

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, ONCOLOGICHE E
GASTROENTEROLOGICHE

U.O.C. DI GASTROENTEROLOGIA

DIRETTRICE: Ch.ma Prof.ssa Patrizia Burra

TESI DI LAUREA

**Studio preliminare sull'impatto di ansia e
depressione sul decorso delle malattie
infiammatorie croniche intestinali: dalla diagnosi al
follow up**

RELATORE: Chiar.mo Prof. Edoardo Vincenzo Savarino

CORRELATRICE: Dott.ssa Brigida Barberio

LAUREANDO: Filippo Albiero

Anno Accademico 2024- 2025

INDICE

RIASSUNTO.....	1
ABSTRACT.....	3
1. INTRODUZIONE.....	5
1.1 Le malattie infiammatorie croniche intestinali	5
1.1.1 Definizione	5
1.1.2 Epidemiologia	6
1.1.3 Eziopatogenesi e fattori di rischio	12
1.1.4 Patogenesi.....	20
1.1.5 Brain-Gut Axis nelle IBD	25
1.2 Malattia di Crohn	29
1.2.1 Definizione	29
1.2.2 Epidemiologia Italiana.....	29
1.2.3 Classificazione.....	29
1.2.4 Quadro clinico.....	32
1.2.5 Storia naturale	34
1.2.6 Anatomia patologica	35
1.3 Colite Ulcerosa	36
1.3.1 Definizione	36
1.3.2 Epidemiologia Italiana.....	36
1.3.3 Classificazioni.....	37
1.3.4 Quadro clinico.....	37
1.3.5 Storia naturale	39
1.3.6 Anatomia patologica	39
1.4 Complicanze delle IBD	41
1.4.1 Manifestazioni extraintestinali.....	43
1.4.2 Rischio oncologico.....	46
1.5 Iter diagnostico	47
1.5.1 Anamnesi ed esame obiettivo	48
1.5.2 Indagini di laboratorio	48
1.5.3 Diagnostica strumentale e istologia	50
1.5.4 Indici di attività di malattia.....	51

1.6 Terapia	55
1.6.1 Terapia medica	56
1.6.2 Terapia chirurgica	64
1.6.3 Terapia nutrizionale.....	67
1.7 Stato mentale e decorso delle IBD	67
2. SCOPO DELLO STUDIO	70
3. MATERIALI E METODI	73
4. RISULTATI	77
4.1 Analisi descrittiva del campione al baseline	77
4.2 Confronto tra pazienti con MC e pazienti con CU e IBDU	84
4.3 Analisi osservazionale analitica	88
5. DISCUSSIONE	97
5.1 Risultati principali.....	97
5.2 Interpretazione dei risultati.....	98
5.3 Limiti dello studio	99
5.4 Prospettive future	100
6. CONCLUSIONE	103
BIBLIOGRAFIA	105
RINGRAZIAMENTI	129

RIASSUNTO

Presupposti dello studio

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (IBD) sono patologie infiammatorie del tratto gastro intestinale con andamento cronico-recidivante. Dagli studi svolti negli ultimi anni si è notata una sempre maggiore connessione tra lo stato mentale dei pazienti e il comportamento di queste malattie, fisiologicamente spiegabile grazie alle nuove scoperte sull'asse Intestino-Cervello (Brain-Gut axis), secondo le quali esiste una fitta comunicazione nervosa, paracrina ed endocrina tra i due organi tale da permettere loro di regolarsi e influenzarsi vicendevolmente. Su questa linea, vari studi affermano che l'avere una IBD aumenti il rischio di soffrire di ansia o depressione e suggeriscono che la presenza di ansia o depressione in un paziente con IBD peggiori il decorso della sua malattia.

Scopo dello studio

Questo studio è una versione preliminare di uno studio bicentrico coinvolgente l'Università di Leeds e l'Università di Padova che ha l'obiettivo di indagare la possibile influenza dello stato psicologico sul decorso delle IBD. Per fare ciò, si propone di valutare la relazione tra diversi aspetti della salute mentale e il raggiungimento di endpoint clinici oggettivi nel follow-up di pazienti con IBD. Sono stati considerati, come aspetti della salute mentale lo stato d'ansia, lo stato di depressione, l'ansia gastrointestinale specifica e il livello di resilienza. Come endpoint clinici sono stati scelti riacutizzazioni della malattia, necessità di terapia con corticosteroidi, escalation terapeutica, ospedalizzazioni e interventi chirurgici per motivazioni legate all'IBD.

Al fine di evitare che i pazienti con salute mentale compromessa, lo fossero perché affetti da una IBD a comportamento aggressivo, cosa che avrebbe creato un bias nell'interpretazione della frequenza con cui raggiungono gli endpoint clinici, sono stati inclusi nello studio solo pazienti che avevano ricevuto la diagnosi di IBD al massimo 8 mesi prima. In questo modo, la brevità della durata di malattia ha ridotto il rischio che la salute mentale dei

pazienti fosse significativamente influenzata da essa all'inizio dello studio.

Materiali e metodi

Sono stati reclutati pazienti afferenti all'Unità Operativa di Gastroenterologia di Padova, con età maggiore di 18 anni e diagnosi di IBD avvenuta al massimo 8 mesi prima. Appena inclusi nello studio i pazienti hanno compilato un questionario composto da 3 questionari scientificamente validati (HADS, VSI e CD-RISC 25) ognuno per la valutazione di un aspetto della salute mentale. Valutata così la condizione psicologica dei pazienti al baseline, sono stati inseriti in un follow up della durata massima di 1 anno. Sono quindi state eseguite analisi statistiche descrittive sul campione al baseline ed è stata valutata l'associazione tra variabili psicologiche, cliniche, anagrafiche, ed endpoint clinici attraverso modelli di regressione logistica univariata e multivariata, con stima dell'Odds Ratio (OR) e intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

Risultati

32 pazienti sono stati inclusi nello studio e 22 di questi hanno completato un follow up di almeno 6 mesi.

Sono state rilevate alte prevalenze di ansia (28,1%), depressione (12,5%), ansia specifica gastrointestinale (43,75%) e bassa resilienza (59,4%). Inoltre è stata rilevata una prevalenza di ansia specifica gastrointestinale significativamente maggiore nei pazienti con Colite ulcerosa e Indeterminata rispetto a pazienti con Malattia di Crohn.

Non sono state invece rilevate associazioni significative tra variabili psicologiche e il raggiungimento di endpoint clinici. L'unica variabile associata ad un aumentato rischio di riacutizzazioni e di escalation terapeutica è stata la terapia corticosteroidea al baseline (rispettivamente OR=7,88 con p=0,039 e OR=17,5 con p=0,019).

Conclusioni

Questo studio non ha trovato conferme dell'effetto dello stato mentale sul decorso delle IBD. Tuttavia la sua numerosità campionaria non consente di generalizzare i risultati, rendendo necessari studi futuri per confermarli.

ABSTRACT

Background of the study

Inflammatory Bowel Diseases (IBD) are inflammatory diseases of the gastrointestinal tract with a chronic-recurrent course.

Studies conducted in recent years have shown an increasing connection between the mental state of patients and the behaviour of their disease, which can be physiologically explained by the new discoveries on the Brain-Gut axis, according to which there is a dense nervous, paracrine and endocrine communication between the two organs that allows them to regulate and influence each other. These studies state, in fact, that having an IBD increases the risk of suffering from anxiety or depression and even that the presence of anxiety or depression in patients with IBD worsens the course of their disease.

Purpose of the study

This study is a preliminary version of a bicentre study involving the University of Leeds and the University of Padua that aims to investigate the possible influence of psychological state on the course of IBD. To do so, it aims to evaluate the relationship between different aspects of mental health and the achievement of objective clinical endpoints in the follow-up of patients with IBD. Anxiety status, depression status, specific gastrointestinal anxiety and resilience level were considered as aspects of mental health. Disease flare-ups, need for corticosteroid therapy, therapy escalation, hospitalisations and surgeries for IBD-related reasons were chosen as clinical endpoints.

In order to avoid patients with impaired mental health being so because they had IBD with aggressive behaviour, which would have created a bias in the interpretation of the frequency with which they reached the clinical endpoints, only patients who had been diagnosed with IBD no more than 8 months earlier were included in the study. In this way, the short duration of illness reduced the risk of patients' mental health being significantly affected by it at the start of the study.

Materials and methods

Patients were recruited from the Gastroenterology Unit of Padova Hospital, aged over 18 years and diagnosed with IBD no more than 8 months previously. As soon as they were included in the study, the patients filled in a questionnaire consisting of 4 scientifically validated questionnaires (HADS-Anxiety, HADS-Depression, VSI and CD-RISC 25) each assessing one distinct aspect of mental health. Having thus assessed the psychological condition of the patients at baseline, they were included in a follow-up of up to 1 year. Descriptive statistical analyses were then performed on the sample at baseline and the association between psychological, clinical, personal variables, and clinical endpoints was assessed by means of univariate and multivariate logistic regression models, with Odds Ratio (OR) estimation and 95% confidence intervals (95% CI).

Results

32 patients were included in the study and 22 of these completed a follow-up of at least 6 months.

High prevalences of anxiety (28.1%), depression (12.5%), gastrointestinal specific anxiety (43.75%) and low resilience (59.4%) were found. In addition, a significantly higher prevalence of specific gastrointestinal anxiety was found in patients with Ulcerative Colitis and Indeterminate Colitis than in patients with Crohn's Disease.

In contrast, no significant associations were found between psychological variables and the achievement of clinical endpoints. The only variable associated with an increased risk of flare-ups and treatment escalation was corticosteroid therapy at baseline (OR=7.88 with $p=0.039$ and OR=17.5 with $p=0.019$, respectively).

Conclusions

This study found no confirmation of the effect of mental state on the course of IBD. However, its sample size does not allow generalisation of the results, making future studies necessary to confirm them.

1. INTRODUZIONE

1.1 Le malattie infiammatorie croniche intestinali

1.1.1 Definizione

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD: Inflammatory Bowel Disease) sono delle patologie che interessano il tratto gastrointestinale caratterizzate da infiammazione cronica, di tipo autoimmune non infettiva e andamento cronico-ricidivante. L'eziologia è ritenuta essere multifattoriale, e un ruolo importante è giocato da un'alterata risposta immunitaria contro il microbiota intestinale in soggetti geneticamente predisposti ed esposti a particolari fattori ambientali di rischio.¹

Le principali patologie appartenenti a questo gruppo sono la Malattia di Crohn (MC), la Colite Ulcerosa (CU) e la Colite Indeterminata (IBDU).

La malattia di Crohn può presentarsi in qualunque tratto del tubo digerente, ma colpisce prevalentemente l'ileo terminale. Le lesioni sono discontinue e transmurali, e, proprio perché viene coinvolta l'intera parete, può dare quadri stenosanti e fistolizzanti.

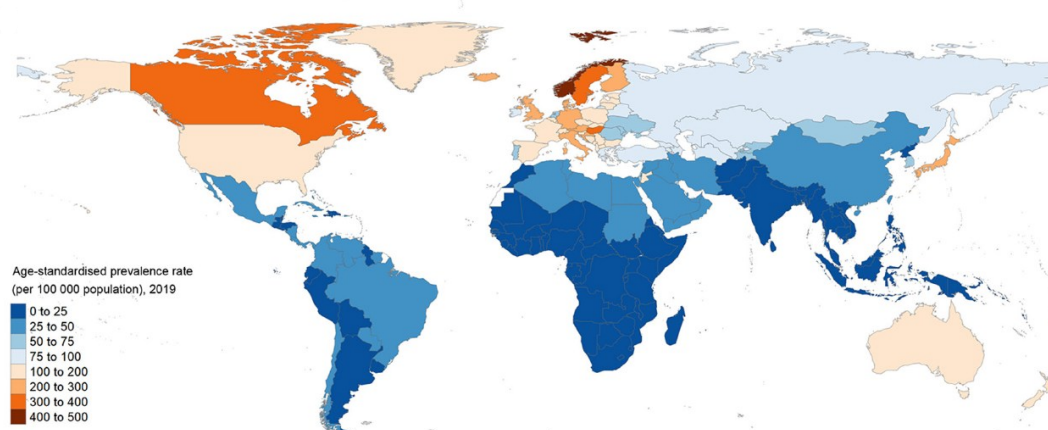
La colite ulcerosa, invece, colpisce sempre il retto. L'infiammazione interessa solo la mucosa e la sottomucosa della parete intestinale. Le lesioni possono estendersi prossimalmente in modo continuo, fino ad interessare il colon nella sua interezza.

La colite indeterminata è un quadro di malattia in cui, né attraverso la clinica né attraverso l'istologia, è possibile stabilire con certezza una diagnosi di MC o CU. È solitamente limitata al colon e costituisce all'incirca il 10% delle IBD.²

Queste patologie possono dare anche manifestazioni extra-intestinali, soprattutto a livello di occhi, articolazioni e cute.

1.1.2 Epidemiologia

Le IBD possono essere considerate un problema medico piuttosto recente, infatti, benchè vi siano testimonianze fin dai tempi degli antichi Greci di patologie intestinali molto affini alle IBD³, i primissimi casi documentati in letteratura scientifica risalgono alla fine del XVIII secolo. Ed è dal XIX secolo che le IBD hanno dimostrato un incremento significativo di incidenza e prevalenza nella popolazione⁴. La loro distribuzione presenta una notevole disomogeneità nelle diverse regioni geografiche, essendo più comune nei Paesi industrializzati e nelle aree urbane. I tassi di incidenza e prevalenza più elevati sono registrati nei Paesi dell'America del Nord e in Europa occidentale⁵ (*Figura 1*).



*Figura 1: Prevalenza delle IBD standardizzata per età*⁶

Si calcola che nel mondo siano 5-7 milioni^{6,7} le persone che soffrono di malattie infiammatorie croniche intestinali e l'incidenza di queste a livello globale è di 4,45 su 100 000⁸.

In Europa si stima che soffrano di IBD 1,3 milioni di persone, corrispondenti ad una prevalenza di circa lo 0,2%.⁹ Tuttavia i dati differiscono enormemente tra le diverse regioni europee, come si può notare osservando lo stato a prevalenza più alta (la Norvegia con 498 per 100 000 abitanti) e quello a prevalenza più bassa (la Moldavia con 66 per 100 000 abitanti).⁶ La distribuzione delle prevalenze tra gli stati europei non è tuttavia

casuale, ma è possibile riconoscere un gradiente di diffusione delle IBD che aumenta spostandosi da Est a Ovest e da Sud a Nord⁹.

In Italia la prevalenza delle malattie infiammatorie croniche intestinali è dello 0,3-0,4%^{6,10} mentre l'incidenza è di circa 15-18/100 000 all'anno^{11,12,13}.

Per quanto i paesi occidentali rimangano quelli ad incidenza e prevalenza di IBD più alta, è in corso un cambiamento epidemiologico molto evidente, iniziato alla fine del XX secolo. Infatti, studi epidemiologici condotti in paesi in cui fino a pochi decenni fa la patologia era rara, come i Paesi del Sud America, l'Asia, l'Est Europa e l'Africa, registrano un rapido aumento dell'incidenza. In America Latina e Caraibi l'incidenza di queste patologie è in costante crescita dagli anni '80-'90 ad oggi¹⁴, recenti studi provenienti dall'Ungheria e dalla Croazia, mostrano come l'incidenza sia ormai paragonabile a quella dell'Europa occidentale¹⁵ e anche in Asia si nota da tempo un andamento crescente nell'incidenza delle IBD¹⁶, sebbene con grandi differenze tra le varie regioni¹⁷. Le motivazioni di questo incremento non sono ancora del tutto chiare, ma si suppone abbiano un ruolo sia fattori ambientali, in particolare la diffusione di uno stile di vita sempre più occidentale, sia il miglioramento degli strumenti diagnostici, un più facile accesso alle cure e una maggiore attenzione prestata a tali patologie¹². In particolare, studi svolti in Cina sottolineano come i rapidi cambiamenti socioeconomici del Paese, a cui si accompagnano cambiamenti nella dieta, vadano di pari passo con il notevole aumento delle IBD¹⁸.

Dunque, come si può vedere dalle sottostanti *Figura 2* e *Figura 3*, i paesi occidentali mantengono l'incidenza più alta a livello globale ma questa negli anni risulta essersi stabilizzata, in alcuni casi addirittura ridotta. Al contrario i paesi storicamente a bassa incidenza, stanno assistendo ad un suo progressivo aumento.

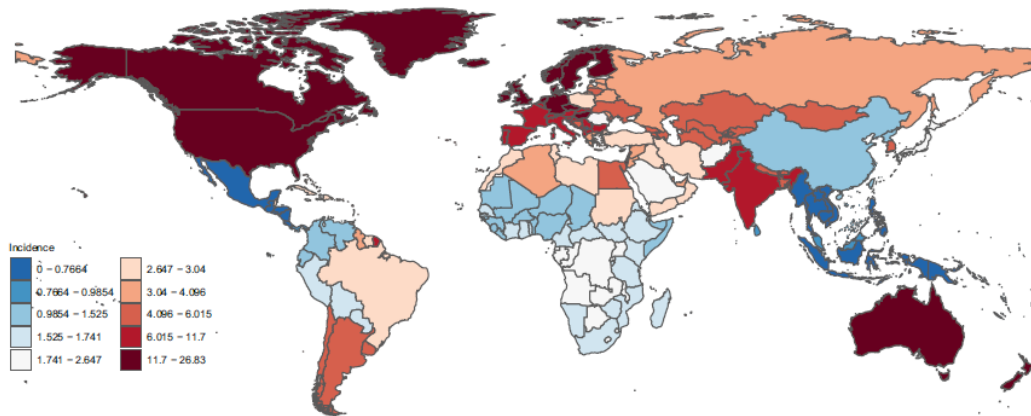


Figura 2: Incidenza delle IBD standardizzata per età nel 2021⁸

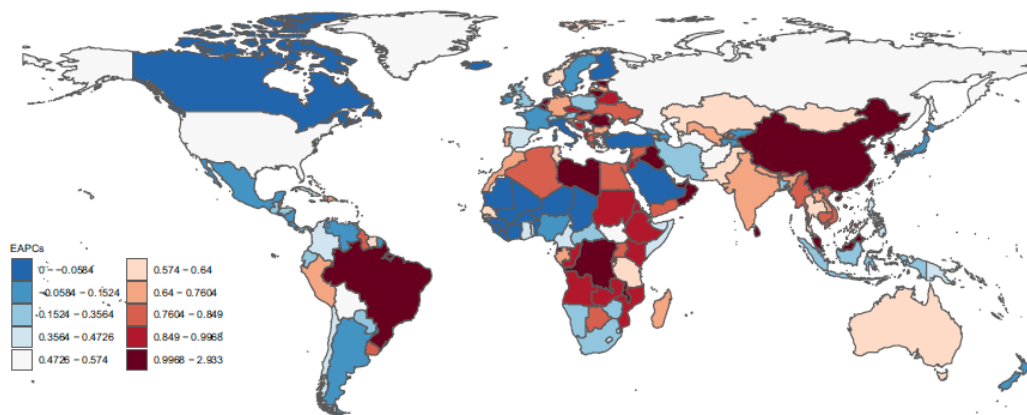


Figura 3: stima della variazione percentuale dell'incidenza delle IBD tra il 1990 e il 2021⁸

L'interpretazione che si dà a questo cambiamento epidemiologico considera 4 fasi che un paese attraversa nel suo rapporto con le malattie infiammatorie croniche intestinali.

- Prima fase: **emergenza del fenomeno**. Questa fase è caratterizzata da bassissima prevalenza ed incidenza, i pochi casi documentati di IBD non sono sufficienti a renderle rilevanti per la sanità di un paese. È la situazione che vivevano i paesi occidentali fino alla prima metà del '900 e che adesso è propria dei paesi in via di sviluppo.
- Seconda fase: **accelerazione dell'incidenza**. Fase in cui la prevalenza rimane relativamente bassa ma l'incidenza è in costante aumento. Caratterizza le zone a recente industrializzazione come la Cina, l'Europa orientale, molta parte dell'America latina e dell'Asia Pacifica.

- Terza Fase: **prevalenza composta**. È la fase in cui sono oggi i paesi occidentali industrializzati, caratterizzata da incidenza stabile e prevalenza alta ed in aumento. Finché l'incidenza rimarrà superiore alla mortalità delle IBD, la prevalenza di queste continuerà ad aumentare.
- Quarta fase: **equilibrio di prevalenza**. Si tratta di una fase ipotetica, non ancora raggiunta da nessun paese, in cui la mortalità dei pazienti con IBD eguaglierebbe la loro incidenza provocando una stabilizzazione della prevalenza. L'aumento della mortalità non è attribuito ad una maggiore severità di malattia bensì al progressivo invecchiamento della popolazione malata ¹⁹.

L'**esordio** delle IBD può avvenire a qualunque età ma è più comune in età giovanile: in particolare la maggiore incidenza si verifica tra i 20 e i 40 anni, con un secondo picco, più piccolo, tra i 50 e i 60 anni ²⁰. Il 20-30% dei pazienti ha una diagnosi prima dei 20 anni, dato rilevante perché la malattia e le terapie possono avere un forte impatto sulla fase di crescita. È quindi necessaria una particolare attenzione per la popolazione pediatrica affetta da IBD ²¹.

La **distribuzione tra i sessi** è molto simile, con piccole differenze dipendenti dall'età e dalla regione di appartenenza. Studi sulla popolazione occidentale hanno riscontrato una prevalenza maggiore di Malattia di Crohn nelle femmine rispetto ai maschi dai 25-29 anni in su, al contrario fino ai 10-14 anni la prevalenza nelle femmine è minore. La Colite Ulcerosa, invece, non mostra differenze fra i sessi fino ai 45 anni, da lì in poi diventa più prevalente nel sesso maschile ²². Nella popolazione della zona Asia-Pacifico gli studi hanno rilevato una prevalenza maggiore sia di Malattia di Crohn che di Colite Ulcerosa nei maschi dall'adolescenza ai 50-65 anni ²³.

La **mortalità** nei pazienti con IBD è leggermente più elevata rispetto al resto della popolazione. L'hazard ratio (HR) di decesso rispetto alla popolazione generale è di 1,25-1,4 per la Colite Ulcerosa e di 1,55-1,7 per la Malattia di Crohn. La mortalità è particolarmente aumentata nel primo anno dalla

diagnosi (HR: 3,25 per CU e 3,75 per MC) per poi ridursi ai valori precedentemente descritti ^{24,25}. L'aumento di mortalità è particolarmente evidente e significativa in individui diagnosticati di IBD ad età minore di 40 anni, in buono stato di salute, con BMI < 30 kg/m², non fumatori, non diabetici e partecipanti al programma di screening per il cancro del colon-retto ²⁴. Ciò suggerisce che l'impatto delle IBD sulla mortalità si faccia sentire soprattutto in pazienti che altrimenti sarebbero in buona salute, diventando invece marginale in presenza di altri importanti fattori di rischio. L'HR risulta inoltre maggiore nel sesso femminile rispetto al maschile ^{24,25}.

Le specifiche cause di morte legate alle IBD sono prevalentemente neoplasie, patologie polmonari, NAFLD e patologie urinarie. Il rischio neoplastico, seppur aumentato in tutte le IBD differisce tra CU e MC, il Carcinoma del Colon-Retto e della prostata si associa in modo più forte alla CU, mentre la MC è associato maggiormente al tumore alla mammella ed è l'unica associato alle neoplasie dell'apparato respiratorio ^{24,25,26}

Grazie al miglioramento delle strategie diagnostiche e terapeutiche, la mortalità per IBD è diminuita rispetto al secolo scorso, con un andamento a due fasi. Nel periodo dagli anni '70 a fine anni '90 è progressivamente diminuita avvicinandosi al valore della popolazione generale (andamento assunto sia dalla CU che dalla MC e concorde in entrambi i sessi e tra le varie etnie) ²⁵. Dal 1999 in poi, invece, i valori si sono stabilizzati senza significative variazioni nel tempo (ad esclusione del periodo COVID in cui si è assistito ad un loro aumento) ²⁷. Da evidenziare è il fatto che a ridursi maggiormente all'interno della mortalità complessiva, sia stata la mortalità nel 1° anno dalla diagnosi e dal 1° al 5° anno, mentre la mortalità dal 5° anno in poi di follow up è rimasta sostanzialmente stabile ²⁵.

Un aspetto importante da valutare è la **disabilità** indotta da queste patologie, anche se rimane difficile da quantificare a causa di un mancato consenso circa la sua definizione. Concentrandosi sull'aspetto lavorativo, dagli studi emerge che dal 18% ²⁸ al 40% ²⁹ degli affetti da IBD risentono della propria malattia attraverso l'incapacità di performare al massimo delle proprie potenzialità, l'obbligo a lunghi periodi di assenza, il senso di

discriminazione sul luogo di lavoro e la necessità di attuare dei cambiamenti nella propria vita lavorativa (come lavorare part time o da casa). Nel 2012 è stato sviluppato un questionario, (Inflammatory Bowel Disease-Disability Score (IBD-DS)), che richiede al paziente di valutare varie aree della sua vita quotidiana, come la mobilità, la cura di sé, problemi gastro-intestinali, attività quotidiane, salute mentale e interazione con l'ambiente, e che sembra promettente per valutare il problema nella sua interezza, permettendo di stimare la disabilità nei pazienti con questa patologia.³⁰

L'insorgenza precoce della patologia, e il suo andamento cronico-recidivante, impattano la **qualità di vita dei pazienti** (HRQoL- Health Related Quality of life). Essa è un concetto multidimensionale, che tiene conto di aspetti fisici, emotivi e sociali circa la percezione dello stato di salute e che può essere alterato da una diagnosi di malattia cronica. È dimostrato che essa sia più bassa nei pazienti con IBD rispetto ai soggetti sani, in particolare in quei pazienti che hanno avuto numerose riacutizzazioni, di sesso femminile e che percepiscono un minor supporto sociale.³¹ Un basso livello di HRQoL è anche correlato a parametri clinici come la valutazione del curante, il livello di calprotectina fecale, il numero di defecazioni giornaliere, presenza di sintomatologia articolare³²

1.1.2.1 Sintomi d'ansia e depressione nelle IBD

Analizzando l'impatto delle IBD sulla qualità di vita dei pazienti, la sfera della salute mentale assume un'importanza del tutto paragonabile a quella della disabilità fisica. Sulla base di ciò, molti studi sono stati realizzati per indagare la prevalenza di sintomi d'ansia e depressione nei pazienti affetti da IBD. Il metodo comunemente utilizzato è la somministrazione ai pazienti di questionari in grado di rivelare la presenza dei sintomi d'interesse e, successivamente, il calcolo delle prevalenze nel campione. Secondo una metanalisi che ha raccolto e analizzato i dati provenienti dai vari studi, la prevalenza di sintomi d'ansia in pazienti con IBD sarebbe del **32,1%** (95% CI 28,3–36,0); mentre la prevalenza di sintomi depressivi sarebbe del

25,2% (95% CI 22,0-28,5). In un campione di popolazione non affetta da IBD le stesse prevalenze sono risultate rispettivamente del 10,4% e del 17,9%, da ciò si può dedurre che la prevalenza di sintomi d'ansia e depressione sia significativamente più alta nei pazienti affetti da IBD.

Gli studi che hanno analizzato le prevalenze dividendo i pazienti sulla base della malattia mostrano come sia i sintomi d'ansia che quelli depressivi siano più frequenti nella Malattia di Crohn rispetto alla Colite Ulcerosa (in entrambi i casi OR 1,2 (95% CI 1,1–1,4)).

Dove si sono divisi i pazienti in base al sesso si è visto che entrambe le tipologie di sintomi sono più comuni nel sesso femminile rispetto al maschile (prevalenza del 33,8% contro 22,8% per sintomi d'ansia e del 21,2% contro 16,2% per la depressione).

Infine dei dati interessanti derivano dagli studi che hanno suddiviso i pazienti sulla base dell'attività di malattia al momento della compilazione dei questionari. Mostrano infatti una prevalenza di sintomi d'ansia del 57,6% nei pazienti con malattia attiva, rispetto al 38,1% nei pazienti con malattia inattiva; per i sintomi depressivi la prevalenza è del 38,9% in caso di malattia attiva e del 24,2% in caso di malattia inattiva. C'è grande variabilità tra gli studi su questo punto, tanto che in alcuni la prevalenza dei sintomi in casi di malattia attiva supera il 70%.

Questi studi suggeriscono ai medici che si occupano di IBD che sintomi legati alla salute mentale sono molto comuni nei pazienti, specialmente se la malattia è in fase di attività. La ricerca di tali sintomi e il loro trattamento deve essere parte del percorso di cura³³.

1.1.3 Eziopatogenesi e fattori di rischio

L'eziopatogenesi delle IBD non è ancora del tutto chiara. Attualmente è accertato che all'infiammazione mucosale contribuiscano vari fattori, tra cui la suscettibilità genetica, l'appartenenza etnica, il microbiota, le disfunzioni del sistema immunitario e fattori ambientali come condizioni sanitarie, stile

di vita o fumo. Gli studi di concordanza e il riscontro di una maggior incidenza della malattia in determinati gruppi, come la popolazione ebraica, suggeriscono una componente genetica, mentre l'osservazione di come cambi l'epidemiologia nelle popolazioni che migrano da aree a bassa incidenza verso aree ad alta incidenza, sostiene la presenza di fattori ambientali³⁴.

Nessuno dei fattori nominati è però sufficiente, da solo, a determinare lo sviluppo della malattia bensì è necessaria una cooperazione tra vari di questi. Si possono quindi individuare diverse classi di fattori di rischio.

Fattori genetici

Gli studi epidemiologici mostrano senza dubbi come sia presente una suscettibilità genetica. Il 5,2-22% dei pazienti con il MC ha un parente di primo grado affetto da IBD, mentre per la CU la percentuale è di 6,6-15%. Inoltre il rischio di sviluppare nel corso della vita una IBD avendo un familiare di primo grado con MC è stato stimato a 5,2%, mentre se il parente soffre di CU il rischio è del a 1,6%³⁵. Ma la maggiore testimonianza di una componente genetica nell'eziologia delle IBD è data dagli studi di concordanza tra i gemelli: in questi si vede che nella MC la concordanza tra gemelli omozigoti è del 20-50%, mentre è del 3.6% per i gemelli dizigoti. Nella CU, i valori si attestano rispettivamente a 15.4% e 3.9%³⁶. Da questi dati si evince che la familiarità sia il fattore di rischio indipendente principale per lo sviluppo delle IBD e che tale fattore riveste un ruolo maggiore nella Malattia di Crohn che nella Colite Ulcerosa.

