Anti-TNF. I casi di epatiti classificabili come MEIs sono meno dell'1%.<sup>40</sup>
- **Apparato respiratorio.** La correlazione tra la patologia cronica gastrointestinale e il distretto polmonare è di recente scoperta. Le patologie di maggior rilevanza risultano essere la **Bronchiolite** e le **Bronchiectasie**. La Bronchiolite è un'infezione virale acuta, tipica dell'età pediatrica, che colpisce i bronchi e i bronchioli. Si manifesta similmente al raffreddore con rinorrea, rinite e tosse, accompagnati da febbre. La bronchiectasia invece, consiste in una dilatazione e distruzione dei bronchi maggiori causata da uno stato infettivo e infiammatorio cronico. I sintomi più comuni sono la tosse cronica e un'espettorazione purulenta con o senza dispnea. Talvolta, all'esacerbarsi della patologia, può comparire anche la febbre. Alcuni studi sembrerebbero dimostrare una correlazione anche tra MC e la **patologia asmatica**, sebbene i risultati siano ancora controversi.<sup>35,41</sup>
- **Ambito psicologico.** Svariati studi hanno dimostrato come l'**Ansia** e la **Depressione** correlino frequentemente allo sviluppo di patologie croniche, tra cui anche le IBD. Uno studio Canadese<sup>42</sup> afferma che la prevalenza del quadro depressivo nei pazienti affetti da MICI si aggira attorno al 15%, dei quali circa la metà di questi sono in trattamento con farmaci antidepressivi. Oggigiorno

inoltre, sono in corso studi per valutare un possibile correlazione tra le IBD e la **psicosi**.<sup>43</sup>

- **Apparato ematopoietico.** Alcuni studi hanno dimostrato come i pazienti affetti da IBD presentino un aumentato rischio di sviluppo di patologie trombotiche, in particolar modo si fa riferimento alla **Trombosi Venosa Profonda (TVP)** e all'**Embolia Polmonare (TEP)**.<sup>44,45</sup>

## Classificazione clinica

La classificazione clinica permette di suddividere i soggetti in base al grado di malattia, sia alla diagnosi, che durante il decorso della patologia. Gli score attualmente utilizzati sono il **CDAI** (*Crohn Disease Activity Index*) e il **P-CDAI** (*Pediatric Crohn Disease Activity Index*) per la popolazione pediatrica. Il CDAI score valuta le manifestazioni intestinali ed extraintestinali.

| Variabili                           | Descrizione                         | Punteggio                                                                                                                                                                                                     | Moltiplicatori |
|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| N° di evacuazioni liquide o molli   | Valutato nell'arco di una settimana | Numero intero                                                                                                                                                                                                 | x2             |
| Dolore addominale quotidiano        | Valutato nell'arco di una settimana | 0= assente<br>1= lieve<br>2= moderato<br>3= severo                                                                                                                                                            | x5             |
| Benessere del paziente              | Valutato nell'arco di una settimana | 0= buono<br>1=leggermente inferiore alla norma<br>2= scarso<br>3= molto scarso<br>4= pessimo                                                                                                                  | x7             |
| Complicanze extraintestinali        |                                     | 0= no<br>1= sì (artralgia o artrite, irite o uveite, eritema nodoso, pioderma gangrenoso o ulcera aftoide, fissurazioni, fistole o ascessi anali, altre fistole, febbre nel corso della settimana precedente) | x20            |
| Assunzioni di farmaci antidiarroici |                                     | 0= no<br>1= sì                                                                                                                                                                                                | x30            |
| Massa addominale                    |                                     | 0 = nessuna<br>0,4 = dubbia<br>1 = presente                                                                                                                                                                   | x10            |
| Ematocrito                          | Standard-osservato                  | Uomo= 47-osservato<br>Donna= 42-osservato                                                                                                                                                                     | x6             |
| Peso corporeo                       |                                     | [1-(standard/osservato)] x 100                                                                                                                                                                                | x1 (non <-10)  |

**Tabella 7:** *Crohn Disease Activity Index*

Il paziente è ritenuto in fase di remissione se ottiene un punteggio inferiore a 150 punti. Si parla di fase attiva lieve qualora si ottengano da 151 a 219 punti, mentre tra 220 e 450 punti il paziente è considerato in fase attiva moderata-severa. Infine, se si ottiene CDAI score superiore a 450 punti, si è in fase di malattia grave o molto grave.

Purtroppo, questa classificazione è soggetta alla variabilità intersoggettiva degli osservatori, la quale può incidere sul risultato finale. Inoltre, il CDAI si basa su un diario compilato dal paziente per sette giorni prima del momento della valutazione, il che ne limita l'affidabilità. Per questi motivi, al momento non è ampiamente utilizzato nella pratica clinica.<sup>46</sup>

## **1.4.2 DIAGNOSI**

Secondo le linee guida ECCO (*European Crohn and Colitis Organisation*)<sup>47</sup> aggiornate al 2019, non esiste ad oggi un unico standard di riferimento. Nella pratica clinica l'iter diagnostico richiede l'integrazione di dati macroscopici (clinici, laboratoristici, endoscopici e radiologici) e microscopici (istologici, derivati da biopsie o direttamente dal campione chirurgico), in aggiunta all'esclusione dell'eziologia infettiva. La diagnosi definitiva di MC avviene sempre attraverso l'indagine istologica, con l'individuazione dell'infiammazione granulomatosa transmurale della mucosa intestinale.

### **Dati laboratoristici**

I dati di laboratorio da soli non possono stabilire la diagnosi, ma sono complementari e funzionali a determinare la presenza di complicazioni. Di norma vengono richiesti:

- Ematocrito completo (Hb, Globuli rossi, Globuli Bianchi e Piastrine)
- Elettroliti (Na e K)
- Funzione renale (eGFR e Creatinina)
- Glucosio
- Ferro, ferritina, transferrina e percentuale di saturazione della transferrina
- Vitamina D, B12 e Folati
- Indici di funzionalità epatica (GOT, GPT, INR e albumina sierica)
- Indici di colestasi (Gamma gt, Fosfatasi alcalina, Bilirubina totale e indiretta)
- PCR e VES
- Calprotectina Fecale

Gli indici di flogosi, come la PCR (*Proteina C reattiva*) correlano approssimativamente con la severità clinica della patologia, inoltre associate a un quadro di leucocitosi permettono di svolgere diagnosi differenziale fra le MICI e patologia di origine infettiva. La VES (*Velocità di eritrosedimentazione*) invece, assume un valore nella dimostrazione di un eventuale co-patologia di origine muscoloscheletrica.

Per quanto riguarda la calprotectina fecale, una calcium-binding-protein prodotta dai neutrofili, essa sembra essere il marker di infiammazione più sensibile e specifico nelle MICI. I valori di questo parametro vengono misurati su un campione di feci. Si tratta quindi di una metodica, semplice, rapida, non invasiva e poco costosa; inoltre, correlano molto bene con gli indici endoscopici di attività di malattia. La calprotectina fecale, infatti, viene utilizzata sia in fase diagnostica, sia per la diagnosi di recidive, sia per valutare la risposta ai trattamenti. Risulta quindi fondamentale nel processo di follow-up della patologia.

Come supporto alla diagnosi è possibile richiedere anche markers sierologici come ASCA (*AntiSaccaromyces Cerevisiae*), il quale risulta positivo nel 40-60% dei casi di MC. La positività agli ASCA è associata con fenotipi di malattia più severi, come quello fistolizzante e penetrante, e prevalentemente qualora la localizzazione sia a livello del piccolo intestino.<sup>48</sup>

La diagnosi differenziale viene svolta prevalentemente nei confronti di patologie infettive, motivo per il quale è bene eseguire sempre un esame colturale fecale per ricercare i patogeni più frequenti (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. Coli* patogeni, *Clostridium Difficile* e parassiti).

### **Indagini radiologiche**

Le indagini radiologiche sono fondamentali, soprattutto a scopo di localizzare i tratti affetti da patologia e nel valutare l'interessamento extra parietale.

L'**ecografia** è un esame non invasivo, facilmente ripetibile, poco costoso e che non utilizza radiazioni. Si tratta però di una tecnica operatore dipendente, che deve essere eseguita da un ecografista esperto per aumentarne la sensibilità. I principali reperti ecografici associati al MC sono l'ispessimento trasmurale, le ulcere mucose, l'aumento della perfusione, l'infiammazione peri-intestinale, le fistole, le stenosi e gli ascessi. La

sensibilità e la specificità di tale tecnica possono inoltre essere aumentate grazie all'utilizzo del mezzo di contrasto (**CEUS**), poiché la flogosi trasmurale determina un'aumentata captazione del contrasto.<sup>49</sup> Inoltre, tecniche come **l'ecoendoscopia rettale** sono utili, in completamento alla RMN-pelvica, per identificare il coinvolgimento della regione rettale e valutare l'eventuale presenza di lesioni fistolose e ascessi perianali.

La **Entero-RMN** (*Risonanza Magnetica Nucleare*) viene preferita alla TC poiché non utilizza radiazioni e permette di studiare con elevata sensibilità l'ileo, il colon-retto e tutta la regione pelvica e perianale. I principali reperti sono l'ispessimento trasmurale, le ulcerazioni profonde e l'edema intramurale, il quale viene messo in evidenza attraverso l'aumento di segnale nella sequenza T2 pesata o l'aumentato della captazione del mezzo di contrasto (Gadolinio). Lo score radiologico MaRIA (*Magnetic Resonance Index of Activity*) permette di oggettivare e standardizzare il grado di severità sulla base di tali reperti<sup>50</sup>. Il limite di tal tecnica consiste nella lunga durata del test, circa 20-30 min, e nella necessità di collaborazione da parte del paziente, in quanto è richiesto di trattenere il respiro durante la scansione dell'immagine.

La **RMN-pelvica** permette invece, di individuare eventuali ascessi e fistole nella regione perianale. Questo esame, a completamento dell'ecografia transrettale, consente di studiare il tragitto fistoloso e programmare il trattamento più efficace.

Nonostante la **Tomografia Computerizzata (TC)** abbia sensibilità e specificità comparabili alla RMN e all'ecografia,<sup>51</sup> a causa dell'alta dose di radiazioni, non viene utilizzata routinariamente, soprattutto in età pediatrica. Secondo le linee guida dell'American gastroenterological Association e della Society of Abdominal Radiology l'utilizzo dell'**Entero-TC (TCE)** dovrebbe però essere preferita alla Entero-RMN nei casi sospetti per sepsi o qualora vi siano controindicazioni all'esecuzione di quest'ultima, come la presenza di impianti metallici o elettrici di vecchia generazione.

## Indagini endoscopiche

La diagnosi definitiva del Morbo di Crohn è di natura istologica; pertanto, risulta fondamentale l'esecuzione di una **pancolonscopia con ileoscopia retrograda**. Questo esame consente infatti di effettuare biopsie seriate in più sedi, che verranno successivamente analizzate dal laboratorio di anatomia patologica. Esiste tuttavia un'eccezione: nelle fasi acute e gravi della malattia, può essere sufficiente una **sigmoidoscopia**.

La pancolonscopia permette un'esplorazione intraluminale completa dell'intestino crasso, dal retto alla valvola ileocecale, includendo anche l'ultimo tratto ileale. Oltre alla sua funzionalità diagnostica, le indagini endoscopiche risultano cruciali anche nel follow-up, in quanto consentono di monitorare l'attività di malattia, di identificare eventuali recidive e valutare le fasi di remissione.<sup>52</sup>

La **videocapsula** rappresenta un'ulteriore metodica endoscopica non invasiva, utile per esplorare i segmenti dell'intestino tenue non accessibili con l'endoscopia tradizionale. Il suo utilizzo è indicato, in presenza di sospetto clinico, qualora all'endoscopia non vengano riscontrati tratti caratteristici della malattia. A livello internazionale, sono attualmente riconosciuti due score per valutare l'estensione della patologia nel piccolo intestino: il Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (CECDI) e il Lewis score (LS). I limiti principali all'esecuzione della videocapsula sono l'elevato costo e l'impossibilità di svolgere un'indagine istologica. Inoltre, l'esecuzione di questa metodica è controindicata nei pazienti con sospetta o accertata occlusione o subocclusione intestinale, stenosi o presenza di disturbi della deglutizione.

A completamento diagnostico è inoltre necessario associare **l'esofagogastroduodenoscopia (EGDS)**, in quanto nel MC si ha la possibilità di interessamento anche delle alte vie digerenti. In realtà tale pratica viene ad essere eseguita esclusivamente qualora il paziente presenti sintomi riconducibili alle alte vie del sistema gastrointestinale.

A livello internazionale vi sono tre principali score endoscopici utilizzati per standardizzare la valutazione endoscopica del Morbo di Crohn. Il **CDEIS (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*)** e il **SES-CD (*Simple Endoscopic Score for***



**Crohn's Disease**) sono impiegati per valutare l'attività di malattia e la risposta al trattamento, mentre il **Rutgeerts' score** è riservato esclusivamente ai pazienti sottoposti a resezione intestinale, per monitorare l'eventuale comparsa di recidive endoscopiche.

Per calcolare il CDEIS è necessario suddividere il colon in cinque segmenti: retto, colon discendente e sigma, trasverso, colon ascendente, ileo. L'endoscopista deve ricercare, per ognuno di essi, 4 parametri, i quali permetteranno l'attribuzione di uno specifico punteggio. I parametri sono: la presenza/assenza di ulcere superficiali e profonde, l'estensione della superficie interessata da ulcere e della superficie coinvolta dalla patologia. Questi ultimi due parametri vengono espressi in cm e fanno riferimento alla scala VAS (*Visual Analogue Scale*). Il punteggio totale consta della somma dei singoli punteggi, diviso il numero di segmenti visualizzati. Se sono presenti delle stenosi, con o senza ulcera, si ottengono punti aggiuntivi. Lo score varia da 0 a 44 punti. Attualmente questo score non è utilizzato nella pratica clinica quanto nell'ambito della ricerca.<sup>53</sup>

|                                                            | Ileo | Colon destro | Trasverso | Colon sinistro e sigma | Retto | Totale |
|------------------------------------------------------------|------|--------------|-----------|------------------------|-------|--------|
| Ulcere profonde<br>(0 se assenti, 12 se presenti)          |      |              |           |                        |       |        |
| Ulcere superficiali<br>(0 se assenti, 6 se presenti)       |      |              |           |                        |       |        |
| Superficie coinvolta da malattia<br>(cm VAS)               |      |              |           |                        |       |        |
| Superficie coinvolta da ulcere<br>(cm VAS)                 |      |              |           |                        |       |        |
| Totale                                                     |      |              |           |                        |       | A      |
| N° di segmenti esplorati                                   |      |              |           |                        |       | n      |
| Totale A/n° di segmenti esplorati                          |      |              |           |                        |       | B      |
| Se stenosi ulcerata in qualsiasi segmento aggiungere 3     |      |              |           |                        |       | C      |
| Se stenosi non-ulcerata in qualsiasi segmento aggiungere 3 |      |              |           |                        |       | D      |
| B + C + D                                                  |      |              |           |                        |       | Score  |

**Tabella 8:** Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity

| SCORE | DECODIFICA                    |
|-------|-------------------------------|
| <3    | remissione                    |
| 3-8   | Attività endoscopica lieve    |
| 9-12  | Attività endoscopica moderata |
| >12   | Attività endoscopica grave    |

**Tabella 9:** score di decodifica

Il SES-CD è stato sviluppato per semplificare il CDEIS; quindi, è più adatto ad un utilizzo di routine. Per calcolarlo bisogna dividere il tratto intestinale in cinque segmenti (ileo, colon ascendente, trasverso, discendente-sigma e retto). Si considerano: la presenza di ulcere, la loro dimensione, la percentuale di superficie ulcerata, la percentuale di superficie coinvolta da malattia, la presenza di stenosi e se siano o meno valicabili con lo strumento endoscopico. Per ogni variabile si attribuisce un punteggio da 0 a 3; ogni segmento può avere un punteggio da 0 a 12 e il punteggio totale va da 0 a 56 punti <sup>54</sup>.

| SES-CD score        |    |                      |                      |                |
|---------------------|----|----------------------|----------------------|----------------|
| Variabili           | 0  | 1                    | 2                    | 3              |
| Ulcere              | No | Aftoidi (0.1-0.5 cm) | Grandi (0.5-2 cm)    | Vaste (>2 cm)  |
| Superficie ulcerata | No | <10%                 | 10-30%               | >30%           |
| Superficie affetta  | No | <50%                 | 50-75%               | >75%           |
| Stenosi             | No | Singola, superabile  | Multiple, superabile | Non superabile |

**Tabella 10:** SES-CD score

| SCORE | DECODIFICA                   |
|-------|------------------------------|
| 0-2   | remissione                   |
| 3-6   | Attività endoscopica lieve   |
| 7-15  | Attività endoscopia moderata |
| >15   | Attività endoscopica grave   |

**Tabella 11:** score di decodifica

Lo score di Rutgeerts viene utilizzato per la valutazione della recidiva post-chirurgica a livello di un'anastomosi ileocolica.

|    |                                                                                                                                                                |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| i0 | Assenza di lesioni nell'ileo neotermiale                                                                                                                       |
| i1 | Non più di 5 lesioni aftoidi anastomotiche o nell'ileo neotermiale                                                                                             |
| i2 | Oltre 5 lesioni aftoidi nell'ambito di mucosa altrimenti regolare, o aree focali con altre lesioni, o ulcere sino a 1 cm confinate solo alla rima anastomotica |
| i3 | Ileite aftoide estesa, con mucosa diffusamente infiammata tra le molteplici afte                                                                               |
| i4 | Infiammazione diffusa, con lesioni maggiori: ulcere ampie e/o noduli/acciotolato e/o restringimenti/stenosi                                                    |

**Tabella 12:** score di Rutgeerts

Questo score correla con il rischio di recidive sintomatiche attraverso l'attribuzione di un punteggio che va da i0 (non recidiva) a i4 (infiammazione estesa).<sup>55</sup>

### **Anatomia Patologica**

Come riportato dalle linee guida ECCO, la diagnosi definitiva del MC è sempre istologica; quindi, è necessario raccogliere campioni biotici durante la colonscopia.<sup>56</sup>

Il MC è una malattia cronica granulomatosa caratterizzata da un andamento “a salto” e da una flogosi transmurale, che può colpire qualsiasi tratto del tubo digerente, dalla bocca all'ano. Le sedi più frequentemente interessate sono la giunzione ileocecale, l'ileo terminale e il colon, con una distribuzione che vede in circa il 40% dei casi coinvolgere sia l'ileo che colon, nel 35% dei casi solo l'ileo e nel 20% esclusivamente il colon. L'interessamento delle alte vie digerenti ovvero l'esofago, lo stomaco e il duodeno, è raro ma possibile. Nel complesso rappresenta circa il 5% dei casi.

Dal punto di vista macroscopico, la mucosa intestinale nel MC ha il tipico aspetto ad **acciottolato romano**, ciò è determinato dalla distribuzione discontinua e segmentaria di questa patologia, nel quale il tessuto sede di malattia è depresso al di sotto del livello della mucosa normale. La distribuzione della malattia è detta “**a salto**” perché caratterizzata da lesioni focali segmentarie alternate a zone di mucosa sana. Tra le pliche mucose si formano fissurazioni che possono estendersi in profondità fino a formare tramiti fistolosi. Vi è una perdita di sostanza che supera la muscolaris mucosae, entra nella sottomucosa ed inizia a coinvolgere la parete della muscolare propria.

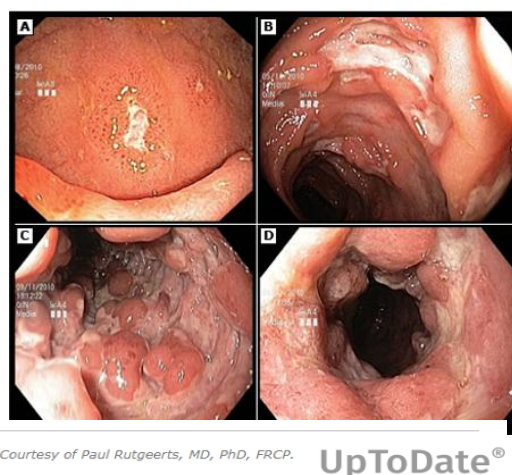
La lesione precoce del Morbo di Crohn è rappresentata dall'**ulcera aftosa**, la quale può evolvere in lesioni multiple confluenti, fino a formare ulcere allungate, orientate lungo l'asse dell'intestino. A livello microscopico queste ulcere sono caratterizzate dalla presenza di un aggregato linfoide alla base, margini estremamente iperemici e un fondo biancastro per la deposizione di fibrina, frammista a cellule epiteliali desquamate e infiltrato infiammatorio. La parete intestinale solitamente appare ispessita e gommosa, a causa dell'edema e dell'infiammazione transmurale.

A livello microscopico, il colon normalmente è caratterizzato da ghiandole tubulari semplici che producono muco e sono tutte dritte e parallele tra loro. Qualora si instauri

la patologia, si assiste a frequenti cicli di distruzione e rigenerazione delle cripte, ovvero le basi delle ghiandole, che portano alla perdita della normale architettura mucosale. Le cripte assumono quindi un aspetto disorganizzato, caratterizzato da ramificazioni e orientamenti anomali fra loro. Nei casi di patologia attiva, si riscontra inoltre un'intensa infiltrazione neutrofila a carico dell'epitelio delle cripte. Tale fenomeno può condurre in seguito alla formazione di **ascessi criptici**, fino a determinarne la distruzione delle cripte stesse.

Un'altra lesione microscopica consiste nei **granulomi epitelioidi non caseificanti e non necrotizzanti**. Sono lesioni caratteristiche del MC, ma la loro assenza non ne esclude la diagnosi. Possono svilupparsi in aree di malattia attiva o in regioni non coinvolte, a qualunque livello della parete intestinale. Essi sono formati da cellule giganti multinucleate, situate nel centro del granuloma, cellule epitelioidi, linfociti Th1 e, nella parte più periferica, fibroblasti. Questi ultimi proliferando, depositano tessuto cicatriziale che a lungo termine determina ispessimento fibrotico della parete e può pertanto causare stenosi ed occlusione.

Infine, possono essere presenti anche delle condizioni di metaplasia. Tra queste ricordiamo la **metaplasia pseudo-pilorica**, con cellule di aspetto simile a quelle delle ghiandole gastriche antrali e la **metaplasia a cellule del Paneth**. Questa forma di metaplasia si sviluppa nel colon sinistro ed è caratterizzata dalla presenza di cellule che normalmente si trovano nel piccolo intestino o nel colon destro.<sup>57</sup>



Courtesy of Paul Rutgeerts, MD, PhD, FRCP.

UpToDate®

**Figura 3:** Lesioni endoscopiche tipiche del morbo di Crohn. Ulcere aftose (A), ulcere di grandi dimensioni (B), aspetto ad acciottolato con ulcere lineari (C), stenosi (D).

### 1.4.3 TRATTAMENTO

Gli obiettivi della terapia devono mirare non solo alla remissione dei sintomi, alla guarigione mucosale e alla remissione istologica, ma anche al miglioramento della qualità di vita, che rappresenta l'obiettivo primario di ogni intervento terapeutico. Per le MICI esistono tre principali approcci terapeutici: il **trattamento medico-farmacologico**, il **trattamento chirurgico** e il **trattamento endoscopico**. La prima linea terapeutica è quella medica associata alla terapia nutrizionale, mentre il trattamento chirurgico è riservato alle forme gravi di malattia e alle complicanze.

