

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA

“TOR VERGATA”



FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA

IN

FISIOPATOLOGIA SPERIMENTALE

XXII CICLO

“ Terapie biologiche, tiopurine e neoplasie nelle malattie infiammatorie intestinali: studio monocentrico retrospettivo su 1057 pazienti”.

Docente
Chiar.ma Prof. Livia Biancone

Dottoranda
Dr.ssa Micaela Ranieri
MATR. n° 0108911

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Francesco Pallone

Anno accademico 2009/2010

INDICE

<u>1. INTRODUZIONE</u>	PAG.5
<u>1.1 EPIDEMIOLOGIA</u>	PAG.7
<u>1.2 FATTORI DI RISCHIO</u>	PAG.11
- Genetica	
- Fumo	
- Contraccettivi orali	
- Appendicectomia	
- Agenti microbici	
<u>1.3 QUADRO CLINICO</u>	PAG.17
- Aspetti generali	
- Localizzazioni extraintestinali	
- Complicanze	
- Aspetto macroscopico	
- Aspetto microscopico	
<u>1.4 ASPETTI IMMUNITARI</u>	PAG.34
- Immunopatogenesi	
- TNF α	
<u>1.5 DIAGNOSI</u>	PAG.41
<u>1.6 TERAPIA MEDICA</u>	PAG.44

1.7 TERAPIA MEDICA SPERIMENTALE PAG.47

- **Terapie biologiche e neoplasia**
-
- **Infliximab**
-
- **Certolizumab**
-
- **Adalimumab**

2.OBIETTIVI PAG.55

3.MATERIALI E METODI PAG.58

- **Popolazione di studio**
- **Protocollo di studio**
- **Criteri per la scelta dei trattamenti**
- **Modalità di somministrazione delle terapie biologiche**
- **Analisi statistica**
- **Impostazione modello per lo studio del rischio**
- **Ipotesi di modello nel nostro database**

4.RISULTATI PAG.63

- **Popolazione di studio**
- **Pazienti trattati con terapia immunosoppressiva**
- **Pazienti trattati con terapie biologiche**
- **Pazienti trattati con terapia immunosoppressiva**
- **Pazienti con neoplasia diagnosticata prima o dopo della diagnosi di IBD**
- **Pazienti con neoplasia diagnosticata dopo la diagnosi di IBD**

<u>5.DISCUSSIONE</u>	PAG.72
<u>6.BIBLIOGRAFIA</u>	PAG.75
<u>7.TABELLE</u>	PAG.84
<u>8.FIGURE</u>	PAG.86
<u>9.LEGENDA FIGURE</u>	PAG.97

1. INTRODUZIONE

Il termine “malattie infiammatorie croniche intestinali” viene usato per indicare condizioni caratterizzate da un processo infiammatorio cronico che colpisce una o più sezioni dell'intestino.¹

L'eziologia di tali condizioni non è conosciuta tuttavia le attuali evidenze indicano che la patogenesi del danno tissutale sia correlata a una disregolazione geneticamente determinata della risposta immunitaria mucosale nei confronti degli antigeni presenti nel lume intestinale ed in particolare nei confronti dei comuni ed ubiquitari componenti dell'ecosistema locale, quali la flora batterica residente^{2,3}. Si riconoscono due entità anatomico-cliniche distinte e diverse fra loro: la malattia di Crohn e la rettocolite idiopatica (o colite ulcerosa).

La malattia di Crohn può colpire qualsiasi tratto del canale alimentare dalla bocca all'ano. Le lesioni si caratterizzano per la presenza di una flogosi cronica granulomatosa transmurale con carattere di segmentarietà ed hanno più frequentemente sede nell'ileo-terminale e nel colon. La malattia mostra una marcata eterogeneità clinica e anatomica i cui fattori principali sono la sede, l'estensione e il tipo prevalente della lesione anatomopatologica. Il decorso cronico, intermittente e caratterizzato da periodi di remissione e di riaccensione, è segnato dalla tendenza a recidivare dopo la rimozione chirurgica del tratto leso. Le riaccensioni cliniche possono o meno accompagnarsi a un'ulteriore estensione delle lesioni. L'andamento intermittente del decorso clinico è determinato dal modificarsi qualitativo e quantitativo delle lesioni

con maggiore espressività clinica, non dalla regressione o scomparsa delle lesioni. La persistenza della flogosi indipendente dalla presenza di sintomi è alla base delle anche lunghe fasi subcliniche che possono precedere e seguire fasi di attività clinica conclamata. La rettocolite ulcerosa si estende per contiguità a partire dal margine anale fino a coinvolgere una parte o l'intero colon. Le lesioni sono confinate alla mucosa, hanno una caratteristica tendenza emorragipara, interessano primariamente il retto e tendono ad estendersi prossimalmente in senso caudo-craniale in modo continuo e uniforme 9 .

Il sanguinamento rettale è il sintomo più costante e il decorso è cronico intermittente. I quadri clinici della rettocolite sono condizionati dalla variabile progressione rettocolica delle lesioni, dalla loro entità e severità. La presentazione clinica delle malattie infiammatorie croniche intestinali è altamente variabile in relazione alla sede della malattia e al tipo di lesioni, al grado di compromissione sistemica, nonché alla presenza di manifestazioni extraintestinali.

Molti regimi terapeutici si sono dimostrati efficaci nelle malattie in fase attiva ed hanno come obiettivo possibile il prolungamento dello stato di remissione con un basso livello di tossicità.4,5,6,7,8.