Gli studi di associazione global-genome hanno permesso di identificare più di 160 loci di suscettibilità per le IBD, tra cui 30 specifici per la malattia di Crohn e 23 specifici per la Colite Ulcerosa³⁷. Di questi, il primo è stato **NOD2** (Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2), localizzato sul cromosoma 16, nel dominio precedentemente identificato come *IBD1*. Codifica per NOD2, che funge da recettore citosolico dei peptidoglicani batterici e, in seguito al contatto col ligando, attiva la via di NF-kb. È composto da 2 domini reclutanti le caspasi, un dominio legante i nucleotidi

e una regione LRR, che è quella implicata nel legame con il ligando e le cui mutazioni sono quelle associate con lo sviluppo del MC ³⁸. Il suo ligando principale è il muramil dipeptide (MDP), componente del peptidoglicano che costituisce la parete sia di batteri Gram positivi, che, in minor misura, di Gram negativi. Il MDP trasportato all'interno del citosol lega NOD2 e attiva la pathway che porterà alla traslocazione all'interno del nucleo di NF- κ B, il quale attiva la trascrizione di geni centrali nella risposta infiammatoria come quelli che codificano per IL-1 β e TNF- α . Parallelamente, vengono attivate le vie della MAPK, che inducono la trascrizione di citochine pro-infiammatorie, come TNF- α , IL-6, IL-10, interferone- γ , IL-1 β , e defensine. NOD2 ha quindi un ruolo centrale nell'attivazione della risposta immunitaria innata contro le infezioni batteriche.

A livello intestinale, NOD2 è altamente espresso dalle cellule di Paneth, presenti soprattutto a livello dell'ileo terminale. Queste cellule, in seguito all'attivazione di NOD2, producono e secernono peptidi e proteine antimicrobiche come lisozimi, fosfolipasi secretorie A2 (sPLA2) e defensine umane 5 e 6 (HD5 e 6) nel lume intestinale, avendo quindi la funzione di difesa dalle infezioni e regolazione del microbiota. Topi *loss of function* per NOD2 hanno una minor capacità battericida, un maggior numero di batteri commensali e una maggiore propensione alla colonizzazione da parte di batteri patogeni, diventando suscettibili sia a infezioni che a infiammazione ileale. NOD2 è quindi centrale nel regolare i rapporti tra ospite e microbiota. A sua volta, la pathway di NOD2 è influenzata dal microbiota stesso, essendo meno espresso in topi resi germ-free ³⁹.

Sono state identificate tre mutazioni principali di NOD2, che riguardano o sono vicine al dominio di LRR che riconosce MDP. L'Odds Ratio di sviluppare la MC in eterozigosi per una di queste mutazioni è di 2,4, mentre in caso di omozigosi di una mutazione o di eterozigosi per almeno 2 mutazioni diverse l'OR è 17,1. Queste associazioni sono state trovate in coorti di origine europea e negli ebrei Ashkenaziti, ma non nei pazienti con origini giapponesi, cinesi, coreane e indiane, suggerendo che l'etnia abbia un forte impatto sulla suscettibilità per MC causata da NOD2 ⁴⁰. Tuttavia di fronte a questi dati è indiscusso che la mutazione di NOD2 rimanga il

principale fattore di rischio genetico per la malattia di Crohn ileale. NOD2 mutato è anche correlato alla comparsa di complicanze nei pazienti con MC, essendo un fattore predittivo indipendente per stenosi (OR=1.82), fistole (OR=1.25) e rischio chirurgico (OR=2.96)³⁹.

Altri geni che sono stati identificati e associati all'insorgenza di MC, sono **IRGM** e **ATG16L1** che codificano per proteine implicate nei processi di autofagia, processo importante sia per la sopravvivenza delle cellule sia per la difesa nei confronti di patogeni intracellulari. È ancora da chiarire come questi geni siano legati all'infiammazione intestinale, ma la correlazione con la MC evidenzia l'importanza dell'autofagia nella risposta immunitaria delle IBD⁴¹.

Il complesso maggiore di istocompatibilità è stato ampiamente studiato nelle malattie infiammatorie croniche e autoimmuni, in cui è spesso implicato per via del suo ruolo cardine nella regolazione dei rapporti tra il sistema immunitario, gli organismi patogeni e le cellule self. Anche per le IBD si sono trovate delle correlazioni con specifiche varianti dell'**HLA**, in particolare HLA-DRB1*0103 è stato associato sia alla CU che alla MC; HLA-DRB1*1502 è associato al rischio di CU; HLA-DRB1*04, DRB1*07 e altre sono associate al MC. Le associazioni sono comunque più forti per la CU.⁴²

Il ruolo delle cellule T nelle IBD è indagato da altri studi che, ad esempio, hanno trovato un'associazione tra una regione del cromosoma 21q22, implicata nella proliferazione delle cellule T e nella secrezione di citochine, e lo sviluppo di IBD⁴³.

Altro gene significativo per lo sviluppo delle IBD è **IL23R** che codifica per il recettore dell'Interleuchina-23⁴⁴. Tale interleuchina fa parte di una pathway pro-infiammatoria che ha un ruolo patogenetico in altre malattie autoimmuni, tra cui il diabete mellito, l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla e il LES, suggerendo una patogenesi comune tra queste malattie⁴⁵. La particolarità di questo locus è che ci sono sia delle mutazioni che predispongono alle IBD sia delle mutazioni, come la Arg381Gln, che conferiscono protezione da esse a chi le possiede. Questo avviene perché sono mutazioni Loss Of Function che quindi inibiscono l'attività di quella

pathway comportandosi come gli anticorpi monoclonali anti-IL-23 abitualmente usati per trattare patologie croniche autoimmuni ⁴².

Infine sono stati identificati dei geni rilevanti per la predisposizione ad IBD ad esordio molto precoce o ad altre enteropatie precoci che creano un substrato infiammatorio ed alterato della mucosa predisponente anche alle IBD. Si tratta di geni come *IL10RA*, codificante il recettore per l'interleuchina-10, citochina antinfiammatoria che in presenza di un recettore ipofunzionante non riesce a svolgere il suo ruolo di controllo dell'infiammazione e tolleranza. Oppure geni codificanti elementi importanti per il corretto funzionamento dell'epitelio intestinale come la molecola di adesione EPCAM e il regolatore di canali ionici GUCY2C ⁴⁶.

Fattori ambientali

Lo studio dell'epidemiologia consente di identificare l'apporto dato dai fattori ambientali all'eziopatogenesi. Le IBD sono, infatti, più frequenti nei Paesi industrializzati e nelle zone urbane rispetto a quelle rurali. Questo indica l'importanza di fattori come l'industrializzazione e l'igiene sul loro sviluppo

A dimostrazione dell'impatto dei fattori ambientali, parlano in particolare due fenomeni: l'aumento dell'incidenza di IBD in Paesi che stanno andando incontro a rapida industrializzazione, come la Cina e Hong Kong, e nei soggetti che emigrano da Paesi a bassa incidenza a zone dove la malattia è presenta tassi più alti ⁴⁷.

Alcuni fattori ambientali studiati che impattano sulle IBD sono i seguenti:

- **Fumo**: l'effetto nelle due malattie è molto diverso. Per la **MC** il fatto di essere un fumatore aumenta il rischio di sviluppare la malattia (OR 1,76; 95% CI 1,40-2,2) ⁴⁸, rischio che rimane più elevato negli ex fumatori diminuendo solo quattro anni dopo aver abbandonato l'abitudine al fumo. Il fumo ha un forte impatto anche sul decorso della malattia: nei fumatori, infatti, è stata descritta una maggior prevalenza della localizzazione ileale rispetto a quella colica, un tasso più alto di complicazioni, come comparsa di fistole e stenosi, e una maggiore necessità di utilizzo di

immunosoppressori e steroidi. Inoltre, qualora dovessero andare incontro ad un intervento, nel post-operatorio il 70% dei fumatori sviluppa lesioni macroscopiche all'anastomosi nel corso di un anno, contro il 35% dei non fumatori. Un anno dopo aver cessato di fumare, il rischio diminuisce fino ad arrivare a quello dei non fumatori. Il counselling sull'abitudine al fumo è quindi molto importante nei pazienti con MC, avendo un importante risvolto sulla severità e il decorso della malattia ⁴⁹. Studi sul fumo passivo in gravidanza e sul fumo passivo durante l'infanzia non hanno invece evidenziato un'associazione tra queste esposizioni e lo sviluppo di MC suggerendo che esista una soglia di esposizione oltre la quale in fumo determina un effetto significativo sulla patogenesi della MC ⁵⁰.

Per la **CU**, invece, l'abitudine tabagica sembra essere protettiva nei confronti dello sviluppo della malattia (OR, 0.58; 95% CI, 0.45-0.75) ⁴⁸. Inoltre dopo l'insorgenza della malattia, coloro che continuano a fumare hanno un andamento più lieve e un rischio minore di colectomia e terapia immunosoppressiva. I pazienti che smettono di fumare hanno una maggior attività di malattia, con un maggior numero di ospedalizzazioni e un aumentato bisogno di steroidi e immunosoppressori nei primi anni dallo stop. Ciò nonostante, anche nei pazienti con CU va scoraggiata l'abitudine al fumo, dato che i rischi cardiovascolari e di malattia polmonare, neoplastica e non, sono maggiori rispetto ai benefici riscontrati nella malattia gastrointestinale ⁵¹.

- **Condizioni socioeconomiche:** l'epidemiologia mostra che IBD hanno prevalenza più elevata nelle aree con un maggior sviluppo economico ed industriale. In Paesi come la Cina, l'industrializzazione e il processo di occidentalizzazione sono in rapida crescita, accompagnata da una crescita parallela dell'incidenza delle IBD ⁴⁷. Si è visto poi, dai risultati di grandi metanalisi, che il vivere in prossimità di animali o possedere un animale domestico, avere più di 2 fratelli o sorelle e condividere il letto in cui si dorme riducono il rischio di sviluppare IBD ⁵². Si è provato a spiegare questi dati con la *hygiene hypothesis* la quale afferma che condizioni igienico-sanitarie particolarmente elevate, tipiche di paesi molto sviluppati, predispongano allo sviluppo di allergie e malattie autoimmuni per via di una ridotta

esposizione ad antigeni infettivi durante i primi anni di vita cosa che avrebbe conseguenze negative sullo sviluppo del sistema immunitario. Non è ancora chiaro il meccanismo biologico della *hygiene hypothesis*, ma ci sono varie teorie che cercano di spiegarlo. La prima ad essere formulata sostiene che l'assenza di una forte stimolazione infettiva in età infantile (che attiva una risposta immunitaria mediata dai linfociti Th1) causi uno switch Th1-Th2, cioè una rimodulazione del sistema immunitario con orientamento verso la risposta Th2, tipica della risposta allergica. Un'altra delle più accreditate si basa sul fatto che in presenza di due stimoli antigenici differenti, che avvengono nello stesso momento, le risposte immunitarie conseguenti tendono ad inibirsi a vicenda. Ciò ha portato a teorizzare che l'assenza di un forte stimolo immunitario dato da antigeni infettivi possa risultare in una mancata inibizione della risposta nei confronti di stimoli meno immunogenici come quelli che possono derivare dalla presenza di autoantigeni⁵¹.

- **Dieta:** la dieta pare essere significativamente correlata allo sviluppo delle IBD e al rapido aumento della loro diffusione, ma i termini esatti di questa influenza sono ancora poco chiari. Aspetti interessanti sono la correlazione, da un punto di vista epidemiologico, di alcune abitudini alimentari e incidenza di IBD. Ad esempio l'introito di una grande quantità di proteine animali è associato ad un aumentato rischio di sviluppare Colite Ulcerosa, oppure la presenza nella dieta di molte fonti di fibre, in particolare la frutta, è correlato ad un ridotto rischio di Malattia di Crohn. Un altro indizio sul ruolo della nutrizione è rappresentato dall'efficacia della nutrizione enterale totale (EEN) come terapia di induzione nelle IBD pediatriche, e dall'efficacia di alcune diete di eliminazione nel controllare le riacutizzazioni di malattia⁵⁴.

- **Allattamento al seno:** essere stati allattati al seno conferisce una protezione nei confronti delle IBD. Ciò si pensa sia dovuto al ruolo che il latte materno svolge nel corretto sviluppo dell'immunità mucosale e del microbiota⁵².

- **Attività fisica:** ricerche mostrano che individui che praticano molta attività fisica hanno minor rischio di sviluppare la MC. Ciò è anche plausibile biologicamente in quanto è noto che l'attività fisica sia in grado di ridurre la

produzione di citochine pro infiammatorie e aiutare il compimento del processo di autofagia, qualora questa sia difettosa⁵².

- **Infezioni:** molti studi sono stati fatti per cercare di dimostrare un ruolo patogenetico di vari agenti infettivi. Molti di questi hanno trovato delle associazioni ma raramente sono state confermate da studi successivi, per cui è ancora in corso una grande ricerca in questo campo. Al momento sono state trovate relazioni interessanti tra le IBD e i batteri delle specie *Helicobacter* e *Campilobacter*. In particolare si è notata una correlazione negativa tra l'infezione da *Helicobacter Pylori* gastrico e lo sviluppo di IBD, con un maggiore effetto protettivo nell'infanzia e nei confronti della MC. Al contrario l'infezione da parte di *H. Pylori* entero-epatico e di batteri *Campilobacter* è associata ad un maggiore rischio di IBD⁵⁵.

- **Appendicectomia:** aver subito un intervento di appendicectomia comporta un rischio significativamente più elevato di MC che riduce nel corso dei successivi 5 anni. Si suppone che il motivo di un'associazione del genere sia il fatto che a volte la modalità di esordio della MC è molto simile a quella di un'appendicite, per cui i pazienti che dopo l'intervento sviluppano la malattia probabilmente erano già malati ma non riconosciuti come tali. Il mancato sviluppo di MC dopo 5 anni rende molto improbabile che l'episodio si possa attribuire ad una MC ad esordio acuto⁵⁶. Al contrario l'appendicectomia ha un impatto protettivo nei confronti della CU⁵⁷.

- **Farmaci:** l'utilizzo degli antibiotici costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di MC. I dati di una metanalisi mostrano come questa associazione sia nettamente più forte nei bambini rispetto che negli adulti e che sia valida per tutte le classi di antibiotici, fatta eccezione per penicilline a spettro ristretto⁵⁸. Biologicamente ciò ha senso pensando all'impatto degli antibiotici sul microbiota intestinale, potendo infatti causare disbiosi. Per la stessa azione in caso di malattia conclamata possono avere un significato terapeutico. Altri farmaci studiati sono aspirina e FANS il cui utilizzo per tempi prolungati ad alto dosaggio, può favorire una riacutizzazione dell'attività di malattia. Questo è dovuto all'inibizione della produzione di prostaglandine a livello della mucosa intestinale⁵⁹. Infine è stato associato

alle IBD anche l'uso di contraccettivi orali, soprattutto se usati in modo prolungato⁵².

- **Alterazioni del microbiota:** le alterazioni del microbiota intestinale sembrano avere un ruolo chiave nelle IBD, sia come causa che come effetto delle stesse e sono per questo molto studiate.

Innanzitutto è risaputo che pazienti con IBD presentano una condizione di disbiosi, con una riduzione della diversità del microbiota⁶⁰, particolarmente evidente nei phyla *Firmicutes* e *Bacteroidetes*⁶¹. Tra questi batteri ridotti nei pazienti IBD, particolarmente studiato è il *Faecalibacterium prausnitzii*^{62,63}, appartenente al phylum dei *Firmicutes* e produttore di butirato, un'importante molecola dagli effetti antinfiammatori e fonte d'energia per le cellule del colon⁶⁴. Inoltre sono state trovate associazioni tra l'abbondanza di *Escherichia coli* aderente invasivo (AIEC) e IBD. Si tratta di un batterio facente parte del microbiota ma in grado di invadere l'epitelio, e di sopravvivere e replicarsi all'interno dei macrofagi. Studi hanno dimostrato che i macrofagi di pazienti con IBD sono meno capaci di eliminare l'AIEC rispetto a quelli di individui sani, risultando quindi in una infiammazione meno controllata. La ragione dell'inefficienza dei macrofagi viene attribuita a difetti nei meccanismi di autofagia, importanti nell'eliminazione di batteri intracellulari e compromessi da alcune mutazioni genetiche predisponenti alla MC⁶⁵. Nonostante alcune conferme siano già state trovate, il ruolo del microbiota è ancora oggetto di studio, e prende in considerazione non solo il ruolo dei batteri, ma anche quello dei virus, Archea e funghi.

1.1.4 Patogenesi

La patogenesi delle malattie infiammatorie croniche intestinali non è ancora stata compresa esaustivamente e molti passaggi necessiteranno ancora dello studio per essere chiariti. Allo stato attuale delle ricerche si possono individuare 3 elementi fondamentali che interagendo l'uno con l'altro determinano lo svilupparsi della patologia.

1) **Aumentata permeabilità intestinale:** questa condizione è stata

documentata in pazienti con MC e CU da molti studi. Non si tratta di una conseguenza della malattia in quanto si è visto che è presente fino ad anni prima dell'insorgenza di una IBD e anche in tratti intestinali che, una volta attivata la malattia, non sono interessati dal processo flogistico ^{66,67}. I fattori ipotizzati come cause di tale fenomeno sono molteplici, ad esempio la predisposizione genetica con alterazioni nelle proteine formanti le giunzioni occludenti (come EPCAM) o componenti del processo di autofagia (come IRGM e ATG16L1), importanti per la salute e il funzionamento delle cellule della mucosa come visto anche nel capitolo precedente. L'infiammazione è un altro fattore che contribuisce all'aumento della permeabilità intestinale, come dimostrano molti studi che hanno riconosciuto a TNF- α la capacità di allentare le giunzioni occludenti dell'epitelio ^{68,69,70} e a IL-13 un effetto deleterio per la funzione della barriera intestinale ⁷¹. Un'altra ipotesi mette al centro il ruolo del sistema nervoso enterico in quanto sembra che una sua disfunzione possa alterare la permeabilità intestinale ⁷². Qualunque sia la spiegazione fisiopatologica del fenomeno, è ormai accertato che un aumento della permeabilità intestinale sia uno dei primissimi e più importanti eventi che accadono nel processo di insorgenza delle IBD.

2) Disbiosi del microbiota intestinale: come analizzato precedentemente, questa è una caratteristica comune nei pazienti con IBD. Le conseguenze sono molteplici, la più immediata è un aumentato rischio di proliferazione incontrollata di batteri invasivi come l'AIEC che hanno effetto infiammatorio sulla mucosa. Ma un'altra riguarda l'effetto di regolazione che il microbiota esercita sul sistema immunitario. Atarashi e il suo team la dimostrarono riuscendo ad isolare una serie di ceppi batterici che, se fatti proliferare nel microbiota di topo, erano in grado di indurre un aumento della popolazione dei linfociti T Regolatori (T_{reg}) e dell'attivazione della pathway antinfiammatoria di IL-10 ⁷³. I linfociti T_{reg}, grazie alla loro attività immunosoppressiva nei confronti dei linfociti T helper, sono i responsabili della tolleranza immunologica

periferica. Si tratta di quell'insieme di controlli che ha lo scopo di impedire un'attività del sistema immunitario adattativo rivolta contro antigeni self presenti nei tessuti, dinamica alla base di molte malattie autoimmuni, comprese le IBD. L'importanza dei linfociti T_{reg} nelle IBD è stata dimostrata da uno studio su topi con deficit di linfociti T nei quali la somministrazione di un preparato di solo linfociti CD4+ provocava l'instaurarsi della malattia, mentre se venivano somministrati linfociti CD4+ insieme a linfociti T_{reg} non si manifestava alcuna IBD⁷⁴. Risulta quindi particolarmente rilevante la presenza nel microbiota di batteri in grado di aumentare numero e attività dei T_{reg}. Non appare, inoltre, casuale che molti dei ceppi batterici isolati dal team di Atarashi rientrino nella classe *Clostridia* (in particolare i clusters IV, XIVa and XVIII)⁷³, la quale a sua volta fa parte del phylum *Firmicutes*, uno dei più ridotti rispetto alla popolazione normale nei pazienti affetti da Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali⁶¹.

3) Alterazioni del sistema immunitario: il sistema immunitario nelle IBD può essere alterato sia a causa di mutazioni genetiche (si vedano i fattori di rischio genetici al capitolo precedente) che per un'alterazione nel suo sviluppo legata a fattori esogeni (*hygiene hypothesis*, mancato allattamento al seno etc.). Un sistema immunitario alterato può essere meno efficace nel mantenimento della corretta permeabilità intestinale e nel controllo della proliferazione dei batteri commensali, potenziando quindi gli elementi **1)** e **2)**. Ma soprattutto reagisce a quegli elementi e ad altri fattori esogeni in maniera anormale determinando l'innescarsi di una reazione infiammatoria intestinale incontrollata, eccessiva, da cui hanno origine le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali. Un esempio di sistema immunitario alterato è il diverso pattern di espressione dei Toll Like Receptors (TLRs) sulle cellule dell'epitelio intestinale di un paziente con IBD rispetto ad un individuo sano. Questa diversa espressione di recettori fondamentali per l'immunità innata conferisce una sensibilità diversa agli antigeni che normalmente interagiscono con la mucosa intestinale determinando

una risposta alterata. Si suppone infatti che il diverso pattern di TLRs (insieme abbia un ruolo nel determinare la risposta esagerata delle cellule dendritiche ai batteri commensali che porta ad attivazione della risposta linfocitaria Th1 e Th17 normalmente riservata solo ai patogeni³⁴.

Dunque a causa di un'aumentata permeabilità intestinale e di una disbiosi, conseguente a svariate alterazioni nel rapporto immunità mucosale-microbiota, la mucosa intestinale si trova estremamente stimolata da antigeni appartenenti a batteri commensali. Ciò attiva l'immunità innata: i neutrofili rilasciano il contenuto dei loro granuli, i macrofagi fagocitano gli elementi del microbiota e rilasciano varie citochine tra cui TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-23 e IL-12 promuovendo l'infiammazione. Inoltre, assieme alle cellule dendritiche, presentano gli antigeni ai linfociti T CD4⁺ naive i quali si attivano e si differenziano sulla base delle citochine presenti nell'ambiente al momento in cui si attivano: IL-12 induce la differenziazione a **linfociti Th1** che, attraverso la produzione di INF- γ reclutano in loco e attivano macrofagi, linfociti NK e linfociti CD8⁺⁷⁵; IL-33 (citochina prodotta dall'epitelio danneggiato) porta alla differenziazione a **linfociti Th2** che producendo IL-4, IL-5 e IL-13 mediano una risposta di tipo allergico e antiparassitario⁷⁶; invece IL-6, TGF- β , IL-1 e successivamente IL-23 portano alla differenziazione a **linfociti Th17**, i quali producono IL-17, altra citochina pro-infiammatoria e che recluta neutrofili. Attraverso questi processi l'infiammazione si amplifica e si ha il passaggio da una reazione immunitaria innata ad una acquisita, la quale sarà responsabile del mantenimento nel tempo dello stato infiammatorio da cui derivano le IBD⁷⁵. L'alterato pattern di TLRs, lo squilibrato rapporto con il microbiota mediato anche dalle mutazioni di NOD2 e la carenza di ceppi batterici stimolanti i linfociti Treg sono tutti fattori che favoriscono tale processo.

Anche i linfociti B partecipano al quadro diffuso dell'infiammazione. Nella mucosa di pazienti con IBD è stata rilevata una predominanza di IgG rispetto alla normale predominanza delle IgA⁷⁵, tipiche dell'immunità

mucosale in una mucosa sana. Inoltre negli affetti da Colite Ulcerosa è stata misurata un'aumentata presenza di IgG dirette contro antigeni appartenenti al microbiota e l'induzione di IgG anti microbiota in modelli murini ha determinato infiammazione intestinale con reclutamento di macrofagi e neutrofili e attivazione dell'immunità tipo 17 (IL-17, linfociti CD4⁺ Th17 e Cellule Linfoidi Innate di tipo 3) ⁷⁷. Dev'essere ancora chiarito se il ruolo delle immunoglobuline sia centrale nella patogenesi oppure nel mantenimento dell'infiammazione o se sia una conseguenza dell'attività esagerata dei linfociti T CD4⁺ che sono attivatori dei linfociti B.

Per la cronicizzazione della patologia si ritiene possano assumere grande importanza le cellule T della memoria, in particolare quelle residenti nei tessuti (T_{RM}). Si tratta di linfociti T che esprimono in superficie CD69 e CD103 e derivano da altri linfociti T (CD4⁺, CD8⁺, T_{Reg}), i quali, dopo essersi attivati, possono differenziare in T_{RM} e andare a localizzarsi nei tessuti barriera come la cute, la mucosa del tratto respiratorio, la mucosa intestinale. Lì mantengono una memoria immunologica e mediano una risposta immunitaria rapida contro antigeni già riconosciuti in passato ⁷⁵. Nei pazienti con IBD è stato osservato un aumentato numero di T_{RM} CD4⁺ nell'intestino rispetto ai controlli sani e la loro quantità è stata associata al rischio di riattivazione di malattia. Inoltre il blocco della funzione dei T_{RM} attraverso Knock out genetico o la loro deplezione in modelli murini si sono dimostrati in grado di attenuare e sopprimere dei modelli sperimentali di colite ⁷⁸. Sulla base di questi risultati si ipotizza un importante ruolo per i T_{RM} nella patogenesi delle IBD.

La Malattia di Crohn e la Colite Ulcerosa condividono gran parte dei processi patogenetici qui descritti. Un elemento su cui si distinguono è la composizione del profilo citochinico espresso durante l'infiammazione. L'immunità di tipo Th2 (quindi con linfociti Th2 che producono IL-4, IL-5 e IL-13) è più tipica della CU ^{79,34}, così come la risposta Th9 di recente scoperta e associata alla capacità di alterare la permeabilità intestinale, indurre infiammazione intestinale e condizionare la guarigione tissutale. L'immunità di tipo Th1 è invece generalmente considerata come la principale nel determinare la MC ^{80,34}. Le ragioni che orientano il processo

infiammatorio verso un tipo di risposta piuttosto che un altro non ancora chiarite del tutto ma, probabilmente, hanno alla base sia fattori genetici che ambientali.

1.1.5 Brain-Gut Axis nelle IBD

Con Brain-Gut Axis o asse intestino-cervello si intende una connessione stretta e bidirezionale tra il sistema nervoso centrale (SNC) e l'intestino che si influenzerebbero vicendevolmente. È un concetto piuttosto antico ma che negli ultimi 15 anni ha ricevuto molto interesse da parte della ricerca, in virtù delle sue possibili applicazioni nel campo della salute mentale e delle patologie intestinali.

Il SNC è in grado di comunicare con i visceri attraverso diverse pathway parallele di segnalazione:

- Le due branche del **sistema nervoso autonomo (SNA)**, cioè simpatico e parasimpatico, sono collegate tramite reti sinaptiche con il sistema nervoso enterico (SNE), il complesso sistema nervoso dal numero di neuroni equivalente a quello del midollo spinale e che regola le funzioni di base dell'intestino come il movimento peristaltico. Attraverso questa via viene primariamente modulata l'attività motoria e secretiva dell'intestino la quale è stimolata dal sistema parasimpatico e inibita dal sistema simpatico.
- L'**asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)** comunica per via endocrina all'intestino coinvolgendolo nella risposta allo stress
- L'**asse simpatico-midollare del surrene**, anch'esso attraverso la via endocrina modula il tessuto linfoide associato all'intestino (GALT)
- Le **vie discendenti monoaminergiche** regolano la segnalazione ascendente a partenza dalle corna posteriori del midollo spinale e i riflessi a partenza da esso.

Tutte queste pathway hanno origine in due regioni chiave del SNC: l'ipotalamo e l'amigdala che ricevono afferenze da molte altre aree

cerebrali, tra cui la corteccia prefrontale mediale e la corteccia cingolata anteriore.

A sua volta l'intestino comunica con il SNC attraverso:

- **Vie nervose afferenti:** possono essere estrinseche, quando sono afferenze di neuroni vagali o situati a livello del midollo spinale, e intrinseche quando i corpi neuronali si trovano all'interno dell'intestino (vengono chiamati IPANs, Intrinsic, Primary Afferent Neurons e sono il doppio rispetto agli estrinseci). Queste vie possono essere attivate direttamente, da stimoli meccanici, chimici, dolorifici, o indirettamente, attraverso l'intermediazione delle cellule della lamina propria, da stimoli provenienti dall'interno del lume intestinale.
- **Via endocrina:** le cellule enteroendocrine sono oltre 20 tipologie, si attivano in risposta a numerosi stimoli legati al contenuto del lume intestinale e svolgono diversi compiti nella regolazione della funzione digestiva. Attraverso un'azione paracrina possono attivare le vie nervose afferenti oppure comunicare direttamente con il SNC per via endocrina⁸¹.

L'insieme di tutte queste informazioni afferenti al SNC permettono l'interocezione, la capacità cerebrale di ricevere ed elaborare informazioni riguardanti lo stato interno del corpo. L'area cerebrale maggiormente deputata a questa funzione è l'area dell'insula, in particolare l'insula posteriore rappresenta la corteccia interocettiva primaria, mentre l'insula anteriore integra l'informazione interocettiva con le informazioni provenienti da altre aree quali il sistema limbico e la corteccia prefrontale.

Il modello originale dell'asse intestino-cervello ha visto di recente un ampliamento verso un modello a tre sistemi, la **connessione cervello-intestino-microbiota** (brain-gut-microbiome o BGM) rappresentata in *Figura 4*. Ciò è dovuto ai numerosi studi portati avanti negli ultimi anni sul microbiota intestinale che hanno evidenziato quanto quest'ultimo sia in grado di generare effetti sia sull'intestino che sul SNC, il quale a sua volta può modificarlo alterando la funzione secretiva e immunitaria della mucosa intestinale.

Gli effetti del microbiota intestinale si esplicano prevalentemente attraverso la produzione di una vasta serie di metaboliti che interagiscono con la mucosa intestinale o che arrivano direttamente al SNC. Come ad esempio i derivati degli acidi biliari, in grado di entrare in circolo, attraversare la barriera emato encefalica e attivare dei centri del nucleo arcuato dell'ipotalamo con effetti sul metabolismo del glucosio e sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene; oppure gli estrogeni, che vengono escreti nell'intestino in forma glucuronidata per essere eliminati e che i batteri del microbiota possono de-glucuronidare permettendo una loro nuova disponibilità sistemica⁸². Altro gruppo di metaboliti prodotti sono gli acidi grassi a corta catena (SCFAs), dai molteplici effetti sia sulla mucosa intestinale (come visto nel capitolo 1.1.4) che sul SNC. Ad esempio si è scoperto che topi germ free hanno un'aumentata attivazione di neuroni afferenti che proiettano a nuclei nel midollo allungato, rispetto a topi con normale microbiota e che questa anomalia scompare se si somministrano ai topi ceppi di batteri commensali produttori SCFAs⁸³.

