

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche

U.O.C. Gastroenterologia

Direttore: Ch.mo Prof. Fabio Farinati

TESI DI LAUREA

IL RUOLO DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI NELLE DIVERSE FASI RIPRODUTTIVE DELLA DONNA: “A SURVEY- BASED STUDY”

Relatore: Prof.ssa Fabiana Zingone

Correlatore: Dott.ssa Daria Masiero

Laureando: Francesco Della Loggia

ANNO ACCADEMICO

2021 – 2022

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1. DEFINIZIONI	5
1.2. EPIDEMIOLOGIA	5
1.3. EZIOLOGIA	6
1.3.1. Fattori genetici.....	6
1.3.2. Microbiota.....	7
1.3.3. Fattori ambientali.....	8
1.4. CLINICA	11
1.4.1. Sintomi intestinali.....	11
1.4.2. Sintomi extraintestinali.....	12
1.5. CLASSIFICAZIONE	15
1.6. DIAGNOSI	17
1.6.1. Anamnesi e manifestazioni cliniche.....	17
1.6.2. Analisi laboratoristica.....	17
1.6.3. Imaging.....	17
1.6.4. Esame endoscopico ed istologico.....	18
1.7. TRATTAMENTO	20
1.7.1. Trattamento farmacologico.....	20
1.7.2. Trattamento chirurgico.....	23
1.8. MICI e FASI RIPRODUTTIVE DELLA DONNA	25
1.8.1. Correlazione tra MICI ed endometriosi.....	25
1.8.2. Infertilità.....	26
1.8.3. Effetti delle MICI sulla gravidanza.....	27
1.8.4. Effetti della gravidanza sulle MICI.....	28
1.8.5. Monitoraggio delle MICI in gravidanza.....	28
1.8.6. Trattamento farmacologico delle MICI in gravidanza.....	29
1.8.7. Trattamento chirurgico delle MICI in gravidanza.....	31
1.8.8. Parto e taglio cesareo.....	32
1.8.9. Rischio di MICI nella prole.....	32
1.8.10. Allattamento al seno e MICI.....	33
1.8.11. Vaccinazione della prole.....	33
1.8.12. Consulenza pre-concezionale.....	33
2. SCOPO DELLO STUDIO	35
3. MATERIALI e METODI	37
3.1. DISEGNO DELLO STUDIO	37
3.2. QUESTIONARIO	38
3.3. ANALISI STATISTICA	39
4. RISULTATI	41

4.1.	CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI IN STUDIO.....	41
4.2.	FASI RIPRODUTTIVE DELLA DONNA.....	42
4.2.1.	Periodo pre-concezionale.....	42
4.2.2.	Gravidanza.....	43
4.2.3.	Decorso della malattia nel corso della gravidanza	44
4.2.4.	Periodo post-gravidanza.....	48
5.	<i>DISCUSSIONE</i>	51
6.	<i>CONCLUSIONI</i>.....	53
	<i>Bibliografia</i>	55

RIASSUNTO

Introduzione: le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), colpiscono 2.2 milioni di persone in Europa, senza distinzione di sesso, con un picco di incidenza tra la seconda e la quarta decade di vita. Queste patologie, quindi, possono influire sulla vita riproduttiva delle donne che ne sono affette.

Scopo dello studio: l'obiettivo del nostro studio è stato quello di confrontare le diverse fasi della vita riproduttiva della nostra coorte di donne affette da MICI, con quelle di donne di pari età, al fine di valutare quanto la patologia infiammatoria cronica possa impattare su queste, in particolare sulla gravidanza, sul parto, sull'allattamento e sulla prole stessa.

Materiali e metodi: nel nostro studio, retrospettivo caso-controllo, sono state arruolate donne affette da MICI seguite dall'Unità di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedale Università di Padova, da febbraio ad agosto 2022. Mediante la somministrazione di un questionario sono state raccolti i dati clinico-anamnestici, così come le informazioni relative la terapia estrogeno-progestinica, fertilità, gravidanza e relative complicanze.

Risultati: sono state incluse nello studio 457 donne, di cui 228 con diagnosi di MICI, con età media di 41.3 ± 13.6 anni ed età media alla diagnosi di 28.1 ± 12.5 anni, e 229 controlli sani con età media di 40.5 ± 13.1 anni. I dati relativi all'uso della terapia estroprogestinica hanno messo in luce come la frequenza di utilizzo sia simile tra donne con MICI e donne sane (54% vs 54.1%), tuttavia hanno evidenziato un diverso motivo di terapia estroprogestinica tra i due gruppi ($p=0.003$): le donne con MICI assumono estroprogestinici prevalentemente per disturbi del ciclo mestruale, mentre il 60.5% dei controlli a scopo anticoncezionale. Nella coorte delle pazienti non abbiamo osservato differenze significative nell'incidenza di infertilità (7.5% vs 4.4%) e di endometriosi (6.6% vs 4.8%). Al contrario, rilevante il dato inerente alla percentuale di aborti (20.6% vs 9.6%, $p<0.001$), e in particolare il tasso di aborti volontari aumentato nelle donne con MICI, anche se non in maniera significativa (40.4% vs 27.3%, $p=0.3$). Nella nostra popolazione in studio, 61/228 (47.7%) casi e 117/229 (51.1%) controlli hanno avuto almeno una gravidanza e 30/228 (13.2%) casi e 56/229

(24.5%) controlli una seconda gravidanza. Tra le pazienti, l'80 e il 90.1% si trovava in uno stato di remissione prima di intraprendere, rispettivamente la prima e la seconda gravidanza, e l'8.3 e il 18.2% ha avuto una riattivazione di malattia durante la stessa. I dati evidenziano, quindi, una correlazione positiva tra riacutizzazione e insorgenza di complicanze in gravidanza (38.5% in caso di riattivazione vs 8.3% in caso di persistenza di remissione, $p=0.007$).

Infine, abbiamo riscontrato una riduzione significativa della frequenza di allattamento al seno nel gruppo delle pazienti dopo la prima gravidanza rispetto ai controlli (67.2% vs 82%, $p=0.03$), in particolare per scelta personale (13.1% delle pazienti vs 3.4% dei controlli).

Conclusioni: dal nostro studio è emerso che le MICI influenzano la vita riproduttiva delle donne che ne sono affette, determinando soprattutto un aumento di infertilità volontaria. Inoltre, la presenza di una correlazione tra attività della malattia e complicanze in corso della gravidanza, sottolinea l'importanza di un adeguato counseling finalizzato ad un decorso più sicuro della gravidanza sia per la madre che per il feto.

ABSTRACT

Introduction: chronic inflammatory bowel diseases (IBD) affect 2.2 million people in Europe, regardless of gender, with a peak incidence between the second and fourth decade of life. These diseases, therefore, can affect the reproductive life of women who suffer from them.

Aim of the study: our study aimed to compare the different stages of the reproductive life of our IBD women with those of healthy women of the same age to assess how IBD impact women's reproductive life, particularly regarding pregnancy, childbirth, lactation, and offspring.

Materials and methods: in our retrospective case-control study, women with IBD followed by the Gastroenterology Unit of the University of Padua Hospital from February to August 2022 were enrolled. Clinical and anamnestic data and information on estrogen-progestin therapy, fertility, pregnancy, and related complications were collected using a dedicated questionnaire.

Results: 457 women were included in the study, of whom 228 were diagnosed with IBD, with a mean age of 41.3 ± 13.6 years and mean age at diagnosis of 28.1 ± 12.5 years, and 229 healthy controls with a mean age of 40.5 ± 13.1 years. The data showed that estrogen use was similar between IBD women and healthy women (54% vs. 54.1%). However, they revealed a different reason for estrogen therapy between the two groups ($p=0.003$): women with IBD took estrogen mainly for menstrual cycle disorders, whereas 60.5% of the controls took it for contraceptive purposes. In the patient cohort, we observed no significant differences in the incidence of infertility (7.5% vs. 4.4%) and endometriosis (6.6% vs. 4.8%). On the contrary, the percentage of miscarriages was statistically significantly higher in IBD than in controls (20.6% vs. 9.6%, $p<0.001$). In our population, 61/228 (47.7%) cases and 117/229 (51.1%) controls had at least one pregnancy, and 30/228 (13.2%) cases and 56/229 (24.5%) controls had a second pregnancy. Among the patients, 80 and 90.1% were in remission before embarking on their first and second pregnancies, respectively, and among them, 8.3 and 18.2% had disease reactivation. The data, thus, show a positive correlation between reactivation and the onset of complications in pregnancy (38.5% in the

case of reactivation vs. 8.3% in the case of persistence of remission, $p=0.007$). Finally, we found IBD women are less likely to ever breastfeed their first pregnancy (67.2% vs. 82%, $p=0.03$), particularly by personal choice (13.1% of patients vs. 3.4% of controls).

Conclusions: our study showed that IBD affect the women reproductive life, particularly regarding the high risk of miscarriages and adverse pregnancy outcomes, in case of IBD activity. Furthermore, the study underlines the importance of an adequate counseling to have a safer course of pregnancy for both mother and fetus.

1. INTRODUZIONE

1.1. DEFINIZIONI

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) comprendono uno spettro di patologie, tra le quali la Malattia di Crohn (MC) e la Colite Ulcerosa (CU) sono le principali.

Le MICI sono malattie croniche progressive, immuno-mediate, caratterizzate da un'inflammation incontrollata dell'apparato gastrointestinale [1-4]. In particolare, la MC è caratterizzata dalla presenza di una flogosi transmurale che può coinvolgere, in modo discontinuo, qualsiasi parte del tratto gastrointestinale dall'ano alla bocca (più comunemente, l'ileo terminale e la regione perianale), mentre la CU si differenzia per la presenza di un'inflammation superficiale di mucosa e sottomucosa del colon-retto con un'estensione continua in senso caudo-craniale [1, 5].

La colite indeterminata (IBD-U) rappresenta un terzo sottotipo di MICI (9-20% dei casi) che coinvolge la mucosa gastrointestinale con caratteristiche non distinguibili tra CU e MC [1, 6].

1.2. EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza delle MICI risulta essere maggiore tra la seconda e la quarta decade di vita, anche se alcuni studi di popolazione hanno evidenziato un tasso di incidenza bimodale, con un secondo picco nella sesta e settima decade; l'incidenza risulta simile tra i due sessi [3, 7-9].

Ad oggi è stimato che le MICI colpiscano 2,2 milioni di persone in Europa, con un'incidenza annuale di 12.5 su 100.000 per la CU e 6.5 su 100.000 per la MC, corrispondente a una prevalenza di 255 su 100.000; negli ultimi decenni, tuttavia, c'è stato un aumento dell'incidenza sia per CU che per MC in tutto il mondo [3, 10]. Sono note delle differenze da un punto di vista geografico, infatti, esiste un gradiente nord-sud in termini di latitudini di residenza, che dimostra una maggiore incidenza della MC alle latitudini settentrionali rispetto a quelle meridionali (*Figura 1*), soprattutto nelle popolazioni urbane rispetto a quelle rurali [3, 7, 10].

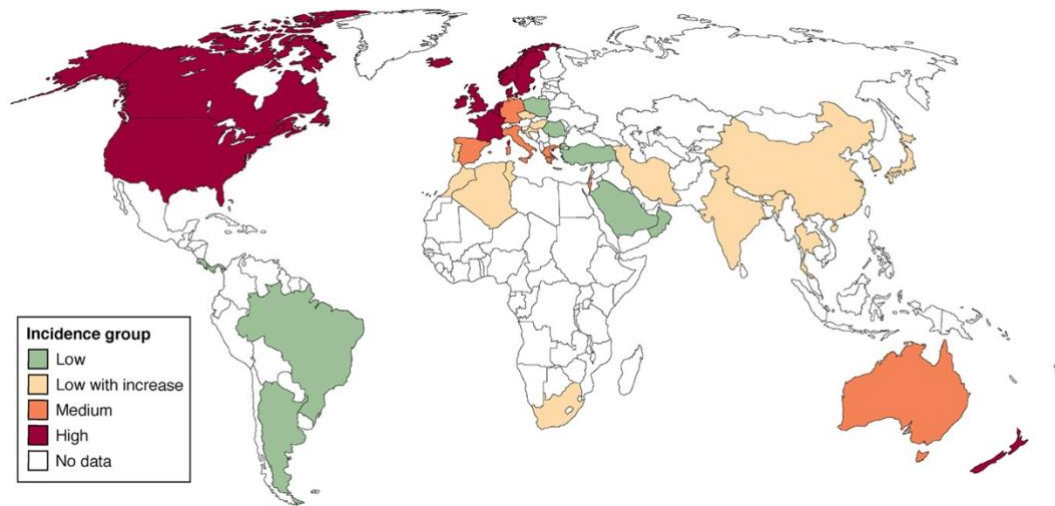


Figura 1. Mappa globale dell'incidenza di MICI: nelle aree rosse l'incidenza annuale è superiore a 10 su 105, nelle aree arancioni l'incidenza annuale è di 5-10 su 105, nelle aree verdi l'incidenza annuale è inferiore a 4 su 105, mentre in giallo sono segnate le aree con bassa incidenza ma in continuo aumento; l'assenza di colore indica l'assenza di dati [7].

Interessante è notare che la popolazione ebraica (in particolare gli Ashkenaziti) risulta essere tre volte più colpita rispetto a quella non ebraica, mentre diversi studi suggeriscono che il divario di incidenza tra popolazioni bianche e non bianche è più ridotto di quanto si pensasse [3].

1.3. EZIOLOGIA

Le MICI sono patologie idiopatiche, di cui ad oggi non si conosce ancora la causa. Negli ultimi 30 anni sono stati compiuti notevoli progressi e sono stati riconosciuti diversi fattori implicati nell'insorgenza della malattia. Lo sviluppo delle MICI, infatti, è influenzato da una serie di disregolazioni di tre fattori principali: fattori genetici e familiarità per le patologie, microbiota intestinale e ambiente esterno, le cui interazioni determinano la complessità della patogenesi della malattia [5].

1.3.1. Fattori genetici

Tra i pazienti con MICI, è stata riscontrata una familiarità per la patologia compresa tra il 2-14%; è stato inoltre messo in luce un rischio di sviluppare MICI pari a circa il 30% nei figli di coppie con entrambi i genitori affetti da

MICI [3]. Studi sui gemelli, tra cui lo studio di Leena Halme et al. [11], hanno rafforzato l'ipotesi di una trasmissione in parte ereditaria, infatti, per la MC, il tasso di concordanza nei gemelli monozigoti è del 20-50%, mentre quelli eterozigoti è del 10%. Per quanto riguarda la CU, è stata riscontrata una concordanza del 16% per i monozigoti e al 4% per gli eterozigoti. Talvolta, all'interno delle coppie di gemelli, si riscontrano discordanze sia nel tipo di MICI sia nella storia naturale della malattia [5, 11].

Dal punto di vista genetico, NOD2 è stato il primo gene identificato nella patogenesi delle MICI, localizzato sul cromosoma 16 e associato ad un aumento del rischio di MC di 20-40 volte se presente in omozigosi, e di 2-4 volte in eterozigosi [3-5, 12]. Sono successivamente stati identificati 163 loci associati al rischio di sviluppo di malattia, 30 specifici per la MC, 23 per la CU e 110 in comune tra le due [3, 13, 14]. Questi geni sono coinvolti nella regolazione del sistema immunitario, in particolare influenzano le risposte immunitarie innate (NOD2, CARD9B), le risposte immunitarie adattative (IL23R), l'autofagia (ATG16L1, IRGM), ma anche il mantenimento dell'integrità della barriera epiteliale, il ripristino e la riparazione delle lesioni, la risposta allo stress ossidativo e l'attività antimicrobica. Infatti, dato che l'intestino è il più grande organo linfoide del corpo, ogni disregolazione dell'immunità umorale o cellulo-mediata potrebbe influire sulla sua integrità [3-5, 14, 15].

1.3.2. Microbiota

Diversi studi hanno evidenziato che i pazienti con MICI presentano una disbiosi del microbiota intestinale, caratterizzata da una riduzione della diversità microbica rispetto agli individui sani. Tale differenza sembrerebbe maggiore nella MC rispetto alla CU [3, 16].

È stato riscontrato un aumento dei batteri appartenenti alla famiglia delle Enterobacteriaceae nei pazienti affetti da MICI rispetto ai controlli sani; in particolare, l'*E. Coli* aderente-invasivo (AIEC) è stato identificato a livello di biopsie ileali nel 22% dei pazienti con MC rispetto al 6.2% dei controlli sani [5, 16, 17].

Al contrario, una riduzione di altri batteri, tra cui i Firmicutes (in particolare, *Faecalibacterium Prausnitzii*) e *Bacteroides*, è correlata ad un maggior rischio di sviluppo di MICI: infatti, i Firmicutes sono meno diffusi nei pazienti affetti da MC e correlano inversamente con la gravità della recidiva endoscopica dopo la resezione [5, 16, 18].

1.3.3. Fattori ambientali

Fumo

Per quanto riguarda MC, il fumo correla con un aumento del rischio di malattia, oltre che a un'età di insorgenza precoce, a maggiore aggressività della malattia e, nelle donne, a una più frequente necessità di immunosoppressione, così come di intervento chirurgico e una maggiore probabilità di recidiva dopo la resezione ileocecale [3, 5, 19].

Al contrario, nella CU, il fumo sembra avere un ruolo protettivo, infatti è associato ad una più tardiva età di insorgenza, a un decorso più lieve e, negli uomini, a un minor rischio di necessità di immunosoppressione, così come di intervento chirurgico [3, 5, 19, 20].

Questo dato può essere spiegato dal fatto che il fumo altera il tono della muscolatura liscia, influenza la funzione endoteliale, attraverso la produzione di ossido nitrico, e l'integrità della barriera intestinale, tramite lo stress ossidativo [3, 20, 21].