1.1 EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza e la prevalenza della malattia di Crohn è più elevata nei paesi industrializzati quali nord Europa e America settentrionale.^{10,11.}

Predilige in particolar modo la popolazione caucasica con una più elevata prevalenza nella popolazione ebraica Ashkenazi ¹³, mentre è rara nella popolazione nera e nei paesi in via di sviluppo ¹⁴.

L'incidenza tende ad aumentare e, nei paesi a maggiore prevalenza, è più che triplicata negli ultimi 25 anni. In Italia si stima un'incidenza di 3,7-4,2/100.000/anno e una prevalenza di 50-54/100.000.² La diagnosi viene posta in oltre i due terzi dei pazienti prima dei 36 anni di età e nel 25% dei casi prima dei 20 anni di età, con una distribuzione bimodale delle diagnosi in relazione all'età caratterizzata da un primo picco, di entità maggiore, tra i 15 e i 40 anni, e un secondo picco tra i 50 e 60 anni. Il Multicenter European Collaborative Study sulle malattie infiammatorie intestinali (EC-IBD) riporta un'incidenza variabile da 3.9 a 7.0/ 100000 persone/anno e quantifica una più alta incidenza in Nord Europa con gradiente pari all'80%.

L'elevata frequenza di concordanza per la malattia fra gemelli omozigoti indica l'importanza di fattori genetici nel determinare la distribuzione familiare. L'intervallo di tempo tra l'inizio di sintomi non caratteristici e la comparsa di uno o più segni certi della malattia è compreso di 0-4 anni. I principali sintomi che vengono via via a manifestarsi sono la diarrea cronica intermittente, i dolori addominali, la perdita di peso, le manifestazioni extraintestinali,

l'anemia, la pirrosi. Nessuno di tali sintomi singolarmente considerato è per sé patognomonico della malattia di Crohn. Ha valore discriminante per la diagnosi di malattia di Crohn la presenza contemporanea di più sintomi. La malattia di Crohn è caratterizzata da un processo infiammatorio cronico idiopatico che può essere di tipo ulcerativo, fistolizzante e stenosante. La malattia interessa generalmente l'ileo terminale e/o il cieco. E' segnalata una lieve predominanza nel sesso femminile (rapporto maschi/femmine = 0.8) suggerendo un ruolo dei fattori ormonali^{15,16,17} nell'espressione della malattia.

La malattia di Crohn è più frequente nei soggetti affetti da malattie genetiche quali la sindrome di Turner^{18,18,20,21,22,23}, la sindrome di Hermansky-Pudlak^{24,25,26,27} e la glicogenosi tipo IB^{28,29,30,31} o in condizioni cliniche caratterizzate da immunodeficienza come l'ipogammaglobulinemia, l'angioedema ereditario^{32,33} ed il deficit della frazione C2 del complemento.

La spondilite anchilosante^{34,35,36,37,38,39,40,41} presenta nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali un'incidenza fino a 50 volte maggiore rispetto alla popolazione di controllo, così come la psoriasi^{42,43,44,45,46} è più frequentemente diagnosticata nei pazienti con malattia di Crohn e nei loro familiari.

La probabilità di quiescenza clinica dopo una fase di attività è elevata, ma altrettanto elevata è la probabilità che alla fase di remissione segua una nuova riaccensione. La letteratura riconosce un incremento nell'incidenza di malattia di Crohn nel corso degli ultimi due decenni, associato ad una riduzione dell'età di diagnosi, tali affermazioni debbono tenere conto dell'evoluzione tecnologica e della codificazione di criteri diagnostici sempre più accurati.^{47,48,49,50,51,52.}

La rettocolite ulcerosa è presente in tutto il mondo. Aree a più elevata incidenza sono il Nord Europa, il Nord America e l'Australia. In Europa l'incidenza varia tra 3,5 e 15/100.000/anno con una prevalenza compresa fra 50 e 80/100.000 (in Italia 5-5,5/100.000/anno e 60-70/100.000, rispettivamente).⁹

L'incidenza è rimasta risultata stabile negli ultimi 25 anni. La malattia colpisce principalmente giovani adulti (picco di incidenza principale fra 25 e i 40 anni) ma può insorgere a tutte le età con un secondo picco d'incidenza nella settima decade. La colite ulcerosa è lievemente più frequente negli uomini.

Anche nella rettocolite ulcerosa vi è una forte tendenza alla familiarità. La familiarità riguarda la frequenza di una delle due malattie (malattia di Crohn e rettocolite) in diversi membri della stessa famiglia ed è valutabile intorno al 10%. A differenza della malattia di Crohn non c'è nella rettocolite un vero e proprio periodo prodromico e in genere il ritardo della diagnosi rispetto all'esordio dei sintomi è contenuto in qualche settimana. In circa il 40-50% dei casi le lesioni non si estendono oltre il sigma (proctosigmoidite o *colite distale*). In circa un terzo di tale forma le lesioni interessano il solo retto (*proctite*). In circa il 30-40% le lesioni si estendono oltre il sigma fino alla flessura sinistra del colon (*colite sinistra*), e nel restante 15-30% esse si estendono al trasverso (*colite estesa*) o all'intero colon (*colite totale*).⁹ A differenza della malattia di Crohn le fasi di remissione sono di regola associate al parallelo estinguersi delle lesioni infiammatorie floride. Poiché le lesioni sono prevalentemente confinate alla mucosa e tutta la mucosa del crasso è esplorabile endoscopicamente e istologicamente (per via biptica), ne consegue che la remissione della malattia può esser documentata

non solo clinicamente ma anche sul piano anatomopatologico
macro e microscopico.