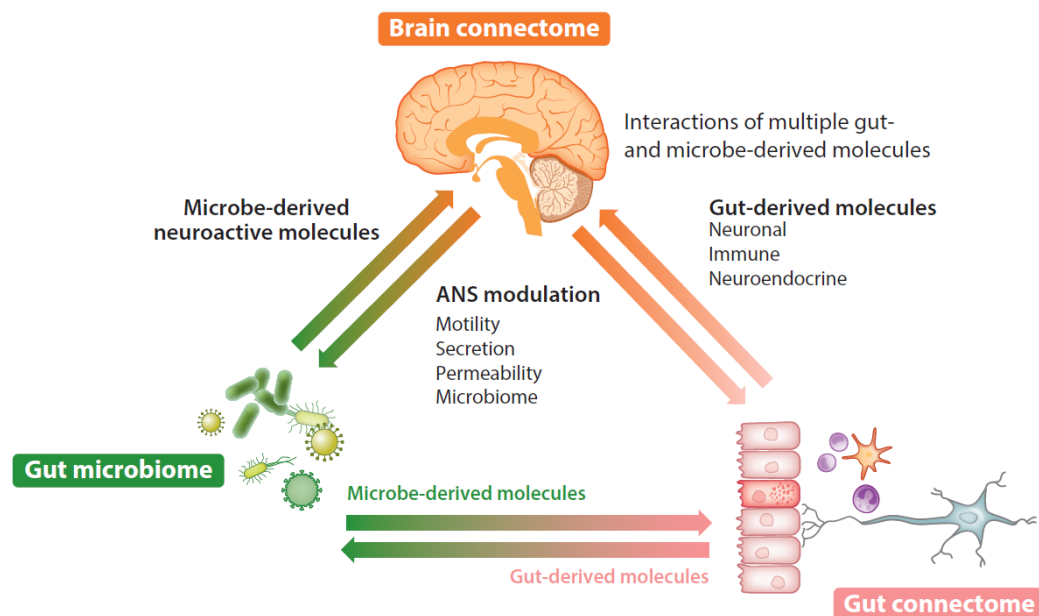


Figura 4: Rappresentazione della connessione cervello-intestino-microbiota⁸²

Non è ancora ben compreso l'effetto che la connessione cervello-intestino-microbiota potrebbe esercitare sulle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, ma ci sono delle evidenze che cercano di comprendere dei

possibili meccanismi.

L'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, e quindi la risposta allo stress, è particolarmente osservata poiché è stato dimostrato, in modelli murini, che è in grado di aumentare la permeabilità intestinale⁸⁴ e di causare un'alterazione nella composizione del microbiota intestinale, con conseguente aumento nei livelli circolanti di citochine infiammatorie come IL-6^{85,86}. Si ritiene che sia attraverso la produzione di corticotropin releasing factor (CRF) a mediare l'aumentata permeabilità intestinale, per via della sua capacità di attivare le mast cells che rilasciano TNF- α e specifiche proteasi, contribuendo anche all'infiammazione⁸⁷. Visto quanto importanti sono la permeabilità intestinale e la disbiosi nella patogenesi delle IBD, si capisce perché questi risultati suscitino grande interesse per la ricerca.

Anche il sistema simpatico e parasimpatico hanno un'influenza sull'infiammazione intestinale: le catecolamine rilasciate dal simpatico portano ad un aumento delle citochine pro-infiammatorie sia sistemiche che periferiche e ad un'attivazione della pathway infiammatoria di NF-kB; il sistema parasimpatico, invece, ha generalmente un'azione antinfiammatoria che si esplica attraverso il rilascio di acetilcolina dalle terminazioni vagali, la quale è in grado di ridurre la produzione di citochine pro-infiammatorie come TNF- α da parte dei macrofagi. Il tono vagale e del sistema simpatico sono profondamente condizionati dall'attività cerebrale proveniente anche dalle aree superiori, come la corteccia prefrontale, stabilendo quindi una connessione tra lo stato mentale di una persona e la sua condizione intestinale⁸⁸. Su questa sono stati condotti degli studi per cui hanno dimostrato ad esempio che uno stato di depressione rendeva i modelli murini più suscettibili all'infiammazione intestinale, suscettibilità che regrediva dopo trattamento con antidepressivi triciclici⁸⁹.

Sebbene praticamente tutti gli studi sulle implicazioni dell'asse intestino cervello siano stati svolti su modelli murini, e quindi non possono essere una rappresentazione esatta di ciò che si verifica nell'uomo, le evidenze accumulate negli anni rendono ragionevole pensare che lo stato mentale possa avere un ruolo patogenetico nell'insorgenza delle IBD o nel loro

decorso.

1.2 Malattia di Crohn

1.2.1 Definizione

La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria cronica che può colpire l'intero tratto gastrointestinale, dal cavo orale all'ano. L'infiammazione è transmurale, con andamento recidivante. La clinica varia in base alla sua localizzazione ed estensione ed è caratterizzata da diarrea, dolore addominale, febbre, segni di stenosi. Spesso è accompagnata da sintomi sistemici e manifestazioni extraintestinali⁹⁰.

1.2.2 Epidemiologia Italiana

In Italia l'incidenza della Malattia di Crohn è di 6,9 su 100 000 all'anno e la sua prevalenza è di 86 su 100 000¹¹.

1.2.3 Classificazione

La prima classificazione è stata proposta nel 1998 dal World Congress of Gastroenterology a Vienna, e considera età di insorgenza, localizzazione di malattia e comportamento.

Successivamente, apportando delle modifiche ai tre parametri considerati, si è ottenuta la **classificazione di Montréal** (*Figura 5*), attualmente molto utilizzata sia nella pratica clinica che nella ricerca. Questa distingue:

- **età alla diagnosi**: A1 se < 16 anni; A2 se compresa tra 17 e 40; A3 se > 40;

- **localizzazione di malattia**: L1 ileale, L2 colica, L3 ileocolica, L4 del tratto gastrointestinale superiore. L4 può essere aggiunto a una delle altre

localizzazioni o essere isolato;

- **comportamento della malattia:** B1 non fistolizzante, non stenosante; B2 stenosante; B3 fistolizzante. A B1-3 può essere aggiunta la specifica “p”, nel caso sia presente malattia perianale.

Rispetto alla Classificazione di Vienna, considera maggiormente la localizzazione nel tratto GI superiore, che può essere isolata, ma anche associata frequentemente a lesioni ileali e coliche. Inoltre, considera separatamente la presenza di malattia fistolizzante a livello perianale, poiché è stato visto che non è necessariamente associata al fenotipo fistolizzante a livello ileale.

Le criticità legate alla classificazione della Malattia di Crohn dipendono dalla natura mutevole della malattia. La localizzazione e il fenotipo possono cambiare, infatti studi recenti hanno mostrato che pazienti con un fenotipo infiammatorio, hanno una probabilità elevata di sviluppare complicanze stenosanti o fistolizzanti entro 20 anni dalla diagnosi⁹¹.

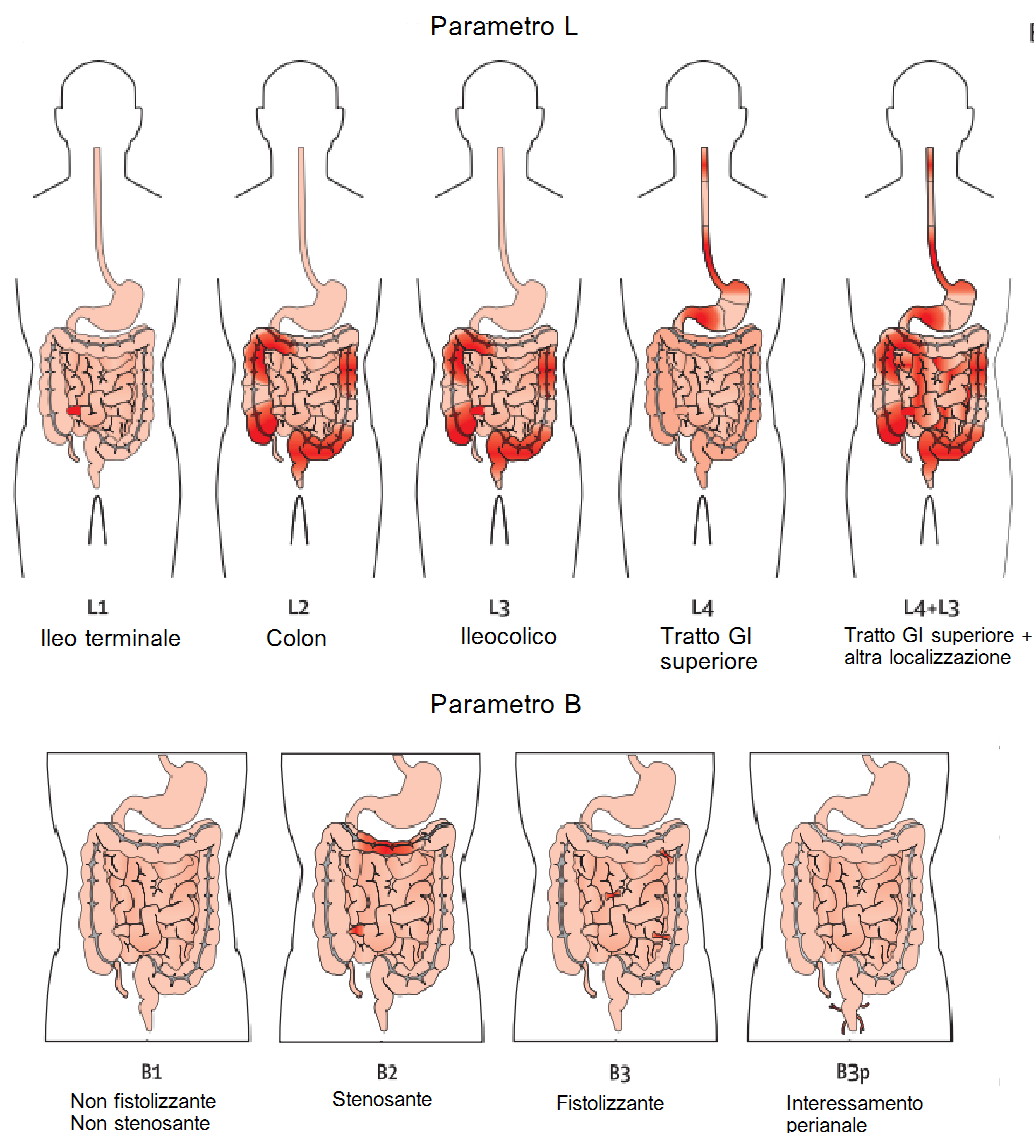


Figura 5: Parametri L e B della classificazione di Montreal della MC⁹¹

In aggiunta a questa classificazione, è stato introdotto il **Lémann Index**, che permette di quantificare il danno globale causato dalla malattia in un lasso di tempo. Questo indice valuta, attraverso varie tecniche di imaging, la presenza di lesioni stenosanti o penetranti, separatamente per tratto superiore, piccolo intestino, colon-retto e ano, la presenza di malattia perianale e l'eventuale ricorso alla chirurgia. Permette, quindi, ai clinici di individuare quei pazienti che hanno ancora una buona capacità di recupero, di capire l'aggressività della malattia e di valutare se ci sia stata una risposta alla terapia. Tale score, infatti, in seguito a terapia per riacutizzazione di malattia, tende a diminuire e a restare stabile durante la remissione. A ogni riacutizzazione c'è, tuttavia, il rischio che tale indice non torni più ai livelli

precedenti, anche dopo il raggiungimento di una nuova remissione, ad indicare una componente di danno irreversibile. L'obiettivo del curante dovrebbe essere quello di evitarne la progressione, mantenendolo stabile⁹².

1.2.4 Quadro clinico

La clinica della malattia di Crohn è estremamente variabile a seconda del fenotipo e soprattutto della localizzazione. IL 50% dei pazienti ha una localizzazione ileocolica, nel 25% è localizzata limitatamente all'ileo, nel 25% al colon. Approssimativamente il 30% presenta malattia perianale e il 5-15% presenta un coinvolgimento del cavo orale o del tratto gastrointestinale superiore⁹³.

Nella maggior parte dei casi la malattia si presenta con dolore addominale ricorrente, diarrea con o senza sangue, calo ponderale, febbricola e astenia. Questa sintomatologia è caratteristica, ma non specifica, per cui spesso può causare un ritardo nella diagnosi. Il periodo di latenza tra l'esordio clinico e la diagnosi è compreso tra 0 e 4 anni, con una media di 8-9 mesi. Altri quadri d'esordio possibili sono un esordio acuto, che riguarda circa il 10% dei casi con dolore in fossa iliaca destra, febbre, massa palpabile e leucocitosi, simulando un'appendicite, oppure con comparsa di manifestazioni extraintestinali, fistole perianali o ritardo della crescita fino ad anni prima della comparsa della sintomatologia intestinale.

Nelle forme a localizzazione ileocolica la parte più coinvolta è di solito l'ileo terminale e il colon ascendente. Si caratterizzano per episodi ripetuti di diarrea e dolore addominale soprattutto in mesogastrio e in fossa iliaca destra. Il dolore è variabile per intensità e frequenza, può manifestarsi anche di notte e tende a non regredire con l'evacuazione. In caso di stenosi il dolore è ricorrente, di tipo colico e legato alla distensione delle anse intestinali; nelle forme infiammatorie o fistolizzanti è continuo ed espressione della flogosi. I pazienti tendono a perdere peso, a causa del malassorbimento, dell'inappetenza e dell'aumentato consumo clorico per

via dell'infiammazione. La febbre varia da febbricola (<38°) a febbre elevata per via dell'attività di malattia o per la formazione di ascessi intraddominale. Rettorragia e tenesmo sono più tipici dell'interessamento di sigma e retto, in ogni caso il sanguinamento rettale è meno frequente rispetto alla Colite Ulcerosa. All'esame obiettivo possono essere riscontrate delle masse addominali dolenti in fossa iliaca destra, date dal viscere infiammato, dal mesentere indurito e dall'ingrossamento dei linfonodi addominali².

La malattia perianale si caratterizza per ematochezia, dolore alla defecazione, incontinenza, gavoccioli emorroidari, ragadi, ulcere, fissurazioni e iperemia della cute perianale. Tipica è la presenza di fistole perianali con scarsa tendenza alla guarigione e facilità nel creare ascessi. Nel cronico possono svilupparsi fistole ano-rettali o stenosi anale.

Nel coinvolgimento digiunale si assiste ad una ulteriore riduzione di superficie assorbente, con comparsa di steatorrea e deficit nutrizionali che si traducono in anemia sideropenica, ipoalbuminemia, ipocalcemia, ipomagnesemia. La carenza di vitamine liposolubili (A, D, E, K) può portare a coagulopatie da carenza di vitamina K; la carenza di vitamina D, unita all'ipocalcemia e al possibile trattamento con steroidi mettono a rischio il paziente di osteoporosi; il malassorbimento di vitamina B12 e folati può esplicarsi in anemia megaloblastica e deficit neurologici.

Nei pazienti con coinvolgimento del tratto gastroenterico superiore sono più frequenti sintomi come nausea, vomito e dolore epigastrico, con un quadro di gastrite *Helicobacter pylori*-negativa. È comune un certo grado di ostruzione gastrointestinale superiore. Raramente possono arrivare a svilupparsi fistole entero-gastriche e entero-digiunali ma in tali questi casi può presentarsi vomito fecaloide^{2,94}.

Le manifestazioni extraintestinali più frequenti, e che possono precedere la sintomatologia intestinale conclamata, qualunque sia la localizzazione di malattia, spondiloentesoartriti, eritema nodoso, uveite, irite ed episclerite e pioderma gangrenosum².

1.2.5 Storia naturale

La malattia di Crohn è caratterizzata da un andamento di tipo cronico e ricorrente, con alternanza di periodi di riacutizzazione e di remissione (*Figura 6*). La probabilità di una remissione dopo una fase attiva è molto alta (<90%) così come è alta la probabilità di un'altra riacutizzazione ad un anno (>60%)². A 8 anni dalla diagnosi, il 13% dei pazienti non avrà riacutizzazioni, il 20% avrà riaccensioni annuali e il 67% andrà incontro ad anni di remissione alternati ad anni di riacutizzazione. La probabilità che un paziente che è stato in remissione per un anno, lo sia anche nell'anno seguente, è dell'80%, mentre, se nello stesso periodo ha avuto attività di malattia, la probabilità di averla anche nell'anno seguente è del 70%⁹³.

È importante tenere presente che non c'è un'esatta corrispondenza tra il quadro clinico della MC e l'attività di malattia a livello mucosale. Perciò quando si imposta una terapia è importante verificare di ottenere anche la remissione endoscopica e non solamente quella clinica. Se ci si basa solo sulla condizione clinica e non si controlla lo stato della parete intestinale si rischia di lasciare non trattata un'inflammatione subclinica ma persistente, la quale si crede sia alla base dello sviluppo delle stenosi e delle fistole⁹⁰.

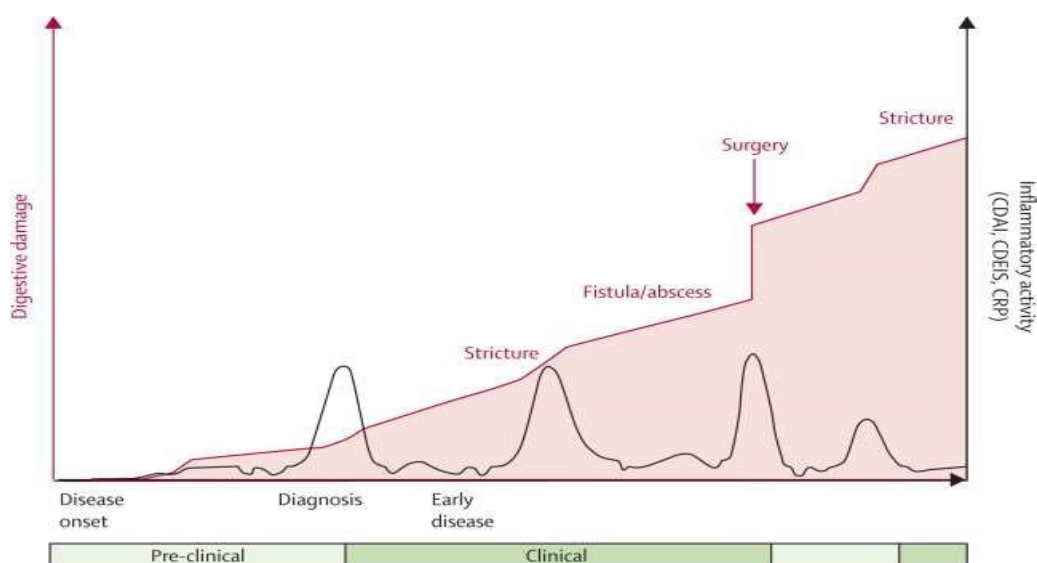


Figura 6: Andamento dell'inflammatione e del danno intestinale in funzione del tempo di malattia⁹⁵

Il rischio di ricorrere alla chirurgia è sempre stato molto alto nella Malattia di Crohn, con i dati storici che parlano di un 70-80% di rischio nel corso della vita². Questo rischio è calato nel corso degli ultimi anni, per via del continuo miglioramento delle terapie mediche (in particolare l'introduzione dei farmaci biologici) e della maggiore efficacia nella diagnosi precoce delle complicanze, ma rimane elevato. Al momento la percentuale di pazienti che a 10 anni dalla diagnosi sono dovuti ricorrere ad un intervento chirurgico è del 39,5%. Inoltre il rischio nei pazienti operati per MC di una seconda resezione è del 17,7% a 5 anni e del 31,3% a 10 anni⁹⁶.

1.2.6 Anatomia patologica

Le lesioni della Malattia di Crohn possono coinvolgere la parete a tutto spessore, e sono discontinue e segmentarie.

Come mostrato in *Figura 7*, la parete appare ispessita, la sierosa è congesta e la mucosa può presentare ulcere. Le ulcere inizialmente sono lineari, con aspetto aftoide, possono poi approfondarsi nella mucosa, diventando fissurazioni, e assumere forme serpiginose delimitate da aree edematose. Queste si sollevano, contribuendo all'aspetto descritto come "ad acciottolato romano".

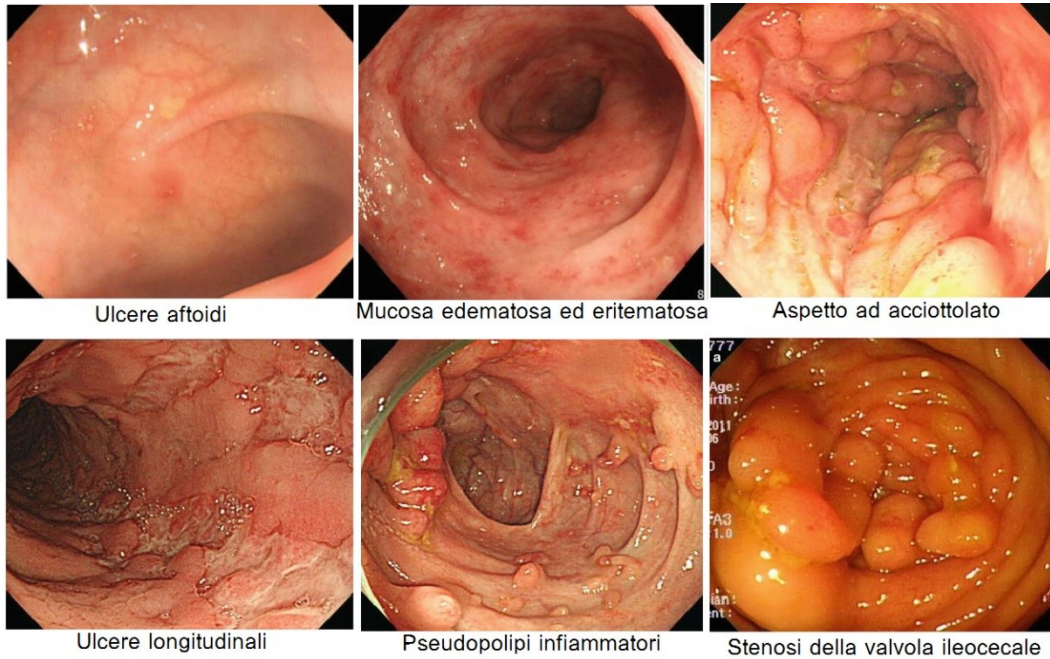


Figura 7: Quadri endoscopici caratteristici della Malattia di Crohn⁹⁷

Le ulcere che si approfondano nella sierosa, possono causare perforazioni, ascessi e fistole. La stenosi si ha, invece, quando mucosa, sottomucosa e strato muscolare vanno incontro a fibrosi e talvolta può essere tale da impedire il passaggio dell'endoscopio.

L'aspetto microscopico è contraddistinto da flogosi transmurale caratterizzata da infiltrazione linfomonocitaria, aggregati linfoidi multipli della sottomucosa e della muscolare propria, circondati da fibrosi. Sono molto caratteristici della MC i granulomi non caseosi anche se non sempre presenti².

1.3 Colite Ulcerosa

1.3.1 Definizione

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria cronica che colpisce la mucosa dell'intestino crasso, con possibile coinvolgimento della sottomucosa, ma senza essere transmurale. La malattia ha andamento

cronico recidivante. Colpisce inevitabilmente il retto, con lesioni continue ed uniformi che si estendono in senso prossimale, fino a poter interessare tutto il colon².

1.3.2 Epidemiologia italiana

In Italia l'incidenza della Colite Ulcerosa è di 5-10 su 100 000 all'anno e la sua prevalenza è di 80-100 pazienti su 100 000 abitanti¹¹.

1.3.3 Classificazioni

La **classificazione di Montréal** (*Figura 8*) considera la sede della malattia, identificando vari quadri:

- **proctite**, con coinvolgimento rettale (30-60% dei casi);
- **colite sinistra**, con coinvolgimento dal retto alla flessura splenica (16-45% dei casi);
- **pancolite**, con coinvolgimento dell'intero colon (15-35% dei casi). La pancolite può associarsi al coinvolgimento ileale conseguente al reflusso dell'infiammazione ciecale (*backwash ileitis*)⁹⁸.

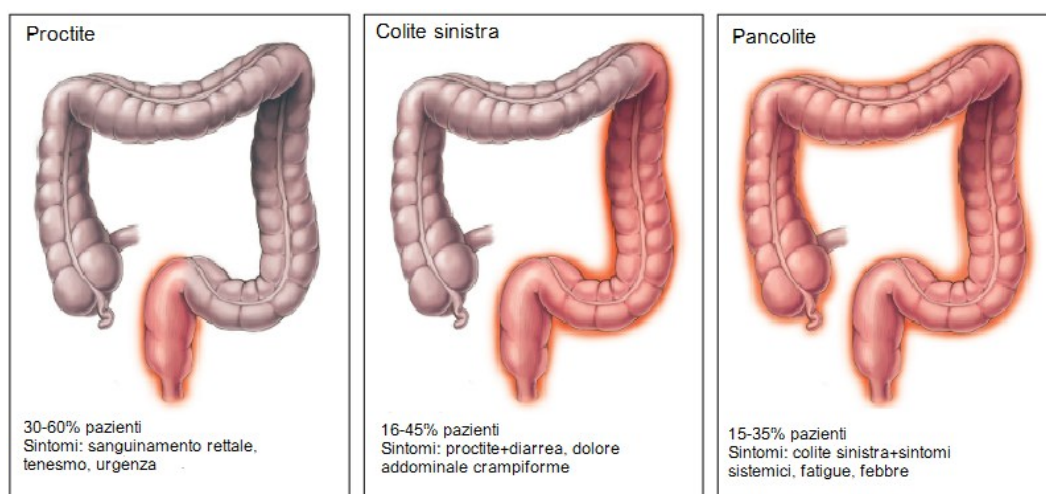


Figura 8: Classificazione di Montreal della colite ulcerosa⁹⁸

1.3.4 Quadro clinico

La patologia può esordire in maniera subdola con sintomi lievi e progressivamente ingravescenti, portando il paziente a rivolgersi al medico quando sono presenti già da settimane o mesi. Soprattutto nei casi di coliti estese già alla diagnosi, la presentazione può essere anche acuta, con un quadro simile alla colite infettiva. Quest'ultima, a volte, può essere il trigger per l'esordio o la riattivazione della colite ulcerosa, rendendo più difficile la diagnosi differenziale². Il 15% dei pazienti esordisce con un quadro severo, con segni sistemici quali febbre, disidratazione, tachicardia, rialzo degli indici di flogosi, squilibri elettrolitici e anemia^{2,99}. Le manifestazioni extraintestinali accompagnano l'esordio in circa il 10% dei pazienti, e raramente precedono i sintomi intestinali. Le più frequenti sono le artropatie, sia assiali che periferiche, l'episclerite e l'eritema nodoso. Associati a malattia attiva e pancolite vi sono anche fenomeni tromboembolici, che sono più frequenti nei pazienti con CU che nel resto della popolazione.⁹⁸

La malattia è tipicamente caratterizzata dall'alternarsi di fasi di quiescenza, in cui il paziente può presentare un benessere clinico completo, e di fasi acute, in cui si manifestano i segni e sintomi tipici, variabili in base all'estensione della malattia. Il più comune di questi è sicuramente il sanguinamento rettale.

Nella proctite si riscontra tipicamente sanguinamento rettale rosso vivo, non frammisto a feci ma talvolta ad aria e muco. Spesso è presente tenesmo, mentre mancano le scariche diarroiche. Questa sintomatologia entra in diagnosi differenziale con la patologia emorroidaria, che solitamente viene ritenuta la diagnosi più probabile all'insorgere dei sintomi, ciò causa spesso un ritardo diagnostico che dovrebbe essere evitato per la provata tendenza delle forme distali di CU ad evolvere verso forme più estese².

Nei quadri di colite sinistra e pancolite la diarrea mucoematica è il sintomo prevalente. Si ha l'emissione di numerose scariche, anche notturne, di feci semiformate o semiliquide, frammiste a sangue e muco. Ciò si accompagna

a tenesmo rettale e dolore addominale di tipo colico, diffuso in tutti i quadranti ma specialmente a quelli di sinistra, alleviato solo parzialmente dall'evacuazione. Possono esserci anche manifestazioni sistemiche, come la febbre, che è elevata solo nelle forme severe di pancolite ed è comunque meno frequente rispetto a quanto accade nella malattia di Crohn ¹⁰⁰.

L'esame obiettivo in genere è silente, eccetto nei casi di riacutizzazione severa della malattia. In questi casi si riscontrano distensione addominale, dolorabilità, e riduzione dei rumori peristaltici ².

1.3.5 Storia naturale

La malattia alterna momenti di remissione a episodi di riacutizzazione, essendo caratterizzata da andamento cronico-ricidivante. Le fasi di remissione sono accompagnate anche dalla totale regressione dei sintomi, dalla scomparsa del sanguinamento rettale e dal ripristino del benessere generale ².

Per quanto riguarda l'andamento delle riacutizzazioni in corso di malattia, nel 50-55% dei casi la patologia insorge acutamente per poi andare in remissione o avere successive riacutizzazioni di grado inferiore rispetto alla prima; nel 18-43% dei casi i pazienti presentano un decorso di malattia cronico intermittente, caratterizzato dal susseguirsi di riacutizzazioni di gravità pari all'esordio. Nel 5-17% dei casi si osserva un decorso di malattia costantemente attivo e nell'1% dei casi la malattia, inizialmente di grado lieve, aumenta in severità nel corso delle riacutizzazioni. Circa il 70-80% dei pazienti ha almeno una riacutizzazione entro i 10 anni ¹⁰¹.

La malattia può modificare la sua estensione nel corso del tempo, con importanti risvolti su clinica, prognosi e scelte terapeutiche. Infatti, un'estensione da proctite a colite sinistra avviene nel 17,8% dei casi, nel 20,1% dei casi si ha un'evoluzione da proctite a pancolite (per cui la probabilità che una CU a localizzazione limitatamente rettale aumenti la sua estensione è del 37,9%), mentre una colite sinistra diventa pancolite

nel 20,8% dei pazienti ¹⁰². È anche possibile che avvenga una diminuzione dell'estensione di malattia: uno studio ha calcolato che il 27% dei pazienti con pancolite alla diagnosi vede entro cinque anni un'evoluzione della sua malattia a colite sinistra ¹⁰³.

Il ricorso alla chirurgia per la CU è un'eventualità meno comune rispetto a quanto accade nella Malattia di Crohn, secondo la letteratura sembra interessare il 15-20% di pazienti ², il 13% nei primi 10 anni dalla diagnosi ⁹⁷.

1.3.6 Anatomia patologica

L'infiammazione mucosale della CU parte dal retto e progredisce prossimalmente in modo continuo e circonferenziale. Questo aspetto, sebbene non patognomonico, è fortemente indicativo di Colite Ulcerosa. Tuttavia in caso di precedente terapia topica è possibile riscontrare delle lesioni discontinue, non interpretabili come segno di malattia di Crohn ².

In corso di CU attiva, a livello macroscopico, la mucosa si presenta solitamente con eritema e alterazione del pattern vascolare normale. In caso di malattia ad attività moderata o severa si osserva una totale perdita del pattern vascolare, granularità, erosioni, friabilità, sanguinamenti e ulcerazioni. Le ulcere sono sempre contornate da infiammazione mucosale, contrariamente alla malattia di Crohn, in cui possono essere circondate da mucosa sana ⁹⁹ (*Figura 9*). In fase di remissione si assiste alla riparazione della mucosa che si mostra senza segni d'infiammazione acuta ma con possibili esiti del processo come un aspetto atrofico, la riduzione del pattern vascolare e i cosiddetti pseudopolipi epiteliali, aree di mucosa rilevata dal processo riparativo che assume un aspetto polipoide ².