Appendicectomia

Alcuni studi, tra cui quello di T. J. Gardenbroek et al. [22], hanno riportato che in pazienti sottoposti ad appendicectomia per appendicite perforata prima dei 20 anni di età, l'incidenza di CU risulta essere nettamente inferiore rispetto a quelli che hanno subito la rimozione dell'appendice per altre cause.

Al contrario, si è riscontrato un aumento del rischio di MC fino a 20 anni dopo l'operazione se questa avviene dopo i 10 anni di età, con conseguente aumento del rischio di intervento chirurgico con resezione intestinale [3].

Ipotesi dell'igiene

L'ipotesi dell'igiene afferma che alcuni fattori socio-familiari come le dimensioni della famiglia con un numero maggiore di figli, l'esposizione precoce ad animali domestici o d'allevamento, il parto vaginale e l'allattamento al seno (in particolare per la CU) sono inversamente associati al rischio di MICI. Tale teoria è stata proposta per spiegare l'aumento dell'incidenza delle malattie autoimmuni nei paesi sviluppati. Infatti, tutti questi fattori sono noti per essere importanti determinanti del microbiota intestinale e lo sviluppo e maturazione delle risposte immunitarie [3, 23].

Tuttavia, è necessario sottolineare come nessuno studio epidemiologico abbia dimostrato una correlazione positiva o negativa tra parto naturale o cesareo e insorgenza di MICI, nonostante sia noto che i bambini nati da parto cesareo presentino un microbiota carente di anaerobi obbligati e ricco di anaerobi facoltativi, come le specie di *Clostridium*, e questo determina una diversificazione più lenta nel tempo del microbiota stesso [24].

Infezioni

Alcuni studi, come quello di M. Feller et al. [22], hanno evidenziato un'alta frequenza di *Mycobacterium Avium Paratuberculosis* (MAP) nei pazienti con MC, mentre altri, come quello di T. Jess et al. [25], hanno suggerito un'associazione tra MICI e infezione da *Salmonella* o *Campylobacter*. Infine, altri autori come Porter C. K. et al. [26] e Garcia Rodriguez et al. [27] ancora hanno dimostrato un aumento del rischio di sviluppo di MICI nell'anno successivo ad episodi di gastroenterite ad eziologia ignota.

Inoltre, le infezioni gastroenteriche sono spesso causa di riacutizzazioni di malattia nei pazienti affetti da MICI, e tra queste, una delle più comuni è l'infezione da *C. Difficile*, che colpisce soprattutto i soggetti ospedalizzati. Tuttavia, la mancanza di trasmissibilità interpersonale delle MICI, l'eccellente risposta all'immunosoppressione e la scarsa risposta agli antibiotici, deporrebbero contro un'associazione causale diretta tra MICI e infezioni [3].

Farmaci

Il microbiota intestinale è labile ed instabile durante la prima infanzia, e l'utilizzo di determinate categorie di farmaci può modificarlo, determinando un'alterata risposta immunitaria intestinale e di conseguenza un maggior rischio di sviluppo di MICI [3].

In uno studio caso-controllo, il 58% dei pazienti pediatrici con MICI ha ricevuto un antibiotico nel primo anno di vita, rispetto al 39% dei controlli. Tutti gli antibiotici sembrerebbero correlati ad un maggior rischio di sviluppo di MICI, in particolare il Metronidazolo e i Fluorochinoloni, che correlano in particolare con la MC. È nota anche una relazione dose-risposta: numerosi cicli di antibiotici contribuirebbero maggiormente al rischio di malattia rispetto a un singolo ciclo [28, 29].

D'altro canto, nelle popolazioni orientali, maggiormente a contatto con patogeni infettivi e costrette a ridotte condizioni igieniche, l'esposizione agli antibiotici si è dimostrata protettiva verso le MICI [3].

Altri farmaci che hanno ruolo nelle MICI sono i farmaci antinfiammatori non steroidei, che sono associati spesso a ricadute, e le terapie ormonali, le quali aumenterebbero il rischio di MC [30, 31].

Dieta

La dieta è un altro fattore che influenza il microbiota intestinale, tanto che si possono distinguere due enterotipi: l'enterotipo 1, arricchito in Bacteroidetes, associato ad una dieta di tipo occidentale con elevata assunzione di proteine animali e grassi saturi, e l'enterotipo 2, ricco in Prevotella, legato a una dieta ricca di carboidrati e fibre [3].

Un elevato consumo a lungo termine di fibre si associa a una riduzione del 40% del rischio di MC. Infatti, tra le fibre, quelle solubili vengono metabolizzate dai batteri intestinali in acidi grassi a catena corta, che inibiscono la trascrizione di mediatori pro-infiammatori e aiutano a mantenere l'integrità della barriera epiteliale [32, 33].

Al contrario, un elevato consumo di acidi grassi polinsaturi omega-6 e un basso consumo di omega-3, è stato associato a un aumento del rischio di MICI [3].

Alti livelli di vitamina D (> 30 ng/mL) sono associati a un rischio significativamente più basso di MC, mentre bassi livelli di vitamina D (< 20 ng/mL) sono correlati ad un aumento del rischio di interventi chirurgici e di ospedalizzazione correlati a MC [34].

Questi dati sull'influenza della dieta nello sviluppo delle MICI possono in parte spiegare perché nei paesi di recente industrializzazione (Africa, Asia e Sud America), laddove c'è stato un processo di occidentalizzazione nello stile di vita, si sta assistendo ad un aumento progressivo dell'incidenza di queste malattie, da sempre considerate patologie dell'Occidente [3, 10].

Stile di vita

È nota una correlazione tra aumento del rischio di MICI e fattori di stress, ansia e depressione. Infatti, lo stress può influenzare l'infiammazione intestinale attraverso l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il sistema nervoso autonomo, determinando la produzione di citochine pro-infiammatorie, l'attivazione dei macrofagi, l'alterazione della permeabilità intestinale e del microbiota intestinale. Nei soggetti con malattia conclamata, la depressione e l'ansia sono invece associate a ricadute, ricoveri ospedalieri, interventi chirurgici e ridotta risposta alla terapia immunosoppressiva [3, 35].

Alcuni studi hanno dimostrato che una qualità del sonno disturbata è più frequente nei pazienti con MICI, soprattutto con malattia in fase di attività. Questa associazione potrebbe essere bidirezionale, in quanto l'aumento dell'attività della malattia potrebbe disturbare il sonno, così come una scarsa qualità del sonno potrebbe a sua volta esacerbare la flogosi [3, 36].

1.4. CLINICA

1.4.1. Sintomi intestinali

Le MICI sono caratterizzate da un'alternanza di periodi di remissione e ricaduta; nonostante CU e MC siano patologie distinte, entrambe possono presentarsi con sintomi sovrapponibili, quali dolore addominale, vomito,

diarrea e sanguinamento rettale, che dipendono fortemente dalle aree del tratto gastrointestinale coinvolte dalla malattia [1, 4].

La CU è generalmente limitata al grosso intestino, anche se nel 20% delle pancoliti può esserci un'estensione continuativa all'ileo terminale, definito *backwash ileitis* [4].

Nei pazienti con CU i sintomi principali sono dolore addominale, diarrea, e un aumento del tasso di anemia come conseguenza dell'infiammazione e della perdita cronica di sangue (83-95%). In quasi tutti i casi di proctite (infiammazione della regione ano-rettale) si riscontra un'urgenza di defecazione e sensazione di tenesmo [4, 37]. Nella popolazione pediatrica, il sintomo più frequente è la diarrea sanguinolenta [38].

La MC si manifesta tipicamente con dolore addominale (44%), solitamente accompagnato da diarrea intermittente e generalmente non sanguinolenta. Dato che le regioni più spesso interessate da MC sono l'ileo terminale e il colon destro, un sintomo comunemente riscontrato è il malassorbimento, che può causare perdita di peso e anemia [4, 39]. Altri sintomi comuni, come vomito persistente e forti dolori addominali, sono causati dalla stenosi del piccolo intestino che coinvolge il piloro o il duodeno. Anche le complicanze perianali, come le fistole, ascessi addominali e stenosi intestinali sono comunemente riscontrate nella MC (30% dei pazienti) [4]. In età pediatrica, il sintomo più comune della MC è la perdita di peso, che si verifica nel 90% dei casi e comporta mancata crescita o ritardo puberale [38, 40].

1.4.2. Sintomi extraintestinali

Le MICI sono considerate malattie sistemiche, infatti sono spesso caratterizzate anche dalla presenza di sintomi extra-intestinali. I dati sulla frequenza di sviluppo di almeno un sintomo extraintestinale variano tra il 6-47% [41, 42], con maggiore incidenza per la MC (30-71% contro 21-22% nella CU); i sintomi più frequenti sono a carico delle articolazioni, della pelle e degli occhi; possono tuttavia essere colpiti anche il sistema epatobiliare, apparato cardiovascolare e polmonare [1, 4, 42].

Le manifestazioni extraintestinali possono comparire prima della diagnosi di MICI, contemporaneamente ai sintomi intestinali o anche dopo la resezione dei

segmenti intestinali interessati dalla malattia [43]. Inoltre, possono seguire l'andamento della patologia (per esempio l'eritema nodoso e la stomatite aftosa) oppure esserne indipendenti (per esempio le artropatie e il pioderma gangrenoso) [41, 43].

L'elevata prevalenza di anticorpi perinucleari anti-citoplasma dei neutrofili (p-ANCA) nei pazienti con MICI supporta il ruolo dei meccanismi autoimmuni nello sviluppo delle manifestazioni extraintestinali [1, 41]. Inoltre, è stata dimostrata l'importanza delle cellule T della memoria, che sono leucociti circolanti della mucosa intestinale che possono infiltrare diversi siti effettori e causare reazioni infiammatorie al di là dell'epitelio intestinale [41].

Sintomi articolari

L'interessamento articolare è la manifestazione extraintestinale più comune nelle MICI e interessa fino al 35% dei pazienti [41, 44]. Si possono distinguere sia artropatie periferiche che assiali (sacroileite isolata, mal di schiena infiammatorio e spondilite anchilosante) [41, 44-46].

Sintomi muco-cutanei

L'interessamento muco-cutaneo si riscontra nel 9-22% dei pazienti [41]. Le lesioni cutanee possono comparire anche in seguito a malassorbimento e malnutrizione o a trattamenti specifici (in particolare da immunosoppressori e anti-TNF), rappresentando quindi delle complicanze della malattia [47].

Tra queste, le più rilevanti sono l'eritema nodoso, la psoriasi, le eruzioni eczematose, la stomatite aftosa e più raramente il pioderma gangrenoso (*Figura 2*) [44, 47].

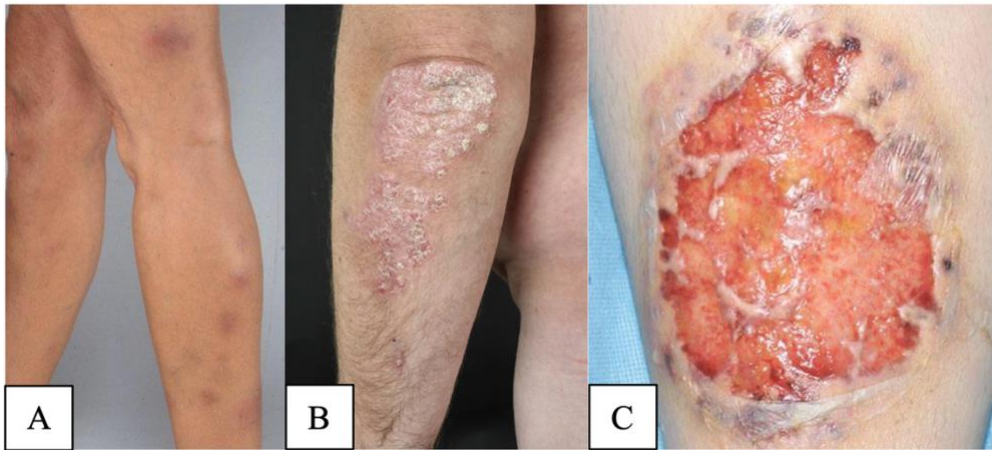


Figura 2. (A) Eritema nodoso. (B) Psoriasi. (C) Pioderma gangrenoso [44, 131].

Sintomi oculari

Interessano il 2-6% dei pazienti con MICI e sono spesso associate a manifestazioni articolari [41, 44]. Le principali sono la congiuntivite e l'episclerite, ma anche infiammazioni più gravi come la sclerite e l'uveite anteriore (*Figura 3*) [41, 44, 48].

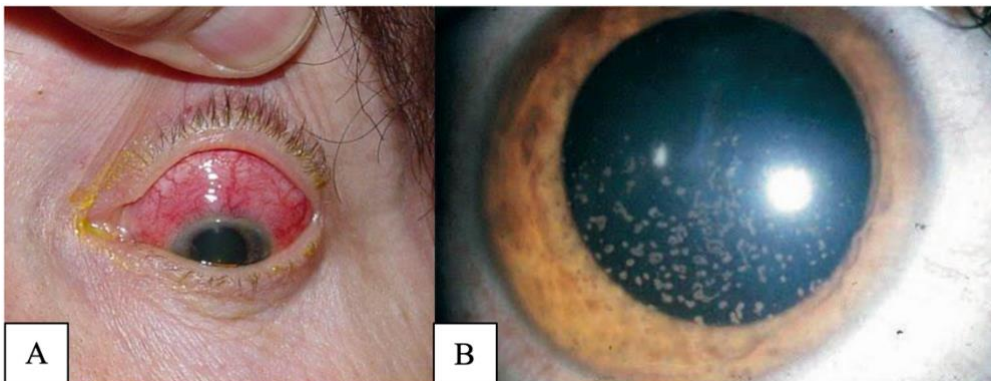


Figura 3. (A) Sclerite. (B) Uveite anteriore [41, 44].

Sintomi epato-pancreato-biliari

Una parte dei pazienti affetti da MICI può presentare manifestazioni epato-pancreato-biliari, in particolare la colangite sclerosante primaria, epatite autoimmune, malattia del fegato grasso, epatite granulomatosa e cirrosi biliare primaria [41, 49].

Altre manifestazioni rare

Tromboembolie venose e arteriose, manifestazioni polmonari (che nel 66% dei casi corrisponde ad una bronchiectasia), manifestazioni renali e urologiche (soprattutto nefrolitiasi e glomerulonefriti), manifestazioni neurologiche, anemia, osteopenia e osteoporosi possono essere riscontrate nella popolazione affetta da MICI [50-54].

1.5. CLASSIFICAZIONE

La prima classificazione delle MICI risale al 1998 con la classificazione di Vienna (*Tabella 1*), che includeva l'età di insorgenza (A), la localizzazione della malattia (L) e il comportamento della malattia (B) come parametri di definizione [55]. Successivamente, il consenso di Montreal nel 2005 ha modificato tale classificazione (*Tabella 1*), differenziando ulteriormente l'età d'insorgenza, considerando anche la categoria di pazienti con età inferiore ai 16 anni [55, 56]. Inoltre, è stato riconosciuto che la malattia perianale (caratterizzata da ascessi ano-rettali, fistole perianali, fistole retto-vagali, ragadi anali o stenosi anali) dovesse essere classificata separatamente [55, 57].

Table 1. Vienna and Montreal classification for Crohn's disease		
	Vienna	Montreal
Age at diagnosis	A1 below 40 years	A1 below 16 years
	A2 above 40 years	A2 between 17 and 40
		A3 above 40 years
Location	L1 ileal	L1 ileal
	L2 colonic	L2 colonic
	L3 ileocolonic	L3 ileocolonic
	L4 upper	L4 isolated upper disease ^a
Behaviour	B1 nonstricturing, nonpenetrating	B1 nonstricturing, nonpenetrating
	B2 stricturing	B2 stricturing
	B3 penetrating	B3 penetrating
		p perianal disease modifier ^b

Tabella 1. Classificazione di Vienna e di Montreal della MC [55].

Con la classificazione di Montreal, inoltre, si è discusso per la prima volta la classificazione della CU, la quale può essere classificata in base all'estensione anatomica (distinguendo 3 localizzazioni: proctite, colite sinistra o distale e pancolite) o valutando la gravità della malattia (rispettivamente *Tabella 2* e *Tabella 3*) [55, 58].

Table 2. Montreal classification of extent of UC		
Extent		Anatomy
E1	Ulcerative proctitis	Involvement limited to the rectum, i.e. proximal extent of inflammation is distal to the recto-sigmoid junction
E2	Left-sided ulcerative colitis (distal UC)	Involvement limited to a portion of the colo-rectum distal to the splenic flexure
E3	Extensive ulcerative colitis (pancolitis)	Involvement extends proximal to the splenic flexure

Tabella 2. Classificazione di Montreal della UC in base all'estensione [55].

Table 3. Montreal classification of severity of UC		
Score	Severity	Definition
S0	Clinical remission	Asymptomatic
S1	Mild ulcerative colitis	≤4 stools per day (with or without blood), absence of systemic disease, normal inflammatory markers (ESR)
S2	Moderate ulcerative colitis	>4 stools per day, but with minimal signs of systemic toxicity
S3	Severe ulcerative colitis	≥6 bloody stools daily, pulse rate ≥90 beats/min, temperature ≥37.5°C, haemoglobin <10.5 g/dl, and ESR ≥30 mm/h

Tabella 3. Classificazione di Montreal della CU in base alla severità [55].

Poiché la classificazione di Montreal presentava ancora dei punti deboli, soprattutto per la forma pediatrica, nel 2011 è stata proposta una modifica. La classificazione di Parigi che ne è scaturita riportava come modifiche più importanti l'ulteriore suddivisione dell'età alla diagnosi, la distinzione della malattia al di sopra dell'ileo distale (in relazione al legamento di Treitz), la possibilità di classificare nello stesso paziente sia la malattia stenotante che quella penetrante e, infine, la segnalazione della presenza o dell'assenza di insufficienza di crescita nel bambino (Tabella 4) [55, 58, 59].