1.2 FATTORI DI RISCHIO

Genetica

Dati epidemiologici indicano il ruolo dei fattori genetici nella patogenesi della malattia di Crohn, fra cui l'aggregazione familiare ed etnica: i parenti di primo grado dei pazienti affetti presentano un rischio di sviluppare IBD da 4 a 20 volte più elevato della popolazione di controllo.^{53,54} I familiari di primo grado (figli, fratelli e genitori) dei soggetti affetti presentano il rischio più elevato, soprattutto i fratelli; i parenti di primo grado di un individuo affetto da colite ulcerosa o da malattia di Crohn hanno un rischio aumentato di 10-15 volte di sviluppare la stessa patologia, e nella stessa famiglia possono verificarsi i due tipi di malattia. Nella maggior parte degli studi finora pubblicati, la familiarità è risultata più importante per la malattia di Crohn.

I dati derivanti dagli studi condotti su gemelli confermano l'ipotesi di una componente genetica di queste patologie. Esiste un significativo incremento nel grado di concordanza tra gemelli monozigoti, rispetto a quelli di zigoti, inoltre, non sono mai stati segnalati casi di coppie di gemelli monozigoti con un soggetto affetto da colite ulcerosa e l'altro da malattia di Crohn, a conferma dell'ipotesi di una base genetica distinta per i due fenotipi di MICI. L'evidenza di una concordanza tra gemelli monozigoti e dizigoti rispettivamente del 37% e del 7% corrisponde a una penetranza ridotta del genotipo e dimostra l'importanza dei fattori ambientali nello sviluppo della malattia.^{55,56.}

Le MICI sono state associate a specifiche sindromi genetiche; solamente in 3 casi tale associazione è stata confermata, ed ha, pertanto, una possibile importanza patogenetica: la sindrome di Turner, la glicogenosi di tipo Ib e la sindrome di Hermansky-Pudlak (costituita dalla triade di albinismo, turbe dell'aggregazione piastrinica e accumulo tissutale di un pigmento di tipo ceroidale). Le MICI sono inoltre associate a diverse patologie con una predisposizione genetica nota, tra le quali la spondilite anchilosante, la psoriasi, l'atopia, l'eczema, il morbo celiaco, la fibrosi cistica, la colangite sclerosante primaria, la sclerosi multipla e altre patologie autoimmuni (comprese le tireopatie autoimmuni, l'anemia emolitica autoimmune e la cirrosi biliare primitiva) per quanto riguarda la colite ulcerosa, e la miastenia grave e la sindrome di Cogan per la malattia di Crohn.

Gli studi molecolari di linkage hanno identificato 7 loci di suscettibilità (IBD1-7): il primo gene associato alla malattia di Crohn, NOD2/CARD15, è localizzato nella regione pericentromerica 16q12 (IBD1). Il gene NOD2 codifica per una proteina associata congenitamente al sistema immunitario; è riscontrabile nei monociti che riconoscono normalmente i batteri, venendo poi attivati al fine di distruggerli. Le mutazioni di NOD2 osservate nei soggetti affetti da morbo di Crohn provocano un'alterazione dell'attivazione monocitaria, rendendo molto più difficile da parte della proteina NOD2 il "riconoscimento" e la risposta al lipopolisaccaride batterico (LPS), componente della parete cellulare batterica rilevabile in molte specie di microrganismi.

La proteina codificata da CARD15 è un recettore intracellulare in grado di identificare i peptidoglicani di batteri gram positivi e gram

negativi (dominio LRR leucine-rich repeat region): essa attiva il fattore nucleare kB (NFkB) che è la molecola chiave nell'innescare della risposta immune. La mutazione del gene Leu1007fsinsC, codifica per una proteina tronca con conseguente iporeattività nei confronti dei lipopolisaccaridi batterici. Sono state ad oggi riconosciute altre due mutazioni: Arg702Trp (triptofano al posto di arginina in posizione 702) e Gly908Arg (arginina al posto di glicina in posizione 908).

Il rischio relativo di sviluppare malattia di Crohn associato ad una delle mutazioni di CARD15 è compreso tra 1.5 e 3.^{57,58,59,60,61}

Fumo

Fra i fattori ambientali, l'abitudine al fumo di sigaretta è indicato quale elemento maggiormente associato allo sviluppo della malattia di Crohn, conferendo un rischio relativo compreso tra 2 e 5.⁵⁵

Studi clinici hanno dimostrato che il consumo di tabacco determina un decorso più aggressivo della malattia e ne favorisce la localizzazione ileale.^{62,63} I pazienti fumatori presentano maggiore necessità di terapia immunosoppressiva, hanno una più alta percentuale di riacutizzazione clinica, di intervento chirurgico e di recidiva post-chirurgica. Al contrario i pazienti con colite ulcerosa sono di norma non fumatori o, spesso, ex-fumatori, in cui il fumo, attraverso meccanismi ancora mal definiti, esercita un effetto protettivo sul colon.

Contraccettivi orali

L'assunzione di contraccettivi orali è stato indicato quale fattore di rischio di sviluppo di malattia di Crohn e di decorso clinico più severo ⁶⁴ specialmente se associato al fumo.