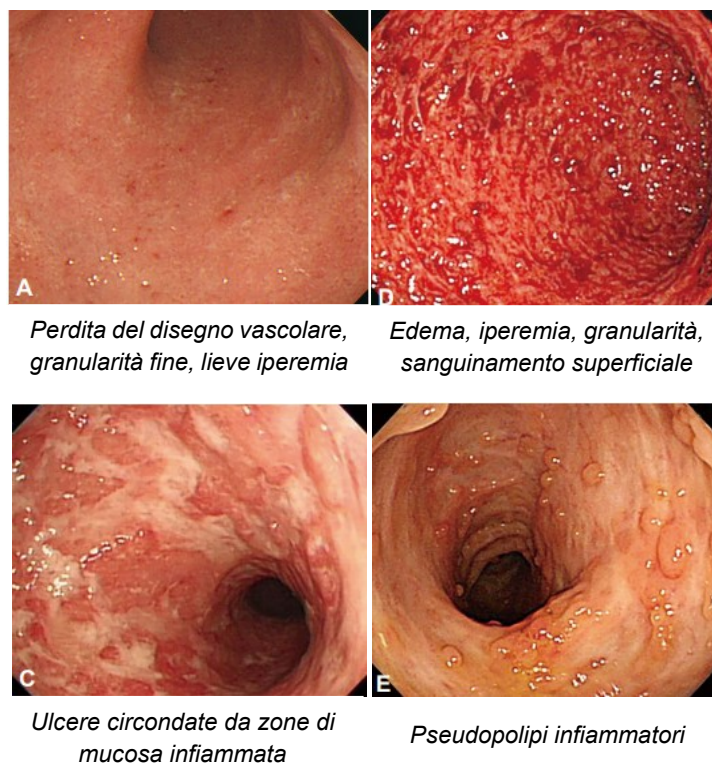


Figura 9: quadri endoscopici di Colite Ulcerosa ⁹⁷

Istologicamente la Colite Ulcerosa si caratterizza per la presenza di lesioni continue, che si limitano al coinvolgimento della mucosa fino allo strato più superficiale della sottomucosa. Nelle fasi attive di malattia è presente un abbondante infiltrato infiammatorio contenente anche linfociti e plasmacellule, l'accumulo di plasmacellule confinato tra la base delle cripte di Lieberkühn e la *muscularis mucosae*, viene definito plasmocitosi basale, ed è l'aspetto caratteristico della CU più precocemente identificabile. In fase attiva, i granulociti neutrofili dispersi nella lamina propria possono infiltrarsi tra gli epitelii ghiandolari (dando una criptite) o nel lume delle cripte (formando ascessi criptici). Il processo flogistico causa una distorsione della struttura delle cripte che perdono il proprio profilo rettilineo, andando incontro a biforcazione, dilatazione e accorciamento. Anche l'epitelio delle cripte viene alterato, con depauperamento o perdita completa delle cellule caliciformi mucipare e associata mucodeplezione. Nelle fasi di remissione, invece, la mucosa presenta un'evidente riduzione dell'infiltrato infiammatorio, scomparsa della criptite e degli ascessi criptici e ripristino della produzione mucipara. Permangono, però, evidenti alterazioni della struttura delle cripte ^{2,99}.

1.4 Complicanze delle IBD

Le complicanze più tipiche della **Malattia di Crohn** sono le fistole, le stenosi e gli ascessi.

Una **fistola** è una comunicazione patologica tra due cavità dell'organismo (come il lume degli organi cavi) normalmente non in comunicazione o tra una cavità e l'esterno. Il primo tipo è chiamato fistola interna, il secondo fistola esterna. Nel corso della MC il rischio di sviluppare una fistola è del 35-40%. Le fistole più comuni (54%) sono quelle perineali ¹⁰⁴, tipica espressione della malattia a localizzazione perianale. Altre fistole che possono formarsi sono interne, tipicamente entero-enteriche, entero-vescicali e retto-vaginali. In genere sono indicazione all'intervento chirurgico, dato che la terapia medica difficilmente è in grado di farle regredire, soprattutto se interne ². Le fistole perianali hanno un alto rischio di ricorrenza, che si attesta ad 1/3 dei casi nonostante l'utilizzo delle più moderne strategie mediche o chirurgiche ¹⁰⁴.

Le **stenosi** del tratto gastrointestinali sono presenti alla diagnosi nel 10% dei pazienti con MC ma c'è una probabilità del 50% che si sviluppino lungo il corso della vita ¹⁰⁵. Sono più frequenti nella malattia a localizzazione ileale, complicandosi con occlusioni e sub-occlusioni intestinali nel 50% dei casi. Per questo motivo richiedono un approccio chirurgico per essere gestite adeguatamente.

Altre complicanze possibili sono gli **ascessi addominali** o **pelvici**, che si sviluppano spontaneamente nel 10-30% dei pazienti. Sono risultanti dall'infiammazione transmurale tipica della Malattia di Crohn, che provoca delle microperforazioni dell'intestino da cui il materiale infiammatorio fuoriesce e forma l'ascesso. Di conseguenza è spesso presente una fistola che collega l'ascesso con il lume intestinale. Il trattamento degli ascessi prevede il loro drenaggio (percutaneo o chirurgico) unito ad antibiotico terapia ¹⁰⁶.

Infine è possibile che si verifichino anche **perforazioni intestinali**, **emorragie gastrointestinali acute** e **megacolon tossico**, con frequenza decisamente inferiore rispetto alle complicanze precedenti dato che avvengono nel 1-6% dei casi¹⁰⁷.

Per quanto riguarda la **Colite Ulcerosa**, la complicanza più tipica, nonché la più pericolosa, è lo sviluppo di **megacolon tossico** (*Figura 10*). Si tratta di una sovradistensione del colon che avviene in seguito ad un attacco particolarmente severo ed esteso di CU. La sua patogenesi è legata all'effetto delle molecole infiammatorie e delle tossine che penetrano dal lume intestinale sul plesso nervoso mioenterico di Auerbach, con conseguente paralisi e sovradistensione del colon. Clinicamente, questo quadro va sospettato quando un soggetto con sintomi da colite acuta improvvisamente presenta una riduzione del numero delle scariche e si presenta con dolore addominale ingravescente, distensione gassosa delle anse intestinali, pallore, disidratazione, febbre, tachicardia ed eventualmente confusione mentale. La diagnosi viene posta quando in un paziente con colite si riscontra un colon trasverso di diametro > 6cm e una scomparsa delle austre. Il megacolon tossico è una complicanza che insorge nel 2-10% dei pazienti con CU, in diminuzione grazie alle terapie sempre più efficaci, ed ha sempre esposto i pazienti ad un serio rischio di decesso per la maggiore probabilità di perforazione intestinale o per shock settico. Solo recentemente, grazie alla combinazione di terapia medica e chirurgica si è riusciti a portare la mortalità al 4%. Se subentra la perforazione intestinale la prognosi è peggiore^{2,108}.

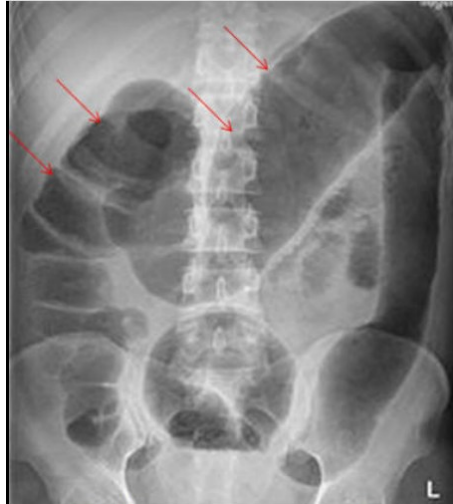


Figura 10: clisma opaco di megacolon tossico in paziente con CU

Altre complicanze possibili in corso di CU, anche se più rare, sono l'**emorragia severa** (0,1-1,4% dei casi) ¹⁰⁹ e la **perforazione** in assenza di megacolon tossico (1% dei casi) ¹⁰⁸.

1.4.1 Manifestazioni extraintestinali

I segni e sintomi extraintestinali sono un'altra possibile manifestazione delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, nonché altri importanti fattori di morbilità, a volte anche più della componente intestinale. Sembra che a 30 anni dalla diagnosi il 50% dei pazienti abbia sofferto di almeno un sintomo extraintestinale legato alla sua IBD. Possono anche essere il sintomo con cui esordisce la patologia, essendo nel 25% dei casi insorti prima della diagnosi.

La patogenesi rimane ancora non totalmente compresa. L'ipotesi più accreditata ritiene che l'aumentata permeabilità intestinale faciliti il passaggio di batteri attraverso la parete con conseguente forte stimolo del sistema immunitario, già molto attivo per via del quadro infiammatorio. Si ritiene che questa condizione favorisca lo sviluppo di autoimmunità per via del mimetismo molecolare tra antigeni dei batteri penetrati e antigeni self di vari distretti corporei ¹¹⁰ (Figura 11).

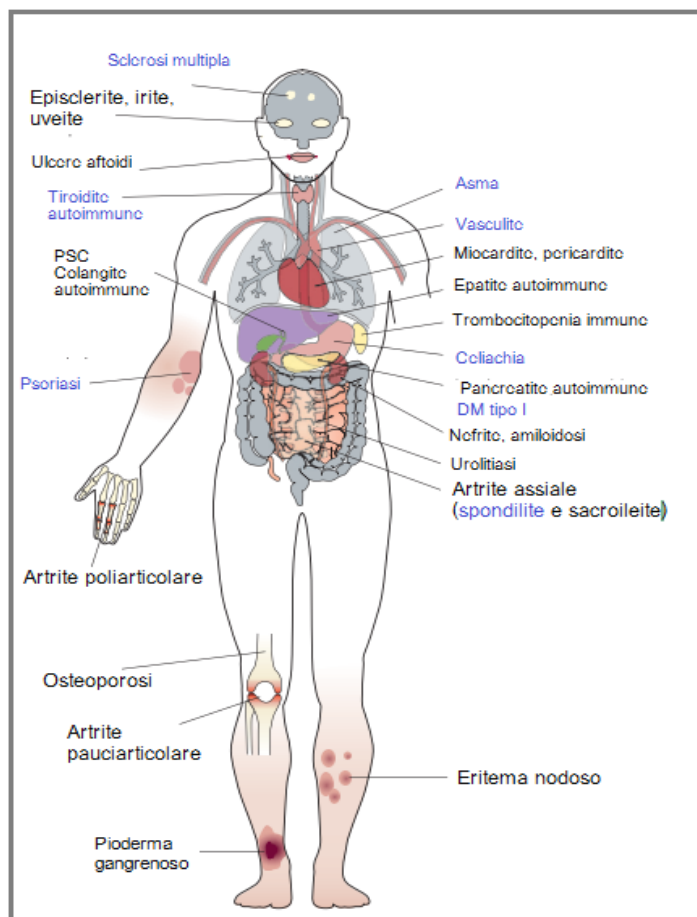


Figura 11: Principali sistemi coinvolti dalle manifestazioni extraintestinali e dalle patologie associate a MC (in blu) ¹¹¹

I sistemi maggiormente colpiti sono:

- **Muscolo-scheletrico:** le artralgie sono frequenti, interessano dal 4 al 23% dei pazienti. Si hanno due tipi di artrite periferica: di tipo I, pauciarticolare, che colpisce le grandi articolazioni ed è tipica dei momenti di malattia attiva, autolimitandosi tipicamente in poche settimane; di tipo II, poliartricolare delle piccole articolazioni, poco legata alla sintomatologia intestinale e all'andamento della patologia, che perdura per anni. Inoltre, si riscontrano anche artriti di tipo assiale come spondilite anchilosante, con insorgenza di dolore lombare prima dei 30 anni, e sacroileite, caratterizzata da dolore pelvico a riposo che migliora con il movimento ¹¹².

Inoltre, a causa della carenza di assorbimento della vitamina D e della terapia con steroidi, molti pazienti sono affetti da osteoporosi e

osteopenia. I fattori che influenzano quest'ultima sono la durata della malattia nella MC, e il trattamento con glucocorticoidi e il sesso maschile nella RCU ¹¹³.

- **Cutaneo:** l'incidenza varia dal 2% al 34%. Il più noto è l'eritema nodoso (*Figura 12*), la cui comparsa è legata alle fasi attive della colite. È facilmente riconoscibile come un nodulo di diametro 1-5 cm, rosso o violaceo, sporgente, sottocutaneo, di solito sulle superfici estensorie degli arti, come la faccia tibiale anteriore. In genere viene trattato con steroidi sistemici, essendo necessario trattare anche la colite concomitante ¹¹⁴.



Figura 12: Eritema

Altra manifestazione cutanea è il Pyoderma gangrenosum. Insorge come lesione eritematosa con papule e pustole ed evolve verso delle ulcere escavate con materiale purulento sterile. La terapia include steroidi sistemici e topici, mentre, per i casi resistenti, si utilizzano ciclosporina, tacrolimus o infliximab, con ottimi risultati.

Di recente riconoscimento tra le EIM è la *Sweet's syndrome*, una dermatosi neutrofilica acuta che si manifesta con noduli o papule infiammatorie sugli arti superiori, volto e collo. Colpisce solo pazienti con malattia colica, prevalentemente donne ed è associata ad altre EIM ¹¹⁵.

- **Oculare:** di solito le manifestazioni oculari sono associate all'interessamento articolare. Le più frequenti sono l'episclerite (*figura 13*) e l'uveite. La prima si presenta con arrossamento localizzato della sclera ed eventualmente bruciore oculare, ed è più comune nei pazienti con



Figura 13: Episclerite

CU. La seconda è meno frequente e più grave, colpisce prevalentemente i pazienti con MC, e si presenta con dolore oculare,

offuscamento, fotofobia e cefalea. Se il paziente manifesta questi sintomi è a rischio di cecità, quindi è bene indirizzarlo rapidamente da un oftalmologo ¹¹⁶.

- **Epatobiliare:** Il più specifico tra questi disordini è la colangite sclerosante primitiva (CSP) che colpisce soprattutto i pazienti affetti da CU. Si stima che il 70% dei pazienti con CSP, soprattutto giovani maschi, presentano una CU sottostante e la patologia epatobiliare può precedere quella intestinale. Al contrario, circa il 5% dei pazienti con CU svilupperà CSP ¹¹⁷.
- **Circolatorio:** i pazienti con IBD sono esposti ad un maggior rischio di sviluppo di fenomeni tromboembolici, come trombosi venosa profonda degli arti inferiori ed embolia polmonare. Sono correlati all'attività di malattia e sono più frequenti in caso di ospedalizzazione, uso di corticosteroidi, localizzazione colica, interventi chirurgici recenti e iperomocisteinemia, che può essere secondaria alla carenza di vitamina B12 e folati ¹¹⁸.

1.4.2 Rischio oncologico

Le IBD sono riconosciute come il terzo fattore di rischio per importanza per lo sviluppo di **cancro del colon retto**. Il rischio aumenta all'aumentare della durata e dell'estensione della malattia. La metanalisi compiuta da *Eaden et al.* ¹¹⁹ ha mostrato una prevalenza di cancro al colon retto di 3.7% tra i pazienti affetti da CU. Andando a stratificare tali pazienti per durata di malattia si è poi visto che il rischio cumulativo di sviluppo di CRC era il 2% dopo 10 anni, l'8% dopo venti e il 18% dopo 30 anni. Una successiva metanalisi spagnola mostra come, negli ultimi decenni, l'incidenza di CRC sembra essere diminuita. Questo potrebbe essere dovuto ad un più stretto controllo dell'infiammazione, una maggiore aderenza ai programmi di sorveglianza endoscopica, all'uso di farmaci con azione chemiopreventiva,

e ad un aumento delle colectomie ¹²⁰. Essendo le IBD delle malattie diagnosticate prevalentemente nella popolazione giovane, è importante monitorare i pazienti per lo sviluppo di cancro. Molte linee guida consigliano un follow up endoscopico ogni 1-5 anni a partire da 8 anni dalla diagnosi ¹²¹.

Si ha un rischio aumentato anche per altri tipi di tumore. Le tiopurine e gli anti-TNF-alfa, utilizzati nella terapia, sono associati allo sviluppo di linfomi a cellule B. Le tiopurine, inoltre, fotosensibilizzano la pelle alle radiazioni UVA, aumentando il rischio di tumori della pelle diversi dal melanoma. Per questo i pazienti hanno bisogno di proteggersi dalle radiazioni solari e di sottoporsi a follow-up dermatologico ¹²². Da vari studi risulta come tra i pazienti con IBD sia aumentata anche l'incidenza di melanomi, probabilmente per una disfunzione del sistema immunitario e l'utilizzo di farmaci biologici ¹²³.

1.5 Iter diagnostico

La diagnosi di IBD in un paziente con sintomatologia compatibile, e all'esordio della stessa, può risultare complessa, viste le numerose condizioni con cui entra in diagnosi differenziale. Le principali da considerare sono quelle di coliti a causa infettiva, come quella da *Clostridium difficile*, ischemica, da radiazioni, da farmaci (soprattutto FANS), associata a diverticoli, oltre a malattie sessualmente trasmissibili, laddove il coinvolgimento sia soprattutto proctologico. In presenza di diarrea senza sanguinamento, sono da considerare anche la malattia celiaca, la colite microscopica, le intolleranze alimentari e la sindrome dell'intestino irritabile^{2,124}.

Inoltre, per la diagnosi di IBD non c'è un singolo esame che rappresenta il gold standard, ci si deve quindi avvalere di una combinazione di parametri clinici, esami biochimici e sulle feci, indagine endoscopica ed istologia. Per la diagnosi di MC è spesso necessario visualizzare radiologicamente il piccolo intestino.¹²⁵

1.5.1 Anamnesi ed esame obiettivo

L'iter parte da un'anamnesi approfondita, che deve indagare l'insorgenza dei sintomi, eventuali manifestazioni precedenti, viaggi all'estero nell'ultimo periodo, la presenza di febbre, il sanguinamento rettale, la familiarità per IBD, storia oncologica, diverticolosi del colon, utilizzo di FANS e la presenza di sintomi extraintestinali.

All'esame obiettivo va verificata la presenza di dolore addominale, segni di irritazione peritoneale, presenza di fistole cutanee, eventuali masse addominali e la presenza di distensione gassosa o di corda colica. È importante anche verificare la presenza di lesioni in sedi perianale.¹²⁵

1.5.2 Indagini di laboratorio

Il riscontro di segni e sintomi compatibili con la clinica delle IBD indirizza verso l'esecuzione di alcuni esami di laboratorio.

Per ogni paziente vengono valutati l'emocromo completo, i markers di infiammazione (PCR), gli elettroliti, gli enzimi epatici e un esame delle feci per il dosaggio della calprotectina fecale (FC) e per le indagini microbiologiche.

All'emocromo possono essere riscontrate trombocitosi infiammatoria, leucocitosi e anemia, che in genere è ipo/normocromica. Questa può essere una conseguenza dell'infiammazione cronica, o del ridotto assorbimento di ferro. Il malassorbimento può anche determinare un deficit di vitamina B12 e folati, dando in tal caso un'anemia megaloblastica.

La PCR è un indice di infiammazione, accertato come indice di severità severità soprattutto per la malattia di Crohn, di minor valore è invece per la RCU, a meno che non si tratti di una colite severa acuta¹²⁶.

La calprotectina fecale è una proteina derivata dai neutrofili che viene

dosata nelle feci ed è attualmente il marker più sensibile di infiammazione intestinale nelle IBD, correlando strettamente anche con gli indici di attività endoscopici ¹²⁷. Rappresenta uno strumento per effettuare una precoce diagnosi differenziale tra un disturbo funzionale (in cui è assente un danno organico sottostante) e un quadro di infiammazione intestinale. Quest'ultima è meritevole di approfondimento endoscopico per cui risulta molto utile riuscire a discriminare tra pazienti che probabilmente beneficerebbero di un'indagine endoscopica e pazienti che invece avrebbero un alta probabilità di endoscopia con esito negativo. Il valore di calprotectina raccomandato come cut-off per questa distinzione è di 150 ug/g ¹²⁸. Il suo dosaggio non è indicato solo al momento della diagnosi ma anche durante il follow-up per individuare le riacutizzazioni e monitorare l'efficacia della terapia. Un aumento di due dosaggi ripetuti della calprotectina consente di predire una riacutizzazione e quindi aggiustare la terapia. L'aumento di questo marker anticipa di circa 3 mesi la manifestazione clinica di riacutizzazione ¹²⁹.

È opportuno eseguire un esame colturale sulle feci del paziente per escludere coliti a causa infettiva. Vanno dunque cercati i patogeni comunemente associati a colite (Shigella, Salmonella, Campylobacter, Entamoeba) e le tossine del *Clostridium difficile*. In base all'anamnesi del paziente si possono fare indagini ulteriori, ad esempio lo screening per la TBC latente se a rischio, oppure, se ha viaggiato recentemente, la ricerca di parassiti, uova e cisti.

Sul siero vengono cercati i pANCA e ASCAs, che sono spesso positivi nei pazienti con IBD ma non sono affidabili per differenziare il Crohn e la rettocolite ¹²⁶.

1.5.3 Diagnostica strumentale e istologica

Di fronte ad un sospetto di dato dalla clinica e dagli esami di laboratorio, l'esame necessario per porre diagnosi di IBD è un'ileocolonscopia con esame istologico su almeno due biopsie ottenute in regioni infiammate.

Questo esame è il più sensibile e specifico sia per porre diagnosi di IBD che per cercare di differenziare il MC dalla CU. Nel caso di una colite acuta severa non è solitamente raccomandato eseguire l'ileocolonscopia per via del maggior rischio di perforazione intestinale. Una rettosigmoidoscopia è più sicura e, in tale circostanza, sufficiente per la diagnosi di CU ¹²⁶.

A livello endoscopico, non ci sono lesioni attribuibili sicuramente al MC o alla CU senza equivoci ma ci sono degli aspetti più caratteristici dell'uno e dell'altra. Per il **Crohn** sono lesioni discontinue, localizzate anche nel piccolo intestino; ulcere longitudinali continue o aftoidi; mucosa con aspetto ad acciottolato; presenza di fistole o stenosi e coinvolgimento perianale. Per la **CU**, invece, il quadro più tipico è un coinvolgimento continuo e confluyente del colon e del retto, con una chiara demarcazione dell'infiammazione; mucosa diffusamente edematosa, iperemica, con perdita del pattern vascolare, fragile al contatto, talvolta sanguinante in modo spontaneo ^{126,97}.

La valutazione istologica completa quella endoscopica aumentando la potenza diagnostica dell'esame. Per prima cosa è molto utile nella differenziazione tra IBD e altre malattie infiammatorie intestinali: il riscontro di segni di infiammazione acuta e cripte con architettura conservata è più tipico, ad esempio, di una colite infettiva, anche se non a livello assoluto in quanto potrebbero essere presenti anche in caso di IBD in fase iniziale. Successivamente l'istologia può consentire una distinzione tra CU e MC ricercando i rispettivi segni caratteristici. Per la **CU** il primo segno con valore predittivo elevato per la diagnosi è una plasmocitosi basale diffusa o focale, riscontrata nel 38% dei pazienti a partire da due settimane dopo l'inizio dei sintomi. Successivamente compaiono, come elementi tipici, un infiltrato infiammatorio diffuso, omogeneo, limitato alla mucosa e distorsione, anch'essa diffusa, della struttura delle cripte con biforcazioni o, a lungo andare, atrofia ^{125,130}. Il **MC**, invece, ha come elementi caratteristici granulomi non caseosi, pattern focale o *patchy* nell'anormalità dell'architettura delle cripte e nell'infiammazione (cioè tessuto colpito da malattia alternato a tessuto sano) e la preservazione della mucina nei siti di malattia attiva. Il carattere focale dell'infiammazione è tuttavia suggestivo di

MC solo in pazienti non trattati ^{126,130}.

Altri strumenti di imaging come l'ecografia e le entero-RMN ed entero-TC sono complementari all'endoscopia e hanno acquisito importanza crescente, soprattutto nella malattia di Crohn, in cui permettono di valutare in maniera meno invasiva l'estensione della malattia in tutto il tratto G.I. e la presenza di stenosi e fistole. L'ecografia è economica e ha buona sensibilità nello stabilire l'attività della malattia e la presenza di complicanze, se eseguita da un operatore esperto. È meno accurata per i tratti prossimali e i segmenti colici e, spesso, l'esame risulta inficiato dall'interposizione di gas. Ha inoltre bassa specificità nel differenziare tra le varie cause di flogosi intestinale¹³¹. La RMN e la TAC vengono utilizzate in alternanza all'endoscopia per valutare la risposta alla terapia, l'andamento della malattia e delle complicanze. La RMN sarebbe da preferire alla TC dato che espone il paziente ad una quantità inferiore di radiazioni ¹³².

1.5.4 Indici di attività di malattia

Al fine di avere una valutazione il più possibile oggettiva, dello stato di malattia in un determinato momento, per ciascuna malattia vengono utilizzati degli score di attività endoscopica e clinica.

Per la **Malattia di Crohn** sono attualmente in uso tre diversi **score endoscopici**.

Il Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (**CDEIS**) ¹³³ valuta separatamente 5 segmenti (ileo terminale, colon destro, colon trasverso, colon sinistro e sigma, retto), quantificando l'estensione di malattia e la presenza di lesioni mucosali specifiche, come ulcere e stenosi, il punteggio varia da 0 a 44. Per quanto efficace, si tratta di uno strumento difficile da usare nella routine, in quanto richiede training dell'operatore e molto tempo. È stata quindi sviluppata una versione semplificata, il **SES-CD**, nel quale per ciascuno dei segmenti sopracitati vengono valutate quattro variabili: dimensione delle ulcere, estensione della superficie che presenta ulcere,

superficie coinvolta dall'infiammazione, stenosi. Il punteggio per ciascun segmento varia da 0 a 6. Il SES-CD mostra una buona correlazione con il CDEIS, risultando più facile da utilizzare, inoltre è correlato ai parametri clinici e ai livelli sierici di PCR ¹³⁴. Nella gran parte dei trial clinici, si considera la malattia in remissione per punteggi tra 0 e 2, in attività lieve tra 3 e 6, moderata tra 7 e 15 e grave se maggiore di 15 ¹³⁵.

Per la valutazione dei pazienti con MC sottoposti a resezione viene usato il **Rutgeerts score**, che descrive la presenza di lesioni a livello dell'ileo neo-terminale e dell'anastomosi. I punteggi di 3 e 4 sono un fattore predittivo per riacutizzazione clinica di malattia ¹³⁶.

Per quanto riguarda gli **score clinici**, nella **Malattia di Crohn** i più utilizzati sono il Crohn's disease Activity Index (CDAI), il Harvey-Bradshaw Index (HBI), e, per l'interessamento perianale, il Perianal Disease Activity Index (PDAI). Il **CDAI** è il primo ad essere stato creato, per valori <150 la malattia si considera in remissione e un abbassamento di almeno 100 punti è considerato dagli studi come una risposta significativa ad una terapia ¹³⁷. Per quanto rimanga il più utilizzato negli studi, risulta difficile da utilizzare nella pratica clinica in quanto prevede che il paziente compili i parametri richiesti (clinici e laboratoristici) sulla base dei 7 giorni precedenti al controllo¹³⁸. L'**HBI** nasce come una forma semplificata del CDAI e valuta solo parametri clinici, di cui tre riferiti al giorno precedente (*Tabella I*). È più semplice da utilizzare ma presenta alcune criticità, tra cui una scarsa correlazione con evidenza di attività di malattia, tramite valutazione endoscopica e PCR. Inoltre, sovrastima la severità nei pazienti con concomitante sintomatologia funzionale, mentre sottostima l'attività di malattia nei pazienti con malattia stenotomizzante e fistolizzante ¹³⁹.

Parametro	Input e punteggio
Benessere del paziente (giorno precedente)	0= buono 1= leggermente inferiore alla norma 2= scarso 3= molto scarso 4= pessimo
Dolore addominale (giorno precedente)	0= assente 1= lieve 2= moderato 3= severo
N° di evacuazioni liquide o molli (giorno precedente)	Inserire un n° intero da 1 a 25
Massa addominale	0= assente 1= dubbia 2= definita 3= definita e sensibile alla palpazione
Presenza di complicanze	Per ognuna delle seguenti viene assegnato un punto: artralgia, uveite, eritema nodoso, ulcera aftoide, pioderma gangrenoso, fissurazione anale, presenza di una nuova fistola, ascesso

Tabella I: Harvey Bradshaw Score

Per la **CU** lo score più utilizzato è il **Mayo Score** il quale si compone di una parte endoscopica e di una clinica. Quella endoscopica prende il nome di **Mayo endoscopic subscore** ed rappresentata dalla *Figura 14*. Il punteggio è determinato dal segmento più infiammato visibile all'endoscopia, e riconosce 4 gradi di infiammazione in base all'aspetto della mucosa assegnando un punteggio da 0 a 3. Per quanto spesso sia uno score utilizzato insieme alla parte clinica, può essere utilizzato anche a sé stante.



Figura 14: Mayo Endoscopic Subscore

La componente clinica del Mayo Score è il **Partial Mayo Score**, che valuta frequenza di evacuazione giornaliera, presenza di sanguinamento rettale e giudizio complessivo del medico (*Tabella II*). Anche questa componente può essere utilizzata da sola, in tal caso il miglioramento clinico viene generalmente definito come una riduzione del punteggio di almeno 3 punti e la remissione clinica come un punteggio totale inferiore a 2.

Parametro	Valutazione clinica (scelta singola)	Punteggio
1. Frequenza di evacuazione (al giorno)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ evacuazioni nella norma ▪ 1-2 oltre la norma ▪ 3-4 oltre la norma ▪ ≥ 5 oltre la norma 	<ul style="list-style-type: none"> 0 1 2 3
2. Sanguinamento rettale (indicare l'episodio più grave della giornata)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ assente ▪ feci striate di sangue in meno della metà dei casi ▪ sangue evidente nelle feci nella maggior parte dei casi ▪ sanguinamento in assenza di feci 	<ul style="list-style-type: none"> 0 1 2 3
3. Giudizio complessivo del Medico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ normale ▪ patologia lieve ▪ patologia moderata ▪ patologia grave 	<ul style="list-style-type: none"> 0 1 2 3

Tabella II: Attribuzione del punteggio nel Partial Mayo Score

Se si considera il Mayo Score totale, la remissione è definita da un punteggio inferiore a 2 e nessun parametro superiore a 1, in caso contrario l'attività di malattia viene considerata lieve^{140,141}.

In clinica è ancora molto utilizzata La **classificazione di Truelove-Witts** che, tenendo in considerazione parametri clinici e bioumorali, distingue quattro classi:

- **lieve:** caratterizzata da meno di quattro scariche pro die, sanguinamento infrequente, valori di emoglobina nella norma, valori di VES nella norma, temperatura normale, frequenza cardiaca normale;
- **moderata:** caratterizzata da quattro-sei scariche pro die, sanguinamento di media entità, valori di emoglobina compresi tra il 75% del valore normale e il valore normale, valori di VES compresi tra il valore normale e 30, temperatura normale, frequenza cardiaca normale;
- **severa:** caratterizzata da più di sei scariche pro die, sanguinamento frequente, valori di emoglobina inferiori al 75% del valore normale, valori di VES maggiori di 30, temperatura normale/elevata, frequenza cardiaca normale/elevata;
- **fulminante:** caratterizzata da più di dieci scariche pro die, sanguinamento profuso, grave anemia, valori di VES maggiori di 30, temperatura corporea

elevata, frequenza cardiaca elevata ².