Characteristics	Montreal	Paris
Age at diagnosis	A1: <17 yr	A1a: 0 to <10 yr
	A2: 17–40 yr	A1b: 10 to <17 yr
	A3: >40 yr	A2: 17–40 yr
Location	L1: Terminal ileal±limited cecal disease	L1: Distal 1/3 ileal±limited cecal disease
	L2: Colonic	L2: Colonic
	L3: Ileocolonic	L3: Ileocolonic
	L4: Isolated upper disease	L4a: Upper disease proximal to ligament of Treitz L4b: Upper disease distal to ligament of Treitz and proximal to distal 1/3 ileum
Behavior	B1: Non-stricturing non-penetrating	B1: Non-stricturing non-penetrating
	B2: Stricturing	B2: Stricturing
	B3: Penetrating	B3: Penetrating
	p: Perianal disease modifier	B2B3: Both penetrating and stricturing disease either at the same or different times p: Perianal disease modifier
Growth	NA	G0: No evidence of growth delay G1: Growth delay

Tabella 4. Classificazione di Montreal e di Parigi della MC [59].

1.6. DIAGNOSI

La diagnosi di MICI avviene mediante la valutazione di diversi parametri, quali la clinica riportata dal paziente al momento dell'anamnesi, risultati degli esami laboratoristici, endoscopici ed istologici. Ad oggi non sono noti marcatori prognostici di malattia, per questo è necessaria la correlazione di più dati ed approfondimenti diagnostici [37].

1.6.1. Anamnesi e manifestazioni cliniche

L'anamnesi deve includere un'analisi dei principali fattori di rischio (*vedi paragrafo 1.3. EZIOLOGIA*), dei sintomi intestinali ed extraintestinali suggestivi di MICI (*vedi paragrafo 1.4. CLINICA*) e devono anche essere escluse cause infettive e/o altre diagnosi differenziali [37, 60, 61].

1.6.2. Analisi laboratoristica

Gli esami di laboratorio permettono una valutazione non invasiva, mediante l'analisi di alcuni marker d'infiammazione, tra cui la proteina C reattiva (PCR), velocità di eritrosedimentazione (VES), lattoferrina e calprotectina fecale. È stato evidenziato che questi marcatori correlano con l'attività di malattia e possono essere utili per valutare una recidiva, tuttavia sono aspecifici e non diagnostici [37, 62, 63].

Altri marcatori che possono essere indicativi di malassorbimento e/o sanguinamento attivo sono la presenza di anemia, carenza di ferro/ferritina, carenza di vitamina B12, trombocitosi e ipoalbuminemia.

Inoltre, possono essere ricercati nelle MICI anche gli ASCA (anticorpi anti-Saccharomyces Cerevisiae), più frequentemente riscontrati nella CU, e gli ANCA (anticorpi antineutrofili-citoplasmatici), la cui prevalenza nella MC varia dal 45-60%, ma può raggiungere il 15% anche nella CU [60, 61].

1.6.3. Imaging

L'ecografia transaddominale è tra le tecniche di imaging più utilizzate per rilevare l'ispessimento della parete intestinale, fistole e linfadenite mesenterica. Tuttavia, questo metodo presenta un'elevata variabilità inter-

operatore [60]. Un'indagine completa e adeguata dell'intestino tenue può essere svolta tramite l'entero-RM, che permette di rilevare ispessimenti di parete, edema, ulcerazioni profonde, strozzature, fistole, eventuali reperti extra-enterici, ascessi e linfadenite mesenterica [60, 64].

1.6.4. Esame endoscopico ed istologico

La procedura di prima linea per la diagnosi di MICI è l'ileocolonscopia e, nel sospetto di MC, è raccomandata anche l'esecuzione di un'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) al fine di valutare l'eventuale presenza di malattia alta [37, 60].

La MC dal punto di vista endoscopico è caratterizzata dalla presenza di un pattern infiammatorio discontinuo (*skip lesion*), piccole ulcere aftose, fissurali e longitudinali (che nel 45% dei casi coinvolgono la regione ileo-cecale), aspetto acciottolato della mucosa e stenosi (*Figura 4*) [37, 60, 65].

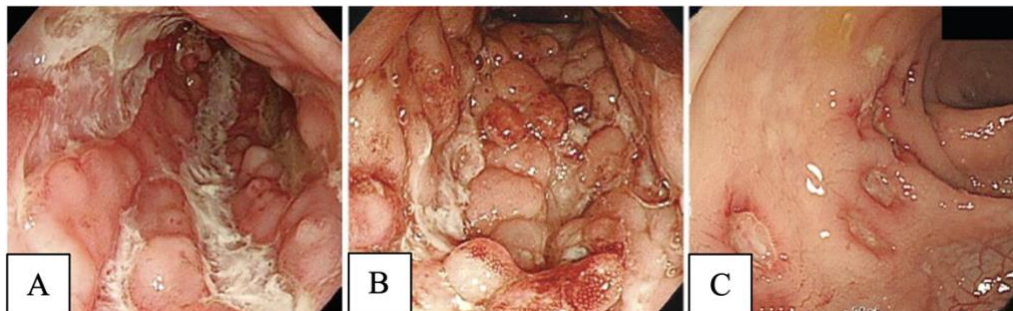


Figura 4. Caratteristiche endoscopiche tipiche della MC: (A) Ulcere longitudinali, (B) Aspetto acciottolato, (C) Ulcere aftose disposte in maniera longitudinale [129].

La CU è invece caratterizzata da un'inflammatione che generalmente inizia dal retto, estendendosi prossimalmente in un pattern continuo e circonferenziale. L'endoscopia mostra la presenza di mucosa eritematosa chiaramente distinguibile da quella sana, perdita del normale pattern vascolare, granulosità, erosioni, emorragie e ulcerazioni (*Figura 5*) [37, 65, 66].

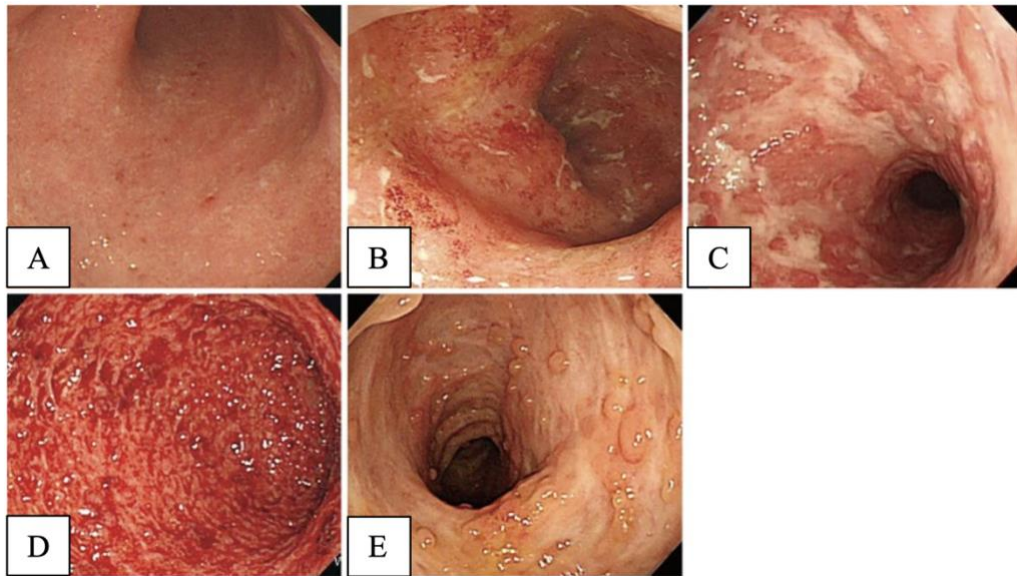


Figura 5. Caratteristiche endoscopiche tipiche della CU: (A) Lieve: eritema della mucosa, granulosità fine, riduzione del pattern vascolare. (B) Moderato: eritema marcato, perdita del pattern vascolare, erosioni. (C) Grave: ulcere. (D) Grave: emorragia spontanea. (E) Restringimento luminale con pseudopolipi [129].

È sempre raccomandata l'esecuzione di biopsie, da prelevare in tutto il tratto gastrointestinale, comprese le aree di aspetto normale, poiché le alterazioni di carattere infiammatorio potrebbero essere evidenti solo all'esame istologico [37, 66]. A livello biotipico la MC è caratterizzata dalla presenza di un'inflammatione cronica focale, irregolarità architettónica focale delle cripte, inflammatione transmurale, granulomi, infiltrazione di linfociti intraepiteliali e metaplasia della ghiandola pilorica [37, 60]. La CU invece si presenta a livello istologico con l'accorciamento e la distorsione dell'architettura delle cripte, l'infiltrazione di linfociti e plasmacellule nella lamina propria (plasmocitosi basale), deplezione di mucina e metaplasia delle cellule di Paneth [37].

Infine, per una valutazione più approfondita del piccolo intestino è utile l'esecuzione di una videocapsula, in quanto permette di visualizzare l'inflammatione della mucosa non valutabile mediante la colonscopia [67].

1.7. TRATTAMENTO

1.7.1. Trattamento farmacologico

Aminosalicilati

Sono farmaci a base di acido 5-aminosalicilico (5-ASA), e i più utilizzati nel trattamento delle MICI sono la Sulfasalazina e la Mesalazina, presente sia in formulazione orale che topica [68, 69]. Tali farmaci, grazie ai loro diversi meccanismi d'azione (interferenza con il metabolismo dell'acido arachidonico, rimozione delle specie reattive dell'ossigeno e regolazione dell'azione di globuli bianchi, citochine e cellule T regolatorie nel colon), si sono dimostrati efficaci nella prevenire le recidive di CU, mentre l'effetto su MC rimane controverso: sembrerebbero in grado di indurre la remissione di malattia, ma non di mantenerla [70-73]. Gli effetti collaterali associati ai 5-ASA si manifestano nel 27% dei pazienti, e i più comuni sono cefalea, dispepsia, rash cutaneo, ma anche flatulenza, nausea, dolore addominale e diarrea [68, 69].

Corticosteroidi

I corticosteroidi (CS) più utilizzati nel trattamento delle MICI sono l'Idrocortisone e il Prednisolone, prescritti ai pazienti con CU che non rispondono alla terapia con 5-ASA entro 2-4 settimane, e per i pazienti con MC da lieve a moderata [68, 69].

Questi farmaci, tramite l'inibizione della trascrizione di alcuni geni pro-infiammatori e il potenziamento dell'espressione di geni antinfiammatori, inducono efficacemente la remissione della malattia nell'80-85% dei casi (anche se nel 40-50% solo parzialmente), ma non hanno un'efficacia dimostrata nel mantenimento della remissione [68, 69, 74].

I CS, tuttavia, possono provocare numerosi effetti collaterali, come infezioni opportunistiche, diabete mellito, ipertensione, effetti oculari, tromboembolismo venoso (TEV), osteoporosi, ecc. [75].

Immunomodulatori

Gli immunomodulatori più usati nel trattamento delle MICI sono le tiopurine, il metotrexato (MTX), gli inibitori della calcineurina e gli inibitori di JAK (JAKi) [68, 69].

Le **Tiopurine** (Azatioprina e 6-Mercaptopurina) agiscono inibendo la proliferazione e l'attivazione dei linfociti T intestinali, risultando efficaci nell'induzione e mantenimento della remissione [68, 69, 76-78]. D'altro canto, il loro utilizzo sta diminuendo, a causa dei frequenti effetti avversi correlati frequenti (39% dei casi), tra cui mielosoppressione, epatotossicità ed intolleranza [68, 69].

Il **MTX** a basse dosi è in grado di down-regolare una serie di citochine infiammatorie (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, ecc), inibendo così la proliferazione dei linfociti T e la risposta infiammatoria [68, 79]. Questo farmaco si è dimostrato efficace nel raggiungimento della remissione clinica di MC ma non di CU [80]. Tra i suoi effetti collaterali si riscontrano affaticamento, nausea, vomito, diarrea, polmonite atipica, grave eruzione cutanea [68].

Gli **inibitori della calcineurina** (Ciclosporina-A e Tacrolimus), sono impiegati nel trattamento di CU refrattaria alla terapia convenzionale, tuttavia non risultano particolarmente efficaci nel mantenimento di remissione della malattia [68, 69, 81-83]. Essi mediano un effetto immunosoppressivo sulle cellule T e sui macrofagi, riducendo così la produzione di citochine infiammatorie (IL-12/23 e TNF- α) [68, 69].

Questi farmaci presentano però un'alta incidenza di effetti collaterali, tra cui tremore, alterazione della funzionalità renale, insorgenza di infezioni, cefalee [84].

I **JAKi** sono farmaci relativamente nuovi, definiti come “*small molecules*”, che hanno come bersaglio una serie di recettori di varie citochine (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21). Si sono dimostrati efficaci nell'induzione della remissione di malattia, in particolare anche in casi di CU acuta e/o refrattaria agli anti-TNF- α [68, 85, 86]. I principali effetti collaterali sono l'infezione da Herpes Zoster Virus e la trombosi [68]. In Italia è stato recentemente approvato l'utilizzo di Tofacitinib nel trattamento della CU.

Biologici

Comprendono principalmente gli inibitori delle citochine pro-infiammatorie (TNF- α e IL-12/IL-23) e gli antagonisti dell'integrina.

Gli **anti-TNF- α** , tra cui Infliximab, Adalimumab e Golimumab, inibiscono le risposte infiammatorie e sono spesso usati per il trattamento di pazienti refrattari o dipendenti da CS e immunomodulatori; si sono dimostrati efficaci sia nell'induzione che nel mantenimento della remissione sia di MC che di CU [68, 87-89]. Tuttavia, è noto che fino al 40% dei pazienti non risponde alla terapia con anti-TNF e quasi il 35% va incontro a una perdita di risposta dopo un anno di trattamento, spesso a causa della produzione di anticorpi anti-MAb. In questi casi è possibile l'associazione con la terapia corticosteroidica o con altri immunosoppressori, come Azatioprina, per ridurre la produzione di anticorpi; è possibile, inoltre, ottimizzare la somministrazione del farmaco, aumentando il dosaggio e/o riducendo l'intervallo tra le infusioni [68].

Anche questi farmaci possono presentare degli effetti collaterali, tra cui febbre, brividi, orticaria o anafilassi. Inoltre, Infliximab può causare la riattivazione della tubercolosi latente, per questo è necessario eseguire degli esami di screening prima di intraprendere la terapia [68].

Gli **anti-IL-12/23**, tra cui Ustekinumab, inibiscono la risposta infiammatoria a livello intestinale e sono utilizzati per indurre e mantenere la remissione delle MICI da moderate a gravi; si sono dimostrati più efficaci se impiegati come trattamento di prima o seconda linea e non risultano provocare effetti avversi gravi [68, 90, 91].

Gli **anti- α 4 β 7-integrina**, tra cui Vedolizumab, inibiscono la migrazione dei linfociti verso il tessuto intestinale e vengono utilizzati in pazienti con MICI da moderata a grave che non hanno risposto alla terapia convenzionale o agli anti-TNF [68, 92]. Si sono rivelati efficaci sia nell'induzione che nel mantenimento della remissione della patologia e non hanno particolari effetti avversi [68, 93].

Antibiotici

L'efficacia degli antibiotici nell'indurre la remissione delle MICI non risulta essere clinicamente significativa [67, 68, 94, 95]. Per questo, ad oggi, il loro uso (in particolare di Metronidazolo, Ciprofloxacina e Claritromicina) nei pazienti affetti da MC è indicato qualora fossero riscontrate complicazioni settiche, sintomi attribuibili alla sovra-crescita batterica o malattia perianale [67, 68].

Inoltre, è stato evidenziato che l'uso di antibiotici entro 30 giorni dalla diagnosi di MICI aumenta il rischio di infezione da *C. Difficile*. Pertanto, è necessario prestare attenzione alla gestione e all'uso degli antibiotici [68].

Probiotici

I probiotici sono prodotti a base di batteri che producono lattato. Questi, soprattutto se a base di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, si sono dimostrati utili nel trattamento di CU ma non di MC, in particolare la loro efficacia nel prevenire le recidive di CU inattiva si può comparare a quella di 5-ASA [68, 96-98]. Al contrario, non sono efficaci nell'indurre la remissione di malattia [96]. Infine, il trattamento con probiotici in combinazione con i farmaci convenzionali è risultato superiore ai soli farmaci convenzionali [68]. Non si associano a particolari effetti indesiderati [68, 99].

1.7.2. Trattamento chirurgico

Le indicazioni all'intervento nei pazienti con MICI includono principalmente emorragie massive complicate, perforazione intestinale, stenosi e carcinogenesi. Inoltre, anche in presenza di megacolon tossico e in forme gravi non responsive al trattamento medico è indicata la chirurgia [68, 100].

Per i pazienti con MC ileocecale, in caso di indicazione al trattamento chirurgico, è raccomandata la resezione laparoscopica (o eventualmente laparotomica) [68, 100, 101]. Nei casi di patologia a carattere stenotomica localizzata nel piccolo intestino, si raccomanda la stricturoplastica (*Figura 6*) [102].