Una possibile spiegazione del legame tra contraccezione orale e malattia di Crohn è stata proposta da Wakefield, che ha ipotizzato alla base delle manifestazioni cliniche della malattia la trombosi microvascolare e l'ischemia intestinale. Pertanto gli estrogeni, con la loro attività protrombotica, potrebbero esercitare un ruolo nello sviluppo e nel mantenimento della malattia di Crohn stessa, in particolar modo nel caso di pazienti con localizzazione colica.^{65,66} Vari studi hanno dato a tutt'oggi risultati non conclusivi.

Appendicectomia

La storia di pregressa appendicectomia è frequente nei pazienti con malattia di Crohn. Diversi studi suggeriscono che l'appendicectomia sia associata ad un rischio futuro di malattia di Crohn, inoltre l'intervento di appendicectomia precedente la diagnosi di malattia di Crohn può predire un andamento clinico peggiore e un più alto rischio di interventi di resezione intestinale in questi pazienti.⁶⁷

Agenti microbici

L'eziologia della malattia di Crohn è sconosciuta. Le attuali conoscenze suggeriscono che, in soggetti geneticamente

suscettibili, un'inappropriata risposta immunitaria nei confronti degli antigeni luminali, tra cui soprattutto la flora batterica, rappresenti un evento in grado, se non di indurre, di mantenere e perpetuare il processo infiammatorio. Numerose evidenze suggeriscono che l'agente causale sia presente nel lume. La diversione chirurgica del contenuto intestinale previene lo sviluppo di recidiva post-chirurgica mentre il ripristino della continuità intestinale è seguito dallo sviluppo della recidiva.

Somiglianze macroscopiche ed istologiche tra malattia di Crohn dell'ileo terminale e tubercolosi dell'intestino tenue sono state notate sin dalla descrizione originale della malattia ed hanno dato luogo a dati contrastanti. L'identificazione del *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) mediante immunoistochimica⁶⁹, la dimostrazione di elevati titoli anticorpali nei pazienti con malattia di Crohn⁷⁰ e la presenza di immunità specifica cellulo-mediata, non hanno trovato conferma in studi controllati. Nuove ipotesi riguardanti il ruolo di questo organismo nella patogenesi della malattia sono state formulate a seguito dell'individuazione di MAP vitale nel sangue periferico dei pazienti.⁷¹

La presenza di particelle Paramixovirus-like contenenti RNA genomico per la proteina N del virus del morbillo, associate all'identificazione di una proteina del nucleocapside dello stesso virus all'interno dei granulomi intravascolari,⁷² sono state terreno di sviluppo di molte teorie eziopatogenetiche, volte a dimostrare l'origine infettiva della malattia di Crohn: le osservazioni a riguardo sono ad oggi discordanti, non consentendo di trarre conclusioni definitive.^{73,74,75} Nell'ambito degli antigeni contenuti nel lume intestinale (batteri, alimenti, virus) la flora batterica appare svolgere un ruolo chiave nello sviluppo delle

lesioni. In tutti i modelli animali di Malattia di Crohn, la flora batterica e i linfociti intestinali T CD4+ sono requisiti essenziali per lo sviluppo delle lesioni.

Il ruolo dei batteri intestinali nella patogenesi del danno è anche supportato dall'efficacia di terapie che agiscono modulando la flora batterica.

1.3 QUADRO CLINICO

Aspetti generali

Nel 10% circa dei casi la malattia può esordire in modo improvviso, simulando un'appendicite acuta. La comparsa di fistola perianale o di manifestazioni extraintestinali può precedere anche di anni l'esordio dei sintomi intestinali. Nella maggior parte dei pazienti tuttavia si osserva un "periodo prodromico", caratterizzato da sintomi caratteristici ma non specifici, quali ricorrenti episodi di dolore addominale, calo ponderale, diarrea con e senza sangue. Il periodo di latenza medio tra esordio dei sintomi e diagnosi è compreso tra 0-4 anni.

La topografia delle lesioni, l'intensità dell'infiammazione e la coesistenza di complicanze sia locali che extraintestinali, influenzano il quadro clinico della malattia di Crohn. Le principali manifestazioni cliniche sono rappresentate da febbre, dolore addominale, diarrea, astenia e calo ponderale.^{.56,57,58,59.}

Il dolore addominale si presenta con una frequenza compresa tra il 70 ed il 90%: può limitarsi a borborigmi o esprimersi in modo crampiforme, localizzandosi più frequentemente alla zona periombelicale o al quadrante inferiore destro; nelle fasi più avanzate assume spesso carattere di continuità, in relazione allo sviluppo di complicanze (ascessi o fistole).

La diarrea insorge progressivamente e viene riferita dalla maggior parte dei pazienti, in genere senza sangue macroscopicamente

visibile: le feci si presentano di consistenza poltacea o liquide, con aumento del numero delle evacuazioni, che possono verificarsi anche durante la notte, e/o aumento del volume fecale. Se il retto non è interessato dalla malattia non è presente tenesmo.

La febbre suggerisce la presenza di una flogosi attiva con lesioni ulcerative, fistole o ascessi.

Il calo ponderale è di circa il 10-20% del peso abituale e riconosce diversi meccanismi di insorgenza: in parte è legato all'anoressia dovuta al dolore addominale, in parte è riferibile al vomito e soprattutto al malassorbimento di nutrienti.

Nelle forme coliche è presente diarrea di tipo acquoso associata ad emissione di sangue e dolore prevalentemente prevacuativo; possono insorgere complicanze anorettali quali fistole, ragadi e ascessi rettali.