1.6 Terapia

Gli obiettivi primari della terapia delle IBD sono migliorare la qualità di vita e raggiungere la remissione clinica ed endoscopica. Per determinare la severità di malattia e l'avvenuta remissione ci si basa sugli score specifici, trattati nel capitolo precedente ¹⁴².

Il raggiungimento del *mucosal healing* (cioè la remissione endoscopica) è un obiettivo centrale in quanto è noto che uno stato di infiammazione mucosale non controllata conduca allo sviluppo di complicanze e ad un outcome peggiore per il paziente ¹⁴³. Al contrario l'ottenimento del mucosal healing permette, nella MC, di assistere ad un miglioramento della qualità di vita, e ad una riduzione delle ospedalizzazioni e degli interventi chirurgici. Nella CU, invece, permette una remissione clinica a lungo termine, che consente di evitare la colectomia e l'utilizzo di steroidi ¹⁴².

Alla base di una terapia c'è un corretto stile di vita ed una buona alimentazione e le IBD non fanno eccezione. Per cui oltre alla terapia medica ed eventualmente chirurgica è importante incoraggiare il paziente ad avere delle buone abitudini e smettere di fumare, correggere eventuali carenze nutrizionali, stimolare l'attenzione nei confronti della protezione solare e dell'ottimale copertura vaccinale ¹⁴³.

1.6.1 Terapia medica

Secondo le linee guida ECCO, le scelte terapeutiche si devono basare sull'attività di malattia, sull'estensione e sul fenotipo. Devono poi considerare efficacia ed effetti collaterali dei vari farmaci disponibili, eventuale precedente risposta al farmaco da parte del paziente, sue

possibili preferenze e desideri. Per le forme lievi di MC, esiste l'opzione di non cominciare una terapia, essendoci la possibilità di una remissione spontanea¹⁴⁴.

Aminosalicilati

La sulfasalazina e la mesalazina sono i farmaci appartenenti a questa classe. Si tratta di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) la cui componente attiva è la molecola acido 5-amnosalicilico (5-ASA). La mesalazina altro non è che il 5-ASA mentre la sulfasalazina è il 5-ASA legato ad un'altra molecola, la sulfapiridina, che ha funzione di carrier verso l'intestino distale.

Essendo la sulfasalazina associata a maggiori effetti collaterali, come reazioni allergiche e nausea, che sembrano essere dovute principalmente al carrier, la mesalazina è quella più usata, avendo effetto localizzato principalmente sul tratto digerente. È disponibile sia come farmaco orale (in compresse, capsule o microgranuli), che come supposte o schiuma, da usare in malattie a localizzazione ano-rettale e nel colon distale¹⁴⁵.

Nella **CU** la mesalazina orale è raccomandata per l'induzione della remissione in malattia lieve-moderata, a dosaggi di almeno 2 g/die¹⁴⁶. È stato fatto un confronto tra un dosaggio di 4,8 g/die e uno di 2,4 g/die dimostrando come il primo sia più efficace nell'induzione della remissione e nel mucosal healing specialmente in pazienti con malattia più attiva o già trattati in precedenza¹⁴⁷. Per coliti a localizzazione distale è raccomandato l'uso di formulazioni rettali di mesalazina, a dosaggio di almeno 1 g/die, per ottenere la remissione e ci sono evidenze, seppur deboli, che ritengono queste formulazioni più efficaci degli steroidi ad uso topico. Le formulazioni orali e topiche possono essere associate per l'induzione di remissione in CU ad interessamento almeno rettosigmoideo. La mesalazina è raccomandata anche nel mantenimento della remissione della CU lieve moderata, in formulazione orale o in formulazione rettale per malattia distale, agli stessi dosaggi usati per l'induzione. Dunque questo farmaco è considerato la prima linea di trattamento per la Colite Ulcerosa lieve-

moderata sia per l'induzione che per il mantenimento della remissione ¹⁴⁶.

Nelle ultime linee guida della **MC** la gli aminosalicilati non sono raccomandati né per la remissione di malattia né per il suo mantenimento. Diversi trial clinici non hanno riscontrato differenze rispetto al placebo nella loro capacità di indurre la remissione di malattia qualunque sia la sua localizzazione ¹⁴⁸. Per il mantenimento della remissione sono stati condotti numerosi trial clinici di confronto tra mesalazina e placebo che non hanno evidenziato una differenze significative. La numerosità campionaria di questi studi non ha tuttavia permesso un'adeguata analisi sui singoli fenotipi di malattia, per cui non è escluso che in alcuni di questi un effetto della mesalazina ci possa essere. Servirebbero comunque altri studi per dimostrarlo ¹⁴⁹.

Corticosteroidi

I corticosteroidi sono farmaci conosciuti da molto tempo, economici e largamente impiegati in clinica per i loro effetti antinfiammatori e immunomodulanti. Hanno effetto su numerosi elementi del sistema immunitario sia innato che adattativo, essendo capaci di bloccare l'attivazione, la migrazione e la proliferazione delle cellule immunitarie ¹⁵⁰. Per questo motivo sono sempre stati impiegati nel trattamento delle malattie autoimmuni e quindi anche delle IBD, per le quali esistono anche delle formulazioni topiche come schiume e supposte. Il loro limite è rappresentato dai molti effetti collaterali, sia a breve che a lungo termine: i precoci sono tipicamente acne, edemi, disturbi del sonno e dell'umore, e effetti sul metabolismo glucidico; in seguito a uso prolungato, ovvero superiore alle 12 settimane, possono verificarsi effetti più gravi quali cataratta, osteoporosi, necrosi asettica della testa del femore, miopatie, infezioni da parte di agenti opportunistici e diabete. Per questo va evitato sia il loro uso prolungato.

Al fine di limitare gli effetti avversi da corticosteroidi, sono stati sviluppati i corticosteroidi topici di seconda generazione di cui la massima esponente è la Budesonide. Si tratta di uno steroide caratterizzato da un forte effetto

di primo passaggio epatico, viene infatti metabolizzato dal citocromo p-450 3A4 che inattiva il 90% del farmaco. Dunque solo il 10% di Budesonide raggiunge la circolazione sistemica, con riduzione degli effetti avversi pur mantenendo intatta la potenza a livello locale ¹⁵¹. In particolare l'effetto maggiore viene raggiunto a livello dell'ileo distale e del colon ¹⁵².

Nella **CU** i corticosteroidi topici sono raccomandati per l'induzione della remissione in pazienti con malattia lieve-moderata a localizzazione distale. ¹⁰⁷ L'approccio che si segue solitamente è quello di iniziare con formulazioni di 5-ASA topiche e, in caso di mancata risposta dopo 2-4 settimane, aggiungere anche i corticosteroidi, dato che la combinazione dei farmaci si è dimostrata superiore alla monoterapia ¹⁵³. La Budesonide (in particolare la Multi-Matrix System, MMX, al dosaggio di 9 mg al giorno) è invece indicata per l'induzione della remissione nella CU lieve moderata a qualunque localizzazione ¹⁴⁶. In particolare si è dimostrata efficace nell'indurre la remissione in 8 settimane in pazienti che non hanno risposto o non hanno tollerato la terapia con 5-ASA, dunque è raccomandato il suo utilizzo in tali circostanze ¹⁵⁴.

Nella **MC** la Budesonide MMX al dosaggio di 9mg/die per 8 settimane è raccomandata come prima scelta per l'induzione della remissione nella malattia lieve-moderata localizzata all'ileo e/o al colon ascendente ¹⁴⁸.

I corticosteroidi sistemici hanno un ruolo nell'induzione della remissione nella **CU** e nella **MC** moderate-severe. In particolare il prednisolone orale in entrambe e il metilprednisolone orale solo nella MC, possono essere utilizzati per tale scopo in quanto diversi trial clinici hanno mostrato la loro superiorità rispetto al placebo ^{146, 148}. Un trial clinico ha anche confrontato gli steroidi sistemici con la Budesonide nella MC moderata-severa dimostrando la superiorità dei primi ¹⁵⁵.

I corticosteroidi, sia locali che sistemici, non hanno alcun ruolo nel mantenimento della remissione nelle IBD sia perché non è dimostrata la loro efficacia sia per gli effetti avversi che comporta il loro utilizzo prolungato. Una buona pratica dovrebbe cercare di utilizzarli il meno possibile e considerare una strategia steroid-sparing qualora il paziente

necessitasse di più di un ciclo entro 1 anno o non riuscisse a tollerare il processo di scalo della dose a fine ciclo ^{146,148}.

Antibiotici

Essendo la disbiosi parte dell'eziopatogenesi delle IBD, gli antibiotici trovano impiego in questo campo proprio per questo. La ciprofloxacina, il metronidazolo e la rifaximina sono i più utilizzati. Gli studi hanno dimostrato che possono indurre la remissione nelle riacutizzazioni sia del MC che della CU ¹⁵⁶, è stata dimostrata la loro efficacia nella prevenzione delle ricorrenze post-chirurgiche nel MC ¹⁵⁷, inoltre il metronidazolo e la ciprofloxacina hanno dimostrato di avere efficacia nel trattamento delle fistole perianali del MC ¹⁵⁶, oltre ad essere farmaci abitualmente utilizzati per il controllo della sepsi perianale. Tuttavia per la terapia delle fistole non sono efficaci in monoterapia e quindi non raccomandati.

Sul loro impiego nella gestione delle riacutizzazioni i dati sono ancora troppo poco consistenti per raccomandarlo all'interno delle linee guida. Si sa inoltre che, per via degli effetti avversi che provocano, non possono essere utilizzati per terapie croniche ¹⁵⁸.

6-mercaptopurina (6-MP) e azatioprina (AZA)

6-MP e AZA sono farmaci appartenenti alla classe degli immunomodulanti inibiscono la proliferazione dei linfociti tramite l'incorporazione nel DNA di metaboliti attivi del farmaco, che si comportano come falsi nucleosidi. Quando ciò avviene, la sintesi di un nuovo filamento di DNA viene bloccata e la replicazione cellulare non può avvenire. L'effetto antiinfiammatorio deriva, oltre che dal blocco della proliferazione linfocitaria, anche dalla capacità di indurre apoptosi nei linfociti T attivati e di bloccare l'espressione di molecole come TRAIL, TNFRS7, integrina- α 4 che regolano pathways infiammatorie, le quali risultano inibite. AZA è un profarmaco che viene trasformato in 6-MP; entrambi vengono poi convertiti in 6-tioguanina, il metabolita attivo, dall'enzima Ipxantina Guanina Fosforibosil Transferasi

(HGPRT)¹⁵⁹.

Questi farmaci hanno indicazione all'utilizzo in monoterapia come strategia di mantenimento della remissione in pazienti dipendenti dall'uso dei corticosteroidi che non tollerano o non hanno risposto alla 5-ASA^{146,148}. Gli studi hanno dimostrato la loro efficacia sia nella CU che nella MC anche se significativamente di più nella prima che nella seconda¹⁶⁰. Non è raccomandato l'utilizzo di AZA e 6-MP in monoterapia per l'induzione della remissione in quanto non si sono dimostrate migliori del placebo. Solitamente si associano ad altri farmaci capaci di dare la remissione perché, avendo un effetto che impiega del tempo a verificarsi, cominciando il prima possibile si sfrutta il tempo di remissione per portare le tiopurine a fare effetto, il quale sarà usato poi per il mantenimento.

Complessivamente le tiopurine sono farmaci ben tollerati, anche se non sono scevri da effetti collaterali. I più comuni sono nausea, vomito, leucopenia, reazioni allergiche, predisposizione alle infezioni, il più grave è la pancreatite. È stata, inoltre, dimostrata una correlazione tra l'utilizzo di tiopurine e l'insorgenza di disordini linfoproliferativi e mieloproliferativi in particolare negli anziani e in chi ha contratto precedentemente un'infezione da EBV. Per via dell'impatto di questi effetti avversi le tiopurine non dovrebbero essere utilizzate nei pazienti over 65^{146,148}.

Metotrexate

Il metotrexate è un immunomodulante che svolge la sua azione attraverso due meccanismi. È un antagonista dell'acido folico (molecola alla base della sintesi delle basi azotate), in grado di bloccare la sintesi del DNA e la proliferazione cellulare; tende inoltre ad accumularsi nella sua forma poligluttammata con effetto inibitorio nei confronti dell'enzima AICAR-transformilasi e accumulo della molecola AICAR con effetto antinfiammatorio¹⁶¹. È un farmaco abbastanza tollerato e sicuro. È teratogeno, per cui prima di ogni suo utilizzo le pazienti devono essere adeguatamente informate sui rischi ad esso associati.

Nella **MC** può essere utilizzato per indurre la remissione in pazienti con malattia moderata-severa accoppiato ad un corticosteroide. Può inoltre

essere usato in monoterapia per il mantenimento della remissione in pazienti dipendenti dagli steroidi. Non rappresenta comunque la prima scelta di strategia steroid-sparing¹⁰⁹. Gli studi che hanno dimostrato la sua efficacia fanno riferimento alla sola somministrazione parenterale^{162,163}, non si è vista differenza rispetto al placebo per quanto riguarda la somministrazione orale.

Non ci sono evidenze sulla sua efficacia nella **CU**¹⁴⁶.

Farmaci Biologici

I farmaci biologici sono anticorpi monoclonali rivolti verso diverse molecole implicate nell'infiammazione, e hanno rappresentato una grande novità nella terapia delle IBD. I primi ad essere utilizzati sono stati quelli diretti contro il TNF-alfa, successivamente ne sono stati approvati altri contro le molecole di adesione e varie interleuchine. La loro efficacia è comprovata, infatti consentono di ridurre l'utilizzo di steroidi, favoriscono il *mucosal healing* e consentono di evitare o posticipare l'intervento chirurgico. Vengono somministrati per via endovenosa o sottocutanea a intervalli regolari, il loro profilo di sicurezza è molto buono, migliore degli immunomodulanti normalmente utilizzati¹⁶⁴. Il loro costo tuttavia è notevole.

Gli anticorpi utilizzati in Italia per le IBD sono Infliximab (Originator e biosimilari), Adalimumab (Originator e biosimilari), Certolizumab e Golimumab come anti-TNF- α ; Vedolizumab come anti molecole di adesione (in particolare anti integrina $\alpha 4\beta 7$); Ustekinumab, Risankizumab e Mirikizumab come anti-interleuchina (tutti e tre hanno come target IL-23, Ustekinumab anche IL-12)¹⁶⁵. Oltre al meccanismo di azione principale, Infliximab e Adalimumab inducono le cellule T attivate e l'apoptosi dei macrofagi. Inoltre Adalimumab, mediante citotossicità complemento-dipendente, lisa le cellule che esprimono il TNF- α ¹⁶⁶.

Nella **MC** Infliximab è raccomandato per l'induzione e il mantenimento della remissione in pazienti con malattia moderata-severa. È stato fatto un confronto tra l'efficacia di Infliximab in monoterapia e quella di Infliximab combinato con tiopurine che ha dimostrato la superiorità

dell'associazione¹⁶⁷. Dunque è raccomandato l'uso di Infliximab combinato con tiopurine per induzione e mantenimento della remissione. In seguito al raggiungimento di una remissione a lungo termine è suggerito uno stop della tiopurina per ridurre il rischio di effetti avversi. Infliximab è l'unico biologico raccomandato per il trattamento della malattia perianale. Adalimumab è indicato per l'induzione e il mantenimento della remissione in pazienti con Malattia di Crohn moderata-severa. In questo caso gli studi non hanno constatato una superiorità nell'associazione con una tiopurina, dunque è raccomandato in monoterapia. Può essere considerato per il trattamento della malattia perianale ma le evidenze non sono forti come per Infliximab. Certolizumab può essere utilizzato sia per l'induzione che per il mantenimento della remissione di MC moderata-severa, la raccomandazione al suo utilizzo è però più debole rispetto ai farmaci precedenti, che rimangono la prima linea nella terapia biologica della MC.

Vedolizumab, Ustekinumab e Risankizumab sono raccomandati per l'induzione e il mantenimento della remissione nella Malattia di Crohn moderata-severa che non ha risposto o ha smesso di rispondere adeguatamente a precedenti terapie convenzionali o biologiche¹⁴⁸. Uno studio che ha comparato Ustekinumab e Adalimumab sostiene che la loro efficacia sia da considerarsi equivalente in pazienti naïve per farmaci biologici¹⁶⁸.

Per la **CU** è raccomandato l'uso di Infliximab, Adalimumab e Golimumab per l'induzione della remissione in pazienti con malattia moderata-severa che non tollerano o non hanno risposto alla terapia convenzionale (5-ASA, immunomodulanti, steroidi). Qualora ci sia stata una risposta efficace ad uno di questi farmaci, esso è raccomandato anche per il mantenimento della remissione nello stesso paziente¹⁴⁶. Due trial clinici hanno confrontato questi tre anti-TNF- α dimostrando la superiorità di Infliximab nell'induzione della remissione clinica e della risposta clinica^{169,170}.

Vedolizumab, Ustekinumab e Mirikizumab sono raccomandati per l'induzione e il mantenimento della remissione in pazienti con CU moderata-severa che non ha risposto a terapie convenzionali o precedenti terapie

biologiche. Se l'induzione ha successo il farmaco è raccomandato anche per il mantenimento ¹⁴⁶. Grazie ai risultati di uno studio di confronto ¹⁷¹, è suggerito l'utilizzo di Vedolizumab prima di Adalimumab per l'induzione della remissione ¹⁴⁶. Secondo una metanalisi Ustekinumab sarebbe da ritenersi migliore di Adalimumab e Vedolizumab in pazienti precedentemente esposti a terapia biologica con anti-TNF- α ¹⁷². Mirikizumab è stato di recente approvato dall'EMA ¹⁷³ sulla base dei risultati prodotti dagli studi LUCENT-1 e LUCENT-2 ¹⁷⁴.

Allo stato attuale delle conoscenze non ci sono delle indicazioni precise sulla gestione della terapia biologica nelle IBD. Non è presente un algoritmo che indica in che ordine utilizzare i vari farmaci a disposizione perché mancano ancora molti studi di comparazione tra i vari biologici. L'approccio comunemente seguito è di iniziare con Infliximab o Adalimumab sia perché sono i farmaci verso i quali si ha maggiore esperienza clinica, sia per il fatto che, esistendo i biosimilari, hanno un costo inferiore. Nel caso non si arrivasse alla remissione dopo 6-12 settimane o non si riuscisse a mantenerla, si può cambiare farmaco verso un altro anti TNF- α o un biologico a diverso target. È inoltre possibile ottimizzare la terapia aumentando la dose del farmaco o riducendo l'intervallo tra le somministrazioni ^{148,169,175}.

Small Molecule

Sono anche questi farmaci entrati piuttosto di recente nella terapia delle IBD. Si tratta di molecole inibitrici di enzimi facenti parte di pathways infiammatorie o antagonisti recettoriali. I più studiati e collaudati sono gli inibitori di JAK, una famiglia di recettori composta da JAK1, JAK2, JAK3 e TKY2, implicata sotto numerosi aspetti nel mantenimento dell'infiammazione e nel contrasto alla guarigione mucosale ¹⁶⁵.

Per la **MC**, Upadacitinib, inibitore selettivo di JAK1, è stato approvato in Europa e raccomandato per l'induzione e il mantenimento della remissione in pazienti con malattia moderata-severa che non hanno risposto o hanno smesso di rispondere adeguatamente ad una precedente terapia

convenzionale o biologica ¹⁴⁸.

Con le stesse indicazioni sono raccomandati per la **CU** Upadacitinib e Tofacitinib (inibitore di tutte le JAK ma soprattutto di JAK1 e JAK3)^{146,165}.

1.6.2 Terapia chirurgica

La terapia chirurgica ha un ruolo in evoluzione nel management dei pazienti con IBD. In passato veniva posta alla fine dell'algoritmo terapeutico, mentre la tendenza negli ultimi decenni è di considerarla anche nelle fasi più precoci ¹⁷⁶.

Nella **Malattia di Crohn**, la chirurgia si rivela spesso necessaria. Secondo i dati epidemiologici, a 10 anni dalla diagnosi il 39,5% dei pazienti subirà un intervento chirurgico per la sua malattia ⁹⁶. Nelle forme con interessamento del tratto gastrointestinale superiore non è frequente il ricorso alla chirurgia ma questa può essere necessaria in caso di stenosi, fistole, perforazioni, ascessi, emorragie o impossibilità di controllo della malattia ¹⁷⁷, in quanto si è visto che displasie e tumori possono insorgere più facilmente in presenza di stenosi incontrollate, specialmente nel duodeno ¹⁷⁸. Solitamente per le stenosi in questo distretto si preferisce ricorrere alla dilatazione endoscopica o, se inferiori ai 10cm di lunghezza, ad interventi di stritturoplastica, ma talvolta si rivelano necessarie delle resezioni segmentali ¹⁷⁷. Nelle forme a localizzazione ileocecale la chirurgia viene impiegata in caso di fistole, perforazioni, ascessi, stenosi fibrotiche o infiammatorie, emorragie, displasia e cancro ¹⁷⁹. Tuttavia, negli ultimi anni la tendenza per MC ileocecale con interessamento minore di 40cm, è quella di considerare la chirurgia già in fase precoce (prima dello sviluppo di complicanze) dopo fallimento di una terapia convenzionale, ma in alternativa all'avvio di una terapia con anti-TNF- α . Lo studio LIRIC ha infatti dimostrato che la scelta della chirurgia garantiva minore bisogno di trattamenti ulteriori a 5 anni rispetto alla terapia medica ¹⁸⁰ e una qualità della vita ad 1 anno almeno equivalente a quella ottenuta dal biologico ¹⁸¹. Per la MC a localizzazione colica, la chirurgia viene impiegata in modo

elettivo come trattamento per malattia refrattaria alla terapia medica o in urgenza in caso di colite acuta refrattaria con rischio di perforazione o con perforazione già avvenuta. Sulla base dell'estensione di malattia, gli interventi ai quali si fa ricorso sono: resezione segmentale, emicolectomia, colectomia, proctocolectomia e proctectomia ¹⁷⁷. Nella gestione di una fistola perianale in Crohn, la chiusura chirurgica e la terapia con anti-TNF- α sono entrambi trattamenti di prima scelta che si sono rivelati superiori rispetto al drenaggi con setone. Tuttavia, per ottenere una chiusura della fistola, sia clinica che radiologica, e perciò una garanzia di stabilità nel tempo l'approccio consigliato è la chiusura chirurgica in combinazione con un anti-TNF- α ¹⁸². Inoltre la chirurgia è spesso inevitabile in caso di sepsi perianale o di malattia perianale complessa non responsiva al solo trattamento medico. In tal caso l'approccio utilizzato è inizialmente il posizionamento di una stomia temporanea che eventualmente potrà diventare definitiva ¹⁸³. Purtroppo l'approccio chirurgico nella MC è ancora gravato da un rischio di recidiva elevato. Il rischio di un secondo intervento addominale a 5 anni dal primo è del 25%, a 10 anni del 35% ¹⁸⁴. I maggiori fattori di rischio per le recidive post-chirurgiche sono l'abitudine al fumo, il fenotipo penetrante e almeno 2 interventi di resezione precedenti ¹⁸⁵.

Nei pazienti con **Colite Ulcerosa**, il ricorso alla chirurgia è meno frequente rispetto alla Malattia di Crohn: a 10 anni dalla diagnosi solo il 13,3% dei pazienti ha subito un intervento ⁹⁶. L'indicazione alla chirurgia può essere urgente, in caso di Colite Ulcerosa Acuta Severa (ASCU) non responsiva al trattamento medico, megacolon tossico, perforazione o emorragia; o elettiva in caso di assenza di risposta alla terapia, intolleranza ai farmaci, displasia o cancro, ritardo nella crescita e talvolta manifestazioni extraintestinali ¹⁸⁶. Le più comuni tra le indicazioni sono l'ASCU non responsiva ad un primo trattamento con corticosteroidi EV e farmaci di seconda linea (biologici o inibitori della calcineurina) e la CU moderata-severa refrattaria alla terapia medica. In entrambi i casi l'intervento a cui si arriva è la proctocolectomia totale con creazione di ileo pouch-anal anastomosis (IPAA). Questo intervento prevede l'asportazione del retto e del colon e la successiva creazione di un reservoir ileo-anale che ha lo

scopo di sostituire la funzione di serbatoio del retto rimosso ¹⁸⁷. Dai dati in letteratura risulta che la qualità di vita 12 mesi dopo l'intervento sia pari a quella della popolazione generale ¹⁸⁸. Sono comunque frequenti le complicanze, che nel corso del tempo interessano più della metà dei pazienti e che sono fistole, stenosi, leak anastomotici, sepsi della pelvi, pouchite e malattia di Crohn che insorge nel pouch. A 10 anni di follow up il tasso di failure del pouch è del 10,3% ¹⁸⁹. La complicanza a lungo termine più frequente è la pouchite, ovvero l'infiammazione della tasca creata chirurgicamente a livello dell'ileo, la patogenesi non è completamente chiara, ma sembrano avere un ruolo la disbiosi del microbiota locale e la anomala risposta immunitaria a livello mucosale. La prevalenza cumulativa è del 50% a 5 anni, nel 5% di questi pazienti diventa cronica ¹⁹⁰. La recidiva di malattia è la causa del fatto che nel lungo termine la qualità di qualità dei pazienti con IBD sia comunque più bassa rispetto alla popolazione ¹⁹¹.

1.6.3 Terapia Nutrizionale

Nella Malattia di Crohn la nutrizione ha acquisito un significato terapeutico, grazie ai risultati di studi condotti negli ultimi anni ^{192,193}. Oggi la nutrizione enterale esclusiva (EEN) è suggerita come strategia per l'induzione della remissione in pazienti con malattia lieve-moderata adeguatamente motivati a seguire la dieta per 6-8 settimane. Si è visto infatti che la compliance è fondamentale affinché il trattamento abbia un effetto paragonabile a quello dei corticosteroidi ¹⁴⁸.

Per il mantenimento della remissione gli studi si stanno focalizzando sulla nutrizione orale, che garantisce una compliance migliore, eventualmente combinando diete apposite e nutrizione enterale parziale (PEN) ¹⁴⁸. La dieta più studiata al momento è la Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) che da un trial si è mostrata capace di indurre la remissione nel 62% dei pazienti con MC lieve-moderata, mantenendola per 24 settimane nel 50% dei casi e raggiungendo la remissione endoscopica nel 35% dei casi ¹⁹⁴.

1.7 Stato mentale e decorso delle IBD

Uno degli obiettivi di un clinico che si occupa di Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali è intervenire sul decorso delle patologie migliorando la qualità della vita dei pazienti e impedendo l'insorgenza di complicanze. Oggi si hanno a disposizione molti strumenti per alterare la storia naturale delle IBD: una varia scelta di terapie mediche, diverse opzioni chirurgiche anche preventive, interventi sull'alimentazione e, ovviamente, la combinazione di questi vari approcci all'interno di un percorso terapeutico.

Recentemente si sta ponendo attenzione sulla salute mentale dei pazienti con IBD, considerandola non solo un aspetto della loro qualità della vita ma anche un fattore condizionante il decorso delle loro malattie. La base fisiopatologica di questa ipotesi risiederebbe nella stretta connessione tra sistema nervoso centrale e intestino, il cosiddetto Asse Intestino-Cervello o Brain-Gut Axis, di cui si è trattato nel **capitolo 1.1.4.1**. Con questi presupposti sono stati condotti vari studi che hanno confrontato il decorso di malattia in pazienti con IBD e sintomi ascrivibili ad ansia o depressione rispetto a pazienti che quei sintomi non li presentavano. Una meta-analisi del 2021 ¹⁹⁵ ha analizzato i dati provenienti da molti dei suddetti studi, per un totale di oltre 9000 pazienti studiati e ha ottenuto interessanti risultati:

Nei pazienti con **sintomi d'ansia** all'inizio del follow up:

- Il rischio di un **aumento del livello di terapia** si è rivelato maggiore rispetto al gruppo di controllo (RR=1.68; 95% CI 1.24 to 2.61).
- il rischio di **riattivazione della malattia** non si è rivelato maggiore del controllo, tuttavia se si considerano solo i pazienti che ad inizio follow up si trovavano in remissione clinica, allora si che appare maggiore il rischio di riattivazione per i pazienti con sintomi d'ansia al baseline (RR=1.80; 95% CI 1.18 to 2.40)
- Il rischio di **ospedalizzazione** è stato maggiore rispetto al controllo (RR=1.72; 95% CI 1.01 to 2.95) e così il rischio d'**ingresso in reparti di medicina d'emergenza** (RR=1.30; 95% CI 1.21 to 1.39)
- Il rischio di andare incontro ad un **intervento chirurgico** a causa

della propria IBD non si è rivelato superiore al controllo.

- Il rischio di incorrere **in uno o più degli endpoint** sopra riportati si è mostrato superiore al controllo (RR=1.21; 95% CI 1.08 to 1.36).

Nei pazienti con **sintomi depressivi** all'inizio del follow up:

- Il rischio di un **aumento del livello di terapia** per incapacità di controllo della malattia si è rivelato maggiore rispetto al gruppo di controllo (RR=1.41; 95% CI 1.08 to 1.84).
- il rischio di **riattivazione della malattia** si è dimostrato superiore rispetto al controllo. Tuttavia, in questo caso, se si considerano solo i pazienti in remissione clinica ad inizio follow up, il dato diventa non significativo.
- Il rischio di **ospedalizzazione** è stato maggiore rispetto al controllo (RR=1.35; 95% CI 1.17 to 1.57) e così il rischio d'**ingresso in reparti di medicina d'emergenza** (RR=1.38; 95% CI 1.22 to 1.56)
- Anche il rischio di andare incontro ad un **intervento chirurgico** a causa della propria IBD si è rivelato maggiore del controllo (RR=1.63; 95% CI 1.19 to 2.22)
- Il rischio di **uno o più degli endpoint** sopra riportati si è mostrato anch'esso superiore al controllo (RR=1.26; 95% CI 1.07 to 1.48).

Ciò che suggeriscono questi dati è che la salute mentale dei pazienti abbia effettivamente la capacità di condizionare il decorso delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali. Sarebbe un risultato di grande utilità perché giustificherebbe, in seguito ad una diagnosi di IBD, uno screening precoce dei pazienti per sintomi legati alla salute mentale ed eventualmente l'inizio di un percorso terapeutico apposito, da affiancare a quello strettamente gastroenterologico. Così si otterrebbe un miglioramento su due fronti, nella qualità di vita generale del paziente e nella prognosi della sua malattia.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Uno dei principali limiti degli studi condotti finora sull'impatto della salute mentale nel decorso delle malattie infiammatorie croniche intestinali è la presenza di un potenziale bias che può alterare l'apparente relazione causale tra le due variabili. In particolare, si tratta del bias di inversione della causalità: spesso si presume che sintomi di ansia o depressione peggiorino il decorso della malattia, quando in realtà potrebbe essere una IBD più aggressiva a indurre tali sintomi.