#### Trattamento medico

Esistono tre principali approcci di trattamento:

- **Step-up.** Consiste nell'aumentare progressivamente la "potenza" dei farmaci utilizzati parallelamente all'incremento dell'attività di malattia. Questo approccio prevede di iniziare con cicli di cortisone a basse dosi e successivamente, in base alla severità della patologia, aggiungere immunomodulatori e terapia biologica.
- **Top-down.** Prevede l'utilizzo dei farmaci più potenti, quindi i biotecnologici, già all'esordio, con l'obiettivo di bloccare rapidamente la progressione della malattia.
- **Step-up accelerato.** È un approccio intermedio, vede una terapia d'attacco con steroidi, seguita, nel caso di mancata risposta o perdita di risposta dopo lo svezzamento dal cortisone, da un rapido passaggio alla terapia biotecnologica o immunosoppressiva.

#### Corticosteroidi

I Corticosteroidi sono farmaci di sintesi aventi struttura analoga al Cortisolo, un ormone sintetizzato e secreto dalla ghiandola surrenale. Questi farmaci possiedono sia un'ottima capacità antinfiammatoria che immunosoppressiva; pertanto, rappresentano il gold standard della terapia in fase acuta.

La somministrazione dei farmaci cortisonici può avvenire per via sistemica, orale o endovenosa, impiegando molecole come **Metilprednisolone**, **Idrocortisone** e **Prednisone**, oppure per via topica, attraverso supposte, gel o clismi, utilizzando

principi attivi a bassa biodisponibilità come **Beclometasone Dipropionato** e **Budesonide**.

Secondo le linee guida della British society of Gastroenterology<sup>58</sup> il trattamento cortisonico deve essere protratto per 8 settimane, prediligendo l'utilizzo di Budenoside, per le forme moderate severe ileocoliche, rispetto all'uso di altri corticosteroidi sistemici quali il Prednisolone.

Purtroppo, però, le forme sistemiche sono frequentemente responsabili dello sviluppo di effetti collaterali, soprattutto in coloro che sono sottoposti a una terapia a lungo termine. I principali effetti collaterali dei farmaci cortisonici interessano prevalentemente l'apparato gastrointestinale e quello endocrinologico. A livello gastrointestinale, possono insorgere ulcere gastriche o esofagee, distensione addominale e dispepsia. Per quanto riguarda l'apparato endocrinologico, gli effetti sono legati al disequilibrio ormonale indotto dalla somiglianza dei cortisonici con il cortisolo. Questo squilibrio può manifestarsi fenotipicamente con l'insorgenza della Sindrome di Cushing, soppressione surrenalica, irregolarità mestruali e amenorrea, irsutismo, intolleranza glucidica e maggior suscettibilità alle infezioni. Tra gli altri effetti collaterali comuni si annoverano anche ipertensione arteriosa, osteopenia e osteoporosi, miopatie, glaucoma, papilledema, oltre ad alterazioni psichiche come depressione, euforia e insonnia.

### **Aminosalicilati**

Gli aminosalicilati sono i farmaci di prima scelta in forme lievi-moderate delle MICI. Il primo farmaco utilizzato appartenente a questa categoria è stata la **Salazopirina**, una molecola costituita dall'acido 5-aminosalicilico (5-ASA) legato ad una sulfapiridina. A causa degli effetti collaterali che induceva, oggi il suo utilizzo è stato soppiantato a favore della **Mesalazina (5-ASA)**, dato che gran parte delle manifestazioni erano legate alla presenza della sulfapiridina. La Mesalazina o 5-ASA, si somministra per via orale, tramite formulazioni gastroresistenti pH- o tempo-dipendenti, progettate per rilasciare il principio attivo nelle sedi più frequenti della malattia, ovvero l'ileo terminale e il colon.

Il meccanismo d'azione consiste in un effetto topico di tipo antinfiammatorio e immunomodulatore. Grazie allo scarso assorbimento sistemico, questi farmaci

possono raggiungere elevate concentrazioni a livello intestinale, aumentando l'efficacia terapeutica e riducendo gli effetti collaterali tipici degli antinfiammatori non steroidei. Inoltre, la letteratura è concorde nel riconoscere alla Mesalazina un ruolo protettivo nello sviluppo del carcinoma colonrettale.

Quando si assumono aminosalicilati il monitoraggio della funzionalità renale è sempre necessario, in particolare primo anno dall'inizio della terapia e nei pazienti più anziani, ciò viene fatto perché tra gli effetti collaterali vi è un rischio di tossicità renale. Altri effetti collaterali, sebbene molto più rari, sono pancreatite acuta, epatite, miocardite, pericardite, leucopenia, trombocitopenia, mialgie, artralgie, reazioni cutanee. Il farmaco può essere assunto durante la gravidanza, ma non è raccomandato in allattamento.

La Mesalazina attualmente è applicata nel trattamento delle forme lievi moderate per indurre la remissione della patologia, sebbene non sia stata dimostrata una superiorità di efficacia rispetto al placebo<sup>59 60</sup>, motivo per cui il suo utilizzo non è raccomandato dalle linee guida ECCO.

### **Immunosoppressori**

Gli immunosoppressori sono composti che agiscono sul sistema immunitario e ne riducono l'attività. Le principali molecole utilizzate nel MC sono le **Tiopurine**, il **Metotrexato** e la **Ciclosporina**.

All'interno della famiglia delle Tiopurine ritroviamo sia la **6-mercaptopurina** che il suo pro-farmaco, ovvero l'**Azatioprina**. In quanto antimetaboliti delle purine, inibiscono la sintesi dei ribonucleotidi e, di conseguenza, la replicazione del DNA, agendo prevalentemente sulle cellule ad alta attività di proliferazione, in particolare sui linfociti B e T.

Gli effetti collaterali delle tiopurine possono essere classificati in dose indipendenti quali malessere generale, nausea, vertigini, vomito, pancreatite, e dose-dipendenti come la mielosoppressione e l'epatotossicità. L'induzione dell'immunosoppressione, correlata al meccanismo d'azione del farmaco, facilita inoltre lo sviluppo di infezioni, nonché aumenta il rischio di sviluppo di neoplasie come leucemie e linfomi. Malgrado ciò, sono ritenuti farmaci sicuri sia durante la gravidanza che nell'allattamento.

Le linee guida ECCO raccomandano l'utilizzo dell'Azatioprina in associazione ad altri farmaci, come i corticosteroidi o la terapia biologica, nell'induzione della remissione in pazienti con MC in fase moderata-severa di malattia. Inoltre, l'Azatioprina, può essere utilizzata in monoterapia per il mantenimento della remissione della malattia cortico-dipendente in fase quiescente, come dimostrato da una revisione sistematica della Cochrane del 2015.<sup>61</sup>

Il Metotrexato (MTX) è un altro immunosoppressore utilizzato nel MC, esso appartiene alla classe dei farmaci antitumorali. La sua azione terapeutica viene espletata attraverso i suoi metaboliti, i quali hanno la capacità di inibire la diidrofolato reductasi, inducendo un effetto citotossico. Le modalità di somministrazione del farmaco ad ora sono per via sottocutanea o intramuscolare. Poiché il Metotrexato agisce come antagonista dell'acido folico, è raccomandata la somministrazione supplementare di acido folico in tutti i pazienti sottoposti a questa terapia.

Gli effetti collaterali, conseguenti all'uso del farmaco, consistono in: alterazioni epatiche, nausea, vomito, diarrea e stomatiti. A causa della sua teratogenicità, è vietata la somministrazione alle donne in gravidanza e ne è sconsigliata l'assunzione a coloro che presentano un desiderio di maternità o paternità.

Il Methotrexato può essere utilizzato come unica terapia immunosoppressiva o in combinazione con farmaci biotecnologici, come gli **anti-TNF** (*Tumor Necrosis Factor*) per ridurre la probabilità di sviluppare anticorpi antifarmaco. Le linee guida ECCO ne raccomandano l'uso per mantenere la remissione nei pazienti con MC steroide-dipendente al posto dell'Azatioprina in caso di intolleranza o fallimento della stessa.<sup>62</sup>

L'ultimo immunosoppressore utilizzato nel Morbo di Crohn è la Ciclosporina, un farmaco che agisce interrompendo la trascrizione genica delle citochine. Il suo meccanismo d'azione è mediato dall'interazione con la Ciclofillina, dal quale ne deriva la formazione di un complesso ciclosporina-ciclofillina. Questo complesso inibisce la Calcineurina, una fosfatasi che media la produzione dell'IL-2 e di altre citochine fondamentali per la proliferazione dei linfociti T. La Ciclosporina viene somministrata sia per via endovenosa che per via orale. Gli effetti collaterali principali includono nausea, mancanza di appetito, febbre, rash cutanei, artralgie, astenia. È utilizzata in condizioni di refrattarietà alle altre terapie immunosoppressive.



Tuttavia, la Ciclosporina non è interita all'interno delle linee guida della ECCO nel trattamento del Morbo di Crohn.

### **Farmaci biotecnologici**

I farmaci biotecnologici rappresentano la svolta più importante nella storia del trattamento delle MICI. Essi sono degli anticorpi monoclonali che presentano la capacità di interferire in maniera specifica e selettiva con il processo infiammatorio, interagendo con specifiche citochine o modulando l'attività di mediatori solubili come le integrine.

I farmaci biotecnologici attualmente approvati in Europa per il trattamento del MC sono **Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab e Ustekinumab**.

**Infliximab** è un anticorpo monoclonale chimerico, ovvero di derivazione umana per il 75% e murina per il restante 25%. Esso agisce attraverso un'attività anti-TNF $\alpha$ , ovvero impedisce al TNF di prendere contatto con il suo recettore (TNFR), ma ha anche la capacità di agire bloccando direttamente la molecola in forma solubile. Il farmaco viene somministrato per via endovenosa in ambiente ospedaliero, questo perché è possibile lo sviluppo di reazioni da infusione entro due ore dalla somministrazione del farmaco, a causa della componente murinica che non viene riconosciuta dal sistema immunitario come "self". A scopo preventivo è quindi necessario eseguire una medicazione prima dell'infusione utilizzando cortisone (Flebocortid) e antistaminico, inoltre, riducendo la velocità di somministrazione del farmaco, si può ottenere un'ulteriore riduzione del rischio di tal evento. I sintomi tipici conseguenti a una reazione di infusione sono cefalea, artralgia, dolori muscolari, febbre, prurito, reazioni cutanee nel sito di iniezione. Altri effetti collaterali che però si sviluppano a lungo termine sono: eritema nodoso, psoriasi, citopenie e raramente malattie demielinizzanti.

Viene utilizzato sia per indurre una remissione clinica, sia per il suo mantenimento, inoltre, le linee guida lo definiscono come farmaco di prima scelta nel trattamento di MC complicata da fistole perianali. Qualora sia necessario, l'efficacia di Infliximab può essere potenziata a seguito dell'associazione con le tiopurine.<sup>63</sup> Se un paziente affetto da MC diventa intollerante o non risponde a Infliximab, dopo aver tentato di aumentare il dosaggio, è raccomandato il passaggio ad un altro anti-TNF $\alpha$ .

**Adalimumab**, è anticorpo anti-TNF $\alpha$  totalmente umanizzato. Questo permette di somministrare il farmaco sia per via endovenosa in ambito ospedaliero, sia sottocute a domicilio dal paziente stesso, senza il rischio di reazioni anafilattiche gravi. Gli effetti collaterali più comuni sono: reazioni dermatologiche nella sede di iniezione, infezioni delle alte vie respiratorie, cefalea, eruzioni cutanee e infezioni delle vie urinarie. Sia Adalimumab che Infliximab comportano un aumentato rischio di infezioni, pertanto, prima della somministrazione, è fondamentale effettuare uno screening infettivologico che includa la ricerca di HBV, HCV, HIV, EBV, insieme a una radiografia del torace e al test di intradermoreazione di Mantoux o al Quantiferon test.

Adalimumab si è dimostrato efficace nell'indurre e mantenere la remissione nei pazienti con MC moderato-grave, anche in coloro che non hanno risposto adeguatamente alla terapia convenzionale o che non tollerano Infliximab. Le linee guida della ECCO sconsigliano l'associazione con le tiopurine, a differenza di quanto indicato per Infliximab, prediligendo l'utilizzo del farmaco in monoterapia.

Alcune metanalisi<sup>64</sup> hanno dimostrato che non vi sono differenze statisticamente significative tra le terapie anti-TNF $\alpha$ ; quindi, la scelta del farmaco dipende dalle preferenze del paziente, dalla disponibilità, dal costo e dall'accessibilità.

Negli ultimi anni sono in corso alcuni studi sull'efficacia di **Cetrolizumab Pegol**, un frammento Fab' di anticorpo ricombinante umanizzato mirato contro il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ ), espresso in Escherichia Coli, e coniugato con polietilenglicole (PEG). I dati ottenuti sono ancora pochi, ma sembrerebbe avere un'efficacia inferiore rispetto ad Infliximab, motivo per cui non è usato come farmaco di prima linea.<sup>65</sup> La sua applicazione maggiore è nell'ambito reumatologico, in particolare per coloro che presentano Artrite Reumatoide di grado severo.<sup>66</sup>

**Vedolizumab** invece, è un anticorpo monoclonale anti-integrina  $\alpha 4\beta 7$ , una proteina espressa selettivamente dalle cellule dell'endotelio vascolare del tratto gastrointestinale. Questo farmaco è in grado di inibire l'adesione e la migrazione dei leucociti nel contesto della parete intestinale, senza interferenze sistemiche. Vedolizumab prevede una somministrazione esclusivamente per via endovenosa. Gli effetti collaterali maggiormente riscontrati in coloro che eseguono questa terapia consistono in: infezioni delle vie aeree superiori, cefalea, nausea, dolori articolari e astenia. Le linee guida raccomandano l'uso di Vedolizumab per indurre la remissione

in pazienti affetti da MC di grado moderato-severo con inadeguata risposta alla terapia convenzionale o alla terapia con anti-TNF $\alpha$ <sup>67</sup>. Inoltre, Vedolizumab è raccomandato dalle linee guida ECCO per il mantenimento della remissione clinica nei pazienti con MC moderato-grave che hanno raggiunto la remissione con Vedolizumab.

**Ustekinumab** è un anticorpo monoclonale diretto contro la subunità p40 dell'IL-12 e IL-23, due importanti citochine pro-infiammatorie responsabili rispettivamente dell'attivazione dei linfociti NK e Th17. L'azione del farmaco si esplica attraverso il blocco del recettore di queste interleuchine, che si localizza sui linfociti T e su altre cellule immunitarie. Quando si avvia una terapia con Ustekinumab, l'induzione avviene tramite una prima infusione endovenosa, mentre la terapia di mantenimento viene somministrata sottocute direttamente a domicilio dal paziente stesso. Gli effetti collaterali ad oggi noti associati all'uso di Ustekinumab sono: acne, astenia, vomito e vulvovaginiti micotiche. L'indicazione all'utilizzo del farmaco è per la patologia attiva di grado moderato-severo in pazienti non-responder a un anti-TNF $\alpha$  o con perdita di efficacia nei suoi confronti. Inoltre, è raccomandato l'utilizzo di Ustekinumab per il mantenimento della remissione clinica nei pazienti con MC che hanno ottenuto la remissione con Ustekinumab.<sup>68</sup>

**Risankizumab**, un anticorpo monoclonale umanizzato anti IL-23 approvato per il trattamento di MC attiva da moderata a grave in pazienti che non hanno risposto adeguatamente alla prima linea di terapia. Gli effetti avversi più comuni sono le infezioni delle vie aeree superiori, come naso e gola. Per quanto riguarda la teratogenicità del farmaco, i risultati sono ancora incerti; pertanto, è preferibile evitarne l'uso in gravidanza e in allattamento.<sup>69</sup>

## Antibiotici

Il microbiota intestinale riveste un ruolo importante nell'eziopatogenesi del MC, pertanto gli antibiotici possono influenzare il decorso di questa malattia riducendo l'infiammazione, diminuendo le concentrazioni di batteri nel lume intestinale e agendo sulla composizione del microbiota intestinale, alterata nei pazienti affetti. Il loro utilizzo avviene prevalentemente nei quadri di stenosi, fistole, ascessi e a seguito di interventi chirurgici. Le linee guida ECCO<sup>63</sup> non ne raccomandano l'utilizzo per indurre la remissione. Possono essere utilizzati da soli o in associazione con altri farmaci.

Gli antibiotici più utilizzati sono il **Metronidazolo** e la **Ciprofloxacina**, somministrati per via orale o per via endovenosa.

Il Metronidazolo agisce su batteri cocchi anaerobi sia Gram-positivi che negativi, esso presenta inoltre un'azione antiparassitaria. Nella pratica comune è usato prevalentemente nel trattamento di infezioni da *Giardia ed Entamoeba Histocolica*. Essendo un farmaco teratogeno, è da evitare durante il primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento.

La Ciprofloxacina presenta invece un profilo di tolleranza migliore rispetto al Metronidazolo. Malgrado ciò, è responsabile dello sviluppo di complicanze particolari come l'infiammazione del tendine d'Achille o l'insorgenza dell'infezione da *Clostridium Difficile*. Proprio per questo motivo, una nota del 2019 l'AIFA ha ristretto l'utilizzo dei chinolonici e fluorochinolonici, come la Ciprofloxacina, a causa degli "effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti" correlati al loro utilizzo.

Purtroppo, nessuno studio ha dimostrato però una netta superiorità del Metronidazolo e della Ciprofloxacina nell'indurre la remissione della malattia in fase attiva rispetto al placebo.<sup>70</sup> Le linee guida ECCO attualmente, non ne raccomandano l'utilizzo per indurre la remissione, anche considerando gli effetti collaterali ad essi associati.

Un altro antibiotico di largo utilizzo è la **Rifaximina**. Essa ha la peculiarità di essere un farmaco non assorbibile e dunque privo di effetti collaterali sistemici; risulta però meno efficace rispetto ai precedenti. Si sceglie solitamente quando sono necessari cicli di antibiotico ripetuti.

## Terapia chirurgica ed endoscopica

L'intervento chirurgico è un'evenienza che più del 70-80% dei pazienti affetti, deve affrontare una o più volte entro dieci anni dalla diagnosi; questa percentuale aumenta ulteriormente se si considera tutta la storia clinica dei pazienti.<sup>71</sup> Il trattamento chirurgico è da considerare in caso di fallimento della terapia medica o in caso di riscontro di complicanze intestinali, per la maggior parte delle quali la terapia medica non è sufficiente.

Alcuni fattori che aumentano il rischio di sottoposizione all'intervento sono: fumo, fenotipo stenotico o penetrante della malattia, uso precoce di steroidi, localizzazione digiunale o ileale, diagnosi in giovane età.

Una delle complicanze più frequenti nei pazienti affetti da MC consiste nello sviluppo di quadri stenotici, i quali possono poi evolvere verso conduzioni di subocclusione o occlusione intestinale. La prima modalità d'approccio è sempre di tipo medico, in caso di fallimento si passa al trattamento endoscopico. Quest'ultimo consiste in una **dilatazione del tratto intestinale interessato mediante l'utilizzo di cateteri a palloncino** e all'applicazione di una pressione idro-pneumatica. Qualora anche questa tecnica risultasse fallace, è possibile intervenire chirurgicamente mediante la **striscuturoplastica** o la **resezione ileale con anastomosi**. È raccomandato contenere al minimo l'estensione delle resezioni intestinali, per evitare complicanze quali la Sindrome dell'intestino corto. Eventualmente, la striscuturoplastica risulta una valida alternativa per ovviare a questa problematica. Essa consiste in un'enterotomia longitudinale lungo il processo stenotico, seguita da una chiusura della parete in senso trasversale. Le indicazioni per eseguire tale approccio chirurgico sono: presenza di stenosi multiple su un lungo tratto di intestino, una precedente resezione significativa dell'intestino tenue (>100 cm), sindrome dell'intestino corto, presenza di stenosi senza flemmone o di fistola settica, stenosi duodenale o anastomotica. Qualora invece siano presenti perforazioni con peritonite diffusa, stenosi associate ad ascessi e flemmoni, o in caso di sospetto di una neoplasia in corrispondenza della stenosi, l'intervento chirurgico di resezione è preferibile.<sup>71</sup>

Un'altra complicanza del MC che può giovare del trattamento chirurgico è la fistola. La presenza di una fistola entero-enterica, in assenza di segni di sepsi o di altre complicanze, non costituisce di per sé un'indicazione all'intervento chirurgico, ma nel

caso di una progressione del quadro, è necessario l'esecuzione di una resezione intestinale. Per quanto riguarda il trattamento delle fistole entero-cutanee invece, l'intervento consiste in una resezione intestinale associata alla resezione della parete addominale coinvolta e del tratto fistoloso. Al contrario invece, le fistole che coinvolgono un organo adiacente all'intestino non necessitano di una resezione dell'organo coinvolto.<sup>72</sup>

Nella malattia perianale spesso si trovano associati ascessi a tramiti fistolosi, sebbene la terapia medica con Infliximab e antibioticoterapia risulti il gold standard, molto spesso è necessario poi intervenire chirurgicamente attraverso il **posizionamento di un setone**, il quale permette di mantenere pervio il tramite fistoloso e limitare la formazione dell'ascesso in maniera ricorrente. Se però le fistole sono basse e transfinteriche o intersfinteriche, si predilige l'esecuzione di una **fistulotomia con fistulectomia**. Un'altra alternativa per le fistole intersfinteriche è la **tecnica LIFT** (*ligation of the intersphincteric fistula tract*), che consiste nella legatura e asportazione del tratto fistoloso. Infine, il trattamento delle fistole alte consiste invece in due approcci: chiudere il tramite fistoloso con un lembo di avanzamento della mucosa o il riempimento del tratto di fistola perianale con **tappi bioprotesici o con la colla**.<sup>73</sup>

La chirurgia può essere eseguita anche in tutti quei casi in cui la patologia non risponda al trattamento medico. La scelta della tipologia di intervento dipende dalla localizzazione della malattia, dall'indicazione all'intervento e dalla sua urgenza, nonché dall'età e dalle condizioni generali del paziente gli interventi più eseguiti sono: la resezione ileocolica, la colectomia subtotale o totale, la proctectomia e la proctocolectomia.. L'anastomosi può essere confezionata nel contesto dello stesso intervento (anastomosi primaria), se il paziente ha uno stato nutritivo adeguato e ha una sepsi intraddominale lieve, mentre se i pazienti sono malnutriti e settici la ricanalizzazione deve essere rimandata. In quest'ultimo caso viene eseguita una stomia temporanea in modo da evitare il passaggio di feci e garantire la guarigione del tratto intestinale coinvolto, per poi confezionare un'anastomosi su un tessuto non più infiammato. Fa eccezione la proctocolectomia dove, secondo le linee guide della ECCO<sup>71</sup> non è raccomandata l'esecuzione di un'anastomosi dato l'elevato rischio di deiscenza. In questi casi si predilige pertanto eseguire un'ileostomia terminale definitiva o un'anastomosi ileale pouch like come nella RCU.