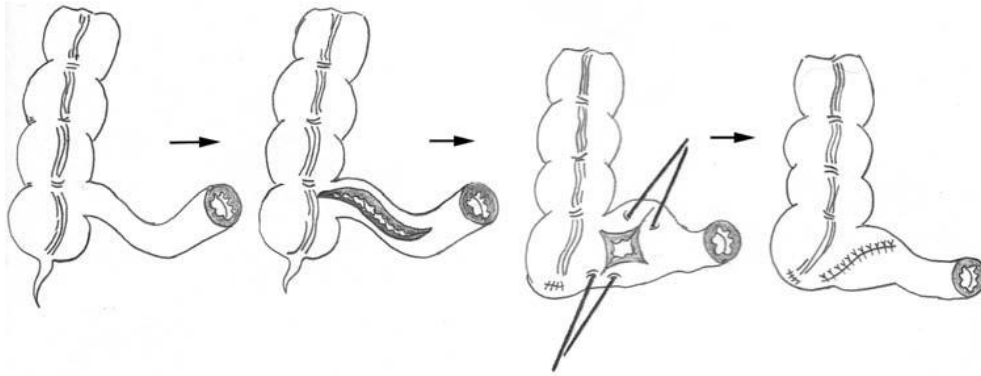


Figura 6. *Stricturoplastica ileocolica allargata modificata secondo Heineke-Mikulicz. Viene praticata una singola incisione longitudinale lungo l'ileo terminale stenotico; tale enterotomia viene quindi suturata in senso trasversale [102].*

Se la MC è localizzata nel colon, allora è indicata la resezione del tratto interessato; se la patologia interessa l'intero colon ci può essere indicazione ad una colectomia subtotala o una proctocolectomia, con confezionamento di una ileo-cutaneo-stomia oppure di una ileo-ano anastomosi con pouch ileale (IPAA) (*Figura 7*) [100, 101, 103].

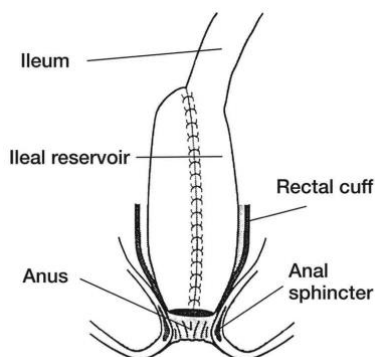


Figura 7. *Ileo-ano anastomosi con pouch ileale (IPAA) [130].*

Purtroppo, la MC ha un'elevata tendenza a recidivare nonostante il trattamento chirurgico, con un tasso del 27% di recidiva clinica e del 79% di recidiva endoscopica [68, 104]. In tal senso, un regolare esame endoscopico post-operatorio è necessario al fine di monitorare eventuali recidive e per sviluppare piani di prevenzione e trattamento [68].

Per i pazienti affetti da CU, il trattamento di elezione prevede un intervento di proctocolectomia totale con stomia o IPAA, che risulta essere curativo [105].

Le principali complicanze nel post-operatorio sono la sepsi, la peritonite stercoracea e la stenosi delle anastomosi [105].

1.8. MICI e FASI RIPRODUTTIVE DELLA DONNA

1.8.1. Correlazione tra MICI ed endometriosi

Molti studi epidemiologici hanno riportato una correlazione tra endometriosi e MICI: la percentuale di MICI nelle pazienti con endometriosi è compresa tra il 2 e il 3.4%, fino a raggiungere anche il 10%, rispetto allo 0-1% del gruppo di controllo [126]. Il rischio di MICI potrebbe essere aumentato anche a causa dell'impatto del trattamento dell'endometriosi, come contraccettivi orali e FANS (*vedi paragrafo 1.3.3. FATTORI AMBIENTALI*) [126]. Un'altra possibile correlazione si può ricercare in una patogenesi simile: infatti, sia nelle MICI che nell'endometriosi si riscontra un aumento di citochine infiammatorie e una disregolazione del sistema immunitario [127]. Questo spiegherebbe perché le due patologie presentino manifestazioni cliniche e radiologiche comuni, fattore che, fra l'altro, complica la diagnosi in caso di un'eventuale associazione tra queste due patologie [126, 127]. A questo si aggiunge la metodica diagnostica per l'endometriosi: essendo necessario un esame invasivo, non sempre viene indicato, e per questo motivo c'è il rischio di sottostimare la diagnosi, e di conseguenza la possibile correlazione con le MICI [126].

Un altro aspetto critico nella valutazione dell'associazione tra endometriosi e MICI è la questione legata alla temporalità della diagnosi: molti degli studi presenti in letteratura non forniscono informazioni sul legame temporale tra diagnosi di endometriosi e MICI; è stato stimato un ritardo medio nella diagnosi dell'endometriosi di sette anni tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi istologica di conferma [128].

È necessario quindi che l'endometriosi con coinvolgimento gastrointestinale venga considerata nella diagnosi differenziale di MICI e, allo stesso modo, le MICI nella diagnosi differenziale di endometriosi intestinale, la quale può anche essere mascherata da una MICI, in caso di coesistenza [126].

Infine, nelle pazienti con endometriosi nota, è necessario tenere conto del fatto che le lesioni simili a quelle che si riscontrano nelle MICI a livello biptico

possono rappresentare un epifenomeno dell'endometriosi e non essere causate da MICI; pertanto, è raccomandato che le pazienti con diagnosi sia di endometriosi che di MICI vengano seguite nel tempo, anche al fine di rivalutare le diagnosi stessa di MICI [127].

1.8.2. Infertilità

La fertilità in pazienti di sesso femminile affetta da MICI risulta essere ridotta del 17-44% rispetto alle donne sane; questa condizione potrebbe essere causata dalla presenza di infiammazione a carico delle tube di Falloppio e delle ovaie o dalle lesioni perineali responsabili della dispareunia [106, 107]. Da alcuni studi è emerso che non è tanto il tasso di infertilità involontaria a variare, il quale rimarrebbe simile alla popolazione generale, soprattutto se la malattia è in remissione, quanto il tasso di infertilità volontaria, significativamente più alto nelle donne affette da MICI rispetto a donne sane (18-36% vs 6-7%) [106-108]. La paura di un peggioramento della MICI durante la gravidanza, dell'impatto della patologia stessa e del suo trattamento sul bambino e della sua trasmissione alla prole, possono spiegare questa osservazione [107, 108]. Un dato indiretto che va a rafforzare tale ipotesi è quello relativo all'utilizzo dei contraccettivi, significativamente più elevato nel gruppo MICI per tutte le fasce di età studiate rispetto a donne sane (52.1% vs 43.4%) [106, 109].

Un altro fattore che va a influire sulla fertilità è la sottoposizione ad interventi chirurgici, i quali espongono alla formazione di aderenze tubariche secondarie. Infatti, si riscontra un tasso di fertilità più basso nelle pazienti sottoposte a resezione intestinale rispetto a quelle non operate, in particolare per pazienti affette da CU (riduzione del 21% vs 15% di MC, rispetto alle donne sane) [107, 108, 110]. In tal senso, la chirurgia in laparoscopia, piuttosto che a cielo aperto, può migliorare i tassi di fertilità. In generale, per quanto appena detto, si consiglia alle donne affette da CU, che intendono avere figli, di ritardare la chirurgia fino a quando non avranno avuto figli [110].

Dal punto di vista terapeutico, è importante sottolineare che nessuno dei farmaci utilizzati per il trattamento delle MICI ha un effetto diretto sulla fertilità [106].

Infine, lo studio di Foulon et al. ha messo in luce che tra le pazienti con CU, il ricorso alla fecondazione in vitro era più frequente nel gruppo sottoposto a proctocolectomia con IPAA rispetto a quello trattato laparoscopicamente [106].

1.8.3. Effetti delle MICI sulla gravidanza

È stato evidenziato che oltre l'80% delle gravidanze nelle donne affette da MICI procede senza complicazioni, con tassi di interruzione di gravidanza, anomalie congenite o morte fetale sovrapponibili a quelli riscontrati nelle donne sane [106-108, 111]. Tuttavia, le pazienti con MICI in fase attiva hanno quasi il doppio di probabilità di incorrere in un parto prematuro (prima delle 37 settimane di gestazione), ritardo di crescita intrauterino (IUGR), di preeclampsia grave e di rottura prematura delle membrane [106-108, 111, 112]. Inoltre, è stato messo in luce che il trattamento con CS orali aumenta il rischio di preeclampsia grave fino a 17-18 volte, e quello di rottura prematura delle membrane aumenta fino a 24 [106].

Per quanto riguarda il rischio di nati morti, ad oggi ci sono dati limitati, anche se gli studi di Calderwood et al. e di Selinger et al. hanno riscontrato un rischio elevato di nati morti nelle donne con MICI attiva rispetto alle donne con MICI inattiva [107, 108].

Alcuni studi hanno inoltre evidenziato che, quando la gravidanza viene intrapresa durante un periodo di remissione di malattia, circa 1/3 delle pazienti è soggetta a una ricaduta durante la gravidanza, un rischio simile a quello delle pazienti non gravide. Al contrario, se il concepimento avviene durante una fase attiva di malattia, il rischio di ricaduta si è dimostrato superiore al 60%, soprattutto nelle pazienti con CU, con un maggior rischio di complicazioni. Pertanto, è indicato indurre e mantenere la remissione della MICI prima di intraprendere una gravidanza [106].

In generale, il rischio di complicazioni sembra essere più elevato nella MC che nella CU [108].

Altri fattori che possono influenzare gli esiti della gravidanza sono le complicanze che possono insorgere nelle MICI, come il tromboembolismo venoso, la presenza di malattia perianale attiva nella MC e l'intervento chirurgico; è noto che le pazienti con IPAA hanno un rischio del 20-30% di

disfunzione della pouch durante la gravidanza, che di solito si risolve dopo il parto [108, 111].

1.8.4. Effetti della gravidanza sulle MICI

La gravidanza sembrerebbe influenzare positivamente la storia naturale sia di MC che di CU, infatti è stata associata a un aumento della qualità della vita e ad una riduzione del rischio di riacutizzazioni fino a dieci anni dopo il parto [106, 107]. Inoltre, con l'aumento della parità, diminuisce la necessità di intervento chirurgico [108].

Una possibile spiegazione del fatto che la gravidanza induce una diminuzione dell'attività della malattia è legata alla produzione di relaxina, un ormone in grado di inibire la funzione macrofagica, con conseguente riduzione della fibrosi e della formazione di stenosi [108]. Altri studi suggeriscono che la down-regolazione del sistema immunitario possa verificarsi a seguito la disparità materno-fetale degli antigeni HLA [108, 113, 114].

1.8.5. Monitoraggio delle MICI in gravidanza

Al fine di un corretto monitoraggio delle MICI durante la gravidanza bisogna tenere conto che la gravidanza stessa induce un'emodiluzione, che si traduce in una diminuzione dell'albumina sierica di 1 mg/dL verso la fine del primo trimestre; inoltre, influenza anche gli indici infiammatori che risultano quindi poco affidabili: infatti, si riscontra un aumento di 2-3 volte della VES a causa dell'aumento dei livelli di fibrina, ed anche la PCR è influenzata dalle condizioni ostetriche, soprattutto con l'avanzare della gravidanza. Pertanto, alterazioni di questi marcatori vanno contestualizzate e confrontate con altri parametri clinici e biochimici [107, 108 115].

Infine, i livelli di calprotectina fecale nelle pazienti con MICI in gravidanza sembrano correlarsi in modo significativo con la malattia attiva durante tutti i periodi gestazionali e, come tale, possono essere il test non invasivo più ottimale per valutare la gravità della malattia in questa popolazione [115, 134-136].

Per quanto riguarda le analisi strumentali, le indicazioni sono le medesime di una gravidanza normale. L'endoscopia è generalmente sicura e la sedazione

con benzodiazepine non sembra presentare rischi teratogeni. Se necessario, è comunque preferibile eseguire l'esame endoscopico senza sedazione e preparazione intestinale e dopo il secondo trimestre di gravidanza [107, 108, 116].

Per quanto riguarda gli esami di imaging, l'esposizione alle radiazioni nelle donne in gravidanza dovrebbe essere evitata, anche se in alcuni casi può essere necessaria. Dal punto di vista della sicurezza, l'ecografia e la RM hanno il vantaggio di non utilizzare radiazioni ionizzanti, anche se non si raccomanda l'utilizzo di gadolinio se non strettamente necessario [107, 108 117, 118].

1.8.6. Trattamento farmacologico delle MICI in gravidanza

È sempre auspicabile limitare la terapia farmacologica durante la gravidanza, Tuttavia, la strategia terapeutica è individualizzata e basata sulla gravità e attività delle MICI: una malattia instabile dal punto di vista clinico e bioumorale dovrebbe essere trattata per tutta la durata della gravidanza dato che il rischio di complicanze fetali è strettamente correlato all'attività della MICI, per questo è importante mantenere il trattamento e/o trattare adeguatamente le riacutizzazioni di malattia durante la gravidanza [106].

Alcune pazienti interrompono autonomamente tutti i trattamenti per paura dell'impatto sul feto; in realtà, la maggior parte dei farmaci per MICI possono essere utilizzati durante la gravidanza in quanto sicuri [106-108].

Aminosalicilati

Sulfasalazina e Mesalazina non si associano ad un aumentato rischio di complicanze in gravidanza e tutte le linee guida internazionali raccomandano la loro continuazione [106-108].

Inoltre, dato il rischio di carenza di folati indotta dalla Sulfasalazina, insieme all'aumento del fabbisogno di folati in gravidanza, l'integrazione giornaliera di acido folico è raccomandata nelle pazienti che seguono tale terapia [106, 107].

Corticosteroidi

I CS possono essere utilizzati durante la gravidanza e anche durante l'allattamento, e rappresentano il farmaco di prima linea per il trattamento delle riacutizzazioni delle MICI durante la gravidanza [106, 108, 119]. Quando i CS sono necessari nel terzo trimestre, è fondamentale effettuare un monitoraggio della crescita fetale [107].

Immunosoppressori

Le **Tiopurine** possono essere usate durante tutta la gravidanza e l'allattamento, in quanto il fegato del feto non esprime l'enzima l'inosinato pirofosforilasi, che converte l'AZA nei suoi metaboliti attivi, per questo non ci sono rischi correlati agli effetti avversi del farmaco [106-108, 120, 121].

Anche la **Ciclosporina** può essere utilizzata in modo sicuro durante la gravidanza [108].

Il **MTX** è invece controindicato, poiché associato a gravi malformazioni fetali nel primo trimestre (6,6%) e ad un aumentato rischio di aborto spontaneo, pari al 20,7% se assunto dopo il concepimento, e all'8,7% se assunto prima [106-108].

Per quanto riguarda **Tofacitinib**, attualmente i dati riguardo il suo in gravidanza sono molto limitati. L'attuale raccomandazione è di utilizzare metodi contraccettivi durante il trattamento con il farmaco e di mantenerli fino a 4-6 settimane dopo l'ultima dose [106, 107].

Biologici

I farmaci biologici, a causa della loro struttura Ig1, sono in grado di attraversare la barriera emato-placentare a partire dalla fine del primo trimestre di gravidanza, e le loro concentrazioni fetali aumentano progressivamente, superando anche i livelli materni di farmaco nell'ultimo trimestre [106, 107, 122].

Gli **anti-TNF** sono sicuri e non sono stati associati ad aumenti di complicanze in gravidanza e in virtù di questo loro basso rischio, le più recenti linee guida europee ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) suggeriscono che un loro uso protratto per tutta la durata della gravidanza è raccomandato in caso di necessità, secondo le attuali linee guida per le pazienti non in gravidanza [137, 138].

Nel caso di pazienti che presentano una malattia ben controllata, il trattamento con gli anti-TNF può essere interrotto a partire dal terzo trimestre [106]. Lo studio di Selinger et al. ha però messo in luce come l'interruzione della terapia aumenta il tasso di riacutizzazioni della malattia, senza alcun beneficio per il neonato rispetto al proseguimento della terapia [107].

Ustekinumab e **Vedolizumab** non sembrano essere correlati ad un aumento dell'incidenza di complicanze significative in gravidanza [106, 107]. I dati sugli effetti di tali farmaci in merito al loro utilizzo continuativo in gravidanza sono limitati, anche se le attuali linee guida ne suggeriscono la continuazione qualora fosse necessario [137, 138]. In generale, la valutazione del trattamento per ogni singola paziente deve considerare attentamente i potenziali rischi e benefici [106, 107, 137, 138].

Antibiotici

Ampicillina, Cefalosporina, Eritromicina e brevi cicli di Metronidazolo durante il primo trimestre di gravidanza si sono dimostrati sicuri, mentre un uso prolungato di Metronidazolo sembrerebbe essere associato ad un effetto teratogeno. I chinoloni sono invece controindicati, data la loro artropatogenicità [108].

1.8.7. Trattamento chirurgico delle MICI in gravidanza

Le indicazioni per la chirurgia in gravidanza sono identiche a quelle per le pazienti non gravide (*vedi paragrafo 1.7.2. TRATTAMENTO CHIRURGICO*) [108].

La chirurgia è sicura in tutta la durata della gravidanza, anche se alcuni studi limitati riportano un aumento del rischio di aborto spontaneo nel primo

trimestre e di un travaglio pretermine nel terzo trimestre [108]. Tuttavia, la persistenza di malattia attiva nonostante il trattamento medico nelle pazienti rappresenta un rischio maggiore per il feto rispetto all'intervento chirurgico [106-108].

1.8.8. Parto e taglio cesareo

Le indicazioni ostetriche per il taglio cesareo non differiscono tra donne sane e donne affette da MICI, tuttavia è stato evidenziato che le donne con MICI si sottopongono a taglio cesareo elettivo più frequentemente rispetto alle donne della popolazione generale [108].

Le principali indicazioni al parto cesareo elettivo nelle donne malate, esclusi motivi ostetrici, sono la presenza di una malattia perianale attiva, in quanto il parto vaginale può aggravarla, e il pregresso intervento di IPAA, dal momento che il parto vaginale in donne con IPAA aumenta significativamente il rischio di intervento chirurgico alla sacca successivamente al parto. La presenza della stomia, invece, non preclude il parto vaginale [107]. Le linee guida ECCO suggeriscono che la modalità di parto deve essere guidata da considerazioni ostetriche [137, 138].

In generale, la decisione relativa alla modalità di parto deve essere presa su base individuale, dopo una consulenza ostetrica tra medico e materna. È importante ricordare che il taglio cesareo è un intervento chirurgico addominale maggiore che comporta il rischio di trombosi venosa profonda, rischio già di per sé aumentato in queste pazienti [107].

1.8.9. Rischio di MICI nella prole

Come precedentemente discusso (*vedi paragrafo 1.3.1. FATTORI GENETICI*), il rischio di trasmissione della malattia alla prole è compreso tra 2-3% per MC e tra 0,5-1% per CU se un solo genitore è affetto; mentre, se entrambi i genitori sono malati, il rischio raggiunge il 30% [107].