In caso di localizzazione ileale sono spesso riferite febbricola, anoressia, nausea e vomito; la diarrea può non essere presente e, se lo è, si presenta con feci semiformate ed untuose, senza sangue né muco. L'esame obiettivo può mettere in evidenza una dolorabilità in fossa iliaca destra, associata al reperto di una "massa" dovuto alla presenza di anse intestinali distese e reciprocamente adese.

La definizione ed il monitoraggio dell'attività clinica nei pazienti con malattia di Crohn risulta fondamentale nella scelta della terapia, per valutare la risposta al trattamento, nel follow-up e nella valutazione dei risultati dei trial clinici.

Il primo indice di attività applicato in clinica è stato il CDAI (Crohn's Disease Activity Index) ⁶⁰, ideato nel 1976 per il National Cooperative Crohn's Disease Study e successivamente utilizzato per la valutazione standardizzata dei pazienti coinvolti in trial controllati. Il valore del CDAI è determinato da 8 variabili ⁶¹: il

numero di evacuazioni con feci liquide o semiliquide, il dolore addominale, la sensazione soggettiva di benessere, la presenza di sintomi extraintestinali, l'assunzione di farmaci antidiarroici, l'individuazione di masse addominali, l'ematocrito ed il peso corporeo. Tramite la valutazione di questi parametri è possibile definire quattro classi di pazienti: CDAI<150, descrittivo di una malattia in fase di remissione, CDAI 150-219 associato ad un'attività di grado lieve, CDAI 220-450 in caso di attività di grado moderato e CDAI>450 in presenza di attività di grado severo.^{62,63}

Il CDAI presenta però alcune lacune, come la mancata valutazione degli indici di infiammazione, la presenza di variabili difficilmente oggettivabili (ad es. la sensazione soggettiva di benessere) e la necessità di registrare alcuni parametri per sette giorni.

Un' altro sistema di score fondato esclusivamente sulla valutazione di parametri clinici è l'indice di Harvey-Bradshaw (HBI o Simple Index) che è quello di più facile.

L'esordio clinico della colite ulcerosa può essere graduale o improvviso, con l'aumento della frequenza dell'alvo, la comparsa di diarrea ematica, di urgenza a defecare, dolori crampiformi addominali e iperpiressia. Il decorso della malattia è variabile, con l'alternarsi di fasi di riacutizzazione e di periodi di miglioramento o di remissione clinica, che possono verificarsi anche in assenza di una terapia medica specifica. La maggior parte (80%) dei soggetti affetti da colite ulcerosa presenta attacchi di malattia intermittenti, ma la durata dei periodi di remissione può variare da poche settimane a molti anni. Il 10-15% circa dei pazienti ha un decorso cronico continuo, mentre nei rimanenti vi è un primo attacco severo richiedente la colectomia. Pochi sono i pazienti che lamentano un unico attacco. Un vasto studio di popolazione,

effettuato di recente a Copenhagen, ha rilevato come solo l'1% degli individui presentasse un decorso privo di riacutizzazioni, nel corso di un follow-up della durata di 18 anni dal momento dell'insorgenza della malattia. Circa la metà dei pazienti esordisce con una proctite o una proctosigmoidite; la stipsi con presenza di sanguinamento rettale costituisce il sintomo di presentazione nel 25% circa dei soggetti con malattia circoscritta al retto (proctite). La frequenza della diarrea può variare da poche evacuazioni quotidiane, o a giorni alterni, a più scariche al giorno di feci liquide o semiliquide, tendendo generalmente a peggiorare al mattino e subito dopo i pasti; i pazienti con sintomi moderati-severi presentano spesso diarrea notturna. Il dolore addominale è generalmente crampiforme, e peggiora dopo i pasti o con le defecazioni. Nei soggetti con malattia severa ed estesa sono di comune riscontro anoressia, calo ponderale e nausea, in assenza di occlusione intestinale.

Una percentuale compresa tra il 25 e il 33% dei casi di colite ulcerosa esordisce prima dei 20 anni di età; pur presentando una sintomatologia gastrointestinale identica a quella degli adulti, tali sintomi possono risultare in secondo piano rispetto alle manifestazioni extraintestinali. I sintomi di presentazione nei bambini sono costituiti dalla diarrea in oltre la metà dei casi, da rettorragia nel 20% circa, da calo ponderale nel 10% e da un deficit di accrescimento nel 2% dei casi.

Nei pazienti con attività moderata di malattia l'esame obiettivo risulta spesso nella norma, o al più rileva una dolorabilità addominale evocata soprattutto dalla palpazione profonda nella regione sigmoidea. I pazienti con malattia più severa possono presentare pallore, disidratazione, tachicardia, iperpiressia,

attenuazione dei rumori intestinali e dolorabilità addominale diffusa di rimbalzo.

Quest'ultimo rappresenta un segno di allarme, potendo indicare la presenza di un megacolon tossico o di una perforazione. La presenza di clubbing ungueale rappresenta una frequente manifestazione di malattia cronica.

Localizzazioni extraintestinali

Le manifestazioni extraintestinali sono comuni nei soggetti affetti da MICI, verificandosi in una percentuale compresa tra il 21 e il 36%. È stata descritta un'ampia varietà di disturbi, relativi praticamente a ogni apparato. Un punto importante, discutendo di tali manifestazioni, è se esse rappresentino un aspetto della stessa patogenesi di fondo o piuttosto dei processi patologici nettamente distinti; in quest'ultimo caso, tali manifestazioni possono essere coincidenti con la patologia intestinale, oppure conseguenza di essa o del suo trattamento.