Qualora sia possibile è da preferire la tecnica laparoscopica rispetto alla tecnica laparotomia per la riduzione dello sviluppo di complicanze post-operatorie, nonché delle perdite ematiche e del tempo di degenza.

## **1.5 LA RETTOCOLITE ULCEROSA (RCU o UC)**

La rettocolite Ulcerosa è una malattia infiammatoria cronica intestinale che colpisce la mucosa dell'intestino crasso interessando primariamente il retto, per poi eventualmente estendersi e coinvolgere parte o tutto il colon. La patologia è caratterizzata da un andamento remittente recidivante, ovvero da un alternarsi tra la fase di attività e di quiescenza, sebbene nelle forme più aggressive, le fasi di benessere possono essere del tutto assenti.

### **1.5.1 PRESENTAZIONE CLINICA**

La Rettocolite Ulcerosa, similmente al Morbo di Crohn, può presentare una sintomatologia ampiamente eterogenea. Talvolta, infatti, risulta quasi impossibile distinguere le due condizioni patologiche basando esclusivamente sulla sintomatologia.

#### **Sintomi intestinali**

I tratti clinici caratterizzanti la Rettocolite Ulcerosa sono:

- **Dolore addominale**, che tipicamente si manifesta sottoforma di colica.
- **Diarrea ematica**,
- **Tenesmo**,
- **Incontinenza fecale**, ovvero una perdita involontaria di feci o gas.
- **Costipazione**, tipica dei pazienti che presentano patologia distale, spesso si associa a feci con striature ematiche e muco.
- **Sanguinamento rettale**, può precedere di settimane o mesi la riacutizzazione della patologia. Spesso si parla di episodi autolimitanti.

Meno frequentemente rispetto al MC possono essere presenti sintomi sistemici quali **febbre, fatigue e perdita di peso**.

## Classificazione clinica

In base alla sintomatologia è possibile classificare la patologia, secondo i **Criteri di Truelove e Witts** in lieve, moderata e severa.

Si parla di patologia lieve quando il paziente presenta massimo 4 scariche diarroiche al giorno con o senza la presenza di sangue, una Frequenza cardiaca inferiore a 90 bpm, una Temperatura minore di 37,5 °C, l'emoglobina maggiore 11,5 g/dl e una PCR minore 20 mg/L.

In condizioni moderate invece, il numero di scariche diarroiche al giorno si aggira su 4-6, senza la presenza di dolore addominale severo. In questo caso può essere presente una condizione febbrile minima (37,5- 37,8 °C) e una lieve anemia (11,5-10,5 mg/dl). La PCR si aggira tra 20-30 mg/L.

Infine, in condizioni severe, il paziente presenta un incremento delle scariche diarroiche (>6) con severi crampi addominali diffusi. Si ha la presenza di tossicità sistemica dimostrata da febbre moderata (>37,8 °C), tachicardia (Fc > 90 Bpm) e anemia (Hb >10,5). La PCR normalmente risulta > 30 mg/dl.

| Parameter                | Mild         | Moderate    | Severe    |
|--------------------------|--------------|-------------|-----------|
| Bloody stool per day, n  | <4           | 4-6         | >6        |
| Pulse, beats per minute  | <90          | ≤90         | >90       |
| Temperature, °C          | <37.5        | 37.5-37.8   | >37.8     |
| Haemoglobin, g/dL        | >11.5        | 11.5-10.5   | <10.5     |
| ESR, mm/h (or CRP, mg/L) | <20 (normal) | 20-30 (<30) | >30 (>30) |

CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate.

**Tabella 13:** Classificazione clinica della Rettocolite Ulcerosa secondo i Criteri di Truelove e Witts

Tale classificazione è però attualmente poco usata per definire il grado di severità della patologia, si predilige la classificazione endoscopica “Mayo score”.



## Complicanze intestinali

Oltre alla semplice sintomatologia gastrointestinale, è possibile che a causa della RCU si sviluppino delle ulteriori complicanze.

- **Emorragie gastrointestinali.** Più del 10% dei pazienti affetti da RCU presenta almeno un episodio di sanguinamento severo, mentre l'incidenza dell'emorragia massiva si aggira intorno al 3%. Frequentemente tali condizioni devono essere trattate attraverso una colectomia d'urgenza.<sup>74</sup>
- **Colite fulminante.** È una condizione clinica grave, caratterizzata da un numero di evacuazione superiori a 10 volte/die, sanguinamento rettale continuo, dolore, distensione addominale e febbre.<sup>75</sup>
- **Megacolon tossico.** Circa il 30% di pazienti con IBD sviluppa un megacolon tossico a tre mesi dalla diagnosi e il 60% entro tre anni. Tale condizione consiste in una dilatazione della componente colica fino al raggiungimento di un diametro superiore ai 6 cm. Tendenzialmente si associa a febbre, tachicardia, leucocitosi neutrofila, anemia, disidratazione, disonie, ipotensione e alterazione del sensorio. È facilmente osservabile attraverso un RX addominale. È considerata un'emergenza chirurgica in quanto può portare a una perforazione intestinale e a quadri di peritonite, che a loro volta possono causare la morte del paziente.<sup>76</sup>
- **Perforazioni intestinali.** Rappresentano generalmente una conseguenza del megacolon tossico, ma, sebbene più raramente, si possono verificare anche in maniera spontanea. In questi casi il tasso di mortalità risulta inferiore rispetto a quello associato al megacolon tossico, anche se le cause di questa differenza non sono ancora state comprese.<sup>77</sup>
- **Neoplasia colica.** L'incidenza del cancro del colon retto nei pazienti affetti da RCU si aggira intorno al 3,7%, ma risulta in aumento nei pazienti presentanti quadri di pancolite (5,4%). Il rischio di sviluppo neoplastico aumenta al passare con il tempo trascorso alla diagnosi. La correlazione tra RCU e neoplasia è attribuibile al fatto che il processo infiammatorio cronico crea un substrato favorevole allo sviluppo della condizione displastica e, successivamente, alla trasformazione neoplastica. Alcuni studi hanno rivelato come determinate

mutazioni genetiche giocano ruoli chiave nello sviluppo di tal condizione, come ad esempio il gene codificante per p53.<sup>78</sup>

Inoltre, è stato dimostrato che il rischio di sviluppo di neoplasia colica aumenta notevolmente qualora, oltre alla RCU, il paziente presenti anche una condizione di colangite sclerosante (CSP).<sup>79</sup> Tale rischio permane anche dopo un eventuale trapianto di fegato per il trattamento della CSP.<sup>79</sup>

### **Manifestazioni extra intestinali**

Anche per quanto riguarda la Rettocolite Ulcerosa è possibile osservare, in associazione alla sintomatologia gastroenterica, manifestazioni extra-intestinali, sebbene con un'incidenza minore rispetto il Morbo di Crohn. I distretti maggiormente interessati sono:

- **Apparato muscoloscheletrico.** Le condizioni più frequenti in questo ambito sono: **Artropatie periferiche** e **artropatie assiali** come Spondilite anchilosante e Sacroileite. Inoltre, similmente al MC, a causa di un deficit di Vitamina D e di calcio, dovuto al malassorbimento intestinale e alla terapia steroidea di lunga durata, si ha un maggior rischio di sviluppo di **osteoporosi**.
- **Manifestazioni Cutanee.** Tra le malattie dermatologiche, l'**Eritema Nodoso** corrisponde alla patologia maggiormente correlata all'UC. La sua risoluzione è associata alla remissione della patologia infiammatoria intestinale sottostante. A differenza del MC, non abbiamo dati certi per quanto riguarda la correlazione con il **Pioderma Gangrenoso**.
- **Apparato visivo.** Come nel MC, anche per la RCU le patologie oculari con incidenza maggiore risultano essere l'**Episclerite** e la **Sclerite**. L'episclerite non richiede l'intervento dell'oftalmologo nel suo trattamento, in quanto spesso va in risoluzione spontanea a seguito del trattamento dell'IBD sottostante. Di fatti risponde molto bene al trattamento steroideo. Al contrario le uveiti possono avere un andamento più severo e spesso si manifestano bilateralmente.
- **Apparato epatobiliare.** Tra le patologie maggiormente coinvolte ritroviamo: **colangiti, steatosi, epatiti croniche, cirrosi, e calcoli**. La condizione di maggior interesse risulta però essere la **Colangite Sclerosante (CSP)**, la quale

in associazione con la RCU comporta un incremento di rischio nello sviluppo sia dell'colangiocarcinoma, che del cancro del colon retto.<sup>45</sup>

## 1.5.2 DIAGNOSI

Come descritto in precedenza per il Morbo di Crohn, anche per la Retto Colite Ulcerosa, il processo diagnostico consta in un'integrazione di dati clinici, laboratoristici, endoscopici, istologici e di imaging.

### Dati di laboratorio

Per quanto riguarda i dati di laboratorio, gli esami richiesti sono: conta cellulare, elettroliti, assetto marziale, funzionalità epatica e renale, marker di infiammazione, calprotectina fecale e analisi microbiologiche su campione fecale.

Nella RCU, a differenza del Morbo di Crohn, la PCR non correla però con il grado di severità della patologia, fatta eccezione dei casi di colite severa. Un'ulteriore differenza tra le due patologie consiste nel fatto che nella RCU si ha più frequentemente una positività per **pANCA** (*Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili*). Tuttavia, a causa della bassa sensibilità e della scarsa specificità del test, la ricerca di pANCA viene raramente richiesta nella pratica clinica.<sup>80</sup> Inoltre, nei pazienti che presentano sintomi rettali severi quali urgenza evacuativa e tenesmo, è bene indagare le loro abitudini sessuali ed eseguire i test per le malattie sessualmente trasmissibili (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *HSV*, and *Treponema pallidum*).<sup>81</sup>

### Indagini radiologiche

Nella Rettocolite Ulcerosa non sono richiesti dati di imaging addominale per il processo diagnostico, ma possono comunque essere eseguiti qualora siano presenti sintomi.

**L'ecografia**, nei pazienti in fase attiva di malattia, può mettere in risalto la presenza di una mucosa ispessita e ipoecogena. Tale criterio, insieme all'intensità della vascolarizzazione ottenuta attraverso la tecnica ecografica doppler, vengono inseriti nei Milan Ultrasound Criteria (MUC) e possono essere usati per definire il grado di attività della patologia.<sup>82</sup> Purtroppo però, questo reperto non è specifico per la RCU,

ma può essere ritrovato in qualsiasi quadro di colite, indipendentemente dall'eziopatogenesi.

Un esame radiologico che presenta una maggior specificità è sicuramente il **clisma opaco con doppio contrasto**. Questa indagine può portare alla visualizzazione di reperti patognomonicici come un aspetto reticolato diffuso della mucosa con raccolte puntiformi di bario sovrapposte a microulcerazioni. Nelle forme più gravi, si possono addirittura mettere in evidenza le ulcere a bottone, la perdita di haustrature coliche, il restringimento del calibro luminale e la presenza di polipi o pseudopolipi. È necessario porre particolare attenzione nell'utilizzo di questa tecnica, in quanto può favorire l'insorgenza di un megacolon tossico, una complicanza potenzialmente fatale.

La TC e la RMN invece, presentano una sensibilità inferiore rispetto al clisma opaco nell'identificazione precoce della patologia, ma risultano sovrapponibili ad essa nelle forme conclamate e gravi. Attraverso queste due tecniche è possibile osservare un marcato ispessimento della parete o la perdita di haustrature. Tuttavia, tali reperti sono aspecifici e la sensibilità diagnostica risulta variabile a seconda del tratto intestinale analizzato.<sup>83</sup>

Infine, qualora si sospetti la presenza del megacolon tossico, può essere eseguita un'**RX dell'addome** in urgenza. In caso di riscontro positivo, è tipicamente osservabile una dilatazione intestinale superiore a 5,5 cm.

### **Indagini endoscopiche**

Anche per la Rettocolite Ulcerosa, il gold standard nel processo diagnostico della malattia consiste nella biopsia intestinale, eseguita mediante l'utilizzo di tecniche endoscopiche. Oltre a questa funzione, le tecniche endoscopiche svolgono un ruolo fondamentale nello stabilire l'estensione e la gravità dell'infiammazione, oltre che di escludere altre possibili cause di colite. È importante sottolineare però i reperti endoscopici in pazienti affetti da UC risultano spesso aspecifici.

Endoscopicamente, si osserva che la RCU coinvolge sempre il retto e, talvolta, si estende prossimalmente in modo continuo, interessando parzialmente o completamente il colon. A differenza del Morbo di Crohn, non sono presenti lesioni a salto, sebbene possano verificarsi infiammazioni focali nel cieco o nell'appendice.

Nella maggior parte dei casi, come tecnica endoscopica, viene ad essere prediletta l'esecuzione di una **sigmoidoscopia**, con valutazione esclusiva del retto e del colon sigmoideo distale. Questo approccio è preferito in quanto uno dei rischi della procedura più estesa è l'induzione di un megacolon tossico. Tuttavia, l'**ileocolonscopia** consente di esaminare anche l'ileo terminale, permettendo di valutarne l'interesse infiammatorio di tale regione anatomica, che potrebbe essere suggestiva per un MC, e di determinare la gravità endoscopica della malattia.<sup>81,84</sup>

Grazie all'utilizzo dell'endoscopica è possibile classificare la RCU secondo l'estensione di malattia (classificazione di Montreal) o in base alla severità (Mayo score).

La **scala di Montreal**, riportata di seguito, suddivide la patologia in proctite, colite sinistra e colite estesa.

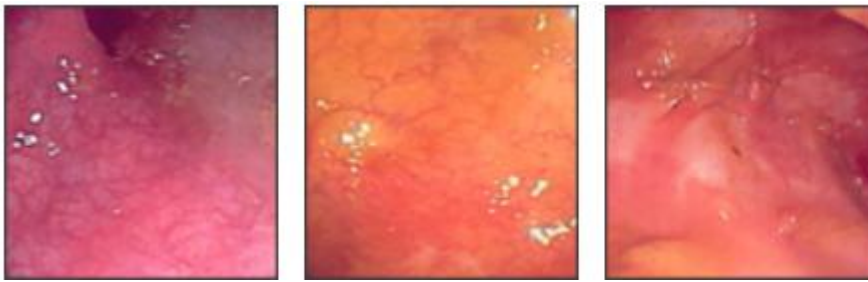
| Extent |                           | Anatomy                                                                                                             |
|--------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| E1     | Ulcerative proctitis      | Involvement limited to the rectum (that is, proximal extent of inflammation is distal to the rectosigmoid junction) |
| E2     | Left sided UC (distal UC) | Involvement limited to a proportion of the colorectum distal to the splenic flexure                                 |
| E3     | Extensive UC (pancolitis) | Involvement extends proximal to the splenic flexure                                                                 |

**Tabella 14:** The Montreal classification of inflammatory bowel disease. Satsangi et Al.

Il principale svantaggio di questo sistema di classificazione, basato sull'estensione di malattia, è l'instabilità dell'estensione nel tempo, in quanto le malattie infiammatorie croniche intestinali presentano un andamento dinamico. Di fatti, si stima che il rischio effettivo di estensione prossimale della proctite nell'arco di 10 anni sia compreso tra il 41% e il 54%. Al contrario, i tassi di regressione stimati si aggirano attorno al 71% dopo 10 anni.<sup>85</sup>

Il **Mayo score** invece, valuta la severità della Rettocolite Ulcerosa basandosi su quattro componenti: frequenza d'evacuazione, sanguinamento rettale, valutazione endoscopica e giudizio complessivo. Per ogni componente il punteggio varia da 0 (patologia inattiva o valore normale) a 3 (attività grave di malattia). Tuttavia, è di maggior utilizzo il **Mayo Score Endoscopico** o Mayo Subscore, che si concentra esclusivamente nella valutazione endoscopica.

o **MAYO 0**: mucosa normale o esiti di guarigione;



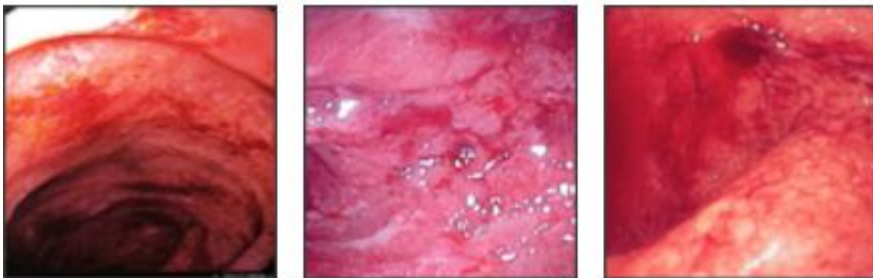
*Figura 4*

o **MAYO 1**: aspetto granulare della mucosa ed iperemia diffusa con scomparsa del reticolo vascolare;



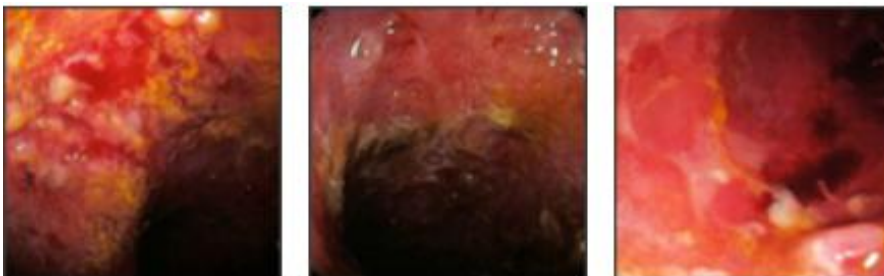
*Figura 5*

o **MAYO 2**: erosione e presenza di ulcere su mucosa infiammata;



*Figura 6*

o **MAYO 3**: mucosa fragile con sanguinamento spontaneo o da contatto.



*Figura 7*

*Figure 4,5,6,7. Fonte: <https://www.igibdscores.it/it/info-mayo-full.php>*

## Anatomia patologica

La conferma diagnostica della RCU avviene attraverso l'esecuzione di multiple biopsie che verranno poi esaminate dall'anatomia patologica. Devono essere svolte almeno due biopsie da almeno 5 aree differenti (ileo terminale, colon trasverso, colon discendente, colon sigmoideo e retto), includendo nella mappatura anche aree apparentemente sane.<sup>86</sup>

A livello macroscopico la mucosa colpita dalla RCU appare generalmente come eritematosa, a causa della perdita vascolare dovuta all'ingorgo della mucosa. Il processo infiammatorio è diffuso e generalmente limitato alla mucosa e sottomucosa superficiale, anche nei casi più gravi, senza l'interessamento della muscolaris mucosae e della tonaca muscolare propria. A differenza del MC non si osserva un ispessimento parietale, motivo per cui il rischio di sviluppo di stenosi è minimo.

Le caratteristiche infiammatorie microscopiche della colite ulcerosa includono: aumentata cellularità della lamina propria, plasmocitosi basale, aggregati linfoidi basali ed eosinofili della lamina propria. Sebbene nessuna di queste caratteristiche sia specifica per la colite ulcerosa, la presenza di due o più caratteristiche istologiche risulta essere altamente suggestiva. La plasmocitosi basale, inoltre, può anche essere un predittore di recidiva in pazienti con Rettocolite Ulcerosa apparentemente ben controllata con completa guarigione della mucosa. Di fatti, è possibile ritrovare quadri di attività infiammatoria a livello microscopico, che si contrappongono alla condizione di quiescenza macroscopica, visibile a livello endoscopico.<sup>45</sup>

Alcune caratteristiche istologiche più specifiche sono invece presenti a livello delle ghiandole del Lieberkuhn, ovvero gli **ascessi criptici ricchi di neutrofili**. Questi ascessi rappresentano distorsioni morfologiche delle cripte intestinali, associate a un'alterazione citologica. Al loro interno si trovano cellule con nuclei ipercromici presentanti atipie, una riduzione del quantitativo di cellule caliciformi mucipare e **metaplasia delle cellule di Paneth**. Sebbene sia un reperto patognomonico della RCU talvolta, in minor misura è presente anche nel Morbo di Chron. In taluni casi, l'evoluzione del processo infiammatorio è talmente importante da determinare un'**atrofia della mucosa**, caratterizzata istologicamente da una superficie mucosale piatta, priva di pliche.

Altre caratteristiche di possibile riscontro durante l'esame endoscopico sono: edema parietale, granularità, petecchie, erosioni, ulcere e sanguinamenti dovuti all'estrema fragilità del tessuto.

Nelle forme più aggressive, le erosioni superficiali della mucosa possono fondersi dando origine a **ulcere "a fiasco"**, dette così per la presenza di un'ampia base. Esse tendono a disporsi lungo l'asse lungo del colon e a essere altamente ricche di neutrofili. Le ulcere nella RCU sono sempre associate al processo infiammatorio, a differenza del MC, dove la mucosa circostante appare non infiammata.<sup>87</sup>

La mucosa interposta tra una lesione e l'altra, spesso risulta essere particolarmente indebolita. In risposta a questo danno, il processo di rigenerazione viene attivato, portando alla formazione di isole di mucosa rigenerata che protrudono nel lume intestinale, dando origine ai cosiddetti **pseudopolipi**. Essi compaiono soprattutto nelle forme gravi della patologia.<sup>57</sup>

### 1.5.3 TRATTAMENTO

#### Trattamento medico

Prima di iniziare un trattamento per la RCU è necessario valutare due aspetti fondamentali: il grado di attività di patologia e la sua estensione. Di fatti, l'aggressività della malattia gioca un ruolo determinante nella scelta del farmaco, orientando il medico verso l'uso di principi attivi più intensivi in caso di forme più gravi. L'estensione invece, influenza maggiormente la modalità di somministrazione del farmaco.

#### Aminosalicilati

Gli aminosalicilati, secondo le linee guida ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*),<sup>88</sup> devono essere utilizzati come prima linea di trattamento nella risoluzione della patologia lieve-moderata, nonché per il mantenimento del quadro di regressione. Alcune metanalisi<sup>89</sup> evidenziano come non siano presenti differenze di efficacia tra le varie somministrazioni farmacologiche. In particolar modo è stata riscontrata una validità sovrapponibile tra **5-ASA** e i suoi derivati (**Ipocol, Balsalazide, Pentasa, Olsalazina**). Inoltre, è stato dimostrato come non ci sia



differenza nell'indurre una remissione clinica di RCU utilizzando il 5-ASA piuttosto che la **Sulfalazina**. La scelta del farmaco da utilizzare è quindi determinata esclusivamente dalla localizzazione della malattia. Il 5-ASA, ad esempio, è molto efficace nell'esplicare la sua funzione a livello digiunale, ma difficilmente si mantiene ad una dose terapeutica a livello colico. La Sulfalazina invece, resiste ampiamente all'assorbimento prematuro ed è quindi in grado di fungere da sistema di trasporto del farmaco antinfiammatorio alle regioni interessate del tratto intestinale inferiore. Nel corso degli anni, sono poi stati introdotti in commercio altri farmaci, tra questi ricordiamo **l'Asacol**, un pellet di 5-ASA destinato al rilascio del farmaco a livello dell'ileo terminale e del colon, grazie alla presenza di un rivestimento di resina che si dissolve alla presenza di un PH basico. Il **Pentasa** invece, è dato da una formulazione in microsfere di 5-ASA, racchiuse in una membrana semipermeabile di etilcellulosa, che permette un rilascio prolungato del principio, che inizia già a livello duodenale. La **Balsalazide** è al contrario, è molto più simile alla Sulfalazina in quanto viene scarsamente assorbita a livello del tratto digerente superiore. Questa caratteristica è dovuta al fatto che il farmaco origina da due molecole di 5-ASA legate ai derivati dell'Acido Benzoico.