Non sembrano esserci correlazioni tra attività della malattia, trattamenti o interventi chirurgici, e il rischio per il bambino di sviluppare una MICI nel corso della vita [107, 108, 124]. È stato evidenziato che l'uso di antibiotici in

gravidanza si associa ad una disbiosi nel bambino, tuttavia non è dimostrata una correlazione tra questa e il rischio di sviluppare MICI [28, 29].

1.8.10. Allattamento al seno e MICI

La maggior parte dei trattamenti utilizzati per le MICI sono compatibili con l'allattamento al seno [106-108]. Alcuni studi hanno però riportato che il 45% delle pazienti decide di non allattare al seno solo per paura di trasferire il farmaco nel latte, causando complicazioni per il bambino. È importante sottolineare che l'allattamento al seno (come descritto nel paragrafo 1.3.3. *Fattori ambientali*) ha un effetto protettivo verso le MICI, in quanto contribuisce allo sviluppo del microbiota intestinale e al trasferimento di immunoglobuline materne, le quali possono a loro volta influenzare positivamente il sistema immunitario del bambino [106, 107].

1.8.11. Vaccinazione della prole

Dati recenti hanno dimostrato che, se la madre è stata esposta a terapie biologiche durante il terzo trimestre di gravidanza, i vaccini vivi, tra cui BCG, rotavirus, antipolio orale (OPV) e il tetravalente MPRV (morbillo-parotite-rosolia-varicella), non devono essere somministrati al bambino fino ad almeno sei mesi dopo la nascita. Per gli altri vaccini, il calendario vaccinale non deve essere modificato [106, 125].

In particolare, il vaccino contro il rotavirus, per essere efficace, deve essere somministrato entro le 15 settimane di età quindi, ai bambini esposti agli anti-TNF in utero, non dovrebbe essere somministrato. Gli altri vaccini vivi sono somministrati a 1 anno di età e si possono effettuare anche durante l'allattamento [125].

1.8.12. Consulenza pre-concezionale

Le donne affette da MICI tendono ad avere convinzioni errate, paure infondate e conoscenze insufficienti circa gli effetti della loro patologia e del suo trattamento in relazione alla gravidanza [132]. Infatti, la maggior parte delle donne affette da MICI, tende a sospendere volontariamente la terapia durante la

gravidanza e/o durante l'allattamento, per paura dell'impatto dei farmaci sul figlio [106-108].

La mancanza di conoscenze corrette può quindi portare a una minore aderenza al trattamento, con conseguente aumento del rischio di ricaduta della malattia e, di conseguenza, il rischio di complicanze della gravidanza (*vedi paragrafo 1.8.3. EFFETTI DELLE MICI SULLA GRAVIDANZA*). Pertanto, l'educazione delle pazienti attraverso un'assistenza pre-concezionale (PCC) specifica per le MICI è consigliabile al fine di dare le corrette informazioni, e di conseguenza migliorare lo stato di salute di madre e nascituro. Si è visto che anche un singolo consulto con un medico è efficace nell'aumentare le conoscenze e nel promuovere una corretta aderenza ai farmaci per le MICI durante la gravidanza [133].

In generale, l'obiettivo della PCC nelle pazienti affette da MICI è quello di identificare e modificare i fattori di rischio medici e comportamentali al fine di ridurre eventuali esiti avversi della gravidanza.

La PCC ha inoltre come scopo quello di educare la paziente sull'importanza del concepimento nei periodi di quiescenza della malattia, poiché questo è un importante fattore di rischio per la ricaduta della malattia durante la gravidanza (*vedi paragrafo 1.8.3. EFFETTI DELLE MICI SULLA GRAVIDANZA*) [108, 132, 133].

2. SCOPO DELLO STUDIO

La letteratura scientifica ha negli anni mostrato molto interesse sull'impatto che le MICI possono avere nelle varie fasi nella vita riproduttiva di una donna. In particolare, è stato evidenziato un aumentato rischio di infertilità nelle donne affette da MICI e un aumentato rischio di complicanze della gravidanza in caso di malattia attiva. Nell'agosto 2022 sono state pubblicate delle linee guida dedicate alla gestione della malattia durante i mesi di gestazione e dopo il parto, al fine di monitorare e trattare correttamente entrambe le condizioni, e al fine di supportare il medico nel gestire le pazienti in queste importanti fasi della vita. Numerosi studi hanno anche riportato che le MICI hanno un impatto negativo sulla salute mentale e sul piano sociale dei pazienti che ne sono affetti. Alcuni autori hanno infatti messo in luce che la mancanza di una corretta informazione riguardo le MICI, il loro trattamento e la gravidanza stessa, impatta negativamente nel momento in cui le pazienti in età fertile desiderano avere uno o più figli (*vedi paragrafi 1.8.1. INFERTILITÀ e 1.8.7. PARTO E TAGLIO CESAREO*). Pertanto, ha assunto un ruolo sempre più importante nel tempo la PCC, che ha come obiettivo quello di educare correttamente le pazienti, di guidarle nelle loro scelte e di rassicurarle su eventuali preoccupazioni riguardanti gli effetti della malattia sulla fertilità e sulla sicurezza dei farmaci durante in periodo di gestazione e allattamento.

L'obiettivo primario del nostro studio è stato quello di confrontare le diverse fasi della vita riproduttiva della nostra coorte di donne affette da MICI, con quelle di donne di pari età, al fine di valutare quanto la patologia infiammatoria cronica possa impattare su queste, e in particolare sulla gravidanza, sul parto, sull'allattamento e sulla prole stessa.

3. MATERIALI e METODI

3.1. DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio svolto è retrospettivo caso-controllo. Da febbraio ad agosto 2022 un questionario composto da 194 domande totali è stato somministrato alle pazienti affette da MICI, seguite presso l'UOC di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedale Università di Padova, precedentemente arruolate nello studio "*The Paduan GastroINtestinal DIsease natural HIstory REgistry: a longitudinal, retrospective and prospective study*", (codice CESC: 5370/AO/22, approvato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Padova), previa firma del consenso informato. Il questionario è stato fatto compilare nel corso della visita di controllo o inviato via mail su specifica richiesta delle pazienti. Nello stesso arco temporale, sono state inoltre reclutate donne sane tra familiari ed amici, al fine di costituire un gruppo di controlli sani.

I criteri di inclusione sono stati:

- Sesso femminile;
- Età compresa tra i 18 e i 65 anni;
- Diagnosi di MICI confermata (MC, CU o IBD-U) da almeno un anno;
- Assenza di pregressa diagnosi di MICI o altre patologie a carico dell'apparato gastrointestinale e/o di sintomi gastrointestinali per le donne arruolate nella coorte rappresentante i controlli sani.

I criteri di esclusione sono stati:

- Sesso maschile;
- Età inferiore ai 18 anni o superiore ai 65;
- Rifiuto alla partecipazione e alla firma del consenso informato.

3.2. QUESTIONARIO

Il questionario indagava le seguenti informazioni:

- Dati demografici, tra cui età attuale, età al menarca, età alla diagnosi di MICI, numero di figli;
- Dati clinici, quindi tipo di MICI, localizzazione di malattia, età alla diagnosi di MICI, altre comorbidità, diagnosi di endometriosi attuale o pregressa;
- Gestione terapeutica della malattia;
- Eventuale assunzione attuale e/o pregressa di un terapia estrogeno-progestinica, durata e motivo della stessa;
- Valutazione della presenza pregressa o attuale di problemi relativi alla fertilità.
- Informazioni sulle eventuali gravidanze, tra cui età alla gravidanza, necessità di fecondazione in vitro, consulenza gastroenterologica pre-concezionale, chirurgia pre-concezionale;
- Informazioni sul parto e necessità di taglio cesareo;
- Eventuali complicanze durante la gravidanza, inclusi aborti e riattivazioni della malattia;
- Terapia delle MICI prima e durante la gravidanza ed eventuale cambiamento, sospensione, ripresa;
- Informazioni sulla prole, eventuali infezioni durante il primo anno di vita con relativi trattamenti, successivo sviluppo di MICI, vaccinazioni;
- Informazioni sull'allattamento, tra cui durata e motivo di un eventuale mancato allattamento.

I dati delle pazienti sono poi stati raccolti in modalità aggregata anonimizzata in un database dedicato.

3.3. ANALISI STATISTICA

Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software STATA11.

Le variabili continue sono state comparate applicando il t-test e sono state riportate come medie con deviazioni standard (DS), mentre per confrontare le variabili categoriali è stato utilizzato il test del chi-quadro e sono state riportate come frequenze e percentuali. La significatività statistica è stata fissata per valori di $p \leq 0.05$.

4. RISULTATI

4.1. CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI IN STUDIO

Il nostro registro include 721 pazienti di età compresa tra i 18 e 65 anni con diagnosi di MICI da almeno un anno, di queste, 430 sono state invitate a compilare il questionario via mail e le altre in corso di visita ambulatoriale. Al termine del reclutamento, 228 avevano compilato il questionario, e il motivo principale di rifiuto è stato mancanza di tempo. Delle 228 pazienti, 127 erano affette da MC (56%) e 101 da CU (44%), con età media di 41.3 ± 13.6 anni (40.2 ± 14.1 per MC e 42.6 ± 12.8 per CU) ed età media alla diagnosi di 28.1 ± 12.5 anni (27.1 ± 12.9 per MC e 29.3 ± 12 per CU) (Tabella 5).

I controlli sani arruolati sono 229, con età media di 40.5 ± 13.1 anni, paragonabile a quella delle nostre pazienti ($p=0.5$) (Tabella 5).

Significativo è il dato sulle comorbidità, infatti, il 40.8% delle donne con MICI (93/228) ha riportato di soffrire di altre patologie (40.9% per MC e 40.6% per CU), rispetto al 22.7% dei controlli (52/229), $p<0.001$. Tra le comorbidità più comuni abbiamo riscontrato in particolare patologie reumatologiche a carattere autoimmune, presenti in 43/228 pazienti (18.9%, in particolare 21.3% per MC e 14.9% per CU), e soltanto in 5/229 controlli sani (2.2%), $p<0.001$; patologie endocrinologiche a carattere autoimmune (8.8% dei casi vs 7.9% dei controlli, $p=0.7$), ed infine patologie cardiologiche (7% dei casi vs 6.3% dei controlli, $p=0.4$). (Tabella 5).

Per quanto riguarda il trattamento delle MICI, i farmaci maggiormente utilizzati sono la mesalazina (58.7%) e i farmaci biologici (45.6%), con una significativa differenza tra MC e CU (Tabella 5). Mentre il 10.5% delle pazienti non assumeva alcuna terapia specifica (Tabella 5).

	CONTROLLI	CASI	MC	CU	p-value (casi vs controlli)	p-value (MC vs CU)
N° soggetti	229 (50.1%)	228 (49.9%)	127 (27.9%)	101 (22%)		
Età media (anni)	40.5 ± 13.1	41.3 ± 13.6	40.2 ± 14.1	42.6 ± 12.8	0.5	0.1
Età media alla diagnosi (anni)	--	28.1 ± 12.5	27.1 ± 12.9	29.3 ± 12	--	0.2
Comorbidità	52 (22.7%)	93 (40.8%)	52 (40.9%)	41 (40.6%)	<0.001	0.9
Afezioni reumatologiche	5 (2.2%)	43 (18.9%)	28 (21.3%)	15 (14.9%)	<0.001	0.2
Afezioni endocrinologiche	18 (7.9%)	20 (8.8%)	8 (6.3%)	12 (11.9%)	0.7	0.1
Afezioni cardiologiche	12 (5.2%)	16 (7%)	8 (6.3%)	8 (7.9%)	0.4	0.6
Terapia MICI	--					
Mesalazina	--	134 (58.7%)	57 (44.9%)	77 (76.2%)	--	<0.001
Biologici	--	104 (45.6%)	72 (56.7%)	32 (31.7%)	--	<0.001
Nessuna	--	24 (10.5%)	14 (11%)	10 (9.9%)	--	0.8

Tabella 5. Tabella comparativa di controlli e casi, con differenziazione tra MC e CU.

4.2. FASI RIPRODUTTIVE DELLA DONNA

4.2.1. Periodo pre-concezionale

L'età media al menarca tra i due gruppi è risultata simile (12.6 ± 1.5 anni nelle pazienti vs 12.6 ± 1.6 anni nei controlli, $p=0.7$).

Inoltre, non abbiamo rilevato differenze neanche circa l'uso di estroprogestinici tra i due gruppi (122/228, 53.5% vs 124/229, 54.1%, $p=0.9$). Tuttavia, i dati hanno messo in evidenza un diverso motivo di terapia estroprogestinica tra i due gruppi ($p=0.003$): mentre il 52.5% (64/122) delle donne con MICI assume estroprogestinici prevalentemente per disturbi del ciclo mestruale, il 60.5% dei controlli (75/124) l'assume a scopo anticoncezionale (*Grafico 1*). Nessuna differenza di assunzione di estroprogestinici è stata inoltre rilevata tra pazienti affetti da CU e CD ($p=0.7$).

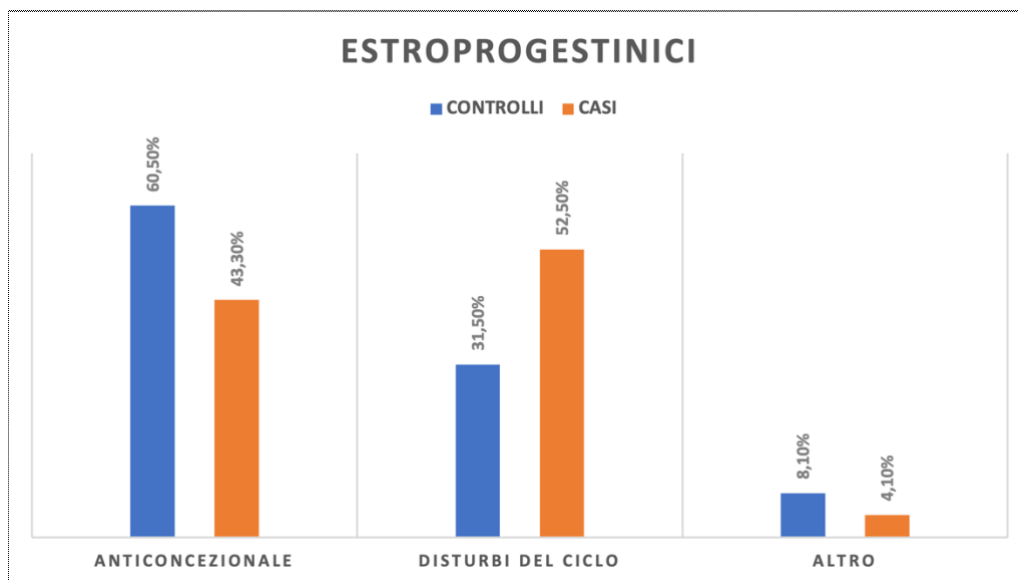


Grafico 1. Rappresentazione grafica della distribuzione dei motivi che spingono le donne ad assumere la terapia estroprogestinica nelle pazienti con MICI (in arancione) e nei controlli (in blu).

Non si osserva nella nostra popolazione un aumentato rischio di problemi di infertilità nelle pazienti affette da MICI rispetto ai controlli ($p=0.6$), con una frequenza di 17/228 casi (7.5%, in particolare 10/127, 7.9% per MC e 7/101, 6.9% per CU), rispetto ai 10/229 controlli (4.4%) (*Grafico 2*). Inoltre, nessuna delle 10 pazienti della nostra popolazione sottoposte a interventi chirurgici di resezione intestinale o strictuloplastica ha avuto problemi di infertilità.

Infine, nessun rischio aumentato di endometriosi nel gruppo delle donne affette da MICI, riscontrato in 15/228 casi (6.6%, in particolare 5.5% per MC e 7.9% per CU), rispetto agli 11/229 controlli (4.8%), $p=0.6$ (*Grafico 2*).

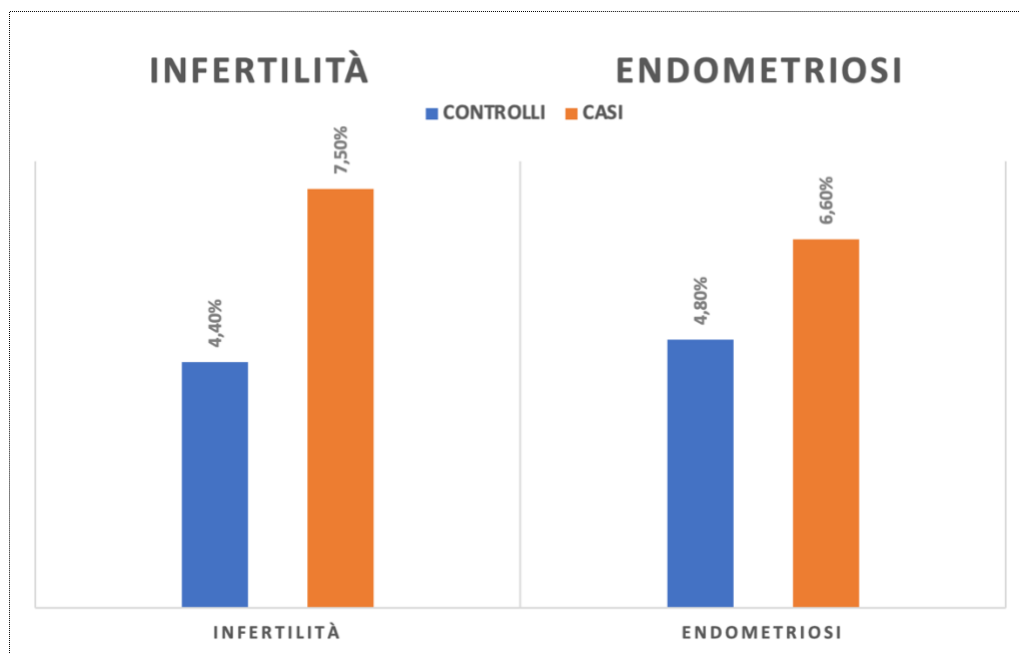


Grafico 2. Rappresentazione grafica della frequenza di infertilità ed endometriosi nelle pazienti (in arancione) e nei controlli (in blu).