Le manifestazioni extraintestinali delle MICI sono grossolanamente classificabili in tre gruppi 9: il primo comprende le alterazioni riguardanti la cute, gli occhi, le articolazioni e la bocca. Tali manifestazioni riguardano generalmente soggetti affetti da patologia colica, e l'attività di tali disturbi segue di pari passo quella della patologia intestinale sottostante. Il secondo gruppo comprende le manifestazioni secondarie alle complicanze o all'estensione diretta della patologia intestinale; si verificano solitamente nei soggetti affetti da malattia di Crohn, più che in quelli con una colite ulcerosa. Fanno parte di questo gruppo la litiasi renale, l'uropatia ostruttiva, il malassorbimento e la litiasi

biliare. Il terzo gruppo comprende quei disturbi non chiaramente categorizzabili nei due precedenti; tra tali manifestazioni extraintestinali aspecifiche vi sono l'osteoporosi, le epatopatie e l'amiloidosi.

Appartengono verosimilmente a questo gruppo anche le complicanze relative ai sistemi vascolare, ematologico, polmonare, cardiaco e neurologico.

I disturbi muscolo-scheletrici comprendono le più comuni manifestazioni extraintestinali osservabili nei soggetti affetti da una MICI. Tali anomalie sono grossolanamente classificabili in disturbi reumatologici e disturbi del metabolismo osseo. Le manifestazioni reumatologiche associate alle MICI comprendono le artropatie periferiche e quelle assiali. La patogenesi di tali manifestazioni reumatologiche è ignota, ma attualmente si ritiene che possano svolgere un ruolo la presenza di batteri enterici e l'influenza di fattori genetici. L'artropatia periferica colpisce dal 5 al 20% dei soggetti affetti da una MICI. Il rischio di sviluppare tale manifestazione aumenta con la gravità della patologia a livello colico e con la presenza di complicanze quali ascessi, disturbi perineali, eritemi nodosi, stomatiti, uveiti e di pioderma gangrenoso.

Le artropatie periferiche associate alle MICI sono state recentemente suddivise in 2 sottotipi distinti. Il tipo 1 è un'artrite pauciarticolare (che colpisce meno di 5 articolazioni), riguardante tipicamente le grosse articolazioni (ginocchia, gomiti, caviglie). Per contro, l'artropatia periferica di tipo 2 è poliarticolare (coinvolgendo cinque o più articolazioni), e colpisce generalmente le piccole articolazioni. L'artropatia assiale è meno frequente di quella periferica, interessando una percentuale compresa tra il 3 e il

5% dei soggetti, anche se sono state descritte incidenze che raggiungevano il 25%. A differenza di quella periferica, l'artropatia assiale non segue l'andamento dell'attività della patologia intestinale. L'artropatia assiale associata alle MICI può essere distinta in spondilite e in sacro-ileite isolata.⁶⁴

La spondilite delle MICI è generalmente considerata una delle spondiloartropatie. La spondilite anchilosante si verifica nel 5-10% dei soggetti affetti da una MICI, la maggior parte dei quali HLA-B27-positivi.

Il pioderma gangrenoso (PG), ulcerazione cutanea di origine idiopatica, insorge in circa il 5% dei pazienti affetti da colite ulcerosa e, con minore frequenza, in quelli affetti da malattia di Crohn. Circa la metà dei casi di PG si verifica nell'ambito di una MICI. Queste lesioni cutanee insorgono solitamente a livello degli arti inferiori, spesso nella sede di un trauma pregresso, ma possono comparire anche sul viso, sul tronco e sugli arti superiori. Un altro disturbo cutaneo associato alle malattie infiammatorie intestinali è l'eritema nodoso (EN), che insieme al PG rappresenta la manifestazione dermatologica di più comune riscontro nell'ambito di tali patologie. La prevalenza riferita dell'EN in questi soggetti è compresa tra il 10 e il 20%; le sue lesioni hanno aspetto di noduli rossi e soffici, generalmente a comparsa sulla superficie estensoria delle estremità inferiori. L'EN correla bene con l'attività della malattia intestinale, e si verifica spesso in associazione a un'artrite periferica. Le manifestazioni oculari delle malattie infiammatorie intestinali comprendono l'uveite, l'episclerite e la sclerite. L'uveite è una complicanza potenzialmente grave, che se non trattata può comportare la perdita del visus, e che spesso si presenta con fotofobia, cefalea e annebbiamento della vista. La sclerite e

l'episclerite sono invece di gravità generalmente moderata; si presentano con bruciore e prurito oculare.

Nella malattia di Crohn e nella colite ulcerosa può verificarsi, in una percentuale che pare inferiore all'1% dei casi, uno stato di ipercoagulabilità ematica con eventi tromboembolici associati. La colangite sclerosante primaria colpisce fino al 7,5% dei pazienti affetti da colite ulcerosa, mentre è più rara nella malattia di Crohn.

Il colangiocarcinoma si verifica con una frequenza 20-30 volte superiore nei soggetti affetti da colite ulcerosa, rispetto alla popolazione generale, ed è solitamente associato alla colangite sclerosante primaria. Le manifestazioni extraintestinali delle MICI, comprese l'artrite centrale (assiale), il pioderma gangrenoso, la colangite sclerosante e l'uveite, seguono solitamente un decorso indipendente dall'attività della malattia intestinale sottostante, mentre gli altri disturbi extraintestinali (l'artropatia periferica, l'eritema nodoso, la sclerite e l'episclerite) insorgono generalmente prima o in concomitanza di una riaccensione clinica della patologia di base.