Per quanto riguarda la modalità di somministrazione, la società europea di Gastroenterologia consiglia di prediligere formulazioni topiche, qualora la localizzazione della patologia sia distale (proctite), mentre se l'estensione è maggiore è suggerita l'associazione tra farmaci topici e formulazioni per os.

### **Cortisonici**

L'utilizzo di **corticosteroidi topici** è indicato per la remissione della patologia nei pazienti che presentano proctite o colite distale. Il vantaggio di tali farmaci rispetto ai corticosteroidi sistemici è quello di limitare lo sviluppo di effetti collaterali. Purtroppo, a causa della formulazione in clismi, molti pazienti non ne gradiscono l'utilizzo.

Le linee guida della ECCO, suggeriscono però di prediligere l'utilizzo delle 5-ASA rispetto ai corticosteroidi topici nei pazienti con patologia distale attiva. Solo in pochi casi selezionati è possibile associare le due terapie, ad esempio qualora fallisca la risposta all'iniziale terapia rettale.<sup>90</sup>

L'utilizzo di **steroidi a rilascio colico** è invece il trattamento prediletto per la remissione della patologia nei pazienti con un quadro di malattia moderato-severo. Tra questi, il più utilizzato è la **Budenoside**. Alcuni studi hanno evidenziato che le risposte sono migliori qualora il paziente presenti una colite sinistra, mentre gli effetti sono limitati qualora l'estensione sia maggiore,

I **corticosteroidi sistemici**, come il **Prednisolone**, il **Metilprednisolone** o il **Prednisone**, sono indicati nel trattamento dei quadri di RCU moderata-severa a scopo di indurre la remissione clinica ed endoscopica, purtroppo però non vi sono dati sufficienti per affermarne l'efficacia nel mantenimento. Sicuramente è da ricordare che un utilizzo prolungato nel tempo comporta un elevato rischio di sviluppo di effetti collaterali sistemici.

### **Immunosoppressori**

Per quanto riguarda l'utilizzo delle **tiopurine e del Metotrexato**, entrambi farmaci immunomodulatori, le linee guida della ECCO raccomandano l'uso delle tiopurine, nel mantenimento della remissione in pazienti steroide-dipendenti o che sono intolleranti al 5-ASA. Non vi sono, invece, evidenze a supporto dell'utilizzo del Metotrexato

Anche l'AGA (*American Gastroenterological Association*) <sup>91</sup> suggerisce l'impiego della monoterapia con tiopurine, preferendola all'assenza di trattamento per il mantenimento della remissione, tipicamente indotta da corticosteroidi. Inoltre, le tiopurine vengono utilizzate in associazione a farmaci biotecnologici, in quanto si è osservato un potenziamento dell'efficacia rispetto alla monoterapia con farmaco biotecnologico nelle forme di RCU moderata-severa.

È importante sottolineare, tuttavia, che l'associazione di un immunomodulatore con un anti-TNF comporta un aumento del rischio di infezioni e di sviluppo di neoplasie, come il linfoma, rispetto alla monoterapia con uno dei due agenti. Qualsiasi beneficio della terapia di combinazione deve essere pertanto valutato rispetto a un potenziale aumento del rischio di esiti avversi correlati al trattamento.

## Farmaci biotecnologici

Nelle forme moderate-severe, i farmaci biotecnologici rivestono un ruolo fondamentale nell'induzione della remissione. Inoltre, trovano impiego anche nei casi di mancata risposta alle terapie convenzionali. Gli stessi farmaci vengono successivamente utilizzati per il mantenimento della remissione nei pazienti che hanno risposto positivamente alla terapia di induzione.

Gli anti-TNF sono utilizzati come farmaci biotecnologici prima linea nel trattamento delle IBD, i più usati sono: **Infliximab**, **Adalimumab** (visti anche per il MC) e **Golimumab**.

Per quanto riguarda Adalimumab, è necessario ricordare che la sua efficacia nel trattamento della RCU è lievemente ridotta rispetto al MC, pertanto difficilmente viene dato in prima linea, fatta eccezione della compresenza di manifestazioni extraintestinali. È più frequente la sua somministrazione a seguito di uno swap.

**Golimumab**, è un anticorpo anti-TNF $\alpha$  umanizzato somministrabile sottocute, approvato esclusivamente per il trattamento della Rettocolite Ulcerosa. Tra i vantaggi associati al suo impiego, comuni anche agli altri anti-TNF $\alpha$  usati in ambito gastroenterologico, vi è la possibilità di misurare i livelli sierici del farmaco e di valutare l'eventuale presenza di anticorpi antifarmaco. Tali indagini vengono ad essere eseguite a seguito di una perdita di risposta alla terapia. Quando si riscontrano bassi livelli sierici di farmaco e positività agli anticorpi, la terapia deve essere modificata. Per quanto riguarda la gravidanza, gli anti-TNF $\alpha$  possono essere utilizzati senza particolari preoccupazioni, sia durante la fase del concepimento, che durante il decorso della gestazione. Tuttavia, è consigliabile sospendere questa categoria di farmaci intorno al terzo trimestre di gravidanza.

Un altro farmaco frequentemente utilizzato nell'induzione della remissione e nel suo mantenimento, in quadri moderati-severi di malattia è il **Vedolizumab**, un anti-integrina  $\alpha 4\beta 7$ . Tenzionalmente viene scelto come farmaco di seconda linea, ovvero a seguito dell'inefficacia degli anti-TNF. Negli ultimi anni, tuttavia, è emerso che il profilo di sicurezza di Vedolizumab risulta essere migliore rispetto a quello dei farmaci anti TNF. In particolare, è stata osservata una minore incidenza di infezioni severe nei pazienti trattati con Vedolizumab rispetto a quelli sottoposti a terapia con anti-

TNF.<sup>92</sup> In aggiunta, coloro che facevano utilizzo di Anti-TNF, presentavano una remissione clinica steroid-free di durata inferiore. Per questi motivi, le linee guida della ECCO suggeriscono il trattamento con Vedolizumab e lo preferiscono all'utilizzo di Adalimumab.<sup>88</sup>

Un altro farmaco degno di nota è **Tofacitinib**. Si tratta di un potente e selettivo inibitore della famiglia delle Janus chinasi (JAK) con particolare azione su JAK1 e JAK3. Il suo meccanismo d'azione comporta una riduzione del segnale di diverse citochine quali IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21, e degli Interferoni di tipo I e di tipo II, modulando così la risposta immunitaria ed infiammatoria. Questo farmaco ha indicazione per quadri di RCU moderata-severa in soggetti che hanno manifestato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale o a un altro agente biotecnologico, come la perdita di efficacia o una condizione di intolleranza. La somministrazione è esclusivamente orale. Tra le gli effetti collaterali più comuni abbiamo sicuramente lo sviluppo di infezioni virali, in particolar modo quella da Herpes Virus, soprattutto in pazienti anziani sottoposti a terapia steroidea concomitante.<sup>93</sup> In aggiunta, è stato dimostrato un incremento del rischio tromboembolico rispetto agli anti-TNF.<sup>94</sup> Per questo motivo l'European Medicines Agency ne raccomanda l'utilizzo ad un dosaggio inferiore a 10mg per 2 volte al giorno. Infine, il trattamento può comportare maggior rischio di sviluppo di neoplasie e patologie cardiache.

Altri farmaci inibitori delle JAK chinasi sono **Upadacitinib** e **Filgotinib**. Entrambi, somministrati per via orale, agiscono in maniera selettiva inibendo **JAK1**. Il loro impiego è indicato nei quadri di RCU attiva di grado moderato-severo in pazienti che non hanno risposto adeguatamente alla prima linea di terapia. Recentemente, a Giugno 2024, è stato approvato l'utilizzo di Upadacitinib anche per il MC di grado moderato-severo che non refrattario alla prima linea terapeutica. Tra gli effetti avversi più comuni troviamo: infezioni delle vie aeree superiori, infezioni delle vie urinarie, anemia, e nausea. Upadacitinib inoltre, può causare neutropenia, dislipidemia, eruzione cutanea, cefalea. Data la possibile attività teratogena, questi farmaci non possono essere utilizzati né in gravidanza, né in allattamento.<sup>95,96</sup>

Un farmaco di recente introduzione in commercio è il **Mirikizumab**, un anticorpo monoclonale umanizzato anti IL-23, un'interleuchina fondamentale per il processo di attivazione e replicazione dei linfociti Th17. È stato approvato per il trattamento di

RCU attiva moderata-severa in pazienti che non hanno risposto adeguatamente alla prima linea di terapia. Gli effetti avversi comuni sono cefalea, prurito, faringite, reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione e reazioni cutanee nel sito di iniezione.<sup>97</sup>

Infine, vi è **Etrasimod**, un modulatore dei recettori della Sfingosina 1-fosfato. Esso agisce impedendo ai linfociti di migrare dal livello linfonodale al sangue, riducendo il numero di linfociti circolanti e quindi il processo infiammatorio alla base della patologia. Anch'esso è indicato per i quadri di RCU moderata-severa, nei pazienti con età superiore ai 16 anni. La modalità di somministrazione è per via orale. È necessario ricordare che, prima dell'inizio della terapia, il paziente deve essere sempre sottoposto a un elettrocardiogramma (ECG), in quanto il farmaco può indurre bradicinesia o alterazioni del ritmo cardiaco. Altri effetti collaterali riportati dell'AIFA (*Agenzia italiana del farmaco*) sono ipertensione, maggiore suscettibilità alle infezioni, edema maculare, neoplasie, Sindrome da Encefalopatia Posteriore Reversibile (PRES), alterazione della funzionalità epatica e respiratoria. È stato inoltre dimostrato che Etrasimod possiede effetti teratogeni, pertanto se si ha desiderio di concepimento o si è in gravidanza, si deve sospendere la somministrazione del farmaco.<sup>98</sup>

### **Antibiotici**

A differenza del Morbo di Crohn, nella Rettocolite Ulcerosa l'utilizzo degli antibiotici è limitato e controverso. Uno studio Gordon et al.<sup>99</sup> ha dimostrato come gli antibiotici sembrerebbero avere la stessa capacità di indurre remissione della patologia rispetto al placebo. Al contrario, nelle complicanze associate alla RCU come il megacolon tossico, si può ottenere beneficio dalla somministrazione di **Metronidazolo e Ciprofloxacina**.

Risultano invece non chiari i dati riguardanti la validità del trattamento antibiotico nella prevenzione e nel trattamento delle complicanze post-operatorie come la pouchite, ovvero l'infiammazione dell'anastomosi ano-ileale.<sup>100</sup>

## Trattamento chirurgico

L'indicazione all'intervento chirurgico è rappresentata dalla comparsa di complicanze o alla refrattarietà al trattamento medico. In circa il 30% dei pazienti la terapia conservativa risulta fallace e sono quindi destinati a sottoporsi a una colectomia. Secondo le linee guida della ECCO<sup>101</sup>, l'intervento in una RCU acuta di grado severo è raccomandato dopo 7 giorni, in assenza di una significativa risposta al trattamento, che consiste in cortisonici endovena o infliximab o ciclosporine, qualora si abbia steroido-refrattarietà. Ciò viene fatto per evitare le complicazioni intraoperatorie spesso associate alle procedure emergenziali. L'approccio standard si articola in tre step:

- una **colectomia subtotale con ileostomia temporanea** nella prima operazione,
- seguita da una **ileo-ano-anastomosi con pouch ileale (IPAA)** a scopo ricostruttivo,
- infine, una **ricanalizzazione dall'ileostomia**.

Esiste anche la strategia a due step, che consiste nella colectomia subtotale seguita dal pouch ileale, senza la stomia temporanea, così da evitare la terza operazione. Quest'ultima esiste anche nella variante “modificata”, la quale differisce dalla precedente per la gestione della stomia, come una minor durata della permanenza della stomia stessa. Tendenzialmente questa variante è meno soggetta a complicazioni., purtroppo però è eseguita solo in centri specializzati.

Talvolta, la stomia permanente può risultare una soluzione valida per alcuni pazienti. La decisione deve essere effettuata in collaborazione con il paziente, prendendo in considerazione la sua storia di malattie e le sue preferenze. Generalmente viene effettuata nei pazienti che presentano controindicazione all'esecuzione dell'IPAA.

Le complicanze che si riscontrano nei pazienti nei quali viene eseguita l'IPAA sono generalmente: incontinenza fecale, pouchite, formazione di fistole e insufficienza del pouch. Chi invece si sottopone all'esecuzione di una stomia permanente avrà un maggior rischio di ernia parastomale e prolasso ileostomico.<sup>1</sup>

In alcuni casi è possibile eseguire un'ulteriore forma di anastomosi nei pazienti che presentano un retto scarsamente interessato da patologia, ovvero **l'anastomosi ileo-rettale (IRA)**. Questa tecnica presenta come beneficio il mantenimento della

fisiologica peristalsi intestinale, purtroppo però correla a un rischio aumentato di displasia e cancro rettale.

## **2. OBIETTIVO DELLO STUDIO**

Il presente studio ha l'obiettivo di confrontare due coorti di pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD): una composta da soggetti nati in Italia, con particolare riferimento alla regione Emilia-Romagna, e l'altra da pazienti migranti, ovvero nati al di fuori del territorio italiano.

L'analisi si focalizzerà sulle caratteristiche cliniche e sull'andamento della malattia, con particolare attenzione all'estensione della patologia, al grado di aggressività e alla risposta alle terapie impiegate. Attraverso questo confronto, si intende valutare l'eventuale presenza di differenze significative tra i due gruppi di pazienti, al fine di individuare potenziali influenze legate all'origine geografica e/o ai fattori ambientali sul comportamento clinico ed endoscopico delle IBD.

## **3. MATERIALI E METODI**

### **3.1 CRITERI DI SELEZIONE**

Nello studio sono stati arruolati pazienti appartenenti a due popolazioni differenti.

La prima popolazione, ovvero quella dei migranti, è stata ottenuta in base luogo di nascita, il quale doveva essere al di fuori del territorio italiano. Sono stati inseriti quindi, tutti i pazienti seguiti dall'ambulatorio MICI (malattie infiammatorie croniche intestinali) della Struttura Complessa di Gastroenterologia del Policlinico di Modena, gestito dalla Dottoressa Bertani e dalla Dottoressa Pecchini.

La seconda popolazione invece, quella dei pazienti italiani, che è in questo caso rappresenta il gruppo controlli, è stata scelta facendo riferimento alla popolazione precedente, con un rapporto 1:2 (un paziente migrante ogni due pazienti italiani). La selezione è avvenuta tenendo in considerazione il luogo di nascita, la malattia, l'età e il sesso. Ad ogni paziente nato all'estero sono stati quindi associati due pazienti italiani avente la stessa diagnosi di patologia. Un ulteriore criterio di scrematura è stato il

luogo di nascita, di fatti sono stati presi in considerazione esclusivamente coloro che sono nati nella regione Emilia-Romagna. Infine, si è cercato di mantenere lo stesso range di età dei pazienti migranti, con una deviazione standard di più o meno 4 anni.

La scelta dei pazienti è stata eseguita in maniera aleatoria, utilizzando l'agenda delle visite dell'ambulatorio MICI dal 01/01/2023 al 10/05/2025.

Criteri di inclusione generali:

- Pazienti con diagnosi di Morbo di Crohn o Rettocolite Ulcerosa, indipendentemente dalla sede in cui è stata formulata.
- Pazienti con età superiore ai 18 anni.

Criteri di esclusione generali:

- Pazienti con diagnosi di Colite Microscopica, Colite da farmaci, IBS, Colite su base infettiva e Colite aspecifica.
- Pazienti con sospetto di IBD, ma con diagnosi ancora in corso.

## **3.2 DISEGNO DELLO STUDIO**

Lo studio risulta classificabile come ambiprospektivo, sono state valutate le storie cliniche dei singoli pazienti, aggiornando i dati a seguito dell'esecuzione delle visite fino al 10/05/2025.

Nello studio sono stati arruolati 258 pazienti affetti da MICI, dei quali 86 aventi luogo di nascita esterno al territorio italiano (gruppo migranti) e 172 pazienti aventi luogo di nascita in Emilia-Romagna (gruppo italiani). Il rapporto scelto è quindi di 1:2.

Nell'indagine svolta, sono stati raccolti all'interno di un database i parametri demografici, clinici, ed endoscopici. In particolare:

- età,
- sesso,
- luogo e data di nascita,
- anni in Italia (solo per i pazienti nati al di fuori del territorio italiano),



- anno di diagnosi,
- abitudine tabagica e/o consumo di alcolici,
- tipo di malattia (RCU o MC),
- localizzazione e classificazione endoscopica alla diagnosi e attuale,
- comportamento endoscopico alla diagnosi (solo per il Morbo di Crohn)
- manifestazioni extra intestinali (MEIs),
- eventuale sottoposizione ad intervento chirurgico intestinale,
- terapia corticosteroidica all'esordio,
- terapia farmacologica in atto
- linee biologiche pregresse,
- numero di riacutizzazioni.

Per quanto riguarda la valutazione endoscopica, sono state applicate classificazioni differenti a seconda della patologia.

Per il Morbo di Crohn è stata utilizzata la classificazione di Montreal, sia per la valutazione della localizzazione, che per la definizione del comportamento alla diagnosi, mentre per la definizione di gravità endoscopica si è fatto riferimento al SES-CD e, nei pazienti sottoposti a resezione intestinale, al Rutgeerts' score. In riferimento alla rettocolite ulcerosa (RCU), l'estensione è stata definita secondo la classificazione di Montreal, con l'aggiunta di due ulteriori categorie: la proctosigmoidite, in caso di interessamento patologico confinato a sigma e retto, e la pouchite, che rappresenta una recidiva infiammatoria nei pazienti sottoposti a proctocolectomia con confezionamento di pouch ileale. Per la valutazione dell'aggressività, è stato impiegato l'e-Mayo score. I parametri raccolti sono stati inoltre suddivisi in valori al momento della diagnosi e valori attuali, con ciò si indica i valori endoscopici più recenti trovati. Gli esami endoscopici sono stati eseguiti con le tempistiche indicate dalle linee guida ECCO.

Per quanto riguarda le Meis, ovvero le manifestazioni extra intestinali, sono state prese in considerazione le co-patologie cutanee, reumatologiche, epatobiliari e cardiovascolari secondo i criteri della ECCO (*European Crohn and Colitis Organisation*).

Il numero di riacutizzazioni è stato calcolato attraverso la lettura delle cartelle cliniche dei vari pazienti. In particolare, sono stati considerati come indicatori: la somministrazione di corticosteroidi, la perdita di risposta ai farmaci biotecnologici, l'intensificazione del regime terapeutico, il cambio (switch o swap) del trattamento biotecnologico, l'eventuale ricorso a interventi chirurgici a carico dell'intestino ed evidenze di riacutizzazione endoscopica.

I farmaci considerati nel trattamento della patologia sono stati: Mesalazina, Azatioprina, Sulfalazina, Corticosteroidi, farmaci biotecnologici ed eventuali associazioni. Per quanto concerne i farmaci biotecnologici, quelli attualmente disponibili al Policlinico di Modena sono: Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Golimumab, Ustekinumab, Tofacitinb, Filgotinib, Rizankizumab, Mirinkizumab, Etrasimod e Certolizumab.

All'interno del "gruppo dei pazienti migranti" è stato inoltre registrato il numero di anni trascorsi dal trasferimento in Italia, permettendo così una suddivisione in sottogruppi distinti in base alla durata della permanenza: meno di 10 anni, tra 10 e 20 anni e più di 20 anni

È opportuno precisare come, nei pazienti con diagnosi formulata presso strutture diverse dal Policlinico di Modena o con diagnosi risalente a molti anni prima, i dati disponibili si riferiscono ai documenti clinici più datati e potrebbero non coincidere esattamente con il momento della diagnosi. In alcuni casi, dati relativi sia alla diagnosi che all'ultimo follow-up sono risultati mancanti per assenza di documentazione.

### **3.3 ANALISI STATISTICA**

L'analisi statistica ha incluso metodi descrittivi e inferenziali. Le variabili categoriali sono state descritte come frequenze assolute e relative (percentuali), mentre le variabili continue sono state riassunte mediante mediana e intervallo interquartile (IQR), in considerazione della distribuzione non normale.

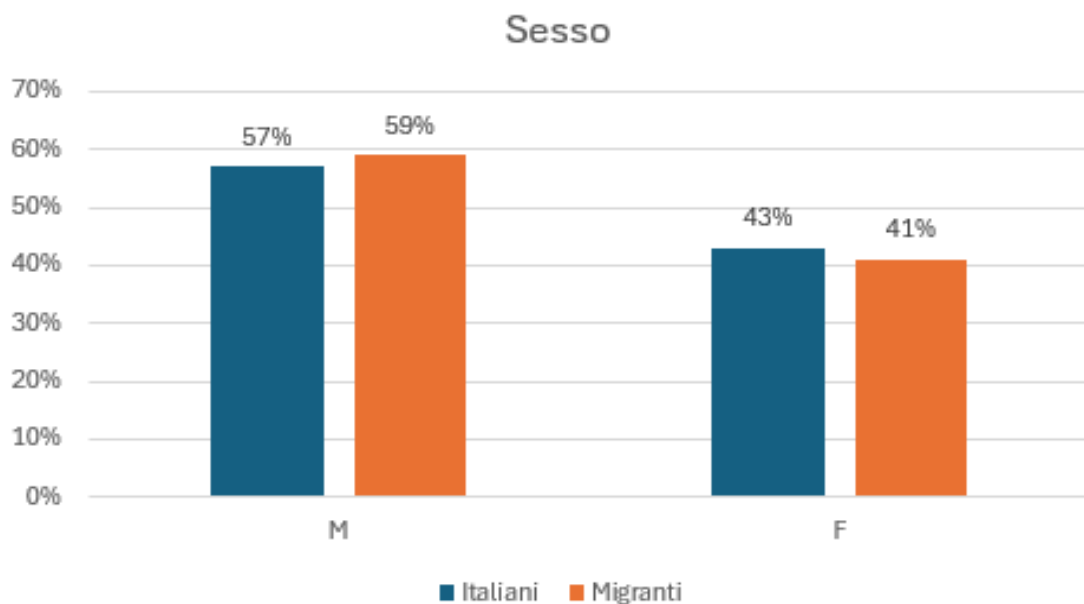
Per il confronto tra le due coorti di pazienti (nati in Italia vs migranti), sono stati impiegati il test del chi-quadro e il test di Wilcoxon rank-sum a due campioni (o test di Mann–Whitney).

Il livello di significatività statistica è stato fissato a  $< 0,05$ . Le analisi sono state eseguite utilizzando il software STATA.