4.2.2. Gravidanza

Nel gruppo delle pazienti, 47/228 (20.6%, in particolare 18.1% per MC e 23.8% per CU) ha dichiarato di aver avuto aborti, rispetto alle 22/229 (9.6%) donne del gruppo di controllo ($p<0.001$). Inoltre, è interessante notare come nel gruppo delle donne con MICI risulti maggiore il tasso di donne che hanno abortito volontariamente (16/47, 40.4% vs 4/23, 27.3%) (*Grafico 3*), seppure la differenza risulti non significativa ($p=0.3$).

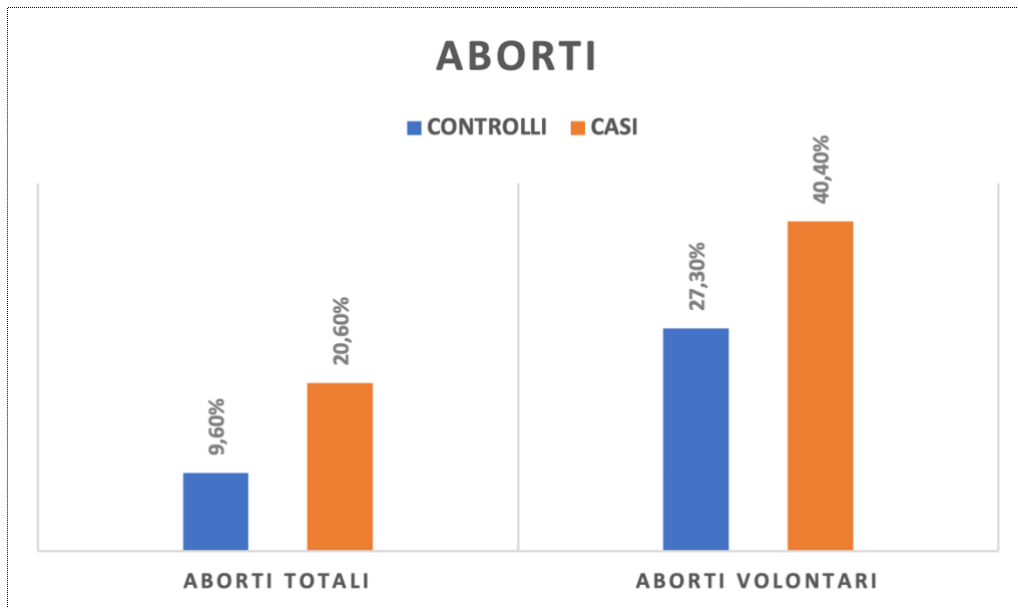


Grafico 3. Rappresentazione grafica della distribuzione degli aborti totali a sinistra e degli aborti volontari a destra (la percentuale degli aborti volontari fa riferimento al numero totale degli aborti), nelle pazienti (in arancione) e nei controlli (in blu).

I dati hanno inoltre messo in luce che le donne che hanno avuto almeno una gravidanza è simile tra i due gruppi, 113/228 casi (49.6%) e 117/229 controlli (51.1%), $p=0.7$. Per quanto riguarda il gruppo delle pazienti, si riscontra che successivamente alla diagnosi di malattia, la frequenza di donne che hanno intrapreso gravidanze risulta di 61/228 (26.8%).

Per quanto riguarda l'età media alla prima gravidanza, i dati hanno evidenziato che le donne affette da MICI avevano un'età maggiore, 31.6 ± 5.4 anni (30.6 ± 5.5 per MC e 33 ± 5.1 per CU), rispetto i controlli 29.8 ± 4.3 anni ($p=0.02$). Allo stesso modo, anche per la seconda gravidanza abbiamo riscontrato una differenza di età significativa (34.1 ± 4.5 anni per le donne con MICI vs 33.3 ± 3.8 anni per i controlli, $p=0.007$).

4.2.3. Decorso della malattia nel corso della gravidanza

Sessant'uno/228 pazienti (26.8%) hanno avuto almeno una gravidanza dopo la diagnosi di malattia. Considerando le nostre pazienti, durante la prima gravidanza, i farmaci più utilizzati per il trattamento della patologia sono stati

la mesalazina (60.7%), i corticosteroidi (13.1%) e i biologici (10.9%), e il 19.7% ha interrotto la terapia entro il 2° trimestre.

Cinquantacinque/61 pazienti (90.1%, in particolare 33/35, 94.3% per MC e 22/26, 84.6% per CU, $p=0.2$) presentava una malattia in remissione prima di intraprendere la prima gravidanza e di queste, 10/55 (18.2%, in particolare 3/33, 9.1% per MC e 7/22, 31.8% per CU) ha avuto una riattivazione della malattia durante la gravidanza; 6/61 pazienti (9.8%, in particolare 2/35, 5.7% per MC e 4/26, 15.4% per CU) presentava uno stato di malattia attiva già all'inizio della gravidanza; di queste, metà è rimasta attiva per tutta la gravidanza, mentre l'altra metà è andata in contro a in remissione durante la gravidanza (0% per MC e 3/4, 75% per CU).

Trenta/228 pazienti hanno avuto anche, almeno, una seconda gravidanza e i dati sono simili a quanto descritto per la prima: infatti, 24/30 pazienti (80%, in particolare 13/16, 81.3% per MC e 11/14, 78.6% per CU) si trovava in uno stato di remissione prima di intraprendere la gravidanza e 3 di queste (8.3%, in particolare 1/13, 7.7% per MC e 2/11, 18.2% per CU) ha avuto riattivazioni della malattia durante la gravidanza. Delle 6/30 (20%, in particolare 3/16, 18.8% per MC e 3/14, 21.4% per CU) pazienti con malattia attiva già dall'inizio della gravidanza, 2 donne (33.3%, 1/3 per MC e 1/3 per CU) sono rimaste attive per tutta la gravidanza, mentre le altre 4 (66.7%, 2/3 per MC e 2/3 per CU) sono andate in contro a remissione durante la gravidanza.

Le riattivazioni che si sono presentate durante la gravidanza sono state trattate principalmente con ottimizzazione mesalazina per OS (84.6% nella prima gravidanza e 80% nella seconda), mesalazina topica (7.7% nella prima gravidanza e nessuno nella seconda) e corticosteroidi per OS (69.2% nella prima gravidanza e 20% nella seconda); nessuna è stata trattata con biologici.

Per quanto riguarda le complicanze legate alla gravidanza (in particolare eclampsia, sindrome HELLP, basso peso per epoca gestazionale, diabete gestazionale, oligoamnios ed emorroidi), queste hanno avuto prevalenza simile nelle due popolazioni, infatti si sono presentate nel 14.8% (9/61) nel gruppo delle pazienti (3/35, 8.6% per MC e 6/26 23.1% per CU) e nel 13.7% (16/117) del gruppo dei controlli durante la prima gravidanza ($p=0.8$), mentre nella seconda si sono riscontrate rispettivamente nel 16.7% (5/30) delle donne con MICI rispetto al 10.7% (6/56) dei controlli ($p=0.4$).

I dati hanno inoltre evidenziato una correlazione tra un'eventuale riattivazione della malattia e l'aumento del rischio di complicanze, infatti, nella prima gravidanza in caso di riattivazione della malattia si è riscontrata la presenza di complicanze nel 38.5% dei casi (5/13), rispetto all'8.3% nel caso di patologia in remissione (4/48), $p=0.007$ (Grafico 4).

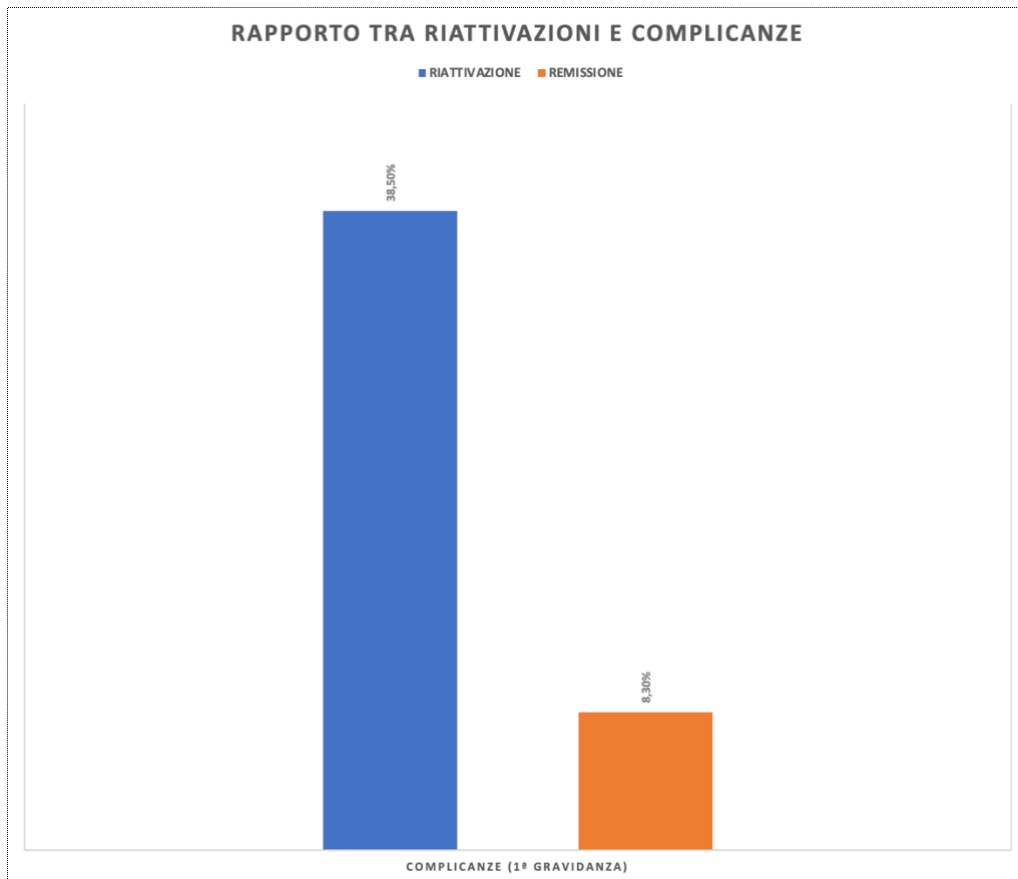


Grafico 4. Rappresentazione grafica della distribuzione delle complicanze in relazione alle fasi di riattivazioni (in blu) e remissione (in arancione) nella prima gravidanza.

È possibile, inoltre, fare delle considerazioni in relazione all'outcome delle pazienti che hanno avuto una PCC rispetto a quelle che non l'hanno avuta; infatti, nella prima gravidanza hanno ricevuto una PCC il 49.2% delle pazienti (30/61) e in queste si riscontra un tasso di complicanze di 13.3% (4/30) rispetto al 16.1% (5/31) di chi non l'ha ricevuta ($p=0.8$) e un tasso di riattivazioni di malattia del 20% (6/30) rispetto al 22.6% (7/31) di chi non l'ha ricevuta ($p=0.8$).

Nella seconda hanno ricevuto una PCC il 40% delle pazienti (12/30) e in queste si riscontra un tasso di complicanze invariato (16.7% sia in chi abbiano ricevuto PCC 2/12 o meno 3/18, con $p=1$), e un tasso di riattivazioni di malattia del 8.3% (1/12) in chi l'ha ricevuta, rispetto al 22.2% (4/18) di chi non l'ha ricevuta ($p=0.3$) (*Grafico 5*).

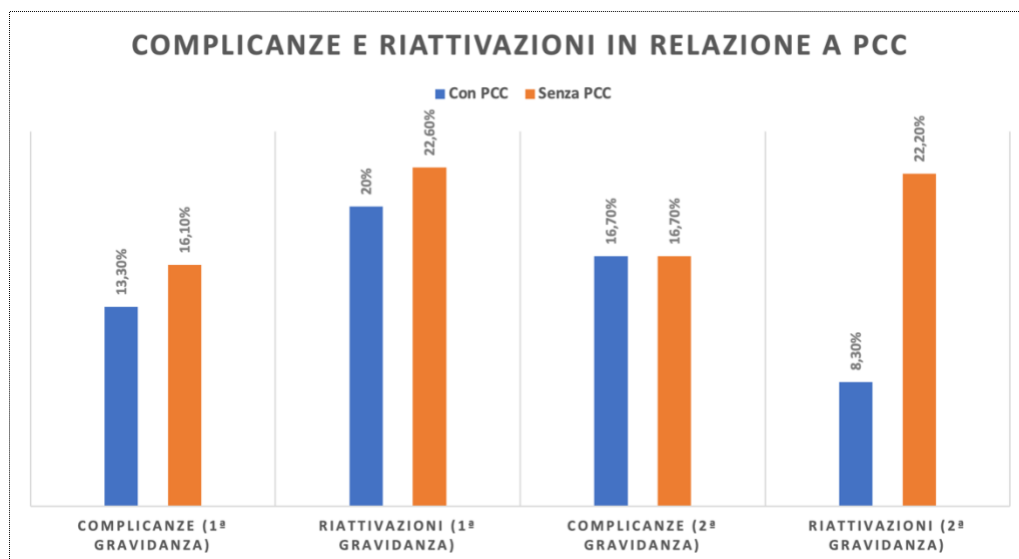


Grafico 5. Rappresentazione grafica della distribuzione di complicanze e riattivazioni nelle prime 2 gravidanze in relazione alla ricezione di una PCC (in blu) o meno (in arancione).

Dai nostri dati non abbiamo riscontrato differenze significative per quanto riguarda la durata della gravidanza, infatti per la prima gravidanza risulta essere mediamente di 39.1 ± 2.3 settimane per i controlli e 39.1 ± 2.8 settimane per le pazienti con MICI (39.4 ± 3 per MC e 38.7 ± 2.3 per CU), $p=1$.

Anche la prevalenza delle nascite premature ($\leq 37^a$ settimana) è stata simile tra i due gruppi (12/61, 19.7% nelle donne con MICI vs 21/117, 17.9% nei controlli), $p=0.8$.

Allo stesso modo per la seconda gravidanza, la durata media è risultata simile tra le due coorti (38.9 ± 2 settimane per i controlli e 38.8 ± 1.6 settimane per le pazienti), così come le nascite premature (4/30, 13.3% delle pazienti vs 10/56, 17.9% nei controlli), $p=0.6$.

Infine, si è osservato un aumento del tasso di tagli cesari nel gruppo dei casi rispetto a quello dei controlli: nella prima gravidanza la frequenza è stata di 26/61 per i casi (42.6%, in particolare 15/35, 42.9% per MC e 11/26, 42.3% per CU) rispetto ai 38/117 controlli (32.5%), $p=0.2$. In particolare, abbiamo

riscontrato alcune differenze circa i motivi che hanno reso necessario il taglio cesareo: nella coorte delle pazienti, nel 19.2% (5/26) era legato a problemi del feto, rispetto al 29% (11/38) dei controlli; nel 15.4% (4/26) era legato a una dilatazione vaginale insufficiente, rispetto al 18.4% (7/38) dei controlli; nel 19.2% (5/26) la scelta è avvenuta sotto consiglio medico, similmente nel gruppo dei controlli con 21/38 donne (21.1%); nel 19.2% (5/26) il motivo era legato a un pregresso intervento chirurgico, rispetto al solo 2.6% (1/38) dei controlli; mentre è stato necessario intervenire d'urgenza nel 23.1% (6/26) delle pazienti, similmente al 21.1% (8/38) dei controlli; nelle donne rimanenti nei due gruppi (1 caso e 3 controlli) il taglio cesareo si è reso necessario a causa di una gravidanza gemellare.

Nella seconda gravidanza la differenza si è ridotta, con 10/30 casi (33.3%, in particolare 6/16, 37.5% per MC e 4/14, 28.6% per CU) rispetto ai 17/56 controlli (30.4%), $p=0.8$ (*Grafico 6*).

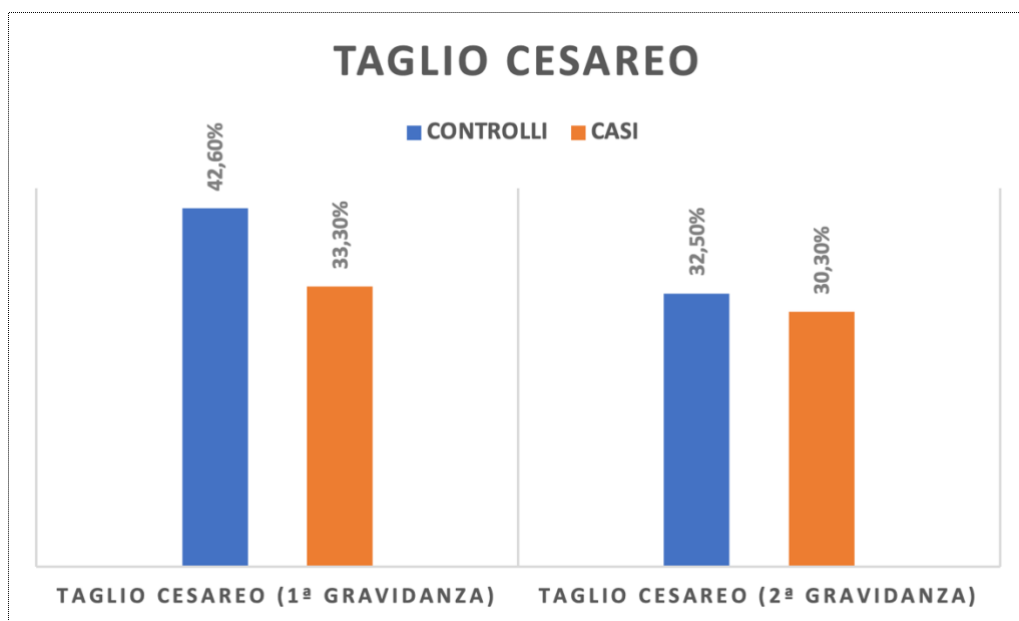


Grafico 6. Rappresentazione grafica della frequenza di parto cesareo nelle prime 2 gravidanze nelle donne con MICI (in arancione) e nei controlli (in blu).