L'anemia microcitica sideropenica rappresenta un sintomo frequente, ad origine multifattoriale, che in alcuni pazienti costituisce la sola espressione di attività clinica. L'anemia sideropenica è comunemente causata dal sanguinamento cronico intestinale, in caso di processi erosivi della mucosa, o dal malassorbimento parietale del ferro dovuto all'infiammazione.

Un'anemia macrocitica può essere legata al deficit di vitamina B12 e di folati.

Una percentuale compresa tra il 40 e il 50% dei soggetti affetti da una MICI presenti osteopenia, e possa essere affetto da osteoporosi fino al 30% dei casi. Entrambi i disturbi sono stati generalmente

osservati con maggiore frequenza nei soggetti con malattia di Crohn, rispetto a quelli con una colite ulcerosa, forse in relazione al malassorbimento di calcio e di vitamina D che si verifica nel Crohn a livello del tenue; potrebbero inoltre contribuire a realizzare tale effetto la riduzione dell'assorbimento calcico dovuta a deficit della lattasi e le stenosi intestinali. Un'altra possibilità è che i soggetti affetti da questa patologia abbiano maggiori probabilità di essere trattati cronicamente con glucocorticoidi, sostanze che riducono la BMD. Altri farmaci sono notoriamente associati a riduzione della densità minerale ossea, come il metotrexate e la Ciclosporina A. Le differenze osservate potrebbero essere dovute al diverso effetto sulle citochine riscontrabile nelle due patologie.

Complicanze

Il rischio di sviluppare una complicanza, locale o sistemica, aumenta progressivamente con la durata della malattia, passando dal 19% del primo anno al 60% nell'ottavo anno.

L'occlusione intestinale si manifesta nel 20-30% dei pazienti con malattia di Crohn, più frequentemente in caso di localizzazione ileale delle lesioni. L'iniziale riduzione del diametro luminale è dovuta alla flogosi acuta e all'edema del segmento interessato, spesso rappresentato dall'ileo terminale: con il progredire della malattia si assiste all'evoluzione fibrotica dell'infiammazione, con conseguente formazione di tratti stabilmente stenotici. Le stenosi rappresentano un'indicazione all'intervento chirurgico quando sono causa di ripetuti episodi subocclusivi.

Lo sviluppo di fistole è più frequente nelle localizzazioni ileo-coliche: i tramiti fistolosi possono aprirsi tra segmenti intestinali

adiacenti (es. ileo-ileali o ileo-cecali) o nello spazio retroperitoneale, presentarsi con orifizio cutaneo o essere complicate da ascessi.

L'estensione trasmurale del processo infiammatorio, con conseguente ispessimento della parete intestinale, rende la perforazione intestinale una complicanza rara.

Viene frequentemente riscontrato un deficit di vitamina B12 e sali biliari, con conseguente carenza di vitamine liposolubili ed aumento della litogenicità della bile.

L'amiloidosi secondaria sistemica è una grave e rara complicanza di una malattia infiammatoria intestinale presente da lunga data, che si verifica nei soggetti affetti da malattia di Crohn e da colite ulcerosa in una percentuale rispettivamente dello 0,9 e dello 0,07%. L'amiloidosi di questi soggetti colpisce frequentemente i reni, manifestandosi con una proteinuria, seguita da una sindrome nefrosica e dall'insufficienza renale conseguente. soggetti affetti da una MICI, e soprattutto quelli con una malattia di Crohn, possono presentare complicanze genito-urinarie. L'ostruzione ureterale, solitamente a destra, si verifica prevalentemente nei pazienti con malattia di Crohn dell'ileo terminale, ma è possibile anche l'ostruzione dell'uretere sinistro, soprattutto nelle forme di malattia di Crohn a localizzazione digiunale. In questi soggetti può verificarsi la formazione di fistole tra l'intestino e il tratto genito-urinario a diversi livelli, tra i quali la vescica (fistola colovesicale o enterovesicale), l'uretra e la vagina.

Una litiasi biliare può verificarsi nel 34% dei pazienti affetti da malattia di Crohn ileale attiva o con una pregressa resezione ileale; in queste situazioni si verifica probabilmente una riduzione del pool dei sali biliari con sovra-saturazione del colesterolo, che

consente la precipitazione di un nucleo colesterolico e lo sviluppo conseguente del calcolo. I soggetti affetti da malattia di Crohn a localizzazione unicamente colica, o con colite ulcerosa, presentano invece lo stesso rischio di sviluppare una calcolosi biliare della popolazione generale. L'anemia, nei soggetti affetti da una MICI, ha un'eziopatogenesi multifattoriale, potendo derivare ad esempio dalle perdite ematiche a livello del tratto gastrointestinale; la flogosi o una resezione ileale possono determinare il malassorbimento di vitamina B12, nei soggetti affetti da malattia di Crohn, mentre l'assorbimento del ferro può risultare alterato in quelli con uno stato di flogosi duodenale, e quello dei folati nella flogosi digiunale. Gli individui che presentano una stenosi o una resezione ileo colica sono invece possibili candidati per lo sviluppo di una crescita batterica anomala, nella quale i livelli sierici di B12 sono tipicamente ridotti mentre quelli di folati possono essere normali o elevati, a causa della produzione di acido folico da parte dei batteri. Nei soggetti affetti da malattia di Crohn che presentano un'anemia refrattaria è stato proposto l'impiego della terapia marziale per via parenterale, o di eritropoietina. tasso di fertilità, nei soggetti affetti da colite ulcerosa, non presenta differenze rispetto alla popolazione generale; esistono invece evidenze indicanti un qualche grado di compromissione nelle donne affette da malattia di Crohn. La ragione esatta di ciò può dipendere dalla gravità della patologia, dal fatto di evitare gravidanze su indicazione da parte dei Sanitari, dalla presenza di dispareunia (specialmente in presenza di malattia severa a livello perineale), da alterazioni ovulatorie o dalla presenza di ostruzioni tubariche come conseguenza di complicanze settiche pelviche dovute alla malattia di Crohn stessa. Anche la fertilità maschile può risultare