## 4. RISULTATI

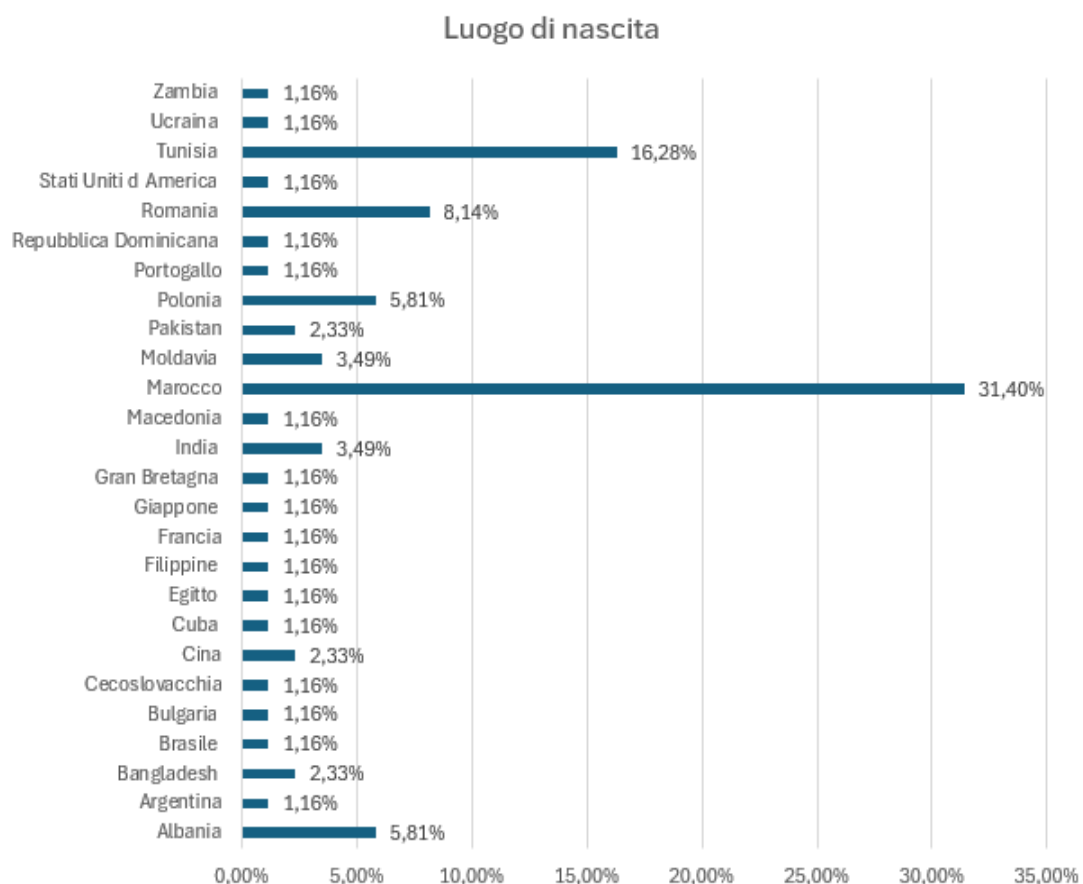
### 4.1 GENERALITÀ

Il campione esaminato è composto da 258 pazienti, di cui 86 migranti e 172 italiani. Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi in termini di sesso ed età attuale, poiché lo studio è stato progettato con un rapporto 2:1 (due pazienti italiani per ogni paziente migrante). I pazienti italiani sono stati selezionati in base alla patologia e all'età del paziente migrante corrispondente, mantenendo una variabilità massima di  $\pm 4$  anni. Nel dettaglio, il numero di pazienti di sesso maschile è pari a 98 tra gli italiani (57%) e a 48 tra i migranti (59%), mentre le pazienti di sesso femminile sono 74 tra gli italiani e 38 tra i migranti. **L'età media attuale** del campione complessivo è risultata essere di 47 anni. Si osserva invece una **differenza nell'età alla diagnosi**, che risulta mediamente più alta nel gruppo dei pazienti migranti rispetto a quello dei pazienti italiani: la mediana è di 34 anni (IQR: 24–43) per i migranti e di 28 anni (IQR: 22–42) per gli italiani. Tuttavia, questa differenza non ha raggiunto la significatività statistica ( $p = 0,0832$ ).



**Figura 8:** sesso dei pazienti arruolati.

Dallo studio emerge un'elevata eterogeneità nella **distribuzione etnica** dei pazienti migranti. Sono presenti 27 diverse nazionalità, con frequenze generalmente basse ma distribuite su un ampio spettro geografico. La nazionalità maggiormente rappresentata è quella marocchina, con 27 pazienti (31,40 %), seguita dalla Tunisia (14 pazienti, 16,28%), dalla Romania (7 pazienti, 8,14%) e dalla Polonia e l'Albania (ciascuna con 5 pazienti, 5,81%). Le restanti nazionalità mostrano frequenze inferiori, molte rappresentate da un singolo paziente (1,16 %).



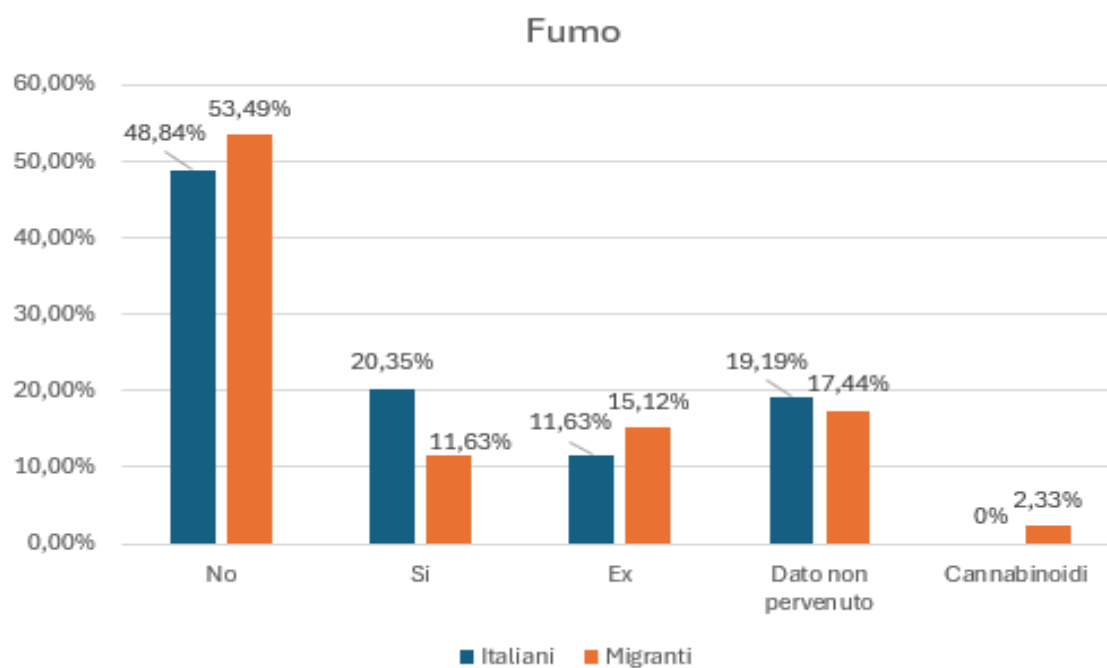
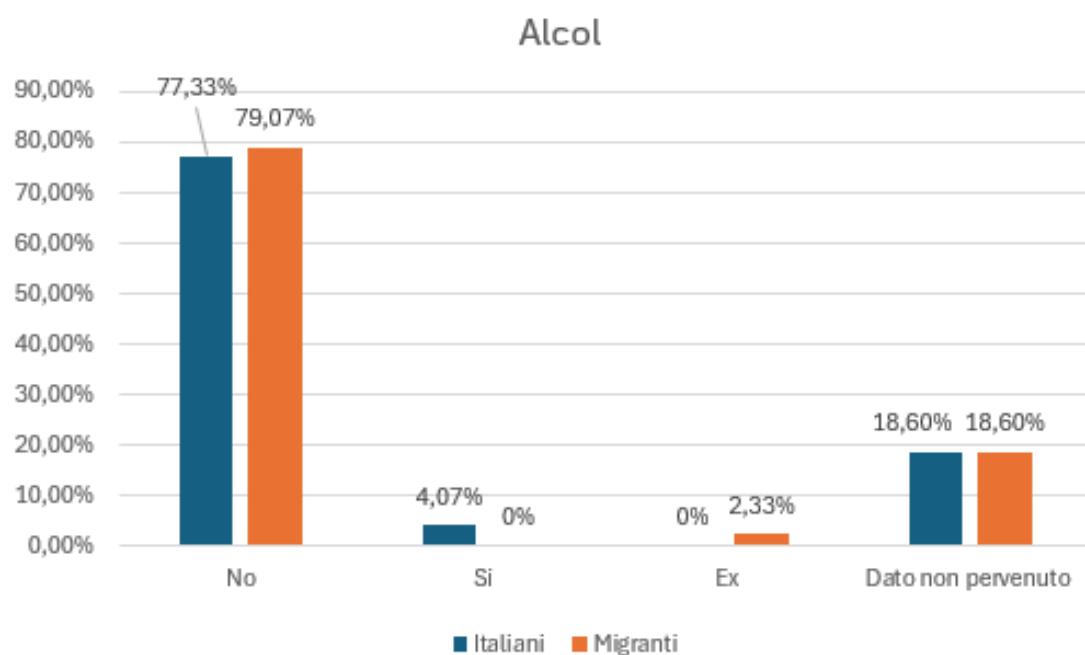
**Figura 9:** luogo di nascita dei pazienti migranti arruolati nello studio

La **durata della permanenza in Italia** dei pazienti migranti è stata valutata suddividendo i soggetti in tre categorie: residenti in Italia da meno di 10 anni (16 pazienti), da 10 a 20 anni (32 pazienti) e da oltre 20 anni (37 pazienti). I pazienti inclusi nello studio mostrano una mediana corrispondente alla categoria "10–20 anni", con un intervallo interquartile compreso tra "10–20 anni" e "oltre 20 anni". Questo dato indica che la maggior parte dei pazienti migranti risiede in Italia da lungo tempo, con una quota significativa presente sul territorio da oltre 20 anni.

| Anni in Italia | Frequenza | Percentuale |
|----------------|-----------|-------------|
| < 10 anni      | 16        | 18,82%      |
| 10-20 anni     | 32        | 37,65%      |
| >20 anni       | 37        | 43,53%      |

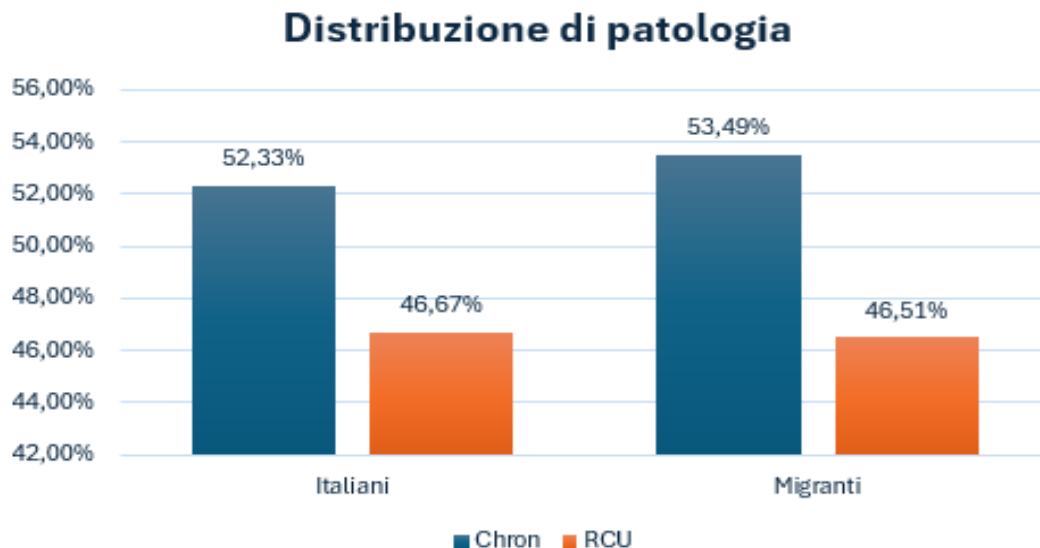
*Tabella 14: anni trascorsi in Italia dai pazienti migranti*

Sono state inoltre indagate le **abitudini voluttuarie** dei vari pazienti arruolati, quale fumo, uso di sostanza stupefacenti e alcol. Per questo ultimo parametro si intende un utilizzo superiore di 2 unità alcoliche al giorno per gli uomini e una per le donne. I dati riferiscono che il 77,3% degli italiani non fa uso di alcol, contro il 33,83% dei migranti. Solo il 4,07% dei pazienti italiani ha dichiarato un consumo attuale di alcol, mentre nessun migrante ne ha riferito un uso attuale, sebbene il 2,33% di questi ultimi ne abbia riferito un uso pregresso. Purtroppo, per il 18,6% di entrambi i gruppi, non è stato possibile ottenere informazioni a riguardo. La differenza nei modelli di consumo di alcol tra italiani e migranti mostra una tendenza alla significatività ( $p = 0,057$ ). Per quanto riguarda il consumo di tabacco invece, il 46,84% degli italiani e il 53,49% dei migranti si dichiarano non fumatori, al contrario i fumatori attivi rappresentano rispettivamente il 20,35% e l'11,63%. Al contrario, gli ex fumatori sono il 15,12% tra i migranti e l'11,63% tra gli italiani. Il consumo di cannabinoidi è segnalato esclusivamente da due pazienti migranti (2,33%), mentre nessun italiano ne ha riferito l'uso. Tali differenze non hanno portato però ad alcuna validità statistica ( $p = 0,117$ ).



**Figura 10 e 11: abitudini voluttuarie dei pazienti arruolati.**

Nella popolazione complessiva analizzata, la distribuzione delle due principali malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), ovvero la Malattia di Crohn (MC) e la Rettocolite Ulcerosa (RCU), risulta sovrapponibile tra i due gruppi. Tale omogeneità è attribuibile al disegno dello studio, che ha previsto la selezione dei pazienti italiani sulla base delle patologie riscontrate nella popolazione migrante, al fine di creare due gruppi confrontabili. Tra i pazienti italiani, il 52,33% ha ricevuto una diagnosi di MC e il 46,67% di RCU. Nella popolazione migrante, il 53,49% è affetto da MC e il 46,51% da RCU. Considerando l'intera coorte, il 52,71% dei pazienti presenta MC e il 47,29% RCU. La differenza nella distribuzione delle diagnosi tra i due gruppi non è statisticamente significativa ( $p = 0,86$ ).

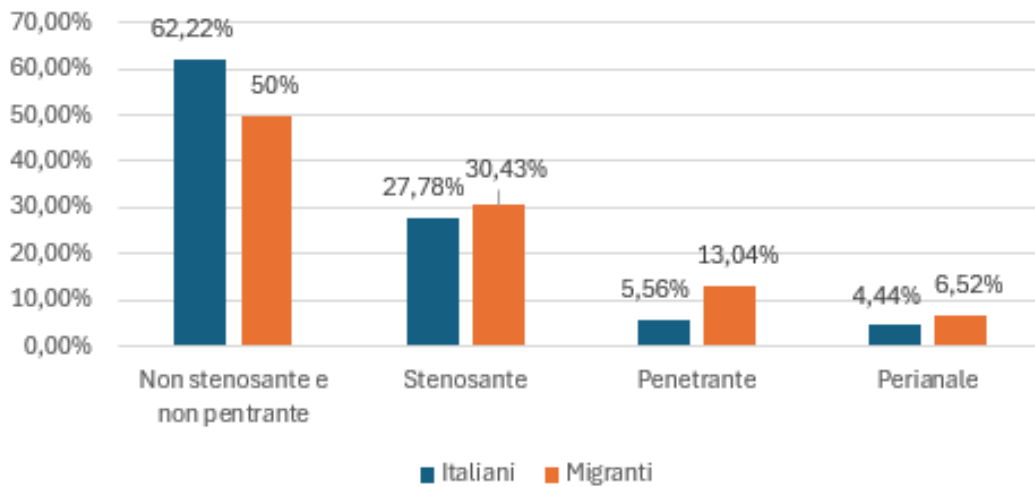


*Figura 12: distribuzione di patologia*

## 4.2 ENDOSCOPIA

I dati endoscopici rivelano che alla diagnosi sia gli italiani che i migranti, presentano un **comportamento di Malattia di Crohn** classificabile come non stenotante e non penetrante (comportamento infiammatorio): il 62,22% degli italiani e 50% dei migranti rientrano in questa categoria. Il comportamento stenotante è presente nel 27,78% degli italiani e nel 30,43% dei migranti, il penetrante invece, è più frequente nei migranti (13%) rispetto agli italiani (5,56%). La forma perianale è rara, ma presente in entrambi i gruppi (4,44% italiani; 6,52% migranti). Il confronto statistico non ha evidenziato però alcuna differenza significativa nella distribuzione dei fenotipi comportamentali alla diagnosi ( $p=0,358$ ).

## Comportamento Crohn



**Figura 13:** comportamento Crohn alla diagnosi

**Alla diagnosi**, si evidenziano differenze significative relative alla **localizzazione** di malattia tra pazienti italiani e migranti ( $p = 0,009$ ). Nei pazienti italiani, la forma più frequente è quella ileale (L1) (46,67%), seguita da quella colica (L2) (26,67%) e ileo-colica (L3) (21,11%). Nei migranti, invece, prevale nettamente la localizzazione ileo-colica (L3) (51,11%), seguita dalla forma ileale (24,44%) e colica (22,22%). Le localizzazioni alte del tratto gastrointestinale (L4) e i casi non visibili in endoscopia sono rari in entrambi i gruppi. Complessivamente, la localizzazione ileo-colica rappresenta il 31,11% dei casi, quella ileale il 39,26% e quella colica il 25,19%. Questi dati indicano che la forma ileo-colica è significativamente più frequente nei migranti rispetto agli italiani.

Anche per quanto riguarda la **localizzazione endoscopica attuale**, si evidenzia sono presenti differenze significative tra i due gruppi ( $p = 0,02$ ). La localizzazione ileale (L1) resta la più frequente tra gli italiani (47,30%) e nei migranti (34,38%), anche se in quest'ultimo gruppo si osserva una netta prevalenza della forma ileo-colica (L3) (41,38% contro 14,86% negli italiani). La localizzazione colica (L2) è distribuita in modo simile tra italiani (22,97%) e migranti (24,14%). Al contrario, la malattia isolata del tratto gastrointestinale superiore (L4) è presente solo tra gli italiani (4,05%). In remissione endoscopica, cioè in assenza di lesioni evidenti, risultano l'10,81% degli



italiani, mentre nessun migrante rientra in questa categoria. Questi dati suggeriscono una persistenza o maggiore tendenza alla localizzazione estesa (ileo-colica) nei pazienti migranti, anche nel follow-up. È da considerare che in questa categoria sono stati considerati solo 103 pazienti, contro 136 pazienti totali aventi la malattia. Questo perché alcuni hanno ricevuto diagnosi in tempi recenti, pertanto non è stato ancora possibile effettuare il follow up.

| Localizzazione Crohn                     | Alla diagnosi |          | Ultimo follow up |          |
|------------------------------------------|---------------|----------|------------------|----------|
|                                          | Italiani      | Migranti | Italiani         | Migranti |
| Ilale                                    | 42            | 11       | 35               | 10       |
|                                          | 46,67%        | 24,44%   | 47,30%           | 34,38%   |
| Colico                                   | 24            | 10       | 17               | 7        |
|                                          | 26,67%        | 22,22%   | 22,97%           | 24,14%   |
| Ileo-Colico                              | 19            | 23       | 11               | 12       |
|                                          | 21,11%        | 51,11%   | 14,86%           | 41,38%   |
| Malattia isolata del tratto GI superiore | 4             | 1        | 3                | 0        |
|                                          | 4,44%         | 2,22%    | 4,05%            | 0%       |
| Non visibile in endoscopia               | 1             | 0        | 8                | 0        |
|                                          | 1,11%         | 0,00%    | 10,81%           | 0%       |
| Totale                                   | 90            | 45       | 74               | 29       |

*Tabella 15: localizzazione Crohn alla diagnosi e ora.*

Osservando i dati relativi alla **classificazione di aggressività endoscopica**, espressi attraverso la scala SES-CD, sia alla diagnosi che all'ultimo follow up non sono emerse differenze statisticamente significative (rispettivamente  $p=0,525$  e  $p=0,673$ ).