4.2.4. Periodo post-gravidanza

Nella nostra popolazione abbiamo riscontrato un tasso di familiarità per la patologia nei figli delle donne affette di MICI del 3.7% (4/109), mentre nel

gruppo di controllo, solo nello 0.9% (1/117) c'è stata l'insorgenza di MICI nella prole ($p=0.15$).

I dati raccolti hanno evidenziato una differenza significativa in merito alla frequenza di allattamento successivamente alla prima gravidanza, infatti, l'82.1% dei controlli (96/117) ha allattato al seno rispetto al 67.2% (41/61) delle pazienti ($p=0.03$), con una durata media dell'allattamento analoga tra i due gruppi (7.2 ± 5.7 mesi vs 8.1 ± 7.5 , con $p=0.4$). Inoltre, nel gruppo delle pazienti il 13.1% (8/61) non ha allattato per scelta personale, rispetto al 3.4% (4/117) dei controlli ($p=0.14$), e l'11.5% (7/61) non l'ha fatto per carenza di latte, similmente alle donne sane 11.1% (13/117).

In seguito alla seconda gravidanza invece, l'86.7% (25/30) delle pazienti ha allattato al seno, similmente ai controlli, che hanno allattato nell'87.5% (49/56) dei casi. Tuttavia, anche in questo caso si riscontra che è maggiore nel gruppo delle pazienti il tasso di donne che non hanno allattato per scelta personale o per la terapia in atto rispetto ai controlli sani (2/30, 6.7% vs 1/56, 1.8%, con $p=0.2$), mentre non hanno allattato al seno per carenza di latte il 10% (3/30) delle pazienti e l'8.9% (5/56) dei controlli (*Grafico 7*).

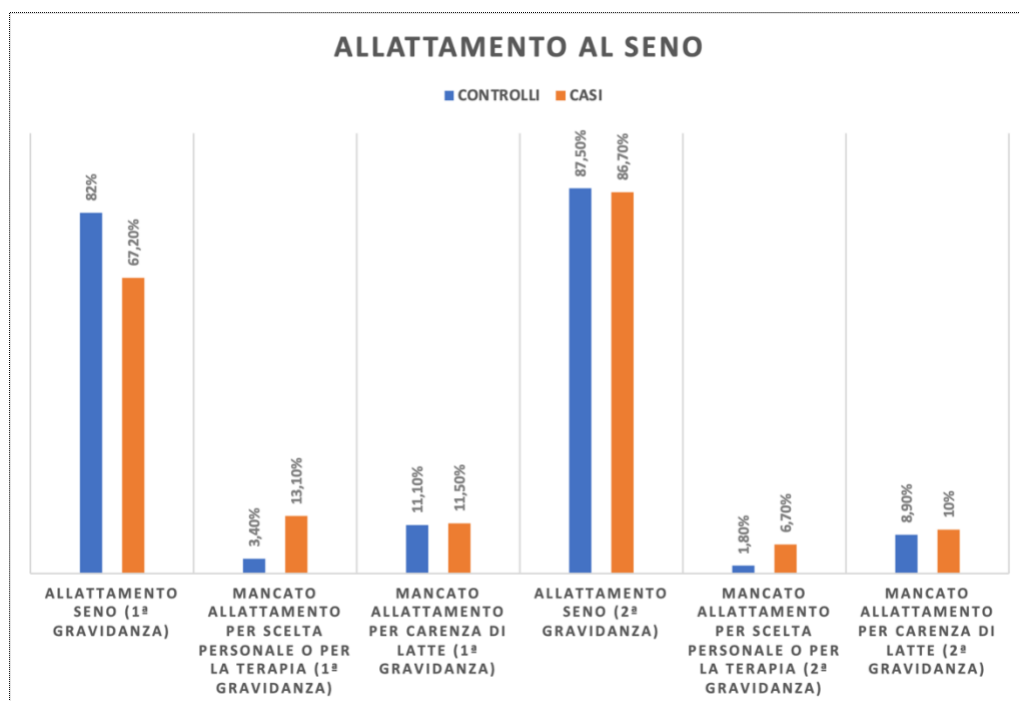


Grafico 7. Rappresentazione grafica della distribuzione dell'allattamento al seno e delle motivazioni che hanno spinto le madri a non allattare nelle prime 2 gravidanze, nelle pazienti (in arancione) e nei controlli (in blu).

Per quanto riguarda la riattivazione delle MICI entro 12 mesi dal parto, abbiamo riscontrato che nel 37.7% (23/61) delle donne è riportata una riattivazione dopo la prima gravidanza (13/35, 37.1% per MC e 10/26, 38.5% per CU), e nel 33.3% (10/30) dopo la seconda (4/16, 25% per MC e 6/14, 42.9% per CU). In entrambi i casi, i principali trattamenti sono stati mesalazina (60.9% nella prima e 70% nella seconda), corticosteroidi (47.8% nella prima e 60% nella seconda) e farmaci biologici (21.7% nella prima e 30% nella seconda).

Considerando i figli concepiti dalla prima gravidanza, i nostri dati non hanno messo in luce differenze significative in merito l'insorgenza di infezioni entro i 12 mesi dalla nascita (20% dei figli di donne con MICI vs 12% dei figli di donne sane) e nemmeno nel loro trattamento farmacologico.

Allo stesso modo per i figli concepiti dalla seconda gravidanza, il rischio di infezioni nel primo anno di vita è stata simile nei due gruppi (13.3% vs 10.7%). Infine, anche per quanto riguarda le vaccinazioni dei figli, non abbiamo evidenziato differenze nel calendario vaccinale tra i figli di donne con MICI e figli di donne sane.

5. DISCUSSIONE

Le MICI sono malattie croniche progressive immuno-mediate caratterizzate da un'infiammazione incontrollata dell'apparato gastrointestinale. Il loro impatto sulla vita e in particolare sulla vita riproduttiva delle donne che ne sono affette è considerevole [132, 133].

Lo scopo del nostro studio è stato quindi quello di studiare una coorte di pazienti affette da IBD, di comprendere come tali malattie impattino sulla salute riproduttiva delle donne, e di confrontare i dati relativi alle donne malate con un gruppo di donne sane

In accordo con quanto riportato in letteratura, abbiamo riscontrato un rischio di insorgenza delle MICI tra le seconda e la quarta decade di vita (età media 28.1 ± 12.5 anni) e un aumento considerevole di manifestazioni extraintestinali a carattere dermato-reumatologico rispetto alla popolazione generale (18.9% vs 2.2%) [3, 7-9, 41, 44].

Per quanto riguarda la sfera riproduttiva, i nostri dati hanno evidenziato un simile rischio di infertilità rispetto alla popolazione sana (7.5% vs 4.4%) a differenza di quanto riportato in letteratura [106, 107], così come emerge un rischio di endometriosi simile rispetto ai controlli, in disaccordo con quanto riportato dallo studio di Chiaffarino et al. [126].

Similmente, al contrario di quanto riportato negli studi di Foulon et al. [106] e Calderwood et al. [108], dalla nostra popolazione non è emersa una maggiore tendenza all'utilizzo di terapia estroprogestinica a scopo anticoncezionale rispetto alla popolazione generale, anzi, tale tendenza sembrerebbe addirittura invertita con una frequenza di 60.5% per la popolazione generale rispetto al 43.3% delle pazienti ($p=0.003$).

In merito alla frequenza di aborti, abbiamo registrato che questa è aumentata nelle donne affette da MICI (20.6% vs 9.6%) e in particolare, abbiamo riscontrato un importante incremento della quota di aborti volontari nelle pazienti rispetto alle donne sane (40.4% vs 27.3%).

Ponendo attenzione sui dati relativi al numero di gravidanze che ci sono state nei due gruppi, non abbiamo riscontrato differenze significative tra donne affette da MICI e donne sane, come precedentemente evidenziato dalla review di Munkholm [134]. Per quanto riguarda invece la correlazione tra il rischio di

complicanze in gravidanza e lo stato di attivazione della malattia, i nostri dati sono in linea con quanto messo in luce da Foulon et al. [106]: infatti, abbiamo osservato un rischio di complicanze fino a quasi il 40% in caso di malattia attiva, rispetto all'8% circa in caso di malattia in remissione.

Per quanto riguarda il tasso di parti cesarei, in accordo con la letteratura, ne abbiamo riscontrato un incremento nelle donne affette rispetto alla popolazione sana (frequenza fino al 42% vs il 30-33% nelle donne sane) [108].

Inoltre, abbiamo riscontrato un rischio aumentato di insorgenza di MICI nella prole di donne anch'esse affette rispetto ai figli di donne sane (3.7% vs 0.9%), dato in linea con il tasso di familiarità descritto in letteratura, se pur non si raggiunge una significatività statistica [3].

Infine, a conferma di quanto evidenziato da Selinger et al. [107], nella nostra coorte le donne affette da MICI tendono ad allattare al seno meno frequentemente rispetto alle donne sane (67.2% vs 82% con $p=0.03$) soprattutto per scelta personale o per timore che la terapia possa inficiare sulla salute del bambino (13.1% vs 3.4%).

Per concludere, il nostro studio non ha pienamente confermato l'importante impatto della PCC evidenziato in letteratura, in quanto nella nostra popolazione abbiamo sì registrato un ridotto numero di complicanze e riattivazione di malattia nelle pazienti precedentemente sottoposte a una PCC rispetto alle pazienti che non l'hanno avuta, ma non così significativo [132, 133].

È necessario sottolineare che il nostro studio presenta delle limitazioni: innanzitutto, essendo uno studio monocentrico, la numerosità del pool di pazienti reclutate è stato limitato, soprattutto in merito al numero di pazienti con almeno una gravidanza. Inoltre, essendo retrospettivo, è stato necessario considerare informazioni che potrebbero essere soggette a bias informativi, in quanto le pazienti potrebbero ricordare in maniera alterata e riportare scorrettamente alcune informazioni.

6. CONCLUSIONI

I dati emersi dal nostro studio hanno permesso di analizzare nello specifico l'impatto delle MICI sulla vita riproduttiva delle donne affette da queste patologie. In particolare, abbiamo evidenziato come la malattia infiammatoria cronica possa condizionare la scelta di una infertilità volontaria, una maggiore frequenza di parti con taglio cesareo e il mancato allattamento al seno. Dato inoltre rilevante è il maggior rischio di complicanze in caso di riattivazioni in corso di gravidanza. I nostri risultati, quindi, rafforzano l'importanza di un adeguato counselling, così come suggerito dalle recenti linee guida, mediante un supporto che parta dal momento della scelta del concepimento, un corretto management della patologia e l'appropriato approccio terapeutico consentono un decorso più sicuro della gravidanza sia per la madre che per il feto.

Pertanto, l'obiettivo futuro può essere quello di integrare le PCC alla comune pratica clinica, al fine di trasmettere le corrette informazioni alle pazienti, migliorare gli esiti della gravidanza e ottimizzare la gestione della malattia in questa fase della loro vita.

Bibliografia

- [1] Yangyang R Yu, J Ruben Rodriguez. "Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes." *Semin in Pediatr Surg* 2017; 26(6):349-355.
- [2] Petra Weimers, Pia Munkholm. "The Natural History of IBD: Lessons Learned." *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; 16(1):101-111.
- [3] Ananthakrishnan, Ashwin N. "Epidemiology and risk factors for IBD." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(4):205-17.
- [4] Bobak Moazzami, Kasra Moazzami, Nima Rezaei. "Early onset inflammatory bowel disease: manifestations, genetics and diagnosis." *Turk J Pediatr* 2019; 61(5):637-647.
- [5] Yi-Zhen Zhang, Yong-Yu Li. "Inflammatory bowel disease: pathogenesis." *World J Gastroenterol* 2014; 20(1):91-9.
- [6] P J Mitchell, M Y Rabau, N Y Haboubi. "Indeterminate colitis." *Tech Coloproctol* 2007;11(2):91-6.
- [7] Jacques Cosnes, Corinne Gower-Rousseau, Philippe Seksik, et al. "Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases." *Gastroenterology* 2011; 140(6):1785-94.
- [8] Jr, Edward V Loftus. "Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences." *Gastroenterology* 2004; 126(6):1504-17.
- [9] Natalie A Molodecky, Ing Shian Soon, Doreen M Rabi, et al. "Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review." *Gastroenterology* 2012; 142(1):46-54.
- [10] Joseph W Windsor, Gilaad G Kaplan. "Evolving Epidemiology of IBD." *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21(8):40.

- [11] Leena Halme, Paulina Paavola-Sakki, Ulla Turunen, et al. "Family and twin studies in inflammatory bowel disease." *World J Gastroenterol* 2006: 12(23):3668-72.
- [12] Michael H Shaw, Nobuhiko Kamada, Neil Warner, et al. "The ever-expanding function of NOD2: autophagy, viral recognition, and T cell activation." *Trends Immunol* 2011: 32(2):73-9.
- [13] Jimmy Z Liu, Carl A Anderson. "Genetic studies of Crohn's disease: past, present and future." *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014: 28(3):373-86.
- [14] Dermot P B McGovern, Subra Kugathasan, Judy H Cho. "Genetics of Inflammatory Bowel Diseases." *Gastroenterology* 2015: 149(5):1163-1176.
- [15] Christopher J Moran, Christoph Klein, Aleixo M Muişe, et al. "Very early-onset inflammatory bowel disease: gaining insight through focused discovery." *Inflamm Bowel Dis* 2015: 21(5):1166-75.
- [16] Dirk Gevers, Subra Kugathasan, Lee A Denson, et al." *Cell Host Microbe* 2014: 15(3):382-392.
- [17] Aleksandar D Kostic, Ramnik J Xavier, Dirk Gevers. "The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead." *Gastroenterology* 2014: 146(6):1489-99.
- [18] Rebeca Martín, Florian Chain, Sylvie Miquel, et al. "The commensal bacterium *Faecalibacterium prausnitzii* is protective in DNBS-induced chronic moderate and severe colitis models." *Inflamm Bowel Dis* 2014: 20(3):417-30.
- [19] Leslie M Higuchi, Hamed Khalili, Andrew T Chan, et al. "A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women." *Am J Gastroenterol* 2012: 107(9):1399-406.
- [20] Luc Biedermann, Karin Brülisauer, Jonas Zeitz, et al. "Smoking cessation alters intestinal microbiota: insights from quantitative investigations on

- human fecal samples using FISH." *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(9):1496-501.
- [21] Peris Mumbi Munyaka, Ehsan Khafipour, Jean-Eric Ghia. "External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications." *Front Pediatr* 2014; 2:109.
- [22] T J Gardenbroek, E J Eshuis, C I J Ponsioen, et al. "The effect of appendectomy on the course of ulcerative colitis: a systematic review." *Colorectal Dis* 2012; 14(5):545-53.
- [23] Ajit Sood, Devendra Amre, Vandana Midha, et al. "Low hygiene and exposure to infections may be associated with increased risk for ulcerative colitis in a North Indian population." *Ann Gastroenterol* 2014; 27(3):219-223.
- [24] Peter Bager, Jacob Simonsen, Nete Munk Nielsen, et al. "Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study." *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(5):857-62.
- [25] Martin Feller, Karin Huwiler, Roger Stephan, et al. "Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis." *Lancet Infect Dis* 2007; 7(9):607-13.
- [26] Chad K Porter, David R Tribble, Pablo A Aliaga, et al. "Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease." *Gastroenterology* 2008; 135(3):781-6.
- [27] Luis Alberto García Rodríguez, Ana Ruigómez, Julián Panés. "Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease." *Gastroenterology* 2006; 130(6):1588-94.
- [28] Souradet Y Shaw, James F Blanchard, Charles N Bernstein. "Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease." *Am J Gastroenterol* (2010 Dec); 105(12):2687-92.

- [29] Lauri Virta, Anssi Auvinen, Hans Helenius, et al. "Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease-- a nationwide, register-based finnish case-control study." *Am J Epidemiol* 2012; 175(8):775-84.
- [30] Ashwin N Ananthakrishnan, Leslie M Higuchi, Edward S Huang, et al. "Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study." *Ann Intern Med* 2012; 156(5):350-9.
- [31] Hamed Khalili, Leslie M Higuchi, Ashwin N Ananthakrishnan, et al. "Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease." *Gut* 2013; 62(8):1153-9.
- [32] Jason K Hou, Bincy Abraham, Hashem El-Serag. "Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature." *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4):563-73.
- [33] Ashwin N Ananthakrishnan, Hamed Khalili, Gauree G Konijeti, et al. "A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis." *Gastroenterology* 2013; 145(5):970-7.
- [34] V P Mouli, A N Ananthakrishnan. "Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases." *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(2):125-36.
- [35] Ashwin N Ananthakrishnan, Hamed Khalili, An Pan, et al. "Association between depressive symptoms and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis: results from the Nurses' Health Study." *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(1):57-62.
- [36] Ashwin N Ananthakrishnan, Hamed Khalili, Gauree G Konijeti, et al. "Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study." *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(11):1879-86.
- [37] Ryan Ungaro, Saurabh Mehandru, Patrick B Allen, et al. "Ulcerative colitis." *Lancet* 2017; 389(10080):1756-1770.