È infatti ragionevole ipotizzare che una forma più severa della malattia abbia un impatto maggiore sulla qualità di vita del paziente, causando un aumento dello stress psicologico e, di conseguenza, un deterioramento della salute mentale. Di conseguenza, se in uno studio si considera una popolazione di pazienti con IBD e sintomi ansioso-depressivi, senza tenere conto di questo meccanismo, si rischia di selezionare involontariamente pazienti con fenotipi più aggressivi. Questi soggetti, essendo maggiormente predisposti a riacutizzazioni, escalation terapeutiche, ospedalizzazioni e interventi chirurgici, potrebbero far emergere una correlazione tra peggior esito clinico e salute mentale che, tuttavia, non implica necessariamente un rapporto di causa-effetto.

Per superare questo bias, è necessario uno studio con un disegno metodologico specifico. A tale scopo, un gruppo di ricerca del **Leeds Gastroenterology Institute** presso lo **St. James's University Hospital** di Leeds e l'**Unità Operativa di Gastroenterologia** dell'**Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova** hanno collaborato alla progettazione di uno **studio osservazionale longitudinale prospettico bi-centrico**. L'obiettivo è analizzare l'evoluzione clinica di pazienti con IBD di recente diagnosi, minimizzando l'impatto della malattia sulla loro salute mentale al momento dell'arruolamento.

Razionale dello Studio

L'ipotesi alla base dello studio è che una IBD recentemente diagnosticata abbia avuto un tempo insufficiente per compromettere la salute mentale del paziente al punto da generare sintomi d'ansia e depressione. Pertanto, qualora tali sintomi vengano rilevati attraverso test specifici, potranno essere considerati originati da fattori esterni e non direttamente legati alla malattia intestinale. Questo approccio consente di selezionare inizialmente una popolazione di pazienti con IBD e sintomi ansioso-depressivi che, per distribuzione dei fenotipi di malattia, è sovrapponibile a quella dei pazienti con sola IBD. Eventuali differenze nel decorso clinico tra questi gruppi potrebbero quindi suggerire un reale ruolo causale della salute mentale nell'evoluzione della malattia.

Obiettivi dello Studio

Lo studio si propone di valutare la relazione tra diversi aspetti della salute mentale e gli **endpoint clinici oggettivi** nel follow-up di pazienti con IBD di recente diagnosi (entro **8 mesi** dall'arruolamento).

Gli **aspetti della salute mentale** analizzati includono:

- **Stato d'ansia**
- **Stato di depressione**
- **Ansia gastrointestinale specifica:** una forma particolare di ansia legata alla paura dei sintomi intestinali e delle situazioni in cui possono manifestarsi. Questo concetto, molto studiato nella **sindrome dell'intestino irritabile (IBS)**, si ipotizza possa avere un impatto anche nelle IBD.
- **Livello di resilienza:** la capacità mentale di resistere, adattarsi e riprendersi rapidamente dalle difficoltà. Nelle IBD, è stata riscontrata un'associazione inversa tra resilienza e livelli di ansia.

Gli **endpoint clinici** monitorati includono:

- Riaccutizzazione della malattia

- Necessità di corticosteroidi
- Escalation terapeutica
- Ospedalizzazioni
- Interventi chirurgici correlati all'IBD

Dettagli dello Studio

Lo studio prevede il reclutamento di **pazienti maggiorenni** con diagnosi di IBD avvenuta da **non oltre 8 mesi**. Il reclutamento, iniziato il **3 gennaio 2023**, proseguirà per **5 anni** fino al **3 gennaio 2028**, mentre il follow-up avrà una durata complessiva di **10 anni**, con termine previsto nel **2038**.

Questa tesi presenta una **versione preliminare** dello studio, basata esclusivamente sui pazienti arruolati presso l'**Unità Operativa di Gastroenterologia di Padova** e con un follow-up limitato a **1 anno**. Verranno illustrati:

- I processi di arruolamento e follow-up
- Le analisi statistiche descrittive della popolazione reclutata
- Le analisi preliminari sull'andamento clinico
- Le prime considerazioni e implicazioni per il proseguimento dello studio completo

3. MATERIALI E METODI

Lo studio si è articolato in tre fasi principali:

- 1) Reclutamento dei pazienti
- 2) Valutazione degli aspetti di interesse legati alla loro salute mentale
- 3) Raccolta e analisi dei dati clinici

1) Reclutamento dei pazienti

Sono stati considerati eleggibili per lo studio pazienti di età pari o superiore a **18 anni** con una diagnosi di **IBD confermata da non oltre 8 mesi**. Non sono stati applicati criteri di esclusione basati su comorbidità o terapie in corso.

L'individuazione dei pazienti idonei è avvenuta attraverso due modalità:

- **Incontro diretto** durante le visite ambulatoriali presso l'**Unità Operativa di Gastroenterologia**
- **Consultazione di database clinici** e sistemi gestionali ambulatoriali, in particolare:
 - **SGP**, che ha fornito lo storico delle prenotazioni alle visite ambulatoriali
 - **Galileo**, il software ospedaliero che ha permesso la visualizzazione dei referti delle visite passate, consentendo così di identificare i pazienti rispondenti ai criteri d'inclusione

I pazienti così individuati sono stati contattati telefonicamente o via email. In ogni caso, prima dell'inclusione nello studio, è stata fornita una spiegazione dettagliata delle finalità e delle modalità di svolgimento, sottolineando la **natura volontaria** della partecipazione e garantendo l'**anonimato** nella raccolta e analisi dei dati.

2) Valutazione degli aspetti legati alla salute mentale

Per ogni paziente che ha accettato di partecipare, è stata effettuata una valutazione della salute mentale **entro 8 mesi dalla diagnosi**, mediante la somministrazione di un questionario strutturato.

Il questionario era composto da:

- **Sezione anagrafica e sullo stile di vita**
- **Tre strumenti validati per l'analisi degli aspetti psicologici**

Gli strumenti impiegati sono stati:

1. **Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)** – impiegato per valutare ansia e depressione. Il questionario è suddiviso in due sezioni da **7 domande ciascuna**, con punteggi distinti per ansia e depressione (range **0-21**). Le soglie di riferimento sono:
 - **≤7**: assenza di sintomi
 - **8-10**: condizione borderline
 - **≥11**: presenza di ansia o depressione clinicamente rilevante
2. **Visceral Sensitivity Index (VSI)** – utilizzato per misurare l'**ansia gastrointestinale specifica**, un aspetto rilevante per i pazienti con IBS e potenzialmente significativo anche nelle IBD. Il punteggio varia da **0 a 75**; nel paper di validazione, il valore medio era **36,5** (associato a un punteggio HADS-Anxiety medio di **8,1**, indicativo di condizione borderline). In questo studio è stato adottato un **cut-off di 40** per definire la presenza di un livello significativo di ansia gastrointestinale.
3. **Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC 25)** – utilizzato per misurare il livello di **resilienza psicologica**. Il punteggio varia da **0 a 100**; il valore medio riportato nel paper di validazione era **80,4 ± 12,8**, con una mediana di **80 (IQR 73-90)**. Sono stati definiti i seguenti intervalli:
 - **<68**: bassa resilienza
 - **68-73**: condizione borderline

- **≥73**: resilienza normale

I pazienti incontrati di persona hanno compilato il questionario in formato cartaceo, mentre quelli contattati telefonicamente hanno ricevuto un **modulo Google** via email.

3) Raccolta e analisi dei dati clinici

Tutti i dati raccolti sono stati archiviati in un **database dedicato**, includendo:

- **Informazioni anagrafiche** (età, sesso, etnia, grado di istruzione)
- **Stile di vita** (consumo di alcolici, fumo, eventi stressanti nei 12 mesi precedenti la diagnosi)
- **Caratteristiche della malattia** (tipologia di IBD, localizzazione, comportamento, tempo tra insorgenza dei sintomi e diagnosi, pregressi interventi chirurgici, terapia in corso)
- **Punteggi dei questionari psicologici**

È stata condotta un' **analisi statistica descrittiva** alla baseline, utilizzando:

- **Frequenze e percentuali** per le variabili qualitative
- **Media ± deviazione standard (DS)** o **mediana e intervallo interquartile (IQR)** per le variabili quantitative, a seconda della distribuzione valutata con il **test di Kolmogorov-Smirnov**

Nella fase osservazionale prospettica dello studio, i pazienti arruolati sono stati seguiti durante le visite di controllo periodiche presso gli ambulatori IBD. L'obiettivo era identificare, nel periodo **6-12 mesi** dall'inclusione, la comparsa di almeno uno degli **endpoint clinici di interesse**:

- Riacutizzazione di malattia
- Necessità di corticosteroidi
- Escalation terapeutica
- Ospedalizzazione
- Intervento chirurgico correlato all'IBD

L'associazione tra variabili cliniche, anagrafiche, psicologiche ed endpoint clinici è stata valutata mediante **modelli di regressione logistica univariata e multivariata**, con stima dell'**Odds Ratio (OR)** e **intervalli di confidenza al 95% (95% CI)**.

L'inclusione delle variabili nel modello multivariato è stata basata su **criteri clinici ed epidemiologici**, considerando una soglia di significatività **$p < 0,10$** nell'analisi univariata. Inoltre, sono state effettuate **analisi di associazione tra variabili** per individuare eventuali **fattori confondenti**, sempre tramite modelli di regressione logistica.

Tutti i test statistici sono stati **bivariati a due code**, con un livello di significatività fissato a **$p < 0,05$** . L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software **SPSS (versione 27.0)**.

4. RISULTATI

Attraverso la frequenza in ambulatorio IBD e l'esplorazione dell'archivio dei referti ambulatoriali dell'Unità Operativa di Gastroenterologia sono stati raggiunti, contattati ed inclusi nello studio **32 pazienti**, 8 di questi hanno compilato il questionario cartaceo in ambulatorio, mentre i restanti 24 sono stati contattati telefonicamente e hanno compilato il questionario nella sua versione digitale.

4.1 Analisi descrittiva del campione al baseline

Dei 32 pazienti arruolati, 21 presentavano Malattia di Crohn (65,6%), 9 Colite Ulcerosa (28,1%) e 2 Colite Indeterminata (6,3%). Il campione era composto da 17 femmine (53,1%) e 15 maschi (46,9%) con età media al baseline di 42,71 anni e quasi tutti di etnia caucasica (96,9%) tranne 1 paziente latinoamericana (3,1%).

Sono state raccolte altre informazioni anagrafiche e sulle abitudini di vita dei pazienti che si possono trovare nella *Tabella III*.

Sesso		
Maschi (n, %)	17/32	53,13%
Femmine (n, %)	15/32	46,87%
Altro (n, %)	0/32	0,00%
Età (Media, DS)	42,71	21,98
Stato civile		
Sposato/convivente (n, %)	16/32	50,00%
Divorziato/separato (n, %)	1/32	3,13%
Vedovo (n, %)	3/32	9,38%
Mai sposato (n, %)	11/32	34,38%
Preferisco non dirlo (n, %)	1/32	3,13%
Etnia		
Caucasica (n, %)	31/32	96,88%
Africana (n, %)	0/32	0,00%
Asiatica Meridionale (n, %)	0/32	0,00%

Asiatica Sud-Orientale (n, %)	0/32	0,00%
Medio Orientale (n, %)	0/32	0,00%
Latinoamericana (n, %)	1/32	3,13%
Grado d'istruzione		
Scuola primaria (n, %)	2/32	6,25%
Scuola secondaria di primo grado (n, %)	4/32	12,50%
Scuola secondaria di secondo grado fino ai 16 anni (n, %)	11/32	34,38%
Scuola secondaria di secondo grado completata (n, %)	6/32	18,75%
Università non completata (n, %)	2/32	6,25%
Laureato/a (n, %)	5/32	15,63%
Titolo post laurea (n, %)	2/32	6,25%
Fumo		
Sì (n, %)	9/32	28,13%
No (n, %)	23/32	71,87%
Assunzione bevande alcoliche		
Sì (n, %)	18/32	56,25%
No (n, %)	14/32	43,75%
Eventi stressanti nei 12 mesi prima della diagnosi		
Morte persona cara	3/32	9,36%
Divorzio/separazione	2/32	6,25%
Matrimonio	0/32	0,00%
Nascita di un bambino	0/32	0,00%
Perdita del lavoro	0/32	0,00%
Inizio nuovo lavoro	2/32	6,25%
Stress lavorativo	11/32	34,36%
Problemi finanziari	3/32	9,36%
Trasloco	5/32	15,63%

Tabella III: caratteristiche anagrafiche e legate alle abitudini di vita del campione al baseline.

Tra i 21 pazienti con MC, la localizzazione più comune era colica (L2 di Montreal), con 8 pazienti, il 38,1%, seguita dalla forma ileocolica (L3 di Montreal), con 7 pazienti e il 33,3%, e infine dalla forma ileale (L1 di Montreal) con 6 pazienti e il 28,6%. Un solo paziente (4,8%) presentava coinvolgimento del tratto gastrointestinale superiore (L4 di Montreal) (*Figura 15*).

Localizzazioni della Malattia di Crohn

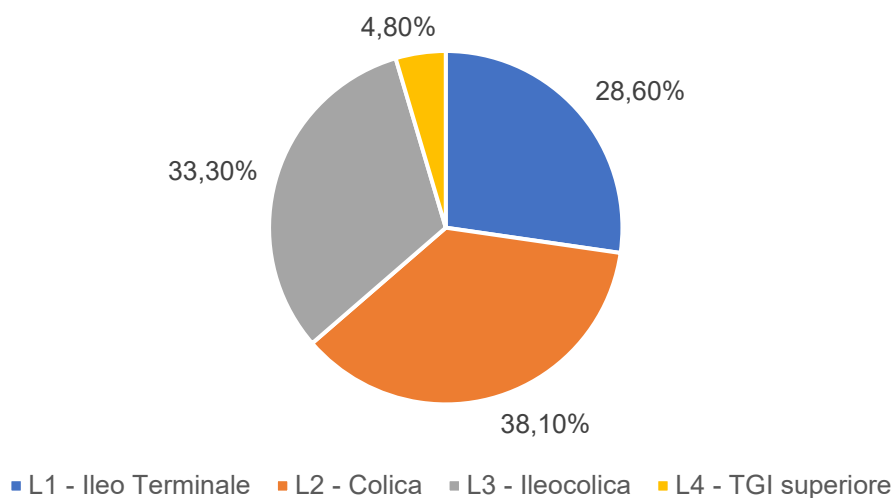


Figura 15: Localizzazioni della Malattia di Crohn nel campione al baseline

Il fenotipo di Malattia di Crohn prevalente (66,7%) era quello non stenotante e non penetrante, mentre il 23,8% dei pazienti presentavano una forma stenotante e il 9,5% una forma penetrante. 2 pazienti (9,5%) presentavano malattia perianale (*Figura 16*).

Comportamento della Malattia di Crohn

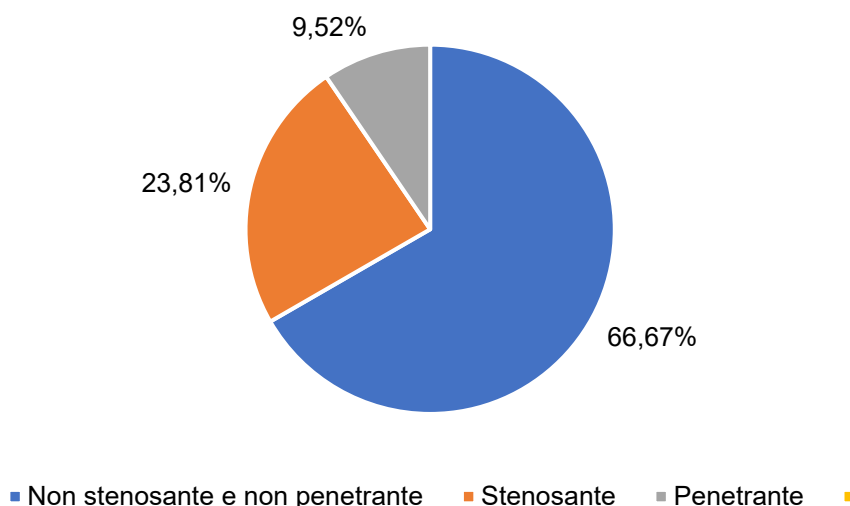


Figura 16: Comportamenti assunti dalla Malattia di Crohn nel campione al baseline

Negli 11 pazienti con CU/IBDU, la malattia si presentava in forma estesa in 8 di loro, mentre i restanti 3 soffrivano di proctite (*Figura 17*).

Estensione di CU e IBDU

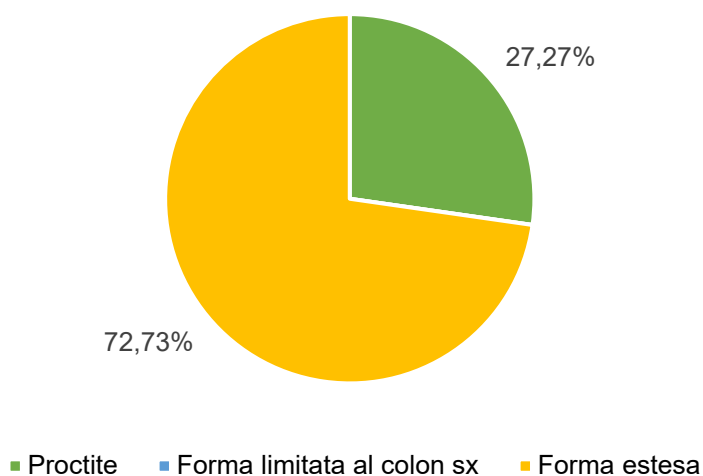


Figura 17: estensione delle CU e delle IBDU nel campione al baseline

Al momento dell'inclusione nello studio, la terapia più diffusa tra i pazienti era rappresentata dagli aminosalicilati (71,9%). Il 40,6% assumeva corticosteroidi e il 37,5% era già in terapia con farmaci biologici. 2 pazienti avevano già subito una resezione intestinale quando sono stati reclutati (6,5%).

Tutte le informazioni cliniche del campione analizzato al baseline sono riportate nella *Tabella IV*.

INFORMAZIONI CLINICHE		
Tipo di IBD		
Malattia di Crohn (n, %)	21/32	65,63%
Colite Ulcerosa (n, %)	9/32	28,13%
Colite Indeterminata (n, %)	2/32	6,25%
Localizzazione della MC		
L1 – Ileo Terminale (n, %)	6/21	26,57%
L2 – Colica (n, %)	8/21	38,10%
L3 – Ileocolica (n, %)	7/21	33,33%
L4 – Tratto GI superiore (n, %)	1/21	4,76%
Comportamento della MC		
Non stenosante e non penetrante	14/21	66,67%
Stenosante	5/21	23,81%
Penetrante	2/21	9,52%

Malattia perianale		
Sì (n, %)	2/21	9,52%
No (n, %)	19/21	90,48%
Estensione di CU e IBDU		
Proctite (n, %)	3/11	27,27%
Limitata al colon sinistro (n, %)	0/11	0,00%
Estesa (n, %)	8/11	72,73%
Precedente resezione intestinale		
Sì (n, %)	2/32	6,45%
No (n, %)	30/32	93,55%
Farmaci in uso al baseline		
Aminosalicilati (n, %)	23/32	
Corticosteroidi (n, %)	13/32	
Immunomodulanti (n, %)	0/32	
Farmaci Biologici (n, %)	12/32	
Small molecules (n, %)	0/32	
Tipo di biologico in uso al baseline		
Infliximab	6/12	50,00%
Adalimumab	4/12	33,33%
Ustekinumab	0/12	0,00%
Vedolizumab	2/12	16,67%
Certolizumab	0/12	0,00%
Risankizumab	0/12	0,00%
Mirikizumab	0/12	0,00%
Golimumab	0/12	0,00%
Tempo intercorso tra primi sintomi e diagnosi		
Meno di 1 mese	4/32	12,5%
Da 1 a 3 mesi	8/32	25,0%
Da 4 a 6 mesi	4/32	12,5%
Da 7 a 12 mesi	1/32	3,13%
Più di 1 anno	7/32	21,19%
Più di 2 anni	7/32	21,19%
Mancante	1/32	3,13%

Tabella IV: dati clinici dei pazienti dei pazienti inclusi nello studio al baseline

Dall'analisi statistica dell'aspetto psicologico dei pazienti si sono ricavate informazioni interessanti. Infatti, secondo le risposte ai questionari:

- I livelli di ansia misurati tramite HADS-Anxiety hanno mostrato una

media di 7,66 (DS: 4,09), con 18 pazienti (56,25%) sopra il cutoff di 7, che delimita la condizione di normalità, e 9 pazienti (28,1%) sopra il cutoff di 10, cioè in condizione di ansia clinica (*Figura 18*).

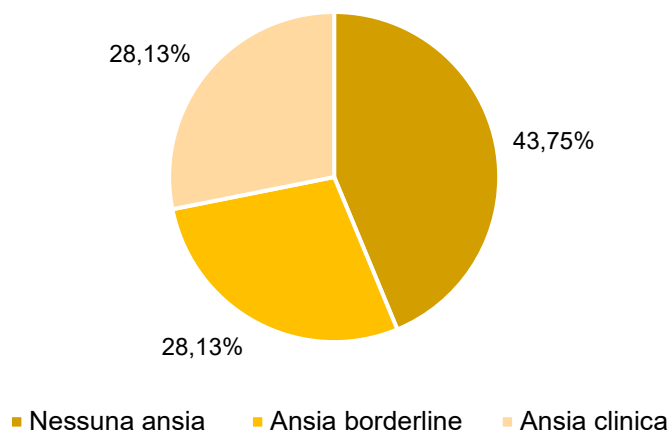


Figura 18: distribuzione dei pazienti secondo i punteggi ottenuti al HADS-Anxiety

- I livelli di depressione misurati attraverso HADS-Depression si sono rivelati inferiori, con una media di 4,63 (DS: 3,97) e una prevalenza di depressione clinica (punteggio > 10) pari al 12,5% (*Figura 19*).

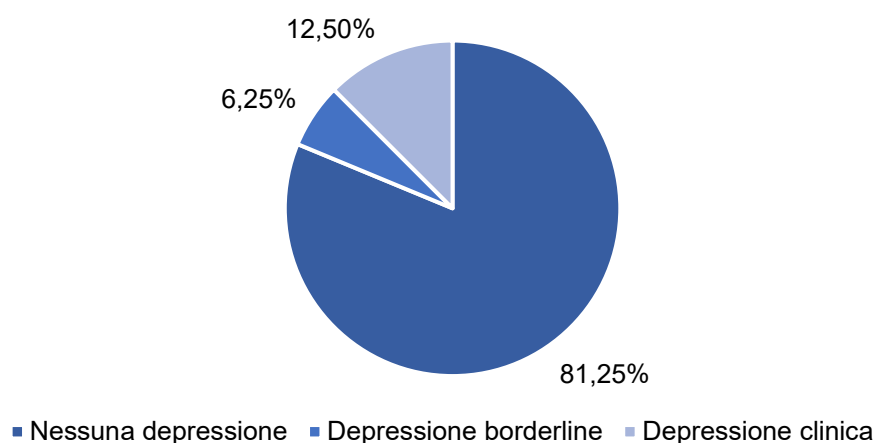


Figura 19: distribuzione dei pazienti secondo i punteggi ottenuti al HADS-Depression

- I punteggi all'indice di sensibilità viscerale (VSI) hanno composto una media di 35,44 (DS: 21,05) e il 43,75% dei pazienti si è mostrato classificabile come affetto da livelli di sensibilità viscerale sopra la normalità e quindi affetto da un certo grado di ansia specifica gastrointestinale (*Figura 20*).

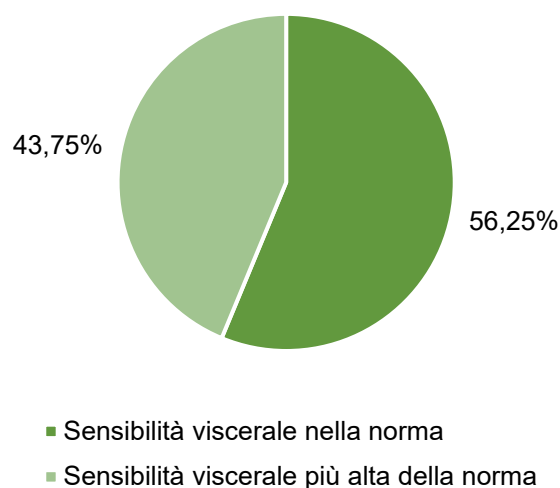


Figura 20: distribuzione dei pazienti secondo i punteggi ottenuti al VSI

- La valutazione della resilienza tramite il CD-RISC 25 ha evidenziato una media di 60,00 (DS: 15,78), con il 59,4% dei pazienti ritenuti con livelli di resilienza inferiori alla normalità (*Figura 21*).

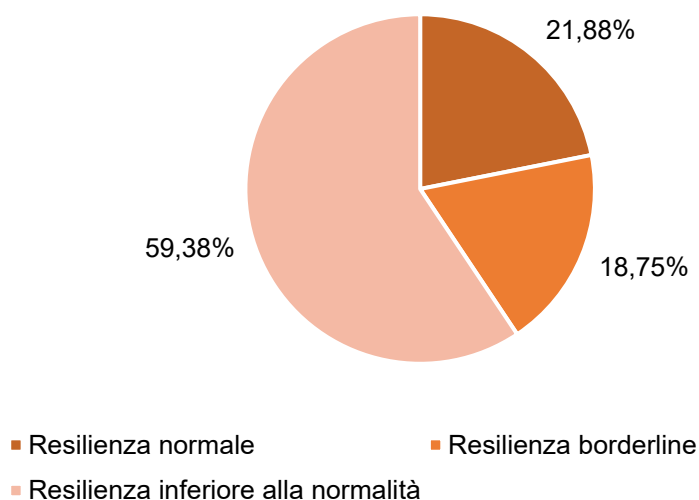


Figura 21: distribuzione dei pazienti secondo i punteggi ottenuti al CD-RISC 25

Nella sottostante *Tabella V*, si possono vedere ricapitolate tutte le composizioni delle classi di ogni questionario.

HADS-Anxiety (media, DS)	7,66	4,09
Classi HADS-Anxiety		
Nessuna ansia (n, %)	14/32	43,75%

Ansia borderline (n, %)	9/32	28,13%
Ansia clinica (n, %)	9/32	28,13%
HADS-Depression (media, DS)		
	4,63	3,97
Classi HADS-Depression		
Nessuna depressione (n, %)	26/32	81,25%
depressione borderline (n, %)	2/32	6,25%
Depressione clinica (n, %)	4/32	12,50%
VSI (media, DS)		
	35,44	21,05
Classi VSI		
Presenza di ansia gastrointestinale specifica	14/32	43,75%
Assenza di ansia gastrointestinale specifica	18/32	56,25%
CD-RISC 25 (media, DS)		
	60,00	15,78
Classi CD-RISC 25		
Resilienza normale (n, %)	7/32	21,88%
Resilienza borderline (n, %)	6/32	18,75%
Resilienza inferiore alla normalità (n, %)	19/32	59,38%

Tabella V: Divisione in classi in base alle risposte ai questionari per la valutazione di vari aspetti psicologici (HADS-Anxiety, HADS-Depression, VSI, CD-RISC 25)

4.2 Confronto tra pazienti con MC e pazienti con CU e IBDU

Confrontando i pazienti con MC e quelli senza MC, cioè con CU o IBDU, è stata rilevata una differenza statisticamente significativa riguardante la sensibilità viscerale, che risulta maggiore nei pazienti senza MC. Il punteggio ottenuto all'indice VSI è significativamente più alto in questo gruppo (*Figura 22*) e la presenza di ansia specifica gastrointestinale è stata riscontrata con più frequenza nei pazienti senza MC rispetto a quelli con MC (72,7% vs. 28,6%, $p = 0,017$).

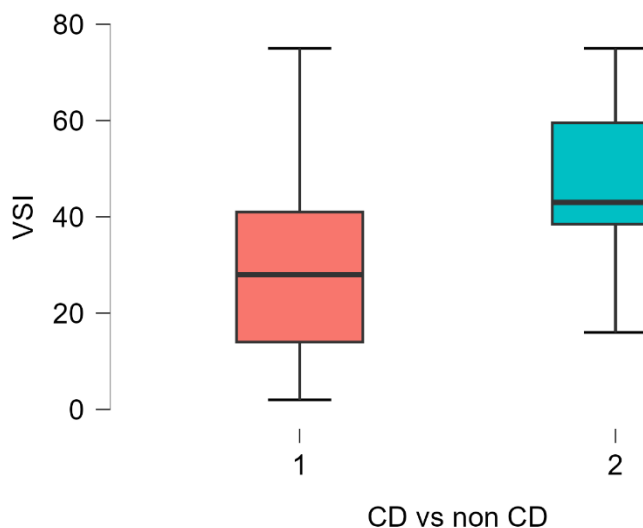


Figura 22: distribuzione dei punteggi VSI tra MC e non MC. Mediana 43,00 (non-MC) vs. 28,00 (MC), $p = 0,022$

Non sono state osservate altre differenze significative tra pazienti con MC e pazienti con CU e IBDU, né dal punto di vista demografico né nei punteggi ottenuti ai questionari come si può vedere nella *Tabella V*.