**Alla diagnosi**, in entrambe le coorti è presente prevalentemente una forma di MC di gravità moderata, ovvero con un SES CD compreso tra 7 e 15 (nel 40,96% degli italiani e nel 46,51% dei migranti). La patologia severa (SES CD >15) è più frequente nel gruppo degli italiani (25,3% vs 13,95%), al contrario nel gruppo dei migranti si osserva un'incidenza maggiore della forma lieve, ovvero con un SES DC compreso tra 3 e 6 (34,88% vs 28,92%). ( $p=0,525$ ).

| SES-CD                           | Alla diagnosi |          |        |
|----------------------------------|---------------|----------|--------|
|                                  | Italiani      | Migranti | Totali |
| Remissione (SES CD 0-2)          | 4             | 2        | 6      |
|                                  | 4,82%         | 4,65%    | 4,76%  |
| Patologia lieve (SES CD 3-6)     | 24            | 15       | 39     |
|                                  | 28,92%        | 34,88%   | 30,95% |
| Patologia moderata (SES CD 7-15) | 24            | 20       | 54     |
|                                  | 40,96%        | 46,51%   | 42,85% |
| Patologia severa (SES CD >15)    | 21            | 6        | 27     |
|                                  | 25,30%        | 13,95%   | 12,43% |

**Tabella 16:** SES -CD alla diagnosi nei pazienti italiani e migranti

Confrontando i valori del SES-CD con gli anni di permanenza in Italia del gruppo migranti, non sono emerse differenze statisticamente significative ( $p=0,9$ ). La sottoanalisi temporale ha mostrato che le forme di patologia con aggressività severa sono presenti esclusivamente nei gruppi di pazienti che risiedono in Italia da più di 10 anni, rispettivamente il 16,67% e 15,79%, rispetto a coloro che sono migrati da meno di 10 anni dove prevale la forma moderata (66,67%).

| SES-CD                           | Anni in Italia |         |        |        |
|----------------------------------|----------------|---------|--------|--------|
|                                  | <10            | 10 - 20 | >20    | Totale |
| Remissione (SES CD 0-2)          | 0              | 1       | 1      | 2      |
|                                  | 0%             | 5,56%   | 5,26%  | 4,65%  |
| Patologia lieve (SES CD 3-6)     | 2              | 7       | 6      | 15     |
|                                  | 33,33%         | 38,98%  | 47,37% | 46,51% |
| Patologia moderata (SES CD 7-15) | 4              | 7       | 6      | 20     |
|                                  | 66,67%         | 38,89%  | 47,37% | 46,51% |
| Patologia severa (SES CD >15)    | 0              | 3       | 3      | 6      |
|                                  | 0%             | 16,67%  | 15,79% | 13,95% |
| Totale                           | 6              | 18      | 19     | 43     |

**Tabella 17:** SES-CD correlato agli anni trascorsi in Italia.

**All'ultimo follow up** invece, si osserva in entrambe le coorti una netta riduzione della forma aggressiva di patologia (2,04% per gli italiani contro il 25,30% alla diagnosi, 0% per i migranti contro il 13,95% alla diagnosi). Il gruppo dei migranti presenta una maggior percentuale di pazienti con malattia endoscopica lieve (47,37%), mentre negli italiani predomina la remissione endoscopica, ovvero con SES CD compreso tra 0 e 2 (44,90%). ( $p=0,673$ )

| SES-CD                           | Ultimo follow up |             |              |
|----------------------------------|------------------|-------------|--------------|
|                                  | Italiani         | Migranti    | Totali       |
| Remissione (SES CD 0-2)          | 22<br>44,90%     | 6<br>31,58% | 28<br>41,18% |
| Patologia lieve (SES CD 3-6)     | 18<br>26,73%     | 9<br>47,37% | 27<br>29,71% |
| Patologia moderata (SES CD 7-15) | 8<br>16,33%      | 4<br>21,05% | 12<br>17,65% |
| Patologia severa (SES CD >15)    | 1<br>2,04%       | 0<br>0%     | 1<br>1,47%   |

*Tabella 18: SES- CD all'ultimo follow up.*

Per quanto riguarda i pazienti affetti da MC sottoposti a intervento chirurgico, la scala di valutazione endoscopica utilizzata è stata il **Rutgeerts' score**. I pazienti italiani sottoposti a chirurgia sono risultati 30 (17,44%) contro 12 pazienti migranti (13,95%). La mediana calcolata sullo score endoscopico è risultata pari a i2 in entrambi i gruppi, corrispondente alla presenza di meno di cinque lesioni aftoidi a livello dell'anastomosi o dell'ileo terminale. Anche l'intervallo interquartile (IQR) è risultato sovrapponibile, con valori compresi tra i1 e i2. In particolare, lo score i1 indica l'assenza di recidiva. (p=0,9084)

Infine, è stata valutata **l'evoluzione della patologia nel tempo**, suddividendo sia il gruppo dei pazienti migranti che quello degli italiani in tre categorie: regressione della patologia, stabilità del quadro clinico e progressione della malattia. Con regressione della patologia si intende una remissione completa o la presenza di una forma patologica con bassa aggressività; con stabilità si fa riferimento al passaggio da una forma severa a una lieve; infine, la progressione corrisponde a un incremento del livello di gravità della patologia. L'analisi effettuata non ha mostrato una significatività statistica (p = 0,505). Tuttavia, si osserva che il 66,67% dei pazienti italiani e il 55,56% dei migranti vanno incontro a regressione, mentre il 20,83% e il 33,33% rimangono stabili nella loro condizione clinica. Infine, solo il 12,5% degli italiani e l'11,11% dei migranti mostra una progressione verso una forma più severa della malattia.

| SES-CD                   | Ultimo follow up |          |        |
|--------------------------|------------------|----------|--------|
|                          | Italiani         | Migranti | Totali |
| Regressione              | 22               | 10       | 42     |
|                          | 66,67%           | 55,56%   | 63,64% |
| Stabilità del quadro     | 10               | 6        | 16     |
|                          | 20,83%           | 33,33%   | 24,24% |
| Progressione di malattia | 6                | 2        | 8      |
|                          | 12,50%           | 11,11%   | 12,12% |

*Tabella 19: evoluzione dell'aggressività endoscopica nel Morbo di Crohn.*

Ponendo l'attenzione sui dati relativi alla **RCU**, si è osservato che non vi è una sostanziale differenza statistica. **Alla diagnosi**, la localizzazione più frequente è la pancolite tra i pazienti italiani (31,70%) e la proctite tra i pazienti migranti (31,58%). La proctosigmoidite si presenta con frequenza simile nei due gruppi (23,17% italiani vs 26,32% migranti), mentre le forme **estese** come colite sinistra e colite estesa risultano lievemente più comuni nei pazienti italiani. ( $p = 0,377$ ).

Nel gruppo dei 110 pazienti con un **follow-up endoscopico** disponibile (78 italiani, 32 migranti), le forme attive più frequenti sono la proctite e la proctosigmoidite, rispettivamente nel 24,55% e 30,91% del totale. La pancolite risulta meno frequente rispetto alla diagnosi iniziale, con una riduzione in entrambi i gruppi, 23,08% negli italiani e 12,5% nei migranti, mentre la pouchite viene registrata in soli 7 pazienti, prevalentemente italiani (6 e 1 solo migrante). Infine, solo 3 pazienti (2,73%) risultano in remissione endoscopica, ovvero 2 italiani e 1 migrante, ( $p = 0,732$ ).

| Localizzazione RCU diagnosi | Alla diagnosi |          | Ultimo follow up |          |
|-----------------------------|---------------|----------|------------------|----------|
|                             | Italiani      | Migranti | Italiani         | Migranti |
| Proctite                    | 17            | 12       | 18               | 9        |
|                             | 20,73%        | 31,58%   | 23,08%           | 28,12%   |
| Proctosigmoidite            | 19            | 10       | 24               | 10       |
|                             | 23,17%        | 26,32%   | 30,77%           | 31,25%   |
| RCU sinistra o distale      | 14            | 5        | 8                | 6        |
|                             | 17,07%        | 13,16%   | 10,26%           | 18,75%   |
| Colite estesa               | 6             | 1        | 2                | 1        |
|                             | 7,32%         | 2,63%    | 2,56%            | 3,12%    |
| Pancolite                   | 26            | 9        | 18               | 4        |
|                             | 31,70%        | 23,68%   | 23,08%           | 12,50%   |
| Pouchite                    | 0             | 1        | 6                | 1        |
|                             | 0%            | 2,63%    | 7,69%            | 3,12%    |
| Remissione                  | 0             | 0        | 2                | 1        |
|                             | 0%            | 0%       | 2,56%            | 3,12%    |
| Totale                      | 82            | 38       | 78               | 32       |

*Tabella 20: localizzazione della RCU alla diagnosi e attuale*

La **valutazione dell'aggressività endoscopica** di patologia al momento della **diagnosi** è stata effettuata mediante lo score e-Mayo. I dati mostrano che la forma moderata (e-Mayo 2) rappresenta la manifestazione più frequente sia nel gruppo degli italiani (50%) sia in quello dei migranti (60,53%), confermandosi come la presentazione clinica prevalente nel campione complessivo (53,33%). Le forme lievi (e-Mayo 1) sono meno rappresentate, con il 12,20% tra gli italiani e il 15,79% tra i migranti. L'assenza di malattia attiva (e-Mayo 0) è rarissima, riscontrata in un solo caso tra i migranti (2,63%) e completamente assente nel gruppo italiano. Particolarmente rilevante è la differente proporzione di forme severe (e-Mayo 3): queste rappresentano il 37,80% dei casi nel gruppo degli italiani contro solo il 21,05% nel gruppo dei migranti. Questo dato suggerisce una tendenza verso una maggiore aggressività della malattia nei pazienti italiani al momento della diagnosi, anche se tale differenza non raggiunge la significatività statistica ( $p = 0,158$ )

| e-Mayo | Alla diagnosi |          |        |
|--------|---------------|----------|--------|
|        | Italiani      | Migranti | Totali |
| 0      | 0             | 0        | 1      |
|        | 0%            | 2,63%    | 0,83%  |
| 1      | 10            | 6        | 16     |
|        | 12,20%        | 15,79%   | 13,33% |
| 2      | 41            | 22       | 64     |
|        | 50%           | 60,53%   | 53,33% |
| 3      | 21            | 8        | 39     |
|        | 37,80%        | 21,05%   | 22,50% |
| Totale | 82            | 38       | 120    |

**Tabella 21:** classificazione aggressività endoscopica RCU alla diagnosi

Confrontando i dati endoscopici agli anni di residenza in Italia della popolazione migrante non sono state osservate differenze statistiche rilevanti. In tutti i sottogruppi temporali è prevalente la forma moderata, e-Mayo2, (59,46% del totale). I pazienti con punteggio e-Mayo 0 (assenza di lesioni/remissione) sono solo 1 su 37 (2,7%), il che indica che la quasi totalità dei pazienti presenta almeno una forma attiva di malattia alla diagnosi.

I punteggi e-Mayo 1 (malattia lieve) e e-Mayo 3 (malattia severa) sono meno frequenti, ma distribuiti in modo omogeneo nei tre sottogruppi: in particolare, la frequenza di malattia severa risulta uniforme nei tre sottogruppi, con valori compresi tra 16,67% (nei pazienti con meno di 10 anni di permanenza) e 23,08% (nei pazienti con 10–20 anni), fino a 22,22% nel gruppo con oltre 20 anni di permanenza ( $p=0,806$ ).

| e-Mayo alla diagnosi | Anni in Italia |         |        |        |
|----------------------|----------------|---------|--------|--------|
|                      | <10            | 10 - 20 | >20    | Totale |
| 0                    | 0              | 1       | 0      | 1      |
|                      | 0%             | 7,69%   | 0%     | 2,70%  |
| 1                    | 1              | 1       | 4      | 6      |
|                      | 16,67%         | 7,69%   | 22,22% | 16,22% |
| 2                    | 4              | 8       | 10     | 22     |
|                      | 66,67%         | 61,54%  | 55,56% | 59,46% |
| 3                    | 1              | 3       | 4      | 8      |
|                      | 16,67%         | 23,08%  | 22,22% | 21,62% |
| Totale               | 6              | 13      | 18     | 37     |

*Tabella 22: associazione tra aggressività endoscopica e anni di residenza in Italia*

L'analisi dei punteggi e-Mayo al momento **dell'ultimo follow-up** evidenzia una distribuzione significativamente differente tra pazienti italiani e migranti ( $p = 0,001$ ), in contrapposizione a quanto osservato alla diagnosi. In particolare, la remissione endoscopica completa (e-Mayo 0) è stata raggiunta nel 49% dei pazienti italiani, rispetto al 28,12% dei pazienti migranti. Di contro, nel gruppo dei migranti si osserva una marcata persistenza di forme moderate (e-Mayo 2), che interessano il 50% dei casi, a fronte di una percentuale significativamente inferiore nel gruppo italiano (16,67%). Le forme lievi (e-Mayo 1) risultano distribuite in modo abbastanza omogeneo tra i due gruppi, mentre le forme severe (e-Mayo 3) sono più frequenti tra gli italiani (17,95%) rispetto ai migranti (3,12%).

| e-Mayo | Ultimo follow up |          |        |
|--------|------------------|----------|--------|
|        | Italiani         | Migranti | Totali |
| 0      | 38               | 9        | 47     |
|        | 49%              | 28,12%   | 42,73% |
| 1      | 13               | 6        | 19     |
|        | 16,67%           | 18,75%   | 17,27% |
| 2      | 13               | 16       | 29     |
|        | 16,67%           | 50,00%   | 26,36% |
| 3      | 14               | 1        | 15     |
|        | 17,95%           | 3,12%    | 13,64% |
| Totale | 78               | 32       | 110    |

*Tabella 23: classificazione aggressività endoscopica della RCU all'ultimo follow up*

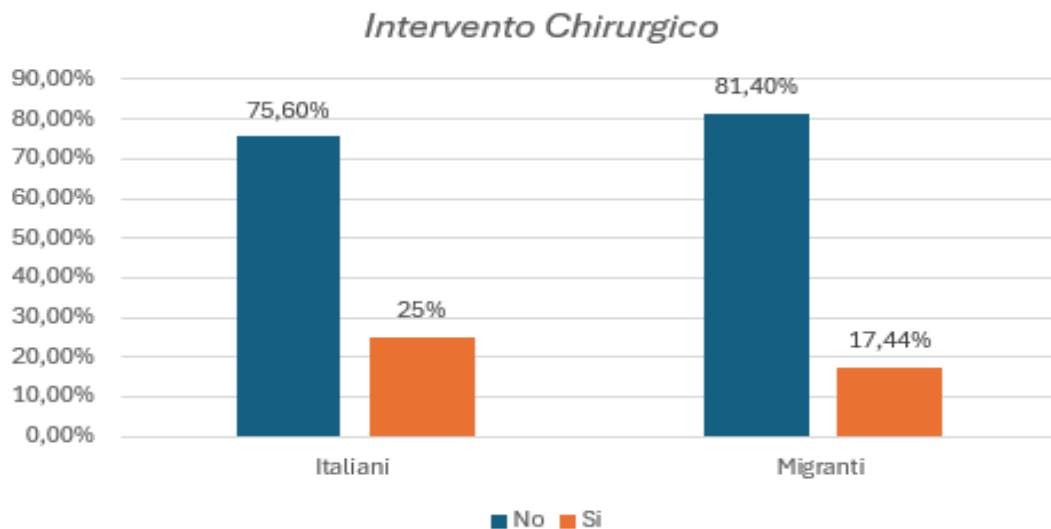
È stata quindi valutata l'**evoluzione della patologia** nel tempo. La regressione della malattia è stata osservata nel 57,4% del totale dei pazienti, con una prevalenza maggiore tra gli italiani (64,1%) rispetto ai migranti (40,0%). La stabilità del quadro clinico si è verificata nel 35,2% dei casi, con una distribuzione inversa rispetto alla precedente: è risultata più frequente tra i migranti (53,3%) rispetto agli italiani (28,2%). Infine, la progressione della malattia è stata rilevata solo nel 7,1% dei pazienti, con percentuali simili nei due gruppi (italiani 7,7%, migranti 6,7%), senza differenze clinicamente rilevanti. Questa differenza è risultata statisticamente significativa ( $p = 0,047$ ).

| e-Mayo                   | Ultimo follow up |          |        |
|--------------------------|------------------|----------|--------|
|                          | Italiani         | Migranti | Totali |
| Regressione              | 50               | 12       | 62     |
|                          | 64,10%           | 40,00%   | 57,41% |
| Stabilità del quadro     | 22               | 16       | 38     |
|                          | 28,21%           | 53,33%   | 35,19% |
| Progressione di malattia | 6                | 2        | 8      |
|                          | 7,69%            | 6,67%    | 7,14%  |

**Tabella 24:** evoluzione dell'aggressività endoscopica nella RCU

Lo studio ha evidenziato che il **trattamento chirurgico** è stato eseguito nel 25% dei pazienti italiani e nel 17,44% dei pazienti migranti, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica ( $p = 0,170$ ). Gli interventi chirurgici sono risultati più frequenti nei pazienti affetti dal Morbo di Crohn: tra gli italiani, il 69,77% degli interventi ha riguardato pazienti con MC e il 30,23% con RCU; tra i migranti, l'80% degli interventi ha coinvolto pazienti con MC e il 20% con RCU.

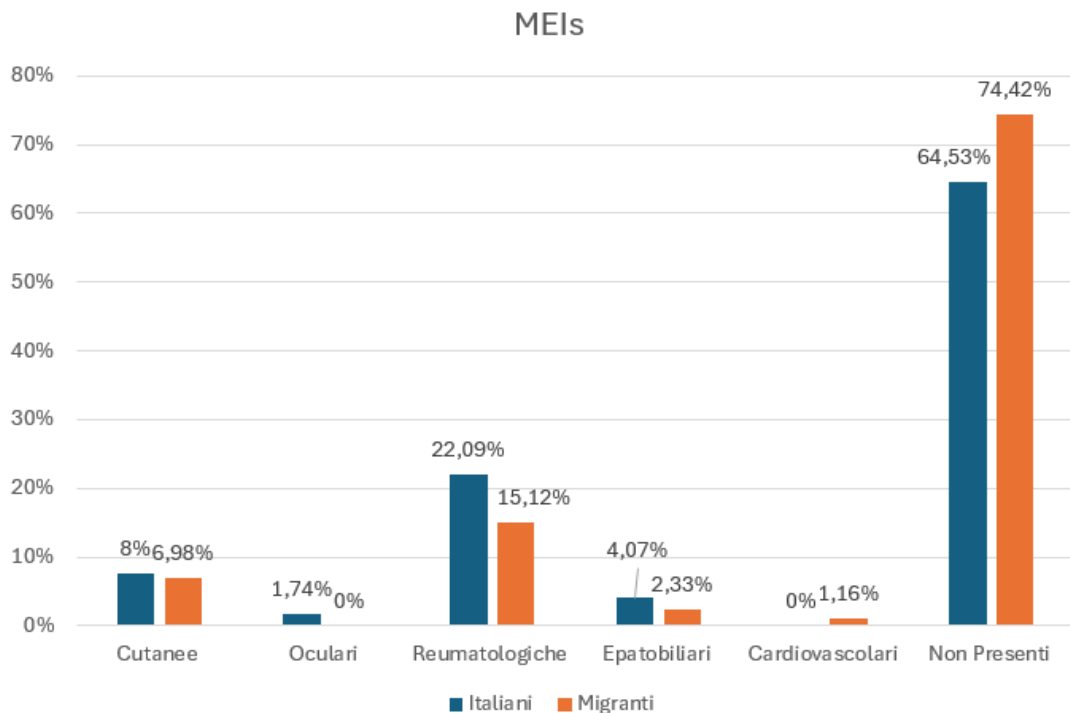




**Figura 14:** percentuale di pazienti sottoposti all'intervento chirurgico.

### 4.3 MEIs

È stato osservato, per quanto riguarda le **MEIs** (manifestazioni extra intestinali) che la maggior parte dei pazienti di entrambi le coorti non ne è affetto (64,53% italiani, 74,42% migranti). Qualora esse siano presenti, le più comuni sono quelle reumatologiche, presenti nel 22,09% degli italiani e nel 15,12% dei migranti, e quelle cutanee, rispettivamente presenti nell'8% e 6,98%. Al contrario, le forme oculari, cardiovascolari ed epatobiliari non sono particolarmente rappresentate ( $p = 0,281$ ).

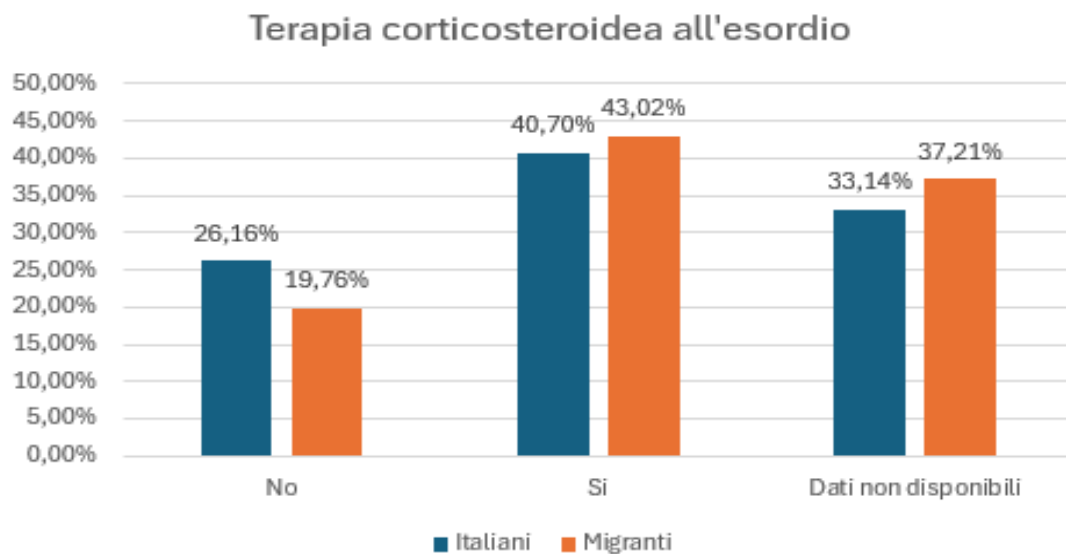


**Figura 15:** manifestazioni extra intestinali

## 4.4 TRATTAMENTO

Per quanto riguarda il trattamento sono stati analizzati i seguenti parametri: terapia corticosteroidea all'esordio, terapia in atto, terapia biologica con il relativo numero di switch e infine il numero di riacutizzazioni.

Il 40,7% degli italiani e il 4,02 % dei migranti hanno ricevuto **terapia corticosteroidea all'esordio**. In entrambi i gruppi, però, c'è una percentuale rilevante di dati non disponibili, 33,14% per gli italiani e 37,21% per i migranti ( $p=0,170$ ).



*Figura 16: terapia corticosteroidea all'esordio*

In merito alla **terapia in atto**, solo nel gruppo italiano c'è una percentuale di pazienti senza terapia (5,81%), mentre tra i migranti nessuno risulta senza terapia. La terapia più comune in entrambi i gruppi risulta essere il 5-ASA, con una frequenza del 52,33% nei migranti rispetto al 34,30% degli italiani. La somministrazione di farmaci biotecnologici invece, è presente in entrambi i gruppi con percentuali simili 20,93% negli italiani e 16,28% nei migranti. Anche la combinazione di 5-ASA e biotecnologico è abbastanza diffusa, soprattutto negli italiani (30,23%) rispetto ai migranti (18,60%). Altre terapie sono meno frequenti o molto rare (Azatioprina, Sulfalazina, Sulfalazina più biotecnologico, Cortisonico, Cortisonico e 5-ASA, Azatioprina e 5-ASA). Il P-value ottenuto di 0,042 indica che questa differenza è statisticamente significativa.

| Terapia in atto        | Italiani | Migranti | Totale |
|------------------------|----------|----------|--------|
| Nessuna                | 10       | 0        | 10     |
|                        | 5,81%    | 0%       | 3,88%  |
| 5-ASA                  | 59       | 45       | 104    |
|                        | 34,30%   | 52,33%   | 40,31% |
| Azatioprina            | 0        | 0        | 0      |
|                        | 0%       | 0%       | 0%     |
| Biologico              | 36       | 14       | 50     |
|                        | 20,93%   | 16,28%   | 19,38% |
| Sulfalazina            | 2        | 2        | 4      |
|                        | 1,16%    | 2,33%    | 1,55%  |
| Cortisonico            | 4        | 2        | 6      |
|                        | 2,33%    | 2,33%    | 2,33%  |
| Cortisone + 5-ASA      | 4        | 3        | 7      |
|                        | 2,33%    | 3,49%    | 2,71%  |
| Sulfalazina+ biologico | 5        | 3        | 8      |
|                        | 2,91%    | 3,49%    | 3,10%  |
| 5-ASA + Azatioprina    | 0        | 1        | 1      |
|                        | 0%       | 1,16%    | 0,39%  |
| 5-ASA+ biologico       | 52       | 16       | 68     |
|                        | 30,23%   | 18,60%   | 26,36% |

*Tabella 25: terapia in atto nei pazienti arruolati nello studio.*

Analizzando la **tipologia di farmaci biologici** somministrati, è emerso che gli anti-TNF $\alpha$  costituiscono la classe più impiegata complessivamente, sebbene con lievi differenze nelle preferenze terapeutiche tra i due gruppi ( $p=0,191$ ).