- [38] Thomas Billiet, Severine Vermeire. "Thomas Billiet, Severine Vermeire." *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9(2):191-6.
- [39] Jürgen Stein, Franz Hartmann, Axel U Dignass. "Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7(11):599-610.
- [40] Hyun Jin Kim, Seak Hee Oh, Dae Yeon Kim, et al. "Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of Paediatric Crohn's Disease: A Single-Centre Experience." *J Crohns Colitis* 2017; 11(2):157-164.
- [41] Claudia Ott, Jürgen Schölmerich. "Extraintestinal manifestations and complications in IBD." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(10):585-95.
- [42] Stephan R Vavricka, Gerhard Rogler, Claudine Gantenbein, et al. "Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort." *Inflam Bowel Dis* 2015; 21(8):1794-800.
- [43] S Ardizzone, P Sarzi Puttini, A Cassinotti, et al. "Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease." *Dig Liver Dis* 2008; 40(2):253-9.
- [44] Paul E Evans, Darrell S Pardi. "Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: focus on the musculoskeletal, dermatologic, and ocular manifestations." *MedGenMed* 2007; 9(1):55.
- [45] Lianne K P M Brakenhoff, Désirée M van der Heijde, Daniel W Hommes, et al. "The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases." *J Crohns Colitis* 2010; 4(3):257-68.
- [46] Leonidas A Bourikas, Konstantinos A Papadakis. "Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease." *Inflam Bowel Dis* 2009; 15(12):1915-24.
- [47] Uwe Wollina, Gunter Haroske. "Pyoderma gangraenosum." *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23(1):50-6.

- [48] Folashade A Jose, Melvin B Heyman. "Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(2):124-33.
- [49] Preethi Gk Venkatesh, Udayakumar Navaneethan, Bo Shen. "Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease." *J Dig Dis* 2011; 12(4):245-56.
- [50] Aydin Yilmaz, Nilgün Yilmaz Demirci, Derya Hoşgün, et al. "Pulmonary involvement in inflammatory bowel disease." *World J Gastroenterol* 2010; 16(39):4952-7.
- [51] Konstantinos Oikonomou, Andreas Kapsoritakis, Theodoros Eleftheriadis, et al. "Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease." *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(4):1034-45.
- [52] Francesco Di Fabio, Pavlos Lykoudis, Philip H Gordon. "Thromboembolism in inflammatory bowel disease: an insidious association requiring a high degree of vigilance." *Semin Thromb Hemost* 2011; 37(3):220-5.
- [53] Siddharth Singh, Neeraj Kumar, Edward V Loftus Jr, et al. "Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: increasing relevance in the era of biologics." *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(4):864-72.
- [54] Vestergaard, P. "Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease." *Minerva Med* 2004; 95(6):469-80.
- [55] Severine Vermeire, Gert Van Assche, Paul Rutgeerts. "Classification of inflammatory bowel disease: the old and the new." *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28(4):321-6.
- [56] Arie Levine, Anne Griffiths, James Markowitz, et al. "Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification." *Inflamm Bowel Dis* (2017 Jul); 17(6):1314-21.
- [57] Kelly M Tarrant, Murray L Barclay, Christopher M A Frampton, et al. "Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype-results of

a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype." *Am J Gastroenterol* 2008; 103(12):3082-93.

- [58] Mark S Silverberg, Jack Satsangi, Tariq Ahmad, et al. "Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology." *Can J Gastroenterol* 2005; 19:5-36.
- [59] Moon, Jin Soo. "Clinical aspects and treatments for pediatric inflammatory bowel diseases." *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019; 22(1):50-56.
- [60] Martin W Laass, Dirk Roggenbuck, Karsten Conrad. "Diagnosis and classification of Crohn's disease." *Autoimmun Rev* 2014; 13(4-5):467-71.
- [61] Axel Dignass, Rami Eliakim, Fernando Magro, et al. "Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis." *J Crohns Colitis* 2012; 6(10):965-90.
- [62] Sands, Bruce E. "Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease." *Gastroenterology* (2015 Oct); 149(5):1275-1285.
- [63] Stacy B Menees, Corey Powell, Jacob Kurlander, et al. "A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS." *Am J Gastroenterol* 2015; 110(3):444-54.
- [64] J Panes, Y Bouhnik, W Reinisch, et al. "Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines." *J Crohns Colitis* 2013; 7(7):556-85.
- [65] F Magro, C Langner, A Driessen, et al. "European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease." *J Crohns Colitis* 2013; 7(10):827-51.
- [66] Vito Annesse, Marco Daperno, Matthew D Rutter, et al. "European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease." *J Crohns Colitis* 2013; 7(12):982-1018.

- [67] Fernando Gomollón, Axel Dignass, Vito Annese, et al. "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; 11(1):3-25.
- [68] Zhaobei Cai, Shu Wang, Jiannan Li. "Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review." *Front Med (Lausanne)* 2021; 8:765474.
- [69] Anand B Pithadia, Sunita Jain. "Treatment of inflammatory bowel disease (IBD)." *Pharmacol Rep* (2011); 63(3):629-42.
- [70] Kyoko Oh-Oka, Yuko Kojima, Koichiro Uchida, et al. "Induction of Colonic Regulatory T Cells by Mesalamine by Activating the Aryl Hydrocarbon Receptor." *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 4(1):135-151.
- [71] Alistair Murray, Tran M Nguyen, Claire E Parker, et al. "Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis." *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 8(8):543.
- [72] Ailsa Hart, Siew C Ng, John Watkins, et al. "The use of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: a retrospective study using the UK Clinical Practice Research Datalink." *Ann Gastroenterol* 2020; 33(5):500-507.
- [73] Teuta Gjuladin-Hellon, Morris Gordon, Zipporah Ihezor-Ejiofor, et al. "Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease." *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6(6):8414.
- [74] C P Selinger, G C Parkes, A Bassi, et al. "A multi-centre audit of excess steroid use in 1176 patients with inflammatory bowel disease." *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46(10):964-973.
- [75] Akbar K Waljee, Wyndy L Wiitala, Shail Govani, et al. "Corticosteroid Use and Complications in a US Inflammatory Bowel Disease Cohort" *PLoS One* 2016; 11(6):158017.

- [76] Jin-Young Shin, Michael Wey, Hope G Umutesi, et al. "Thiopurine Prodrugs Mediate Immunosuppressive Effects by Interfering with Rac1 Protein Function." *J Biol Chem* 2016; 291(26):13699-714.
- [77] Daniela Pugliese, Annalisa Aratari, Stefano Festa, et al. "Sustained Clinical Efficacy and Mucosal Healing of Thiopurine Maintenance Treatment in Ulcerative Colitis: A Real-Life Study." *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018:4195968.
- [78] Satoshi Yamada, Takuya Yoshino, Minoru Matsuura, et al. "Efficacy and Safety of Long-Term Thiopurine Maintenance Treatment in Japanese Patients With Ulcerative Colitis." *Intest Res* 2015; 13(3):250-8.
- [79] Jolanda M van Dieren, Ernst J Kuipers, Janneke N Samsom, et al. "Revisiting the immunomodulators tacrolimus, methotrexate, and mycophenolate mofetil: their mechanisms of action and role in the treatment of IBD." *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(4):311-27.
- [80] Nilesh Chande, Yongjun Wang, John K MacDonald, et al. "Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis." *Cochrane Database Syst Rev* (2014 Aug 27): 2014(8):6618.
- [81] S Yamamoto, H Nakase, S Mikami, et al. "Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis." *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(5):589-97.
- [82] Yuga Komaki, Fukiko Komaki, Akio Ido, et al. "Efficacy and Safety of Tacrolimus Therapy for Active Ulcerative Colitis; A Systematic Review and Meta-analysis." *J Crohns Colitis* 2016; 10(4):484-94.
- [83] Sujaata Dwadasi, Maryam Zafer, Donald Goens, et al. "Inpatient Therapy With Calcineurin Inhibitors in Severe Ulcerative Colitis." *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27(10):1620-1625.
- [84] Tomoya Iida, Masanori Nojima, Hiroshi Nakase. "Therapeutic Efficacy and Adverse Events of Tacrolimus in Patients with Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis." *Dig Dis Sci* (2019 Oct): 64(10):2945-2954.

- [85] Sailish Honap, Polychronis Pavlidis, Shuvra Ray, et al. "Tofacitinib in Acute Severe Ulcerative Colitis-A Real-World Tertiary Center Experience." *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26(11):147-149.
- [86] Silvio Danese, Laurent Peyrin-Biroulet. "Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition for Treatment of Inflammatory Bowel Disease: New Hope on the Rise." *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27(12):2023-2030.
- [87] Limdi, Jimmy K. "Golimumab for ulcerative colitis: adding perspective to the pursuit." *Frontline Gastroenterol* 2018; 9(3):232-233.
- [88] Samuel O Adegbola, Kapil Sahnan, Janindra Warusavitarne, et al. "Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease." *Int J Mol Sci* 2018; 19(8):2244.
- [89] Satoshi Yamada, Takuya Yoshino, Minoru Matsuura, et al. "Long-term efficacy of infliximab for refractory ulcerative colitis: results from a single center experience." *BMC Gastroenterol* 2014; 14:80.
- [90] Ahmed Almradi, Jurij Hanzel, Rocio Sedano, et al. "Clinical Trials of IL-12/IL-23 Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease." *BioDrugs* 2020; 34(6):713-721.
- [91] Paul Rutgeerts, Christopher Gasink, Daphne Chan, et al. "Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease." *Gastroenterology* 2018; 155(4):1045-1058.
- [92] John Gubatan, Kian Keyashian, Samuel J S Rubin, et al. "Anti-Integrins for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Current Evidence and Perspectives." *Clin Exp Gastroenterol* 2021; 14:333-342.
- [93] Brian G Feagan, Paul Rutgeerts, Bruce E Sands, et al. "Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis." *N Engl J Med* 2013; 369(8):699-710.
- [94] Cassandra M Townsend, Claire E Parker, John K MacDonald, et al. "Antibiotics for induction and maintenance of remission in Crohn's disease." *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2(2):12730.

- [95] Marcus Harbord, Rami Eliakim, Dominik Bettenworth, et al. "Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management." *J Crohns Colitis* 2017: 11(7):769-784.
- [96] Lakhbir Kaur, Morris Gordon, Patricia Anne Baines, et al. "Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis." *Cochrane Database Syst Rev* 2020: 3(3):5573.
- [97] Manuel Pabón-Carrasco, Lucia Ramirez-Baena, Samuel Vilar-Palomo, et al. "Probiotics as a Coadjuvant Factor in Active or Quiescent Inflammatory Bowel Disease of Adults-A Meta-Analytical Study." *Nutrients* 2020: 12(9):2628.
- [98] Berkeley N Limketkai, Anthony K Akobeng, Morris Gordon, et al. "Probiotics for induction of remission in Crohn's disease." *Cochrane Database Syst Rev* 2020: 7(7):6634.
- [99] Maria Pina Dore, Stefano Bibbò, Gianni Fresi, et al. "Side Effects Associated with Probiotic Use in Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Nutrients* 2019: 11(12):2913.
- [100] Gaetano Gallo, Paulo Gustavo Kotze, Antonino Spinelli. "Surgery in ulcerative colitis: When? How?" *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018: 32-33:71-78.
- [101] Howard Ross, Scott R Steele, Mika Varma, et al. "Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis." *Dis Colon Rectum* 2014: 57(1):5-22.
- [102] Lorna Campbell, Ronald Ambe, James Weaver, et al. "Comparison of conventional and nonconventional stricturoplasties in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis." *Dis Colon Rectum* 2012: 55(6):714-26.

- [103] P P Tekkis, S Purkayastha, S Lanitis, et al. "A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis." *Colorectal Dis* 2006; 8(2):82-90.
- [104] Alessandro Fichera, Richard McCormack, Michelle A Rubin, Roger D Hurst, Fabrizio Michelassi. "Long-term outcome of surgically treated Crohn's colitis: a prospective study." *Dis Colon Rectum* (2005 May): 48(5):963-9.
- [105] Jeffrey L Cohen, Scott A Strong, Neil H Hyman, et al. "Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis." *Dis Colon Rectum* 2005: 48(11):1997-2009.
- [106] A Foulon, J Chevreau, C Yzet, et al. "IBD and pregnancy: From conception to birth." *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2020; 48(6):514-519.
- [107] Christian P Selinger, Catherine Nelson-Piercy, Aileen Fraser, et al. "IBD in pregnancy: recent advances, practical management." *Frontline Gastroenterol* 2020; 12(3):214-224.
- [108] Audrey H Calderwood, Sunanda V Kane. "IBD and Pregnancy." *MedGenMed* (2004 Oct 8): 6(4):14.
- [109] L Ban, L J Tata, D J Humes, et al. "Decreased fertility rates in 9639 women diagnosed with inflammatory bowel disease: a United Kingdom population-based cohort study." *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(7):855-66.
- [110] Laura Beyer-Berjot, Léon Maggiori, David Birnbaum, et al. "A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study." *Ann Surg* 2013; 258(2):275-82.
- [111] C J van der Woude, S Ardizzone, M B Bengtson, et al. "The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease." *J Crohns Colitis* 2015; 9(2):107-24.
- [112] Olof Stephansson, Heidi Larsson, Lars Pedersen, et al. "Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with

- ulcerative colitis in Denmark and Sweden." *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(3):795-801.
- [113] Sunanda Kane, John Kisiel, Lorena Shih, et al. "HLA disparity determines disease activity through pregnancy in women with inflammatory bowel disease." *Am J Gastroenterol* 2004; 99(8):1523-6.
- [114] Ashwin N Ananthakrishnan, Yelena Zadvornova, Amar S Naik, et al. "Impact of pregnancy on health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease." *J Dig Dis* 2012; 13(9):472-7.
- [115] Parul Tandon, Kristel Leung, Arif Yusuf, et al. "Noninvasive Methods For Assessing Inflammatory Bowel Disease Activity in Pregnancy: A Systematic Review." *J Clin Gastroenterol* 2019; 53(8):574-581.
- [116] Alison De Lima, Boris Galjart, Pieter H A Wisse, et al. "Does lower gastrointestinal endoscopy during pregnancy pose a risk for mother and child? - a systematic review." *BMC Gastroenterol* 2015; 15:15.
- [117] Mary Catherine Tolcher, William E Fisher, Steven L Clark. "Nonobstetric Surgery During Pregnancy." *Obstet Gynecol* 2018; 132(2):395-403.
- [118] J Panés, R Bouzas, M Chaparro, et al. "Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease." *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(2):125-45.
- [119] Anders Hviid, Ditte Mølgaard-Nielsen. "Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts." *CMAJ* 2011; 183(7):796-804.
- [120] Roja Rahimi, Shekoufeh Nikfar, Ali Rezaie, et al. "Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis." *Reprod Toxicol* 2008; 25(2):271-5.
- [121] J R Hutson, J N Matlow, M E Moretti, et al. "The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy." *J Obstet Gynaecol* 2013; 33(1):1-8.

- [122] Uma Mahadevan, Douglas C Wolf, Marla Dubinsky, et al. "Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease." *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3):286-92.
- [123] Mette Julsgaard, Lisbet A Christensen, Peter R Gibson, et al. "Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection." *Gastroenterology* 2016; 151(1):110-9.
- [124] Frederik Trier Moller, Vibeke Andersen, Jan Wohlfahrt, et al. "Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011." *Am J Gastroenterol* 2015; 110(4):564-71.
- [125] Dawn B Beaulieu, Ashwin N Ananthakrishnan, Christopher Martin, et al. "Use of Biologic Therapy by Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease Does Not Affect Infant Response to Vaccines." *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(1):99-105.
- [126] Francesca Chiaffarino, Sonia Cipriani, Elena Ricci, et al. "Endometriosis and inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 252:246-251.
- [127] Antonio Guadagno, Federica Grillo, Valerio Gaetano Vellone, et al. "Intestinal Endometriosis: Mimicker of Inflammatory Bowel Disease?" *Digestion* 2015; 92(1):14-21.
- [128] Kelechi E Nnoaham, Lone Hummelshoj, Premila Webster, et al. "Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries." *Fertil Steril* 2011; 96(2):366-373.
- [129] Ji Min Lee, Kang-Moon Lee. "Endoscopic Diagnosis and Differentiation of Inflammatory Bowel Disease." *Clin Endosc* 2016; 49(4):370-5.
- [130] Mark A Samaan, Djuna de Jong, Saloomah Sahami, et al. "Incidence and Severity of Prepouch Ileitis: A Distinct Disease Entity or a Manifestation of Refractory Pouchitis?" *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(3):662-8.

- [131] C R H Hedin, E Sonkoly, M Eberhardson, et al. "Inflammatory bowel disease and psoriasis: modernizing the multidisciplinary approach." *J Intern Med* 2021; 290(2):257-278
- [132] Réme Mountifield, Jane M Andrews, Peter Bampton. "It IS worth the effort: Patient knowledge of reproductive aspects of inflammatory bowel disease improves dramatically after a single group education session." *J Crohns Colitis* 2014; 8(8):796-801.
- [133] Alison de Lima, Zuzana Zelinkova, Annemarie G M G J Mulders, et al. "Preconception Care Reduces Relapse of Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy." *Clin Gastroenterol Hepatol* (2016 Sep): 14(9):1285-1292.
- [134] Munkholm, P. "Pregnancy, fertility, and disease course in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis." *Eur J Intern Med* 2000; 11(4):215-221.
- [135] Anita Bálint, Anna Berényi, Klaudia Farkas, et al. "Pregnancy does not affect fecal calprotectin concentration in healthy women." *Turk J Gastroenterol* 2017; 28(3):171-175.
- [136] Mette Julsgaard, Christian L Hvas, Richard B Geary, et al. "Fecal Calprotectin Is Not Affected by Pregnancy: Clinical Implications for the Management of Pregnant Patients with Inflammatory Bowel Disease." *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23(7):1240-124
- [137] Joana Torres, Stefanos Bonovas, Glen Doherty, et al. "ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment." *J Crohns Colitis* 2020; 14(1):4-22.
- [138] Tim Raine, Stefanos Bonovas, Johan Burisch, et al. "ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment." *J Crohns Colitis* 2022; 16(1):2-17.