	Pazienti con MC		Pazienti con CU/IBDU		P
DATI BIOGRAFICI					
Sesso (n, %)					0,108
Femmine	9/21	42,86 %	8/11	72,73 %	
Maschi	12/21	57,14 %	3/11	27,27 %	
Età alla diagnosi (Media, DS)	41,86	22,69	44,36	21,54	0,667
Stato Civile (n, %)					0,641
Sposato/Convivente	11/21	52,38 %	5/11	45,46 %	
Divorziato/Separato	1/21	4,76%	0/11	0,00%	
Vedovo	1/21	4,76%	2/11	36,36 %	

Mai sposato	7/21	33,33 %	4/11	0,00%	
Preferisco non dirlo	1/21	4,76%	0/11	0,00%	
Etnia (n, %)					0,462
Bianco-Caucasico	20/21	95,24 %	11/11	100,00 %	
Africano	0/21	0,00%	0/11	0,00%	
Asiatico Meridionale	0/21	0,00%	0/11	0,00%	
Asiatico Sud-Orientale	0/21	0,00%	0/11	0,00%	
Medio Orientale	0/21	0,00%	0/11	0,00%	
Latino Americano	1/21	4,76%	0/11	0,00%	
Grado d'istruzione					0,943
Scuola primaria	1/21	4,76%	1/11	9,09%	
Scuola secondaria di primo grado	3/21	14,29 %	1/11	9,09%	
Scuola secondaria di secondo grado fino a 16 anni	7/21	33,33 %	4/11	36,36 %	
Scuola secondaria di secondo grado completa	5/21	23,81 %	1/11	9,09%	
Università non completata	1/21	4,76%	1/11	9,09%	
Laureato	3/21	14,29 %	2/11	18,8%	
Titolo post-laurea	1/21	4,76%	1/11	9,09%	
Eventi stressanti nei 12 mesi prima della diagnosi	15/21	71,43 %	7/11	63,64 %	0,652
Fumatore	6/21	28,57 %	3/11	27,27 %	0,938
Consumatore di alcolici	12/21	57,14 %	6/11	54,55 %	0,888
DATI CLINICI					
Precedente resezione	2/21	9,52%	0/11	0,00%	0,313
Farmaci in uso al baseline					
Aminosalicilati	13/21	61,91 %	10/11	90,91 %	0,083

Corticosteroidi	10/21	47,62 %	3/11	27,27 %	0,266
Immunomodulanti	0/21	0,00%	0/11	0,00%	1.00
Farmaci biologici	8/21	38,1%	4/11	36,36 %	0,923
Small molecules	0/21	0,00%	0/11	0,00%	1.00
ASPETTI PSICOLOGICI					
HADS-Anxiaty (mediana, [IQR])	7.00 [3.00-10.00]		10.00 [7.00-11.00]		0,144
Classi HADS-Anxiety (n, %)					0,242
Nessuna ansia	11/21	52,38 %	3/11	27,27 %	
Ansia borderline	6/21	28,57 %	3/11	27,27 %	
Ansia clinica	4/21	19,05 %	5/11	45,46 %	
HADS-Depression (mediana, [IQR])	7.00 [1.00-5.00]		7.00 [3.00-7,5.00]		0,113
Classi HADS-Depression (n, %)					0,127
Nessuna depressione	18/21	85,71 %	8/11	72,73 %	
Depressione borderline	0/21	0,00%	2/11	18,18 %	
Depressione clinica	3/21	14,29 %	1/11	9,09%	
VSI (mediana, [IQR])	28.00 [14.00-41.00]		43.00 [38.50-59.50]		0,022
Presenza di ansia specifica gastrointestinale (n, %)					0,017
Presente	6/21	28,57 %	8/11	72,73 %	
Assente	15/21	71,43 %	3/11	27,27 %	
CD-RISC 25 (mediana, [IQR])	64.00 [50.00-63.00]		57.00 [44,50-67,00]		0,434
Classi CD-RISC 25 (n, %)					0,924
Resilienza normale	5/21	23,81 %	2/11	18,18 %	
Resilienza borderline	4/21	19,05 %	2/11	18,18 %	

Resilienza bassa	12/21	57,14 %	7/11	63,64 %	
-------------------------	-------	------------	------	------------	--

Tabella V: confronto tra variabili cliniche, biografiche e psicologiche tra pazienti con MC e pazienti con CU e IBDU

4.3 Analisi osservazionale analitica

La coorte di pazienti con un follow up di almeno 6 mesi era composta da **22 pazienti**, di cui la maggior parte con diagnosi di Malattia di Crohn (17, il 77,3%), 3 con Colite Ulcerosa (13,6%) e 2 (9,1%) con IBD non classificata. 11 erano di sesso femminile e 11 di sesso maschile, tutti di etnia caucasica e con età mediana al baseline di 34,00 anni (IQR: 22,00–50,75).

Tutti i dati della coorte di pazienti che ha completato un follow up di almeno 6 mesi sono esposti nella *Tabella VI*.

INFORMAZIONI ANAGRAFICHE E SULLO STILE DI VITA		
Sesso		
Maschi (n, %)	11/22	50,00%
Femmine (n, %)	11/22	50,00%
Altro (n, %)	0/32	0,00%
Età (Mediana, [IQR])	34,00	[22,00-50,75]
Stato civile		
Sposato/convivente (n, %)	11/22	50,00%
Divorziato/separato (n, %)	1/22	4,55%
Vedovo (n, %)	1/22	4,55%
Mai sposato (n, %)	8/22	36,36%
Preferisco non dirlo (n, %)	1/22	4,55%
Etnia		
Caucasica (n, %)	22/22	100,00%
Africana (n, %)	0/22	0,00%
Asiatica Meridionale (n, %)	0/22	0,00%
Asiatica Sud-Orientale (n, %)	0/22	0,00%
Medio Orientale (n, %)	0/22	0,00%
Latinoamericana (n, %)	0/22	0,00%
Grado d'istruzione		

Scuola primaria (n, %)	1/22	4,55%
Scuola secondaria di primo grado (n, %)	2/22	9,09%
Scuola secondaria di secondo grado fino ai 16 anni (n, %)	7/22	31,82%
Scuola secondaria di secondo grado completata (n, %)	6/22	27,27%
Università non completata (n, %)	0/22	0,00%
Laureato/a (n, %)	4/22	18,18%
Titolo post laurea (n, %)	2/22	9,09%
Fumo		
Sì (n, %)	5/22	22,73%
No (n, %)	17/32	79,27%
Assunzione bevande alcoliche		
Sì (n, %)	12/22	54,55%
No (n, %)	10/22	45,45%
Eventi stressanti nei 12 mesi prima della diagnosi		
Sì (n, %)	16/22	72,70%
No (n, %)	6/22	29,30%
INFORMAZIONI CLINICHE		
Tipo di IBD		
Malattia di Crohn (n, %)	17/22	77,27%
Colite Ulcerosa (n, %)	3/22	13,64%
Colite Indeterminata (n, %)	2/22	9,09%
Localizzazione della MC		
L1 – ileo Terminale (n, %)	4/17	23,53%
L2 – Colica (n, %)	7/17	41,18%
L3 – ileocolica (n, %)	6/17	35,29%
L4 – Tratto GI superiore (n, %)	1/17	5,88%
Comportamento della MC		
Non stenosante e non penetrante	12/17	70,59%
Stenosante	3/17	17,65%
Penetrante	2/17	11,77%
Malattia perianale		
Sì (n, %)	2/17	11,77%
No (n, %)	15/17	88,23%
Estensione di CU e IBDU		
Proctite (n, %)	1/5	20,00%
Limitata al colon sinistro (n, %)	0/5	0,00%
Estesa (n, %)	4/5	80,00%

Precedente resezione intestinale		
Sì (n, %)	1/22	4,55%
No (n, %)	21/22	95,45%
Farmaci in uso al baseline		
Aminosalicilati (n, %)	15/22	68,18%
Corticosteroidi (n, %)	11/22	50,00%
Immunomodulanti (n, %)	0/22	0,00%
Farmaci Biologici (n, %)	9/22	40,91%
Small molecules (n, %)	0/22	0,00%
Tempo intercorso tra primi sintomi e diagnosi		
Meno di 1 mese	2/22	9,09%
Da 1 a 3 mesi	7/22	31,82%
Da 4 a 6 mesi	2/22	9,09%
Da 7 a 12 mesi	0/22	0,00%
Più di 1 anno	5/22	22,73%
Più di 2 anni	6/22	27,27%
INFORMAZIONI SUGLI ASPETTI PSICOLOGICI		
HADS-Anxiety (media, DS)	7,59	3,69
Classi HADS-Anxiety		
Nessuna ansia (n, %)	10/22	45,45%
Ansia borderline (n, %)	6/22	27,27%
Ansia clinica (n, %)	6/22	27,27%
HADS-Depression (media, DS)		
4,18	3,33	
Classi HADS-Depression		
Nessuna depressione (n, %)	26/2	81,25%
depressione borderline (n, %)	2/22	6,25%
Depressione clinica (n, %)	4/22	12,50%
VSI (media, DS)		
35,44	21,05	
Classi VSI		
Presenza di ansia gastrointestinale specifica	14/22	43,75%
Assenza di ansia gastrointestinale specifica	18/22	56,25%
CD-RISC 25 (media, DS)		
60,00	15,78	
Classi CD-RISC 25		
Resilienza normale (n, %)	5/22	22,73%

Resilienza borderline (n, %)	5/22	22,73%
Resilienza inferiore alla normalità (n, %)	12/22	54,55%

Tabella VI: dati anagrafici, sullo stile di vita, clinici e psicologici dei pazienti seguiti in follow up per almeno sei mesi

Durante il follow-up:

- 9 pazienti, il **40,9%**, hanno presentato almeno una riacutizzazione della malattia. 8 hanno avuto una sola flare mentre 1 ha avuto 2 riacutizzazioni.
- 7 pazienti, il **31,8 %** ha avuto bisogno di almeno un ciclo di terapia corticosteroidea, mentre il 68,2% non ha ricevuto prescrizioni aggiuntive. Tutti i pazienti che hanno assunto corticosteroidi li hanno assunti in seguito ad una riattivazione di malattia.
- Il **63,6%**, cioè 14 pazienti, ha necessitato un'escalation della propria terapia, intesa come un cambio di farmaco o l'ottimizzazione del dosaggio del farmaco in uso. 10 pazienti (45,5%) hanno effettuato una sola escalation, 3 pazienti (13,6%) hanno avuto bisogno di 2 escalation e 1 (4,6%) di 3 escalation.
- Un solo paziente ha richiesto un'ospedalizzazione (**4,6%**)
- Nessuno ha subito interventi chirurgici.

Sono state eseguite analisi con modelli di regressione logistica sugli endpoint corrispondenti a riacutizzazioni di malattia e necessità di escalation terapeutica, per ricercare possibili associazioni con tutte le variabili a disposizione.

Per via della scarsità di pazienti che sono andati incontro a ospedalizzazioni o interventi chirurgici, su questi due endpoint non è stato possibile eseguire le analisi di regressione logistica. Invece, l'endpoint assunzione di corticosteroidi non è stato analizzato, in quanto i pazienti che l'hanno raggiunto sono un sottogruppo dei pazienti con riacutizzazione. Dunque qualsiasi associazione significativa si fosse trovata tra una variabile e le riacutizzazioni, sarebbe valsa anche per l'uso di terapia steroidea. Effettuare un'analisi per trovare relazioni tra qualche variabile e l'uso di corticosteroidi all'interno del campione dei pazienti con flares, non è stato

ritenuto ragionevole per via del campione troppo esiguo. Sarebbe un'analisi interessante da eseguire su di un campione maggiore come quello dello studio bicentrico.

Tra tutte le variabili prese in esame, l'unica che ha mostrato un'associazione significativa con gli endpoint analizzati è stata l'**assunzione di terapia corticosteroidea al momento della compilazione del questionario**. I pazienti che al baseline erano in terapia con dei corticosteroidi sono risultati associati alle riacutizzazioni di malattia con OR=7,88 (95% CI: 1,105–56,123; p=0,039) e all'escalation della terapia con OR=17,5 (95% CI: 1,596–191,892; p=0,019). Quindi l'essere stati in terapia corticosteroidea all'inizio del follow up sembra conferire una probabilità quasi 8 volte superiore di avere una flare e una probabilità 17 volte superiore di vedere un'escalation nella propria terapia.

Nessun'altra variabile è risultata significativamente associata agli endpoint di riferimento, come si può vedere dai risultati del modello di regressione logistica espressi nella *Tabella VII* e nella *Tabella VIII*. Anche la possibile associazione con i punteggi ottenuti ai questionari HADS-Anxiety, HADS-Depression, VSI e CD-RISC 25 non ha raggiunto la significatività statistica. Questo risultato può essere dovuto ad un'assenza di relazione causale tra le variabili psicologiche e gli endpoint clinici, oppure al fatto che l'influenza di queste variabili eserciti un effetto che si manifesta solo dopo un tempo più lungo rispetto ai 12 mesi di massimo follow up di questo studio.

ANALISI DI REGRESSIONE LOGISTICA UNIVARIATA PER LE RIACUTIZZAZIONI DI MALATTIA				
	Odd Ratio	p	CI 95%	
			Estremo inferiore	Estremo superiore
MC vs non MC	0,281	0,298	0,026	3,067
Trattamento con farmaco biologico al baseline	0,245	0,149	0,036	1,658
Trattamento con aminosalicilati al baseline	0,375	0,297	0,059	2,366

Trattamento con corticosteroidi al baseline	7,875	0,039	1,105	56,123
Sesso	1,458	0,665	0,264	8,048
Età al baseline	1,023	0,281	0,982	1,065
Scuola fino ai 16 anni	2,33	0,346	0,400	13,609
Fumo	1,050	0,962	0,137	8,021
Assunzione alcolici	0,933	0,937	0,169	5,151
Durata dei sintomi prima della diagnosi	1,414	0,168	0,864	2,312
Eventi stressanti nei 12 mesi prima della diagnosi	0,600	0,597	0,090	3,986
HADS-Anxiety (punteggio)	0,770	0,071	0,580	1,023
HADS-Anxiety (classe di appartenenza)	0,359	0,095	0,108	1,197
HADS-Depression (punteggio)	1,006	0,961	0,776	1,306
HADS-Depression (classe di appartenenza)	3,139	0,215	0,514	19,158
VSI (punteggio)	1,008	0,734	0,964	1,054
CD-RISC 25 (punteggio)	1,21	0,437	0,968	1,077

Tabella VII: risultati dell'analisi di regressione logistica univariata svolta per l'endpoint riattivazione di malattia

ANALISI DI REGRESSIONE LOGISTICA UNIVARIATA PER LE ESCALATION TERAPEUTICHE				
	Odd Ratio	p	CI 95%	
			Estremo inferiore	Estremo superiore
MC vs non MC	0,278	0,225	0,035	2,204
Trattamento con farmaco biologico al baseline	0,240	,0129	0,038	1,514
Trattamento con aminosalicilati al baseline	0,190	0,166	0,018	1,992
Trattamento con corticosteroidi al baseline	17,500	0,019	1,596	191,892
Età al baseline	1,035	0,173	0,985	1,088
Scuola fino ai 16 anni	1,333	0,746	0,233	7,626
Fumo	1,222	0,848	0,158	9,467

Assunzione di alcolici				
Durata dei sintomi prima della diagnosi	0,669	0,163	0,381	1,177
Eventi stressanti nei 12 mesi prima della diagnosi	0,257	0,260	0,024	2,732
HADS-Anxiety (punteggio)	0,920	0,522	0,714	1,186
HADS-Depression (punteggio)	1,068	0,640	0,810	1,410
VSI (punteggio)	0,283	0,236	0,993	1,135
CD-RISC 25 (punteggio)	1,007	0,803	0,955	1,061

Tabella VIII: risultati dell'analisi di regressione logistica univariata svolta per l'endpoint escalation terapeutica

Per uno studio più approfondito delle variabili di maggiore interesse, sono state eseguite anche delle regressioni logistiche multivariate per gli endpoint oggetto di studio. Queste analisi tengono conto simultaneamente di tutte le variabili presenti nel modello quando calcolano le possibili associazioni. Le variabili scelte per l'analisi multivariata sono state i punteggi ai questionari HADS-Anxiety, HADS-Depression, VSI, e CD-RISC 25, in una prima analisi, i punteggi ai questionari e l'assunzione di steroidi al baseline, in una seconda analisi.

La prima analisi multivariata sulle riacutizzazioni aveva evidenziato una associazione negativa con il punteggio HADS-Anxiety (*Tabella IX*) che tuttavia è stata resa non significativa dall'inserimento della seconda analisi in cui è stata aggiunta la variabile terapia corticosteroidica al baseline (*Tabella X*). Interessante è il fatto che, nell'analisi multivariata si perda la significatività anche dell'associazione con la terapia corticosteroidica al baseline.

ANALISI DI REGRESSIONE LOGISTICA MULTIVARIATA PER RIACUTIZZAZIONI DI MALATTIA				
	Odd Ratio	p	CI 95%	
			Estremo inferiore	Estremo superiore

HADS-Anxiety (punteggio)	0,684	0,045	0,471	0,992
HADS-Depression (punteggio)	1,292	0,187	0,883	1,891
VSI (punteggio)	1,006	0,812	0,955	1,060
CD-RISC 25 (punteggio)	1,012	0,730	0,945	1,084

Tabella IX: analisi di regressione logistica multivariate per l'endpoint riacutizzazioni di malattia con i punteggi di HADS-Anxiety, HADS-Depression, VSI, e CD-RISC 25 come variabili.

ANALISI DI REGRESSIONE LOGISTICA MULTIVARIATA PER RIACUTIZZAZIONI DI MALATTIA				
	Odd Ratio	p	CI 95%	
			Estremo inferiore	Estremo superiore
HADS-Anxiety (punteggio)	0,672	0,082	0,430	1,051
HADS-Depression (punteggio)	1,212	0,396	0,778	1,888
VSI (punteggio)	0,988	0,691	0,932	1,048
CD-RISC 25 (punteggio)	0,993	0,868	0,913	1,080
Trattamento con corticosteroidi al baseline	9,678	0,079	0,771	121,429

Tabella X: analisi di regressione logistica multivariate per l'endpoint riacutizzazioni di malattia con i punteggi di HADS-Anxiety, HADS-Depression, VSI, CD-RISC 25 e terapia corticosteroidica al baseline come variabili.

Le stesse analisi ripetute per l'endpoint escalation terapeutica, non hanno mostrato associazioni significative tra le variabili psicologiche e l'endpoint (Tabella XI). Anche in questo caso è stata persa la significatività nell'associazione con la terapia corticosteroidica al baseline (Tabella XII).

ANALISI DI REGRESSIONE LOGISTICA MULTIVARIATA LE ESCALATION TERAPEUTICHE				
	Odd Ratio	p	CI 95%	
			Estremo inferiore	Estremo superiore

HADS-Anxiety (punteggio)	0,791	0,237	0,535	1,167
HADS-Depression (punteggio)	1,244	0,319	0,810	1,911
VSI (punteggio)	1,076	0,081	0,991	1,167
CD-RISC 25 (punteggio)	1,006	0,869	0,936	1,081

Tabella XI: analisi di regressione logistica multivariate per l'endpoint escalation di terapia con i punteggi di HADS-Anxiety, HADS-Depression, VSI, e CD-RISC 25 come variabili.

ANALISI DI REGRESSIONE LOGISTICA MULTIVARIATA PER RIACUTIZZAZIONI DI MALATTIA				
	Odd Ratio	p	CI 95%	
			Estremo inferiore	Estremo superiore
HADS-Anxiety (punteggio)	0,807	0,392	0,494	1,318
HADS-Depression (punteggio)	1,166	0,561	0,695	1,955
VSI (punteggio)	1,062	0,186	0,971	1,162
CD-RISC 25 (punteggio)	0,985	0,725	0,904	1,073
Trattamento con corticosteroidi al baseline	13,644	0,057	0,926	201,050

Tabella X: analisi di regressione logistica multivariate per l'endpoint escalation di terapia con i punteggi di HADS-Anxiety, HADS-Depression, VSI, CD-RISC 25 e terapia corticosteroidea al baseline come variabili.

5. DISCUSSIONE

5.1 Risultati principali

In questo studio sono stati raccolti e analizzati dati anagrafici, clinici e psicologici relativi a un campione di 32 pazienti con diagnosi di IBD da non oltre 8 mesi. Per 22 di questi pazienti, è stato possibile valutare la relazione tra tali dati e il raggiungimento di endpoint clinici nel corso di un follow-up di almeno 6 mesi.

Dall'analisi dei dati sono emersi alcuni risultati rilevanti:

- 1) Elevata prevalenza di sintomi psicologici nei pazienti con IBD
 - Circa 1 paziente su 3 ha riportato sintomi di ansia significativa.
 - 4 pazienti su 10 presentavano ansia gastrointestinale specifica.
 - Anche i sintomi depressivi sono risultati frequenti, mentre la maggior parte dei pazienti ha mostrato livelli di resilienza inferiori rispetto alla popolazione generale.
- 2) Associazione tra ansia gastrointestinale specifica e tipo di IBD
 - I punteggi del Visceral Sensitivity Index (VSI), che misura l'ansia gastrointestinale specifica, sono risultati significativamente più elevati nei pazienti con Colite Ulcerosa e Colite Indeterminata rispetto a quelli con Malattia di Crohn.
- 3) Fattori associati a riacutizzazioni ed escalation terapeutica
 - Durante il follow-up, l'unico fattore associato a un maggiore rischio di riacutizzazioni e necessità di escalation terapeutica è stato l'uso di corticosteroidi al baseline.
 - Non sono emerse correlazioni significative tra gli endpoint clinici e la presenza di ansia, depressione, ansia gastrointestinale specifica o bassa resilienza.

5.2 Interpretazione dei risultati

1) Elevata prevalenza di ansia e depressione nei pazienti con IBD.

L'elevata presenza di ansia e depressione nei pazienti con IBD conferma quanto riportato dalla più recente metanalisi sull'argomento [33], secondo cui questi sintomi sono estremamente comuni nei soggetti affetti da Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali.

Anche i livelli elevati di ansia gastrointestinale specifica e i bassi livelli di resilienza nei pazienti con IBD non rappresentano una novità in letteratura [200, 202].

Data la notevole diffusione di sintomi psicologici in questa popolazione, questi risultati supportano la necessità di un approccio terapeutico multidisciplinare. Il gastroenterologo, infatti, non dovrebbe limitarsi alla gestione dei sintomi gastroenterologici, ma anche valutare gli aspetti psicologici dei pazienti, indirizzandoli, se necessario, a professionisti specializzati, come psicologi o psicoterapeuti.

2) Maggiore ansia gastrointestinale nei pazienti con CU e IBDU.

Il punteggio significativamente più alto del Visceral Sensitivity Index (VSI) nei pazienti con Colite Ulcerosa (CU) e Colite Indeterminata (IBDU) suggerisce la necessità di un'attenzione particolare nella gestione degli aspetti psicologici di questi pazienti. Tuttavia, questo dato non era stato precedentemente evidenziato in letteratura. Al contrario, nel paper di validazione del VSI [200] non erano emerse differenze significative tra i pazienti con diversi tipi di IBD.

Questo risultato potrebbe dunque essere influenzato dalla limitata numerosità campionaria, soprattutto per quanto riguarda i pazienti con CU e IBDU (solo 11 in totale).

3) Associazione tra terapia corticosteroidica e peggior decorso della malattia.

L'associazione tra terapia corticosteroidica al baseline e un maggiore rischio

di riacutizzazioni ed escalation terapeutica non sorprende. Infatti, il ricorso ai corticosteroidi, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, è indicativo di una IBD a moderata-severa attività, spesso non adeguatamente controllata dalla terapia in atto. Questo dato è dunque coerente con il decorso tipico delle IBD.

Più interessante è l'assenza di associazioni significative tra gli aspetti della salute mentale (ansia, depressione, ansia gastrointestinale specifica, resilienza) e il raggiungimento degli endpoint clinici. Questo sembrerebbe mettere in discussione l'ipotesi alla base dello studio, ovvero che i sintomi psicologici possano influenzare direttamente il decorso della malattia.

Tuttavia, prima di trarre conclusioni definitive, è essenziale considerare i limiti di questo studio, che potrebbero aver influenzato i risultati.

5.3 Limiti dello studio

Il principale limite di questo studio è la ridotta numerosità campionaria. Con un totale di 32 pazienti, di cui 22 seguiti in follow-up per almeno 6 mesi, il campione non può essere considerato rappresentativo dell'intera popolazione affetta da IBD.

Infatti, considerando che in letteratura la prevalenza media di ansia e depressione nelle IBD è stimata intorno al 30% [33], e ipotizzando che questi sintomi abbiano un effetto moderato sul decorso della malattia, per ottenere un risultato statisticamente significativo con un livello di significatività del 5% e una potenza statistica dell'80%, sarebbe necessario arruolare almeno 150-200 pazienti.

Un ulteriore limite è rappresentato dalla durata del follow-up, che varia tra 6 e 12 mesi. Un periodo così breve non consente di valutare endpoint clinici più rari, come ospedalizzazioni o interventi chirurgici, né di rilevare eventuali effetti di alcune variabili sugli outcome clinici a lungo termine.

Per questi motivi, i risultati di questo studio non possono essere generalizzati all'intera popolazione con IBD, ma forniscono indicazioni utili per orientare le ricerche future verso specifici aspetti meritevoli di approfondimento.

5.4 Prospettive future

Il lavoro svolto in questo studio non si conclude qui, ma verrà integrato nello studio bicentrico Leeds-Padova, il quale, grazie alla sua struttura, potrà superare i limiti descritti nel capitolo precedente. In particolare, un periodo di reclutamento più esteso consentirà di raggiungere una numerosità campionaria adeguata per ottenere risultati statisticamente significativi, mentre un follow-up di 10 anni permetterà di raccogliere dati anche sugli endpoint meno comuni e di individuare correlazioni che emergono solo nel lungo termine.

Grazie all'esperienza acquisita, questo studio fornisce suggerimenti metodologici utili, non solo per ottimizzare l'esecuzione dello studio bicentrico, ma anche per altri studi simili.

1) Ottimizzazione del Reclutamento dei Pazienti

Dal punto di vista dell'individuazione e del reclutamento dei pazienti, l'esperienza maturata suggerisce che la strategia più efficace sia la ricerca attraverso la consultazione dei referti nei software ospedalieri (per Padova, Galileo), in associazione alla revisione dello storico delle visite ambulatoriali, reperibile tramite il programma di gestione delle prenotazioni (SGP).

Questa metodologia si è dimostrata nettamente più efficiente rispetto alla sola presenza fisica negli ambulatori: in circa 6 ore di ricerca è possibile

esaminare un'intera settimana di visite ambulatoriali, identificando con precisione i pazienti idonei.

2) Strategia per la Compilazione dei Questionari

Un altro aspetto rilevante riguarda la modalità di somministrazione dei questionari. I dati raccolti evidenziano che, tra i pazienti arruolati, 8 hanno compilato il questionario cartaceo, mentre 24 lo hanno completato in formato digitale.

Alla luce di questa esperienza, la strategia consigliata per garantire una maggiore adesione alla compilazione dei questionari è l'invio tramite email di un Modulo Google. Questo approccio offre diversi vantaggi:

- Maggiore flessibilità: il paziente non è vincolato alla data della visita, che potrebbe avvenire mesi dopo l'identificazione, rischiando di compromettere le tempistiche di inclusione nello studio.
- Ottimizzazione del tempo ambulatoriale: la compilazione in ambulatorio può allungare i tempi della visita, con ripercussioni sull'organizzazione dell'intera équipe.
- Migliore comfort per il paziente: la sala d'attesa non è un ambiente ideale per rispondere a domande personali, a causa della mancanza di privacy e tranquillità.

Tuttavia, esistono alcune eccezioni a questa modalità di somministrazione. Per pazienti non avvezzi all'uso di email e strumenti digitali o per anziani che necessitano di supporto nella comprensione delle domande, è preferibile la compilazione in presenza. In questi casi, un incontro diretto consente non solo di facilitare la compilazione, ma anche di fornire eventuali chiarimenti in tempo reale.

3) Analisi Statistica e Confronto tra Fenotipi di Malattia

Infine, si suggerisce che, anche nello studio bicentrico, venga condotta un'analisi statistica comparativa tra i pazienti con Malattia di Crohn e quelli con Colite Ulcerosa e Colite Indeterminata. In particolare, si raccomanda di

porre attenzione ai valori del Visceral Sensitivity Index (VSI), data la possibile presenza di una differenza tra i due gruppi, emersa nei risultati preliminari.

6. CONCLUSIONI

Questo lavoro di tesi ha rappresentato un'importante opportunità per raccogliere dati su un campione di pazienti con IBD afferenti all'Ospedale di Padova. Oltre agli aspetti clinici, sono stati esplorati anche elementi della vita quotidiana e della salute psicologica dei pazienti, un approccio ancora poco comune nella ricerca su queste patologie.

L'attenzione dedicata a questi aspetti ha permesso di evidenziare il forte impatto che le IBD hanno sulla qualità di vita dei pazienti. Ciò rappresenta un'importante occasione per sensibilizzare tutti i professionisti sanitari coinvolti nella gestione di queste malattie, sottolineando la necessità di considerare non solo i sintomi gastrointestinali, ma anche il benessere psicologico dei pazienti. In tal senso, il messaggio più significativo che emerge da questo lavoro è l'importanza di adottare un approccio empatico e multidimensionale, che tenga conto degli aspetti psicologici oltre che clinici.

Per quanto riguarda il quesito principale dello studio – ovvero se gli aspetti psicologici possano influenzare il decorso delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali – i risultati ottenuti non supportano un'associazione diretta. Tuttavia, a causa dei limiti strutturali dello studio, questa non può essere considerata una risposta definitiva.

Si ripone fiducia nel fatto che lo studio bicentrico Leeds-Padova possa fornire dati più esaustivi e chiarire in modo definitivo questa relazione. In questa prospettiva, aver identificato, contattato e arruolato 32 pazienti idonei all'inclusione nello studio bicentrico, contribuendo all'incremento della numerosità campionaria, rappresenta un risultato di grande valore e motivo di soddisfazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *The new england journal of medicine*. 2009:2066–2078.
2. Unigastro "Malattia di Crohn" e "Rettocolite ulcerosa", in *Malattie dell'apparato digerente*, a cura di Unigastro, 172,182. Milano: Edra, 2019.
3. Daniel J. Mulder, Angela J. Noble, Christopher J. Justinich, Jacalyn M. Duffin, A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 8, Issue 5, 1 May 2014, Pages 341–348.
4. Kaplan, G.G., Windsor, J.W. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 18, 56–66 (2021).
5. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Gastroenterology and Hepatology*. 2015;12(4):205–217.
6. Wang R, Li Z, Liu S, Zhang D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*. 2023 Mar 28;13(3):e065186.
7. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 Alatab, Sudabeh et al. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, Volume 5, Issue 1, 17 - 30
8. Lin D, Jin Y, Shao X, Xu Y, Ma G, Jiang Y, Xu Y, Jiang Y, Hu D. Global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease, 1990-2021: Insights from the global burden of disease 2021. *Int J Colorectal Dis*. 2024 Sep 7;39(1):139.
9. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory

Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis*. 2021 Sep 25;15(9):1573-1587.

10. Caviglia GP, Garrone A, Bertolino C, Vanni R, Bretto E, Poshnjari A, Tribocco E, Frara S, Armandi A, Astegiano M, et al. Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: A Population Study in a Healthcare District of North-West Italy. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(2):641.
11. Di Domenicantonio R, Cappai G, Arcà M, Agabiti N, Kohn A, Vernia P, Biancone L, Armuzzi A, Papi C, Davoli M. Occurrence of inflammatory bowel disease in central Italy: a study based on health information systems. *Dig Liver Dis*. 2014 Sep;46(9):777-82.
12. Caviglia, G.P.; Garrone, A.; Bertolino, C.; Vanni, R.; Bretto, E.; Poshnjari, A.; Tribocco, E.; Frara, S.; Armandi, A.; Astegiano, M.; et al. Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: A Population Study in a Healthcare District of North-West Italy. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 641.
13. Redazione Osservatorio Malattie Rare. "Malattie infiammatorie croniche intestinali, in Italia sono 250mila i pazienti". O.Ma.R - Osservatorio Malattie Rare, 18 Febbraio 2024, <https://www.osservatoriomalattierare.it/altre-malattie-croniche/20636-malattie-infiammatorie-croniche-intestinali-in-italia-sono-250mila-i-pazienti#:~:text=Milano%20%E2%80%93%20Colpiscono%20quasi%207%20milioni,2%25%2D0%2C4%25>.
14. Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, Iade B, Bosques-Padilla F, Teixeira FV, Juliao-Banos F, Simian D, Ghosh S, Panaccione R, Ng SC, Kaplan GG. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb;18(2):304-312. doi: 10.1016/j.cgh.2019.06.030. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31252191.
15. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63:588–597.
16. Vegh Z, Kurti Z, Lakatos PL. Review article Epidemiology of

inflammatory bowel diseases from west to east. *Journal of Digestive Diseases*. 2017;18:92–98.