Tra i pazienti italiani, il farmaco più somministrato è risultato essere Infliximab (19,77%), seguito da Adalimumab (10,47%), Ustekinumab (8,14%) e Vedolizumab (7,56%). Nella popolazione migrante, invece, il biologico più utilizzato è Adalimumab (13,95%), seguito da Infliximab (9,03%), Ustekinumab (6,98%) e Vedolizumab (4,65%). Tofacitinib è stato prescritto in 4 casi totali, di cui 3 in pazienti italiani. Altri farmaci, tra cui Golimumab, Filgotinib, Risankizumab e Certolizumab, sono stati impiegati esclusivamente nella coorte italiana. Il gruppo più numeroso in entrambi i sottogruppi è rappresentato dai pazienti non sottoposti a terapia biologica, con una prevalenza più alta tra i migranti (61,63%) rispetto agli italiani (43,60%).

| Terapia biologica in atto | Italiani     | Migranti     | Totale        |
|---------------------------|--------------|--------------|---------------|
| Nessuna                   | 75<br>43,60% | 53<br>61,63% | 128<br>49,61% |
| Infliximab                | 34<br>19,77% | 8<br>9,30%   | 42<br>16,28%  |
| Adalimumab                | 18<br>10,47% | 12<br>13,95% | 30<br>11,63%  |
| Golimumab                 | 4<br>2,33%   | 0<br>0%      | 4<br>1,55%    |
| Vedolizumab               | 13<br>7,56%  | 4<br>4,65%   | 17<br>6,59%   |
| Ustekinumab               | 14<br>8,14%  | 16<br>6,98%  | 20<br>7,75%   |
| Tofacitinib               | 3<br>1,74%   | 1<br>1,16%   | 4<br>1,94%    |
| Upadacitinib              | 4<br>2,33%   | 1<br>1,16%   | 5<br>1,94%    |
| Filgotiniba               | 2<br>1,16%   | 0<br>0%      | 2<br>0,78%    |
| Rizankizumab              | 2<br>1,16%   | 0<br>0%      | 2<br>0,78%    |
| Mirinkizumab              | 1<br>0,58%   | 1<br>1,16%   | 2<br>0,78%    |
| Etrasimod                 | 0<br>0%      | 0<br>0%      | 0<br>0%       |
| Certolizumab              | 2<br>1,16%   | 0<br>0%      | 2<br>0,78%    |
| <b>Totale</b>             | <b>172</b>   | <b>86</b>    | <b>258</b>    |

*Tabella 26: terapia biologica in atto nei pazienti arruolati*

È stato quindi esaminato il numero di terapie biologiche pregresse per ciascun paziente arruolato nello studio, considerando sia lo *switch* che lo *swap*. Il termine *switch* indica la sostituzione di un farmaco con un altro appartenente alla stessa classe farmacologica, mentre lo *swap* implica il passaggio a una classe farmacologica differente. Nel complesso, la maggior parte dei pazienti non ha effettuato alcun cambio di terapia: il 63,16% degli italiani e il 79,07% dei migranti sono rimasti in trattamento con il farmaco biotecnologico iniziale, senza necessità di modifiche. Tra i pazienti che hanno effettuato un solo cambio, si osserva una maggiore percentuale di casi tra gli italiani (19,3%) rispetto ai migranti (12,79%). Tale tendenza si conferma anche nei cambi multipli: due cambi terapeutici si registrano nel 10,53% degli italiani e nel

6,98% dei migranti, mentre tre cambi sono stati effettuati dal 5,26% degli italiani contro solo l'1,16% dei migranti. Solo tre pazienti italiani (1,75%) hanno ricevuto quattro cambi, mentre nessun paziente migrante ha superato tale soglia. ( $p=0,082$ ).

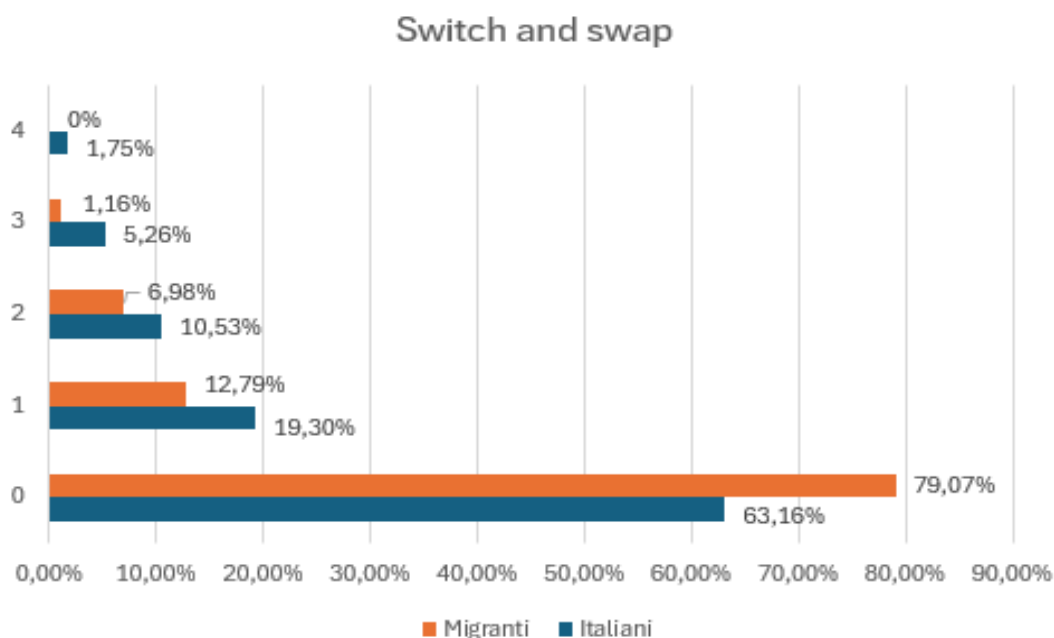


Figura 17: switch e swap dei farmaci biotecnologici

Un'analisi più mirata è stata poi condotta considerando il sottogruppo di pazienti che ha effettuato più di due cambi di terapia. In questo caso, la differenza tra i due gruppi risulta significativa dal punto di vista statistico ( $p=0,042$ ). Il 17,54% dei pazienti italiani ha infatti effettuato oltre due switch o swap, contro solo l'8,14% dei migranti.

| Switch e swap biologici | Italiani | Migranti | Totale |
|-------------------------|----------|----------|--------|
| $\leq 2$                | 141      | 79       | 220    |
|                         | 82,46%   | 91,86%   | 85,00% |
| $> 2$                   | 20       | 7        | 27     |
|                         | 17,54%   | 8,14%    | 14,40% |

Tabella 27: switch e swap dei farmaci biotecnologici

Il calcolo delle riacutizzazioni è stato effettuato prendendo in considerazione: la somministrazione di farmaci corticosteroidi, gli switch and swap di biotecnologici, la sottoposizione a intervento chirurgico ed evidenze di riacutizzazioni endoscopiche. I dati mostrano che la mediana è sovrapponibile nei due gruppi, attestandosi su un valore di 2. Si rileva tuttavia una lieve differenza nell'intervallo interquartile, che risulta pari a 1–4 nei pazienti italiani e 1–3 nei migranti ( $p=0,2573$ ).

## 5 DISCUSSIONE

Le MICI, malattie infiammatorie croniche intestinali, sono un gruppo di patologie che si manifestano prevalentemente nel mondo occidentale. Infatti, i tassi di incidenza più elevati si ritrovano in Nord America ed Europa, sebbene stiano aumentando anche nel resto del mondo grazie al continuo processo di occidentalizzazione. È stato, infatti, dimostrato che esiste una correlazione tra l'industrializzazione e lo sviluppo delle IBD. Alcuni studi, inoltre, hanno rivelato come le persone che migrano da paesi a bassa incidenza di IBD verso quelli ad alta incidenza, abbiano un rischio maggiore di sviluppare la patologia, con una probabilità che, nella seconda generazione, raggiunge livelli simili a quelli delle popolazioni autoctone. Questo fenomeno risulta particolarmente evidente nella Rettocolite Ulcerosa.<sup>102,103</sup>

Ulteriori dati suggeriscono che la prevalenza delle IBD varia tra diversi gruppi etnici che risiedono nello stesso paese. Ad esempio, negli Stati Uniti, la RCU risulta essere più frequentemente diagnosticata tra la popolazione ispanica rispetto a quella caucasica o quella afroamericana. Inoltre, tra il 1970 e il 2010, negli Stati Uniti sono emerse significative differenze razziali ed etniche nella prevalenza delle IBD, con un aumento del tasso di incidenza del 39% tra i “bianchi” e del 139% tra i “non bianchi”. Uno studio di Aniwan et Al.<sup>101</sup> afferma invece che la popolazione asiatica migrata in America ed Europa, presenta forme più aggressive rispetto al paese di origine, in particolar modo si è notato come aumenti l'incidenza delle complicazioni perianali nel MC.

Sulla base di questi assunzioni e prendendo come riferimento lo studio Bouhadan et Al.<sup>104</sup>, si è sviluppato il nostro studio ambi prospettico, il quale ha coinvolto 286 pazienti, suddivisi con un rapporto 2:1, per omologare le popolazioni, in pazienti aventi luogo di nascita in Emilia Romagna (gruppo italiani) e fuori dal territorio italiano (gruppo migranti).

I dati endoscopici riguardanti l'analisi del comportamento della malattia di Crohn nelle due popolazioni studiate si sono dimostrati rilevanti. È stata infatti osservata una lieve differenza nel comportamento clinico tra pazienti italiani e migranti.

Nella popolazione italiana, il **fenotipo infiammatorio**, ovvero non penetrante e non stenotante, risulta essere il più frequentemente riscontrato. La **forma penetrante**,

associata alla formazione di fistole e ascessi, appare invece più rappresentata tra i pazienti migranti. Tale dato è inoltre confermato dallo studio di Boudan et Al.<sup>104</sup> il quale ha confrontato la popolazione belga con i migranti marocchini e ha riscontrato una maggior incidenza di MC a fenotipo penetrante. La **forma stenosante** invece, che frequentemente comporta la necessità di intervento chirurgico, risulta complessivamente simile nelle due popolazioni, sebbene sia lievemente più comune nei migranti. Un andamento analogo è stato osservato anche per la **forma perianale**, caratterizzata dalla presenza di fistole superficiali.

Particolarmente interessanti sono stati i dati relativi alla **localizzazione della malattia**, che hanno mostrato una **significatività statistica**.

La **localizzazione ileale** è risultata predominante nei pazienti italiani, sia al momento della diagnosi che nel follow-up. Nei pazienti migranti, al contrario, tale localizzazione è meno frequente, seppur in lieve aumento nel tempo. In questa popolazione prevale invece la **localizzazione ileo-colica**, la quale mantiene un'alta percentuale anche nel follow-up. In contrapposizione, negli italiani tale localizzazione è meno frequente e tende a ridursi nel tempo.

Questa distribuzione suggerisce che la popolazione migrante presenti un pattern clinico potenzialmente più severo. La localizzazione ileo-colica è infatti associata generalmente a un rischio maggiore di complicanze, tra cui un'elevata incidenza di forme penetranti, recidiva post-chirurgica e maggiore difficoltà nella gestione farmacologica della patologia. Al contrario, la forma ileale, tende ad avere un decorso clinico più stabile, pur potendo evolvere in stenosi nel lungo termine.

La **localizzazione colica** appare invece distribuita in modo simile tra i due gruppi, inoltre, la frequenza rimane sostanzialmente stabile nel tempo. Ciò suggerisce una minore influenza di fattori genetici o ambientali su questa forma.

La **malattia isolata del tratto gastrointestinale superiore** è risultata rara: è stata osservata in quattro pazienti italiani e in un solo paziente migrante. Data la bassa incidenza, non è possibile trarne conclusioni significative.

Per quanto riguarda i casi di **malattia non visibile endoscopicamente** (indicativa di **remissione endoscopica**), si registra un aumento esclusivamente tra i pazienti italiani, mentre resta assente nella popolazione migrante. Questo dato potrebbe riflettere una

migliore risposta alla terapia o una maggiore aderenza al follow-up, a parità di opportunità terapeutiche.

Quanto osservato nel nostro studio risulta essere parzialmente in linea con quanto riportato in altri studi internazionali. In particolare, lo **studio di Nguyen et Al.**<sup>105</sup> ha confrontato le caratteristiche cliniche delle malattie infiammatorie croniche intestinali tra la popolazione del Nord America e le principali minoranze etniche presenti sul territorio. Inoltre, è stata riscontrata una maggiore incidenza della malattia a localizzazione colica e perianale nella popolazione migrante, insieme a una minore probabilità di presentare una localizzazione ileale. Analogamente, **lo studio di Misra et Al.**<sup>106</sup>, condotto nel Regno Unito, ha analizzato le differenze fenotipiche della malattia tra gruppi etnici diversi. È emerso che la localizzazione ileale rappresentava il fenotipo predominante nel gruppo europeo bianco (38,8%), mentre la malattia colica era più comune nella popolazione di origine indiana (46,2%).

Tali dati confermano che le **variabili etniche e ambientali** possono influenzare significativamente il pattern di presentazione clinica del morbo di Crohn, supportando l'ipotesi che le differenze osservate tra la popolazione italiana e quella migrante nel nostro studio non siano casuali, ma parte di un trend già documentato in letteratura.

Per ciò che concerne **l'aggressività endoscopica (SES-CD) alla diagnosi, entrambe** le popolazioni presentano prevalentemente un **grado intermedio di malattia**. Osservando la correlazione tra anni in Italia e aggressività di malattia nei pazienti migranti non si è osservata alcuna differenza staticamente significativa nei tre gruppi, sebbene le forme di severità maggiore si riscontrino nel gruppo dei migranti che risiedono in Italia da 10–20 anni e da più di 20 anni.

Dai dati relativi **all'ultimo follow-up**, non emerge una differenza sostanziale tra i due gruppi. La **popolazione italiana presenta però una tendenza alla remissione** della patologia (SES-CD 0-2) **superiore** rispetto a quella della popolazione migrante, nella quale, invece, predomina una forma di aggressività lieve (SES-CD 3-6). Si può quindi ipotizzare che la popolazione italiana mostri una migliore risposta alla terapia farmacologica offerta, mentre la popolazione migrante risponda in misura minore, rimanendo spesso in una condizione invariata di severità della patologia. Tuttavia, **va osservato che le progressioni di malattia si riscontrano quasi esclusivamente nella popolazione italiana.**



Le differenze osservate sottolineano la necessità di approfondire ulteriormente il ruolo dell'integrazione, delle abitudini di vita e dell'accesso alle cure nella popolazione migrante, al fine di comprendere se esse possono essere responsabili dell'efficacia terapeutico evidenziato.

L'analisi della **localizzazione della RCU** nelle due popolazioni studiate ha mostrato differenze contenute, ma con alcuni elementi di interesse clinico, soprattutto per quanto riguarda l'evoluzione nel tempo.

Le **forme più frequenti alla diagnosi** in entrambe le popolazioni sono risultate essere la **proctite** e la **proctosigmoidite**, forme meno estese e trattabili con terapia topica e sistemica. Alla diagnosi, la proctite è più comune nei migranti rispetto agli italiani, e questa differenza **si mantiene anche nel follow-up**. Analogamente, la proctosigmoidite presenta una distribuzione simile tra i due gruppi, con un lieve aumento nel tempo, in particolare tra gli italiani. Tali dati sono ascrivibili ad una riduzione di estensione della **malattia come da risposta alle terapie intraprese**. Osservando i casi di proctite nei pazienti italiani, la cui percentuale di patologia passa dal 20% al 31%, si può notare che dei 17 pazienti all'ultimo follow up sono presenti: 4 riduzioni di estensione (2 coliti sx e 2 pancoliti che sono diventate proctiti) e 9 remissioni endoscopiche, caratterizzate da un Mayo 0. La stessa cosa vale per le proctosigmoiditi, dove da 19 casi si passa a 24, 6 dei quali derivano da una riduzione di estensione di patologia mentre 14 sono andati in contro a remissione endoscopica (Mayo 0). Per quanto riguarda invece i pazienti migranti, 3 pazienti con proctite hanno presentato un incremento dell'estensione di malattia vs una colite sx, ma 2 di questi hanno presentato un miglioramento della severità.

Questo andamento suggerisce che **le forme distali rappresentano il pattern predominante** in entrambe le popolazioni, senza una chiara influenza etnica o ambientale. La stabilità, o addirittura l'incremento delle percentuali di patologia nel tempo, potrebbe riflettere una buona risposta terapeutica o una limitata progressione della malattia nei pazienti trattati.

I casi di **colite sinistra**, sia nel gruppo dei migranti che in quello degli italiani, alla valutazione più recente, presentano tutti **un miglioramento endoscopico** (riduzione del Mayo score). Apparentemente nel gruppo dei migranti potrebbe sembrare che vi sia un incremento dei casi; tuttavia, esso è dovuto a una riduzione di estensione

endoscopica di patologia a partire da una pancolite. Per quanto riguarda i casi di **colite estesa invece**, essi sono in **netto miglioramento** sia dal punto di vista numerico che endoscopico.

La **pancolite**, forma più estesa e tipicamente associata a un decorso più severo e a un maggiore rischio di complicanze (come neoplasie o necessità di colectomia), è risultata più comune nei pazienti italiani, sia alla diagnosi che nel follow-up. Dei 18 pazienti italiani con tale estensione di patologia, 6 sono andati in remissione profonda (clinica, endoscopica, istologica), 5 sono rimasti stabili nel tempo, 6 hanno avuto una riduzione in termini di aggressività (riduzione del Mayo score di 1 o 2 punti), mentre solo 1 paziente ha presentato una malattia più severa in ambito endoscopico. Nei pazienti migranti, invece, la frequenza della pancolite si riduce nel tempo e tutti i 4 casi all'ultimo follow up presentano una riduzione dell'aggressività di malattia all'endoscopia (riduzione e-Mayo 1-2 punti). Tale osservazione potrebbe suggerire una **maggiore difficoltà di risposta alla terapia medica nei pazienti italiani** rispetto ai migranti per quanto riguarda i casi di pancolite.

La **pouchite** (infiammatoria della tasca ileale dopo intervento chirurgico) è stata riscontrata solo in un migrante alla diagnosi e in pochi pazienti nel follow-up (6 italiani e 1 migrante). Trattandosi di un evento correlato a chirurgia, il dato è marginale ma indica comunque una presenza più marcata nella popolazione italiana, in linea con la maggiore frequenza di pancolite (4 casi di pancolite sono poi recidivati come pouchite).

Infine, la **remissione completa**, ovvero qualora si abbia remissione clinica endoscopica e biotica, è stata osservata esclusivamente in 3 pazienti: 2 italiani e un migrante.

Nel complesso, i dati sulla localizzazione della RCU non mostrano differenze marcate tra popolazione italiana e migrante. Le forme distali sono predominanti in entrambi i gruppi, al contrario, le forme più estese tendono a essere più rappresentate nella popolazione italiana. In particolare la pancolite tra gli italiani tende a persistere o migliorare parzialmente, suggerendo una risposta terapeutica meno efficace rispetto ai migranti, nei quali i pochi casi si sono risolti con remissione dell'aggressività.

I dati ottenuti sulla RCU dal nostro studio ancora una volta risultano essere in linea con quelli della letteratura. Di fatti anche lo studio di Misra et Al<sup>106</sup>. conferma che i livelli di malattia prossimale risultano equiparabili tra la popolazione autoctona e quella migrante. Al contrario però, riferisce che le forme più estese sono maggiormente presenti nella popolazione migrante, dato supportato anche dallo studio di Nguyen et Al<sup>105</sup>. Una possibile spiegazione potrebbe essere correlata a un bias di selezione dei pazienti migranti, di fatti affinché si potesse ottenere un rapporto 1:2 sono stati scelti 86 pazienti, in maniera aleatoria da un gruppo più ampio. Inoltre, va tenuto in considerazione che il follow up endoscopico non è stato eseguito per 10 pazienti, 6 dei quali migranti.

**L'analisi del Mayo Score** condotta su tutti i pazienti in esame mostra un andamento complessivamente analogo tra le due coorti. **Alla diagnosi**, i pazienti italiani presentano score endoscopico lievemente più elevato rispetto ai pazienti migranti sebbene **in entrambi i gruppi** predomini una patologia di **gravità intermedia**.

Osservando la correlazione tra anni di permanenza in Italia e aggressività della malattia, non emergono differenze significative all'interno della coorte migrante, Questo dato è in linea con quanto riportato in letteratura, dove si evidenzia come la RCU sia meno influenzata dai fattori ambientali rispetto al MC, con un ruolo più marcato della componente genetica.

All'ultimo **follow-up**, il **Mayo Score si riduce** in modo significativamente maggiore nella **popolazione italiana**, mentre nei pazienti migranti tende a rimanere elevato: circa il 50% di questi presenta ancora una condizione di malattia a severità moderata. Analizzando l'evoluzione endoscopica nel tempo, si osserva che **la popolazione italiana va più frequentemente incontro a regressione** della patologia, mentre nei **pazienti migranti il punteggio e-Mayo tende a mantenersi stabile** o a ridursi di un solo punto. Non si riscontrano differenze significative tra le due coorti in merito alla progressione della malattia. La letteratura non fornisce dati comparabili in termini di valutazione longitudinale del Mayo Score tra popolazioni autoctone e migranti, rendendo complesso un confronto diretto con altri studi. Tali evidenze sottolineano l'importanza di condurre ulteriori ricerche su popolazioni multicentriche per valutare il ruolo dei determinanti socioculturali e ambientali nella risposta alla terapia nella RCU.

Questi risultati, statisticamente significativi, potrebbero riflettere, come ipotesi interpretativa, una migliore risposta alla terapia nella popolazione italiana e/o una minore aderenza terapeutica tra i pazienti migranti, oppure essere influenzati da fattori interferenti non ancora identificati.

I dati relativi al ricorso **all'intervento chirurgico non mostrano differenze** statisticamente significative tra la popolazione italiana e quella migrante. Tuttavia, si si rileva una tendenza verso una maggiore incidenza di interventi chirurgici tra pazienti italiani. Questa osservazione risulta coerente con quanto evidenziato nei dati precedenti, in particolare con la maggiore frequenza di localizzazione ileale nel morbo di Crohn e la maggiore estensione della malattia nella RCU nella popolazione italiana. Entrambe queste condizioni sono note per essere associate a un rischio aumentato di complicanze e, di conseguenza, a una più elevata probabilità di ricorso alla chirurgia.

L'indagine relativa alle **manifestazioni extra intestinali (MEIs)** ha evidenziato una **bassa incidenza** in entrambe le popolazioni studiate, sia tra i pazienti italiani che tra quelli migranti. Quando presenti, le MEIs più frequentemente riscontrate sono state di tipo **reumatologico e cutaneo**. Questi risultati si pongono **in parziale contrasto** con quanto riportato nella letteratura internazionale. In particolare, lo studio di Nguyen et Al<sup>105</sup>. ha evidenziato una maggiore incidenza di MEIs nella popolazione afroamericana, con una predominanza di uveite e sacroileite, e nell'ispanica con un'elevata presenza di eritema nodoso. La discrepanza tra i due studi potrebbe essere attribuita a differenze di composizione etnica: nel nostro campione, infatti, non erano presenti pazienti appartenenti a gruppi etnici subsahariani, afroamericani o ispanici, che invece costituivano una parte rilevante del campione analizzato da Nguyen. Questo suggerisce che fattori genetici e predisposizioni etniche possano influenzare la comparsa di alcune MEIs.

Per quanto riguarda la **terapia corticosteroidica** assunta all'esordio, i dati ottenuti rivelano una **sovrapposizione** quasi completa tra i due gruppi, con una leggera prevalenza di casi in cui tale trattamento è stato somministrato alla diagnosi. Tuttavia, circa il 34% dei pazienti non ha fornito informazioni a riguardo. Questa mancanza di dati può essere attribuita a diversi fattori. In primo luogo, molti pazienti migranti hanno ricevuto diagnosi e trattamenti iniziali in paesi diversi dall'Italia, rendendo più difficile l'accesso a documentazione clinica completa. In secondo luogo, il processo di

digitalizzazione delle cartelle cliniche è avvenuto solo negli ultimi anni, e ciò ha comportato, in alcuni casi, perdite o incompletezza dei dati storici. Di conseguenza, sebbene il confronto tra i due gruppi non evidenzia differenze rilevanti nell'uso iniziale dei corticosteroidi, la scarsa disponibilità di dati anamnestici completi limita la possibilità di trarre conclusioni definitive su eventuali differenze nella gestione terapeutica iniziale.

L'analisi delle **terapie attualmente in corso** nei due gruppi di pazienti ha messo in evidenza che **il farmaco più utilizzato in assoluto** è rappresentato dai derivati dell'acido 5-aminosalicilico (**5-ASA**), con una prevalenza significativamente maggiore nella popolazione migrante rispetto a quella italiana, mentre le **terapie biotecnologiche**, sono **maggiormente presenti tra i pazienti italiani**. Tale differenza risulta ancor più marcata se si considerano le **terapie combinate**, in particolare la **Mesalazina + biotecnologico**.

È fondamentale, tuttavia, contestualizzare questi risultati in base alla severità di malattia nei singoli pazienti. Dei 14 pazienti migranti con **RCU in terapia convenzionale** un solo paziente presenta una forma severa (Mayo score 3), 5 pazienti sono in remissione endoscopica completa, 3 hanno avuto una risposta terapeutica (riduzione e-Mayo 1-2 punti), 1 ha ridotto l'estensione della malattia, 6 si trovano in una condizione clinicamente stabile. Dei 40 pazienti italiani con RCU, 4 presentavano una malattia severa che non ha necessitato di terapia biologica.

Nel caso della **Malattia di Crohn (MC)**, 27 pazienti migranti su 46 non sono in trattamento con biologici, ma nessuno di essi presenta una forma severa e solo 2 si trovano in fase moderata (SES-CD tra 7 e 15). Dati sovrapponibili si riscontrano anche nella popolazione italiana.

In merito alla scelta **dei farmaci biotecnologici**, i più utilizzati sono quelli di prima linea, ovvero gli **anti-TNF $\alpha$**  (Infliximab o Adalimumab). In particolare, nella popolazione migrante, si osserva una preferenza per Adalimumab rispetto a Infliximab. Una possibile spiegazione può risiedere nella **modalità di somministrazione**: sottocutanea a domicilio per Adalimumab, prevalentemente endovenosa in regime Ospedaliero per Infliximab. In realtà, negli ultimi anni è stata introdotta in commercio la formulazione sottocute anche Infliximab, la quale però è disponibile solo per casi selezionati.

Questa ipotesi trova riscontro nella letteratura internazionale. Lo studio di Cai et Al.<sup>107</sup> ha analizzato le differenze razziali nell'aderenza al trattamento nei pazienti affetti da MICI negli Stati Uniti, rilevando un'aderenza significativamente inferiore alla terapia biologica nei pazienti afroamericani, soprattutto in quelli affetti da MC. Al contrario, per la RCU non sono state osservate differenze significative tra i gruppi etnici. Un risultato analogo è stato evidenziato dallo studio di Nguyen et Al.<sup>108</sup>, che conferma l'influenza delle variabili etniche sull'aderenza terapeutica nella Malattia di Crohn.

I dati relativi allo **switch** e allo **swap** mostrano una **differenza statisticamente significativa**: negli **italiani** è molto più comune effettuare **due o più cambi** di farmaci biotecnologici. Questo dato sembra correlare con la perdita di efficacia farmacologica e alla conseguente recidiva di malattia. Sebbene non sia emersa una differenza sostanziale nella mediana del numero riacutizzazioni, che risulta pari a 2 in entrambi i gruppi, **l'intervallo interquartile (IQR)** è maggiore nella popolazione italiana. Questo suggerisce una maggiore variabilità e una tendenza più marcata alla riacutizzazione della patologia all'interno di questo gruppo.

### **Limiti e punti di forza dello studio**

Questo studio ambisprospettico presenta alcune **limitazioni** che devono essere tenute in considerazione. In primo luogo, **l'incompletezza dei dati nella fase retrospettiva**, soprattutto per quanto riguarda i pazienti migranti, ma talvolta anche in corrispondenza dell'ultimo follow up. Nella fase retrospettiva, questa carenza è verosimilmente attribuibile a diagnosi avvenute all'estero, alla scarsa disponibilità di documentazione clinica precedente alla presa in carico da parte del sistema sanitario nazionale italiano nonché alla digitalizzazione parziale dei dati clinici negli anni precedenti. In secondo luogo, a seguito dell'elevata **eterogeneità della popolazione migrante**, tale gruppo è stato considerato come unico, per motivazioni relative alla numerosità campionaria. Ciò potrebbe mascherare informazioni relative ad aspetti genetici e/o socioculturali legati ad ogni singola etnia. Ancora, non sono state prese in considerazione le **variabili socioculturali** quali: livello di istruzione, situazione economica, stabilità lavorativa, conoscenza della lingua italiana e supporto familiare o sociale. Tali aspetti potrebbero di fatto modificare la compliance terapeutica e la frequenza di ricorso ai servizi sanitari. Infine, sebbene la **dimensione del campione** risulti adeguato a un'analisi descrittiva,

potrebbe non essere sufficiente a rilevare differenze sottili in termini di out come clinici, numero di riacutizzazioni o interventi chirurgici.

Al contempo, è necessario sottolineare anche la presenza di punti di forza all'interno dello studio. Ad esempio, **il matching per età e patologia** tra i due gruppi consente di ridurre la variabilità non controllata. Inoltre, la presenza di numerose variabili cliniche e comportamentali offre una **visione multidimensionale della patologia**. Infine, la **scelta di parametri oggettivi** come la classificazione endoscopica, il trattamento in atto, la frequenza di switch and swap terapeutico e la chirurgia.

## 6 CONCLUSIONI

Lo studio ha messo in luce alcune differenze nella presentazione clinica, evolutiva e terapeutica delle malattie infiammatorie croniche intestinali tra la popolazione italiana e quella migrante.

Per quanto riguarda il **Morbo di Crohn**, si è evidenziata una maggior prevalenza di fenotipi penetranti e di localizzazione ileocolica nella popolazione migrante. Al contrario, la popolazione italiana mostra una predominanza della localizzazione ileale e una tendenza a una maggior risposta terapeutica.

Nei pazienti affetti da **RCU**, le differenze tra le due popolazioni risultano meno marcate, con una prevalente manifestazione endoscopica distale in entrambi i gruppi. Tuttavia, nella popolazione italiana si osserva una migliore risposta terapeutica in termini di remissione o regressione della malattia. Nonostante ciò, le forme più estese, come la pancolite, risultano essere più comuni e mostrano una maggiore resistenza alla terapia rispetto ai pochi casi osservati tra i pazienti migranti.

Il confronto tra le **terapie in atto** ha evidenziato che, in entrambe le coorti, l'utilizzo dei derivati dell'acido 5-aminosalicilico (5-ASA) risulta predominante. In aggiunta, si è osservata una differenza nel ricorso ai farmaci biologici, più frequente nella popolazione italiana, e nella scelta del principio attivo, con una preferenza per Adalimumab rispetto a Infliximab nella popolazione migrante. Per quanto riguarda la gestione terapeutica nel tempo, lo switch e lo swap sono risultati più comuni nella

popolazione italiana, a indicare una maggiore necessità di modifiche terapeutiche, probabilmente correlata a un maggior numero di casi di riacutizzazione.

Futuri studi potrebbero approfondire il ruolo dei fattori ambientali e culturali nello sviluppo e decorso delle MICI.



## 7. BIBLIOGRAFIA

---

1. Zhang YZ. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *WJG*. 2014;20(1):91. doi:10.3748/wjg.v20.i1.91
2. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(8):40. doi:10.1007/s11894-019-0705-6
3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0
4. Park J, Cheon JH. Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease across Asia. *Yonsei Med J*. 2021;62(2):99-108. doi:10.3349/ymj.2021.62.2.99
5. Hodges P, Kelly P. Inflammatory bowel disease in Africa: what is the current state of knowledge? *Int Health*. 2020;12(3):222-230. doi:10.1093/inthealth/ihaa005
6. Selvaratnam S, Gullino S, Shim L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2019;25(47):6866-6875. doi:10.3748/wjg.v25.i47.6866
7. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Canada: A Population-Based Study. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2006;101(7):1559.
8. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001
9. Forbes AJ, Frampton CMA, Day AS, Kaplan GG, Gearry RB. The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Oceania: A Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence and Prevalence. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;30(11):2076-2086. doi:10.1093/ibd/izad295
10. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;15(9):1573-1587. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab029

- 
11. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006;12(30):4807-4812. doi:10.3748/wjg.v12.i30.4807
  12. Brant SR, Picco MF, Achkar JP, et al. Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9(5):281-289. doi:10.1097/00054725-200309000-00001
  13. Jain M, Venkataraman J. Inflammatory bowel disease: An Indian perspective. *Indian J Med Res.* 2021;153(4):421-430. doi:10.4103/ijmr.IJMR\_936\_18
  14. Ajayi TA, Innes CL, Grimm SA, et al. Crohn's disease IRGM risk alleles are associated with altered gene expression in human tissues. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;316(1):G95-G105. doi:10.1152/ajpgi.00196.2018
  15. Kuballa P, Huett A, Rioux JD, Daly MJ, Xavier RJ. Impaired Autophagy of an Intracellular Pathogen Induced by a Crohn's Disease Associated ATG16L1 Variant. *PLoS One.* 2008;3(10):e3391. doi:10.1371/journal.pone.0003391
  16. Ülger Y, Akgöllü E. Assessment of the Relationship Between Ulcerative Colitis and Forkhead Box P3 Polymorphisms. *Turk J Gastroenterol.* 2021;32(3):287-293. doi:10.5152/tjg.2020.20478
  17. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *The Lancet.* 2017;389(10080):1756-1770. doi:10.1016/S0140-6736(16)32126-2
  18. Zhao JJ, Wang D, Yao H, Sun DW, Li HY. CTLA-4 and MDR1 polymorphisms increase the risk for ulcerative colitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(34):10025-10040. doi:10.3748/wjg.v21.i34.10025
  19. Brant SR, Okou DT, Simpson CL, et al. Genome-wide Association Study Identifies African-Specific Susceptibility Loci in African Americans with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017;152(1):206-217.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.09.032
  20. Mentella MC, Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients.* 2020;12(4):944. doi:10.3390/nu12040944

- 
21. Roda G, Sartini A, Zambon E, et al. Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16(34):4264-4271. doi:10.3748/wjg.v16.i34.4264
  22. Breese E, Braegger CP, Corrigan CJ, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Interleukin-2- and interferon-gamma-secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa. *Immunology*. 1993;78(1):127-131.
  23. Heller F, Florian P, Bojarski C, et al. Interleukin-13 Is the Key Effector Th2 Cytokine in Ulcerative Colitis That Affects Epithelial Tight Junctions, Apoptosis, and Cell Restitution. *Gastroenterology*. 2005;129(2):550-564. doi:10.1053/j.gastro.2005.05.002
  24. Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol Rev*. 2005;206:277-295. doi:10.1111/j.0105-2896.2005.00293.x
  25. Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1451-1459. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01753.x
  26. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017;389(10080):1741-1755. doi:10.1016/S0140-6736(16)31711-1
  27. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-1517. doi:10.1053/j.gastro.2004.01.063
  28. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe — An ECCO-EpiCom study☆. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(7):607-616. doi:10.1016/j.crohns.2013.11.021
  29. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, 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:5A-36A. doi:10.1155/2005/269076
  30. Podugu A, Tandon K, Castro FJ. Crohn's disease presenting as acute gastrointestinal hemorrhage. *World J Gastroenterol*. 2016;22(16):4073-4078. doi:10.3748/wjg.v22.i16.4073

- 
31. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017;92(7):1088-1103. doi:10.1016/j.mayocp.2017.04.010
  32. Grimstad T, Carlsen A, Karlsen LN. Medical management of fistulising Crohn's disease. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019;139(1). doi:10.4045/tidsskr.17.1055
  33. Rieder F, Bettenworth D, Ma C, et al. An expert consensus to standardize definitions, diagnosis and treatment targets for anti-fibrotic stricture therapies in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(3):347-357. doi:10.1111/apt.14853
  34. Chen CC, Neugut AI, Rotterdam H. Risk factors for adenocarcinomas and malignant carcinoids of the small intestine: preliminary findings. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994;3(3):205-207.
  35. Ephgrave K. Extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Surg Clin North Am*. 2007;87(3):673-680. doi:10.1016/j.suc.2007.03.003
  36. Grossman BJ, DeBenedetti CD. Extraintestinal manifestations of chronic inflammatory bowel disease in children. *Proc Inst Med Chic*. 1970;28(3):119.
  37. Sange AH, Srinivas N, Sarnaik MK, et al. Extra-Intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. 2021;13(8):e17187. doi:10.7759/cureus.17187
  38. Satsangi J, Grootsholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut*. 1996;38(5):738-741. doi:10.1136/gut.38.5.738
  39. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(46):7227-7236. doi:10.3748/wjg.v11.i46.7227
  40. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118-1132. doi:10.1053/j.gastro.2021.07.042
  41. Sivagnanam P, Koutsoumpas A, Forbes A. Respiratory symptoms in patients with inflammatory bowel disease and the impact of dietary salicylates. *Dig Liver Dis*. 2007;39(3):232-239. doi:10.1016/j.dld.2006.08.001

- 
42. Fuller-Thomson E, Sulman J. Depression and inflammatory bowel disease: findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(8):697-707. doi:10.1097/00054725-200608000-00005
43. Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, Wilson IG, Andrews JM, Holtmann GJ. Antidepressants and inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006;2:24. doi:10.1186/1745-0179-2-24
44. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2001;85(3):430-434.
45. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(6):649-670. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx008
46. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, Lavagna A, Rocca R, Pera A. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17 Suppl 2:11-17. doi:10.1046/j.1365-2036.17.s2.17.x
47. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13(2):144-164K. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy113
48. Bossuyt X. Serologic Markers in Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Chemistry*. 2006;52(2):171-181. doi:10.1373/clinchem.2005.058560
49. Gonzalez-Montpetit E, Ripollés T, Martínez-Pérez MJ, Vizuite J, Martín G, Blanc E. Ultrasound findings of Crohn's disease: correlation with MR enterography. *Abdom Radiol*. 2021;46(1):156-167. doi:10.1007/s00261-020-02622-3
50. Bhatnagar G, Von Stempel C, Halligan S, Taylor SA. Utility of MR enterography and ultrasound for the investigation of small bowel Crohn's disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017;45(6):1573-1588. doi:10.1002/jmri.25569
51. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the

---

diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(2):125-145. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04710.x

52. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper Gastrointestinal Involvement of Crohn's Disease: A Prospective Study on the Role of Upper Endoscopy in the Diagnostic Work-Up. *Dig Dis Sci.* 2012;57(6):1618-1623. doi:10.1007/s10620-012-2072-0

53. Info CDEIS | Crohn's disease index of severity. Accessed April 13, 2025. <https://www.igibdscores.it/it/info-cdeis.php>

54. Daperno M, D'Haens G, Assche GV, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2004;60(4):505-512. doi:10.1016/S0016-5107(04)01878-4

55. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99(4):956-963. doi:10.1016/0016-5085(90)90613-6

56. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications | Journal of Crohn's and Colitis | Oxford Academic. Accessed April 6, 2025. <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-abstract/13/2/144/5078195?redirectedFrom=fulltext&login=false>

57. Kumar, Abbas, Aster, Robbin, Cotran. *Le Basi Patologiche Delle Malattie*. X. Edra; 2021.

58. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1-s106. doi:10.1136/gutjnl-2019-318484

59. Recent advances in clinical practice: a systematic review of isolated colonic Crohn's disease: the third IBD? | Gut. Accessed April 19, 2025. <https://gut.bmj.com/content/66/2/362.long>

60. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(9):CD003715. doi:10.1002/14651858.CD003715.pub3

- 
61. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):CD000067. doi:10.1002/14651858.CD000067.pub3
62. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF- $\alpha$  Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1464-1478.e5. doi:10.1053/j.gastro.2013.10.046
63. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(1):4-22. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz180
64. Stidham R, Lee T, Higgins P, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(12):1349-1362. doi:10.1111/apt.12749
65. Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. Comparative Efficacy and Safety of Biologic Therapies for Moderate-to-Severe Crohn's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(12):1002-1014. doi:10.1016/S2468-1253(21)00312-5
66. AIFA (agenzia italiana del farmaco). CIMZIA:foglio illustrativo del farmaco. Published online July 18, 2023. Accessed April 28, 2025. [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)
67. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology*. 2014;147(3):618-627.e3. doi:10.1053/j.gastro.2014.05.008
68. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(11):CD007572. doi:10.1002/14651858.CD007572.pub3
69. European Medicines Agency (EMA). *Skyrizi: Sintesi e Motivazione Dell'autorizzazione Nell'Unione Europea*. European Medicines Agency; 2024. Accessed April 28, 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>

- 
70. Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1078-1087. doi:10.3748/wjg.v22.i3.1078
71. Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(2):155-168. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz187
72. Gecse K, Khanna R, Stoker J, et al. Fistulizing Crohn's disease: Diagnosis and management. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(3):206-213. doi:10.1177/2050640613487194
73. Wetwittayakhleng P, Al Khoury A, Hahn GD, Lakatos PL. The Optimal Management of Fistulizing Crohn's Disease: Evidence beyond Randomized Clinical Trials. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(11):3045. doi:10.3390/jcm11113045
74. Becker JM. SURGICAL THERAPY FOR ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1999;28(2):371-390. doi:10.1016/S0889-8553(05)70061-3
75. AbdelMeguid AMA, Whitehead E, Sebastian S. Modern practical management of acute severe colitis. *Indian J Gastroenterol*. 2024;43(1):78-92. doi:10.1007/s12664-024-01522-4
76. Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon. *The Lancet*. 1998;351(9101):509-513. doi:10.1016/S0140-6736(97)10475-5
77. Greenstein AJ, Aufses AH. Differences in pathogenesis, incidence and outcome of perforation in inflammatory bowel disease. *Surg Gynecol Obstet*. 1985;160(1):63-69.
78. Viennot S, Deleporte A, Moussata D, Nancey S, Flourié B, Reimund JM. Colon cancer in inflammatory bowel disease: recent trends, questions and answers. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2009;33:S190-S201. doi:10.1016/S0399-8320(09)73154-9
79. Loftus EV, Aguilar HI, Sandborn WJ, et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1998;27(3):685-690. doi:10.1002/hep.510270308



- 
80. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2012;380(9853):1606-1619. doi:10.1016/S0140-6736(12)60150-0
81. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. In: Connor R, ed. *UpToDate*. Wolters Kluwer; 2025. Accessed April 14, 2025. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
82. Allocca M, Filippi E, Costantino A, et al. Milan ultrasound criteria are accurate in assessing disease activity in ulcerative colitis: external validation. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(4):438-442. doi:10.1177/2050640620980203
83. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;7(7):556-585. doi:10.1016/j.crohns.2013.02.020
84. Roy MA. Endoscopic diagnosis of inflammatory bowel disease in adults. In: Connor R, ed. *UpToDate*. Wolters Kluwer; 2025. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
85. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-753. doi:10.1136/gut.2005.082909
86. Villanacci V, Reggiani-Bonetti L, Caprioli F, et al. Histopathology of inflammatory bowel disease — Position statement of the Pathologists of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) and Italian Group of Gastrointestinal Pathologists (GIPAD-SIAPEC). *Digestive and Liver Disease*. 2020;52(3):262-267. doi:10.1016/j.dld.2019.11.005
87. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012;6(10):965-990. doi:10.1016/j.crohns.2012.09.003
88. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022;16(1):2-17. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab178

- 
89. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(8):CD000543. doi:10.1002/14651858.CD000543.pub5
90. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(6):549-553. doi:10.1097/00042737-199606000-00010
91. Singh S, Loftus EV, Limketkai BN, et al. AGA Living Clinical Practice Guideline on Pharmacological Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2024;167(7):1307-1343. doi:10.1053/j.gastro.2024.10.001
92. Kirchgessner J, Desai R, Beaugerie L, Schneeweiss S, Kim S. Risk of Serious Infections With Vedolizumab Versus Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(2):314-324.e16. doi:10.1016/j.cgh.2020.12.030
93. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1554-1573.e12. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.001
94. Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(10):1068-1076. doi:10.1111/apt.15514
95. AIFA (agenzia italiana del farmaco). RINVOQ: foglio illustrativo del farmaco. Published online November 9, 2024. Accessed April 28, 2025. [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)
96. AIFA (agenzia italiana del farmaco). JYSELECA: foglio illustrativo del farmaco. Published online November 8, 2024. [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)
97. AIFA (agenzia italiana del farmaco). OMVOH: foglio illustrativo del farmaco. Published online January 10, 2025. Accessed April 28, 2025. [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)
98. AIFA (agenzia italiana del farmaco). VELSIPITY: foglio illustrativo del farmaco. Published online March 20, 2024. Accessed April 28, 2025. [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)

- 
99. Gordon M, Sinopoulou V, Grafton-Clarke C, Akobeng AK. Antibiotics for the induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;2022(5):CD013743. doi:10.1002/14651858.CD013743.pub2
100. Nguyen N, Zhang B, Holubar SD, Pardi DS, Singh S. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11):CD001176. doi:10.1002/14651858.CD001176.pub5
101. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022;16(2):179-189. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab177
102. Barreiro-de Acosta M, Alvarez Castro A, Souto R, Iglesias M, Lorenzo A, Dominguez-Muñoz JE. Emigration to western industrialized countries: A risk factor for developing inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2011;5(6):566-569. doi:10.1016/j.crohns.2011.05.009
103. Fiorino G, Estevinho MM, Lopes DJM, et al. Inflammatory Bowel Disease in Migrant Populations: Should we Look Even Further Back? *Current Drug Targets*. 22(15):1706-1715. doi:10.2174/1389450122666210203193817
104. Souad Bouhadan TGM. Ethnic Differences in Inflammatory Bowel Diseases. *J Gastroint Dig Syst*. 2014;04(02). doi:10.4172/2161-069X.1000173
105. Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, et al. Inflammatory Bowel Disease Characteristics Among African Americans, Hispanics, and Non-Hispanic Whites: Characterization of a Large North American Cohort. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2006;101(5):1012.
106. Misra R, Limdi J, Cooney R, et al. Ethnic differences in inflammatory bowel disease: Results from the United Kingdom inception cohort epidemiology study. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6145-6157. doi:10.3748/wjg.v25.i40.6145
107. Cai Q, Ding Z, Fu AZ, Patel AA. Racial or ethnic differences on treatment adherence and persistence among patients with inflammatory bowel diseases initiated with biologic therapies. *BMC Gastroenterol*. 2022;22:545. doi:10.1186/s12876-022-02560-y
108. Nguyen GC, LaVeist TA, Harris ML, Datta LW, Bayless TM, Brant SR. Patient trust-in-physician and race are predictors of adherence to medical management in

---

inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(8):1233-1239.  
doi:10.1002/ibd.20883