17. Ng SC, Kaplan GG, Tang W, Banerjee R, Adigopula B, Underwood FE, Tanyingoh D, Wei SC, Lin WC, Lin HH, Li J, Bell S, Niewiadomski O, Kamm MA, Zeng Z, Chen M, Hu P, Ong D, Ooi CJ, Ling KL, Miao Y, Miao J, Janaka de Silva H, Niriella M, Aniwaniwan S, Limsrivilai J, Pisespongsa P, Wu K, Yang H, Ng KK, Yu HH, Wang Y, Ouyang Q, Abdullah M, Simadibrata M, Gunawan J, Hilmi I, Lee Goh K, Cao Q, Sheng H, Ong-Go A, Chong VH, Ching JYL, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY. Population Density and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Population-Based Study in 13 Countries or Regions in Asia-Pacific. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jan;114(1):107-115.
18. Zhao J, Ng SC, Lei Y, Yi F, Li J, Yu L, Zou K, Dan Z, Dai M, Ding Y, Song M, Mei Q, Wu Q, Xiong Z, Zhu W, et al. First Prospective, Population-Based Inflammatory Bowel Disease Incidence Study in Mainland of China: The Emergence of “Western” Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(9):1839–1845.
19. Kaplan, G.G., Windsor, J.W. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 18, 56–66 (2021).
20. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.e42; quiz e30.
21. Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory Bowel Disease: The Difference Between Children and Adults. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:10–12.
22. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lyng E, Nielsen KR, Brassard P, Vutcovici M, Bitton A, Bernstein CN, Leddin D, Tamim H, Stefansson T, Loftus EV Jr, Moum B, Tang W, Ng SC, Geary R, Sincic B, Bell S, Sands BE, Lakatos PL, Végh Z, Ott C, Kaplan GG, Burisch J, Colombel JF. Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases-Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1079-1089.e3.

23. Shah SC, Khalili H, Chen CY, Ahn HS, Ng SC, Burisch J, Colombel JF. Sex-based differences in the incidence of inflammatory bowel diseases-pooled analysis of population-based studies from the Asia-Pacific region. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Apr;49(7):904-911.
24. Li F, Ramirez Y, Yano Y, Daniel CR, Sharma SV, Brown EL, Li R, Moshiree B, Lofffield E, Lan Q, Sinha R, Inoue-Choi M, Vogtman E. The association between inflammatory bowel disease and all-cause and cause-specific mortality in the UK Biobank. *Ann Epidemiol.* 2023 Dec;88:15-22.
25. Olén O, Askling J, Sachs MC, et al Mortality in adult-onset and elderly-onset IBD: a nationwide register-based cohort study 1964–2014 *Gut* 2020; 69:453-461.
26. Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Mar;19(3):599-613.
27. Aziz S, Akhlaq A, Owings A, Gurz S, Zafar Y, Ali B, Tang SJ. Mortality Trends in Inflammatory Bowel Disease by Age, Sex, and Race in the United States from 1999 to 2020. *Inflamm Bowel Dis.* 2024 Sep 11:izae184.
28. Høivik ML, Moum B, Solberg IC, et al Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study *Gut* 2013;62:368-375.
29. Lönnfors S, Vermeire S, Greco M, Hommes D, Bell C, Avedano L. IBD and health-related quality of life -- discovering the true impact. *J Crohns Colitis.* 2014 Oct;8(10):1281-6.
30. Magalhães J, Castro FD de, Carvalho PB, Machado JF, Leite S, Moreira MJ, Cotter J. Disability in Inflammatory Bowel Disease: Translation to Portuguese and Validation of the “Inflammatory Bowel Disease - Disability Score.” *GE Portuguese Journal of Gastroenterology.* 2015;22(1):4–14.
31. Moradkhani A, Beckman LJ, Tabibian JH. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease: Psychosocial, clinical, socioeconomic, and demographic predictors. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2013;7(6):467–473.

32. Kim S, Jun YK, Choi Y, Shin CM, Park YS, Kim N, Lee DH, Yoon H. Trends and Factors Related to Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver*. 2024 Nov 7.
33. Barberio B, Zamani M, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;6(5):359-370.
34. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *The Lancet*. 2007;369:1627–1640.
35. Russell RK, Satsangi J. IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Jun;18(3):525-39.
36. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006 Jun 21;12(23):3668-72.
37. McGovern DP, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(5):1163-1176.e2.
38. Duclos B, Dupas JL, Galmiche JP, Gendre JP, Golfain D, Gra C, Malchow H, Lachaux A, Lutraite H, Lenaerts C, Lerebours E, Levy V, Lo R, Marteau P, Morali A, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. 2001;411(May):603–606.
39. Sidiq T, Yoshihama S, Downs I, Kobayashi KS, Ferguson LR. Nod2: A Critical Regulator of ileal Microbiota and Crohn's Disease. *Frontiers in Immunology*. 2016;7(September):18–20.
40. Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, Tsianos EV, Ioannidis JP. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol*. 2004 Dec;99(12):2393-404.
41. Massey DCO, Parkes M. Genome-wide Association Scanning Highlights TwoAutophagy Genes, ATG16L1 and IRGM, as Being Significantly Associated with Crohn's Disease. 2007;8627:1–4.

42. El Hadad J, Schreiner P, Vavricka SR, Greuter T. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Mol Diagn Ther.* 2024 Jan;28(1):27-35.
43. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, Brant SR, Silverberg MS, Taylor KD, Michael M, Bitton A, Dassopoulos T, Datta LW, Green T, Griffiths M, et al. Genome-wide association defines more than thirty distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat. Genet.* 2009;40(8):955–962.
44. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barmada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006 Dec 1;314(5804):1461-3.
45. Tang C, Chen S, Qian H, Huang W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology.* 2012 Feb;135(2):112-24.
46. Graham DB, Xavier RJ. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2020 Feb;578(7796):527-539.
47. Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, Gao ZX, Guo ZR, Wang Z. Crohn's disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research. *Chin J Dig Dis* 2005; 6: 175–81
48. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006 Nov;81(11):1462-71.
49. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly? *World Journal of Gastroenterology.* 2007;13(46):6134–6139.
50. Jones DT, Osterman MT, Bewtra M, Lewis JD. Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008 Sep;103(9):2382-93.

51. Bastida G, Beltrán B. Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. *World J Gastroenterol*. 2011 Jun 14;17(22):2740-7.
52. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):647-659.e4.
53. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol*. 2010 Apr;160(1):1-9.
54. Sigall-Boneh R, Levine A, Lomer M, Wierdsma N, Allan P, Fiorino G, Gatti S, Jonkers D, Kierkus J, Katsanos KH, Melgar S, Yuksel ES, Whelan K, Wine E, Gerasimidis K. Research gaps in diet and nutrition in inflammatory bowel disease. A topical review by D-ECCO working group [Dietitians of ECCO]. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(12):1407–1419.
55. Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Lee WS, Mitchell HM. Dual role of *Helicobacter* and *Campylobacter* species in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017 Feb;66(2):235-249.
56. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2925–2931.
57. Sahami S, Kooij IA, Meijer SL, Van den Brink GR, Buskens CJ, Te Velde AA. The Link between the Appendix and Ulcerative Colitis: Clinical Relevance and Potential Immunological Mechanisms. *Am J Gastroenterol*. 2016 Feb;111(2):163-9.
58. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, Shaw S, Van Kruiningen H, Colombel JF, Atreja A. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Nov;109(11):1728-38.
59. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Myth or reality? *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;65(10):963–970.

60. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vazquez-Baeza Y, VanTreuren W, Ren B, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014;15(3):382–392.
61. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1489-99.
62. Machiels K, Joossens M, Sabino J, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63: 1275–83.
63. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16731–36.
64. Schulthess J, Pandey S, Capitani M, et al. The short chain fatty acid butyrate imprints an antimicrobial program in macrophages. *Immunity* 2019; 50: 432–45.
65. Palmela C, Chevarin C, Xu Z, Torres J, Sevrin G, Hirten R, Barnich N, Ng SC, Colombel JF. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2018 Mar;67(3):574-587.
66. Turpin W, Lee SH, Raygoza Garay JA, Madsen KL, Meddings JB, Bedrani L, Power N, Espin-Garcia O, Xu W, Smith MI, Griffiths AM, Moayyedi P, Turner D, Seidman EG, Steinhart AH, Marshall JK, Jacobson K, Mack D, Huynh H, Bernstein CN, Paterson AD; Crohn's and Colitis Canada Genetic Environmental Microbial Project Research Consortium; CCC GEM Project recruitment site directors include Maria Abreu; Croitoru K. Increased Intestinal Permeability Is Associated With Later Development of Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020 Dec;159(6):2092-2100.e5.
67. van der Post S, Jabbar KS, Birchenough G, Arike L, Akhtar N, Sjøvall H, Johansson MEV, Hansson GC. Structural weakening of the colonic mucus barrier is an early event in ulcerative colitis pathogenesis. *Gut*. 2019 Dec;68(12):2142-2151.

68. Ma TY, Iwamoto GK, Hoa NT, Akotia V, Pedram A, Boivin MA, Said HM. TNF-alpha-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF-kappa B activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Mar;286(3):G367-76.
69. 56. Lee SH. Intestinal Permeability Regulation by Tight Junction: Implication on Inflammatory Bowel Diseases. *Intestinal Research*. 2015;9100(1):11–18.
70. Vetrano S, Rescigno M, Cera MR, Correale C, Rumio C, Doni A, Fantini M, Sturm A, Borroni E, Repici A, Locati M, Malesci A, Dejana E, Danese S. Unique Role of Junctional Adhesion Molecule-A in Maintaining Mucosal Homeostasis in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2008:173–184.
71. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, Mankertz J, Gitter AH, Bürgel N, Fromm M, Zeitz M, Fuss I, Strober W, Schulzke JD. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):550-64.
72. Sun Y, Fihn BM, Sjövall H, Jodal M. Enteric neurones modulate the colonic permeability response to luminal bile acids in rat colon in vivo. *Gut*. 2004 Mar;53(3):362-7.
73. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase K, Kim S, Fritz JV, Wilmes P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Olle B, Sakaguchi S, Taniguchi T, Morita H, Hattori M, Honda K. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013 Aug 8;500(7461):232-6.
74. Martin B, Banz A, Bienvenu B, Cordier C, Dautigny N, Becourt C, Lucas B. Suppression of CD4+ T Lymphocyte Effector Functions by CD4+CD25+ Cells In Vivo. *The Journal of Immunology*. 2014;172(6):3391–3398.
75. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2652-2664.
76. Bamias G, Cominelli F. Role of type 2 immunity in intestinal inflammation. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015 Nov;31(6):471-6.

77. Castro-Dopico T, Dennison TW, Ferdinand JR, Mathews RJ, Fleming A, Clift D, Stewart BJ, Jing C, Strongili K, Labzin LI, Monk EJM, Saeb-Parsy K, Bryant CE, Clare S, Parkes M, Clatworthy MR. Anti-commensal IgG Drives Intestinal Inflammation and Type 17 Immunity in Ulcerative Colitis. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):1099-1114.e10.
78. Zundler S, Becker E, Spocinska M, Slawik M, Parga-Vidal L, Stark R, Wiendl M, Atreya R, Rath T, Leppkes M, Hildner K, López-Posadas R, Lukassen S, Ekici AB, Neufert C, Atreya I, van Gisbergen KPJM, Neurath MF. Hobit- and Blimp-1-driven CD4+ tissue-resident memory T cells control chronic intestinal inflammation. *Nat Immunol*. 2019 Mar;20(3):288-300.
79. Nemeth ZH, Bogdanovski DA, Barratt-Stopper P, Paglinco SR, Antonioli L, Rolandelli RH. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Show Unique Cytokine Profiles. *Cureus*. 2017 Apr 19;9(4):e1177.
80. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019 Dec 1;2019:7247238.
81. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Jul 13;12(8):453-66.
82. Mayer EA, Nance K, Chen S. The Gut-Brain Axis. *Annu Rev Med*. 2022 Jan 27;73:439-453.
83. Muller PA, Schneeberger M, Matheis F, Wang P, Kerner Z, Ilanges A, Pellegrino K, Del Mármol J, Castro TBR, Furuichi M, Perkins M, Han W, Rao A, Pickard AJ, Cross JR, Honda K, de Araujo I, Mucida D. Microbiota modulate sympathetic neurons via a gut-brain circuit. *Nature*. 2020 Jul;583(7816):441-446. doi: 10.1038/s41586-020-2474-7. Epub 2020 Jul 8. Erratum in: *Nature*. 2020 Sep;585(7823):E2.
84. Zheng G, Wu SP, Hu Y, Smith DE, Wiley JW, Hong S. Corticosterone mediates stress-related increased intestinal permeability in a region-specific manner. *Neurogastroenterol Motil*. 2013 Feb;25(2):e127-39.
85. Bharwani A, Mian MF, Foster JA, Surette MG, Bienenstock J, Forsythe P. Structural & functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome & host.

Psychoneuroendocrinology. 2016 Jan;63:217-27.

86. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun*. 2011 Mar;25(3):397-407.
87. Overman EL, Rivier JE, Moeser AJ. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF- α . *PLoS One*. 2012;7(6):e39935.
88. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013;144(1):36–49.
89. Ghia JE, Blennerhassett P, Collins SM. Impaired parasympathetic function increases susceptibility to inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *J Clin Invest*. 2008 Jun;118(6):2209-18.
90. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1741-1755.
91. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749–53.
92. Fiorino G, Bonifacio C, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Preventing collateral damage in Crohn's disease: The Lémann Index. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;10(4):495–500.
93. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018 Feb;64(2):20-57.
94. Ranasinghe IR, Tian C, Hsu R. Crohn Disease. 2024 Feb 24. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 28613792.
95. Crohn's disease. Baumgart, Daniel C et al. *The Lancet*, Volume 380, Issue

96. Tsai L, Ma C, Dulai PS, Prokop LJ, Eisenstein S, Ramamoorthy SL, Feagan BG, Jairath V, Sandborn WJ, Singh S. Contemporary Risk of Surgery in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct;19(10):2031-2045.e11.
97. Lee JM, Lee KM. Endoscopic Diagnosis and Differentiation of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Endosc*. 2016 Jul;49(4):370-5. 9853, 1590 - 1605
98. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;24(6):515–519.
99. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2023 Aug 12;402(10401):571-584.
100. Boyapati R. Ulcerative colitis. *Medicine*. 2015;43(5):276–281.
101. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar;16(3):343-356.e3.
102. Roda G, Narula N, Pinotti R, Skamnelos A, Katsanos KH, Ungaro R, Burisch J, Torres J, Colombel JF. Systematic review with meta-analysis: proximal disease extension in limited ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jun;45(12):1481-1492.
103. Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, Ellul P, Duricova D, Bortlik M, Goldis A, Adriana H, Kievit L, Toca A, Turcan S. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort — An Epi-IBD Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018:198–208.
104. McGregor CGC, Tandon R, Simmons A. Pathogenesis of Fistulating Crohn's Disease: A Review. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2023;15(1):1-11.
105. Yoo JH, Holubar S, Rieder F. Fibrostenotic strictures in Crohn's disease. *Intest Res*. 2020 Oct;18(4):379-401.

106. Yoo JH, Holubar S, Rieder F. Fibrostenotic strictures in Crohn's disease. *Intest Res.* 2020 Oct;18(4):379-401.
107. Fontana T, Falco N, Torchia M, Tutino R, Gulotta G. Bowel perforation in Crohn's Disease: correlation between CDAI and Clavien-Dindo scores. *G Chir.* 2017 Nov-Dec;38(6):303-312.
108. Desai J, Elnaggar M, Hanfy AA, Doshi R. Toxic Megacolon: Background, Pathophysiology, Management Challenges and Solutions. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020 May 19;13:203-210.
109. Miranda-Bautista J, Diéguez L, Rodríguez-Rosales G, Marín-Jiménez I, Menchén L. Cases report: severe colonic bleeding in ulcerative colitis is refractory to selective transcatheter arterial embolization. *BMC Gastroenterol.* 2019 Apr 16;19(1):55.
110. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Aug;21(8):1982-92.
111. Conrad MA et al. *Pediatr Clin N Am* 2017; 64:577- 591
112. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut.* 1998;42:387–391.
113. Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Porro GB. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Internal Medicine.* 2000;247:63–70.
114. Orchard T, Jewell D, Chua C, Ahmad T, Cheng H, Welsh K. Uveitis and Erythema Nodosum in Inflammatory Bowel Disease: Clinical Features and the Role of HLA Genes. *Gastroenterology.* 2002;123:714–718.
115. Ytting H, Vind I, Bang D, Munkholm P. Sweet's syndrome - An extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2005;72(2–3):195–200.

116. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(2):135–139.
117. Mertz A, Nguyen NA, Katsanos KH, Kwok RM. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease comorbidity: an update of the evidence. *Ann Gastroenterol*. 2019 Mar-Apr;32(2):124-133.
118. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Acosta MB de, Boberg KM, Burisch J, Martine DV, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;10(3):239–254.
119. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut*. 2001.
120. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-Analysis: The declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2014.
121. Clarke WT, Feuerstein JD. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: Practice guidelines and recent developments. *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 14;25(30):4148-4157.
122. Chevaux JB, Simon T, Carbonnel F, Colombel JF, Dupas JL, Godeberge P, Hugot JP, Lémann M, Nahon S, Sabaté JM, Tucat G, Beaugerie L, Study C. Increased Risk for Nonmelanoma Skin Cancers in Patients Who Receive Thiopurines for Inflammatory Bowel Disease CLINICAL AT. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1621–1628.
123. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2012;143(2):390–399.
124. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications Gecse, Krisztina B et al. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, Volume 3, Issue 9, 644 - 653

125. Magro F, 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. *J Crohns Colitis* 2017;11:649–70.
126. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, Burisch J, Castiglione F, Eliakim R, Ellul P, González-Lama Y, 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):144–164
127. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummeler M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1851–8.
128. Lozoya Angulo ME, de Las Heras Gomez I, Martinez Villanueva M, Noguera Velasco JA, Aviles Plaza F. Faecal calprotectin, a useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol* 2017;40:125–31.
129. Zhulina Y, Cao Y, Amcoff K, Carlson M, Tysk C, Halfvarson J. The prognostic significance of faecal calprotectin in patients with inactive inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016;44(5):495–504.
130. Feakins RM. Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems. *Histopathology*. 2014 Feb;64(3):317-35.
131. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, Danese S, Halligan S, Marincek B, Matos C, Peyrin-biroulet L, Rimola J, Rogler G, Assche G Van, Ardizzone S, 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.
132. Moy MP, Sauk J, Gee MS. The Role of MR Enterography in Assessing Crohn's Disease Activity and Treatment Response. *Gastroenterology Research and Practice*. 2016;2016.

133. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*. 1989;30(7):983–9.
134. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, Sostegni R, Rocca R, Pera A, Gevers A, Mary J-Y, Colombel J-F, Rutgeerts P. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestinal endoscopy*. 2004;60(4):505–12.
135. Koutroumpakis E, Katsanos KH. Implementation of the Simple Endoscopic Activity Score in Crohn's Disease. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2016;22(3):183–191.
136. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–63.
137. Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: a physician's perspective. *J Crohns Colitis* 2013;7:653–69.
138. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, Lavagna A, Rocca R, Pera A. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2003;17:11–17.
139. Solem C, Loftus E V, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-Reactive Protein With Clinical, Endoscopic, Histologic, and Radiographic Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(8):707–712.
140. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625–9.
141. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194–201.

142. Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, Safroneeva E, Straumann A, Pittet V, Peyrin-Biroulet L, Michetti P, Rogler G, Vavricka SR; IBD Cohort Study Group. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *Am J Gastroenterol*. 2013 Nov;108(11):1744-53; quiz 1754.
143. Peyrin-biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *The American Journal of Gastroenterology*. 2015;110:1324–1338.
144. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan;11(1):3-25.
145. Stein RB, Lichtenstein GR. Medical therapy for Crohn's disease: The state of the art. *Surgical Clinics of North America*. 2001;81(1):71–101.
146. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos PL, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Spinelli A, Panis Y, Doherty G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022 Jan 28;16(1):2-17.
147. Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing—ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:672–8.
148. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, Warusavitarne J, Agrawal M, Allocca M, Atreya R, Battat R, Bettenworth D, Bislenghi G, Brown SR, Burisch J, Casanova MJ, Czuber-Dochan W, de Groof J, El-Hussuna A, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gisbert JP, Sabino JG, Hanzel J, Holubar S, Iacucci M, Iqbal N, Kapizioni C, Karmiris K, Kobayashi T, Kotze PG, Luglio G,

- Maaser C, Moran G, Noor N, Papamichael K, Peros G, Reenaers C, Sica G, Sigall-Boneh R, Vavricka SR, Yanai H, Myrelid P, Adamina M, Raine T. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2024 Oct 15;18(10):1531-1555.
149. 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 Sep 28;9(9):CD003715.
150. Bruscoli S, Febo M, Riccardi C, Migliorati G. Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Practice. *Front Immunol*. 2021 Jun 3;12:691480.
151. López-Sanromán A, Clofent J, Garcia-Planella E, Menchén L, Nos P, Rodríguez-Lago I, Domènech E. Reviewing the therapeutic role of budesonide in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug-Sep;41(7):458-471. English, Spanish.
152. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams N, Nilsson L-G, Persson T. Oral Budesonide for Active Crohn's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 1994;331(13):836-41.
153. 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 Jun;8(6):549-53.
154. Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WJ, Lichtenstein GR, Axler J, Riddell RH, Zhu C, Barrett AC, Bortey E, Forbes WP. Budesonide Multimatrix Is Efficacious for Mesalamine-refractory, Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Randomised, Placebo-controlled Trial. *J Crohns Colitis*. 2017 Jul 1;11(7):785-791. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx032. Erratum in: *J Crohns Colitis*. 2017 Dec 4;11(12):1510.
155. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):590-9; quiz 600.

156. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2011;106:661–73.
157. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Noman M, Aerden I, De Hertogh G, Geboes K, Hiele M, D'Hoore A, Penninckx F. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2005;128(4):856–861.
158. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):4-22.
159. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:753–767.
160. Stournaras E, Qian W, Pappas A, et al.; UK IBD BioResource Investigators. Thiopurine monotherapy is effective in ulcerative colitis but significantly less so in Crohn's disease: long-term outcomes for 11 928 patients in the UK inflammatory bowel disease bioresource. *Gut* 2021;70:677–86.
161. Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997 Nov;23(4):739-55.
162. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:292–7.
163. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1627–32.

164. Holmer, A.; Singh, S. Overall and Comparative Safety of Biologic and Immunosuppressive Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019, 15, 969–979.
165. Imbrizi M, Magro F, Coy CSR. Pharmacological Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review of the Past 90 Years. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Sep 8;16(9):1272.
166. Kawalec P, Pilc A. An indirect comparison of inliximab versus adalimumab or golimumab for active ulcerative colitis. *Archives of Medical Science*. 2016;12(5):1097–1109.
167. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al.; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–95.
168. Sands BE, Irving PM, Hoops T, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naive patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet* 2022;399:2200–11.
169. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Editorial: tofacitinib and biologics for moderate-to-severe ulcerative colitis-what is best in class? Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:540–1.
170. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020.
171. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, et al.; VARSITY Study Group. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1215–26.
172. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020.
173. European Medicines Agency. "OmvoH | European Medicines Agency".

European Medicines Agency (EMA), 18/09/2024, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omvoh#authorisation-details>.

174. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J, Krueger K, Laskowski J, Li X, Lissos T, Milata J, Morris N, Arora V, Milch C, Sandborn W, Sands BE; LUCENT Study Group. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2023 Jun 29;388(26):2444-2455.
175. Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. *Lancet*. 2024 Mar 23;403(10432):1177-1191.
176. Bemelman WA, Adamina M, Buskens C, D'Hoore A, Kotze PG, Oresland T, Panis Y, Samprieto G, Spinelli A, Tulchinsky H, Warusavitarne J, Zmora O. Evolving role of IBD surgery. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018.
177. Meima-van Praag EM, Buskens CJ, Hompes R, Bemelman WA. Surgical management of Crohn's disease: a state of the art review. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Jun;36(6):1133-1145.
178. Lambin T, Amiot A, Stefanescu C, Gornet JM, Seksik P, Laharie D, Reenaers C, Bourreille A, Cadiot G, Carbonnel F, Dib N, Fumery M, Gilletta de St Joseph C, Filippi J, Viennot S, Plastaras L, Coffin B, Serrero M, Nahon S, Pineton de Chambrun G, Rahier JF, Roblin X, Boualit M, Bouguen G, Peyrin-Biroulet L, Pariente B; UGT-CD-stricture GETAID study group. Long-term outcome of Crohn's disease patients with upper gastrointestinal stricture: A GETAID study. *Dig Liver Dis*. 2020 Nov;52(11):1323-1330.
179. M, Arora S, Ilangovan R, Hart A, Gupta A, Warusavitarne J, Faiz O. P195. Predicting surgical strategy in ileal Crohn's disease: the construction and validation of an evidence-based, end-user informed radiological staging tool. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;10(suppl_1):S190-S190.
180. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A, Warusavitarne J, Buskens CJ, van Bodegraven AA, Brink MA, Consten ECJ, van Wagenveld BA, Rijk MCM, Crolla R, Noomen CG, Houdijk APJ, Mallant RC, Boom M, Marsman WA, Stockmann HB, Mol B, de Groof AJ, Stokkers PC, D'Haens GR, Bemelman WA. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-

label, multicentre trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017;2(11):785–792.

181. Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR, Buskens CJ, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Mol B, Stokkers PCF, Bemelman WA, Ponsioen CY. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIR!C trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2020;5(10):900–907.
182. Wasmann KA, de Groof EJ, Stellingwerf ME, D'Haens GR, Ponsioen CY, Gecse KB, Dijkgraaf MGW, Gerhards MF, Jansen JM, Pronk A, van Tuyl SAC, Zimmermann DDE, Bruin KF, Spinelli A, Danese S, van der Bilt JDW, Mundt MW, Bemelman WA, Buskens CJ. Treatment of perianal fistulas in Crohn's disease, seton versus anti-TNF versus surgical closure following anti-TNF [PISA]: a randomised controlled trial. *J Crohn's & colitis*. 2020;14(8):1049–1056.
183. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, Doherty G, El-Hussuna A, Ellul P, Fiorino G, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gisbert JP, Gomollon F, González Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Kucharzik T, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Stassen L, Torres J, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Zmora O. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Feb 10;14(2):155-168.
184. Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM, Negrón ME, Dykeman J, deBruyn J, Jette N, Frolkis T, Rezaie A, Seow CH, Panaccione R, Ghosh S, Kaplan GG. Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Gastroenterol*. 2014 Nov;109(11):1739-48.
185. Regueiro M. Management and prevention of postoperative Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Oct;15(10):1583-90.
186. Liu S, Eisenstein S. State-of-the-art surgery for ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg*. 2021 Sep;406(6):1751-1761.
187. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W, Eder

- P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos PL, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Doherty G, Raine T, Panis Y. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022 Feb 23;16(2):179-189.
188. Heikens JT, Vries J De, Laarhoven CJHM Van. Quality of life, health-related quality of life and health status in patients having restorative proctocolectomy with ileal pouch- anal anastomosis for ulcerative colitis: a systematic review. *Colorectal disease*. 2011;14:536–544.
189. Heuthorst L, Wasmann KATGM, Reijntjes MA, Hompes R, Buskens CJ, Bemelman WA. Ileal Pouch-anal Anastomosis Complications and Pouch Failure: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Open*. 2021 Jun 21;2(2):e074.
190. Angriman I, Scarpa M, Castagliuolo I. Relationship between pouch microbiota and pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(29):9665–9674.
191. Scarpa M, Ruffolo C, D'Inca R, Filosa T, Bertin E, Ferraro S, Polese L, Martin A, Sturniolo GC, Frego M, D'Amico DF, Angriman I. Health-related quality of life after ileocolonic resection for Crohn's disease: long-term results. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Apr;13(4):462-9.
192. Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD000542
193. Yang Q, Gao X, Chen H, et al. Efficacy of exclusive enteral nutrition in complicated Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:995–1001.
194. Yanai H, Levine A, Hirsch A, et al. The Crohn's disease exclusion diet for induction and maintenance of remission in adults with mild-to-moderate Crohn's disease [CDED-AD]: an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:49–59
195. Fairbrass KM, Lovatt J, Barberio B, Yuan Y, Gracie DJ, Ford AC. Bidirectional brain-gut axis effects influence mood and prognosis in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2022

Sep;71(9):1773-1780.

196. Labus, J.S.; Bolus, R.; Chang, L.; Wiklund, I.; Naesdal, J.; Mayer, E.A.; Naliboff, B.D. The Visceral Sensitivity Index: Development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004, 20, 89–97.
197. Trieschmann K, Chang L, Park S, et al. The visceral sensitivity index: A novel tool for measuring GI-symptom-specific anxiety in inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterol Motil* 2022;34:e14384.
198. Philippou A, Sehgal P, Ungaro RC, et al. High levels of psychological resilience are associated with decreased anxiety in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2022;28:888-894.
199. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-370.
200. Labus JS, Bolus R, Chang L, et al. The Visceral Sensitivity Index: Development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:89-97.
201. Connor KM, Davidson JR. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depress Anxiety*. 2003;18(2):76-82.
202. Sehgal P, Ungaro RC, Foltz C, Iacoviello B, Dubinsky MC, Keefer L. High Levels of Psychological Resilience Associated With Less Disease Activity, Better Quality of Life, and Fewer Surgeries in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 May 17;27(6):791-796.

RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento al Professor Edoardo Vincenzo Savarino, mio relatore, per la grande disponibilità dimostrata lungo tutto il percorso di scrittura di questa tesi.

Un ringraziamento alla Professoressa Brigida Barberio, mia correlatrice, per essere stata una guida presente in tutte le fasi di questo lavoro, per essersi sempre attivata in prima persona quando c'erano difficoltà da risolvere e per la sincera premura, avuta fin dall'inizio, verso la buona riuscita della tesi, senza la quale molti dei risultati ottenuti non sarebbero stati possibili.

Un ringraziamento alla Dottoressa Caterina De Barba per avermi spiegato tutto su come si reclutano dei pazienti per uno studio clinico e per avermi aiutato nella creazione del Modulo Google, attraverso cui è stato possibile far arrivare il questionario da compilare ai pazienti anche da remoto.

Un ringraziamento alla Dottoressa Luisa Bertin che ha eseguito le analisi statistiche per questo lavoro di tesi. Per la grande professionalità e competenza che ha messo al servizio di questo lavoro, dimostrandosi sempre disponibile a rispondere alle mie domande, a darmi consigli e a cercare di soddisfare ogni richiesta sull'analisi dei dati.