compromessa dall'assunzione di sulfasalazina (in grado di provocare dismorfismi a livello spermatico, riduzione della conta spermaticitaria totale e della motilità), ma tale effetto collaterale (probabilmente dovuto al dominio sulfopiridinico della molecola) è reversibile, con risoluzione completa alla sospensione del trattamento; Nelle donne affette da colite ulcerosa la malattia intestinale solitamente non modifica il decorso della gravidanza, e le pazienti in genere partoriscono un neonato a termine. Inoltre, nelle donne in remissione al momento del concepimento la malattia tende a rimanere in tale stato per tutta la durata della gravidanza e del puerperio, mentre la presenza di patologia attiva al concepimento si associa probabilmente alla riattivazione durante il periodo gestazionale, specialmente nel corso del primo trimestre. Le donne affette da malattia di Crohn presentano un'incidenza di aborti spontanei, di neonati piccoli per l'età gestazionale o affetti da distress respiratorio, e di prematuri simile a quella della popolazione generale. Come per la colite ulcerosa, le donne affette da malattia di Crohn in fase attiva al momento del concepimento presentano degli outcome complessivamente peggiori, mentre le prospettive sono buone se la malattia è in fase di remissione.

Aspetto macroscopico

Le alterazioni macroscopiche variano in relazione allo stadio, alla sede e al tipo delle lesioni.

La malattia di Crohn è caratterizzata da un'inflammazione cronica estesa a tutti gli strati della parete intestinale, con interessamento del mesentere e dei linfonodi regionali, sia nel caso di compromissione dell'intestino tenue, sia nel caso di interessamento del colon. Le alterazioni che si determinano nelle fasi più precoci della malattia

sono scarsamente definite, dato che il trattamento chirurgico non viene selettivamente effettuato nelle fasi iniziali della malattia.

L'ileo terminale si presenta iperemico ed edematoso, mentre il mesentere e i linfonodi mesenterici sono tumefatti e iperemici; la parete intestinale, benché edematosa non è di solito rigida. Con l'evoluzione delle lesioni, il quadro macroscopico assume un aspetto caratteristico: l'intestino si presenta ispessito ed indurito, con restringimento del lume (stenosi) che può svilupparsi in una porzione qualunque e può accompagnarsi a vari gradi di ostruzione intestinale. Il mesentere appare molto ispessito, edematoso e spesso si estende fino alla superficie sierosa dell'intestino sottoforma di caratteristiche proiezioni digitiformi.

L'aspetto della mucosa è correlato alla gravità e allo stadio della malattia: nelle fasi più avanzate assume un aspetto nodulare ad "acciottolato" determinato dall'ispessimento della sottomucosa e dalla presenza di ulcere lineari, disposte lungo l'asse longitudinale dell'intestino, alla base delle pliche mucose. Queste ulcere possono penetrare nella sottomucosa e nella muscolare e, confluendo fra loro, dare luogo alla formazione di canali intramurali che si rendono manifesti come fistole e fissurazioni.

La mucosa è interessata in modo discontinuo: segmenti di mucosa gravemente danneggiata si alternano ad altri in cui la mucosa ha un aspetto apparentemente normale. Il processo infiammatorio interessa a tutto spessore la parete intestinale fino a coinvolgere la sierosa ed il mesentere; come conseguenza dell'infiammazione della sierosa, le anse intestinali adiacenti tendono ad aderire tra loro fino a costituire un conglomerato, tenuto insieme da una reazione fibrosa peritoneale. Le caratteristiche delle lesioni incidono sul decorso clinico e sulle complicanze. Diverse sono le classificazioni

del pattern della malattia, riferendoci alla classificazione di Vienna della malattia di Crohn¹ si possono identificare tre sottogruppi principali: lesione di tipo prevalentemente fibrostenosante, lesione fistolizzante o penetrante e lesione non fibrostenosante e non penetrante (infiammatoria). Tali caratteristiche possono coesistere o meglio evolvere l'una nell'altra nel corso della malattia. Lo sviluppo di stenosi singole o multiple deriva dalla flogosi della parete e più frequentemente, quale esito fibrotico della flogosi cronica e delle ulcerazioni. Il restringimento del lume fino alla stenosi è più frequente nell'ileo terminale o nel neo ileo terminale. L'interessamento a tutto spessore delle lesioni è responsabile della formazione di tramiti fistolosi che possono mettere in comunicazione tra loro le anse (fistole entero-enteriche), la cute (fistole entero-cutanee), la vescica (fistole entero-vescicali), l'uretere (fistole entero-ureterali) o la vagina (fistole entero-vaginali); possono inoltre svilupparsi fistole che mettono in comunicazione le anse intestinali con il peritoneo con possibile formazione di raccolte ascessuali. Il pattern non stenosante non penetrante (infiammatorio) è caratterizzato da lesioni ulcerative diffuse interposte ad aree indenni, in assenza sia di stenosi che di fistole; questa caratteristica prevalentemente infiammatoria delle lesioni si associa a fissurazioni intercomunicanti, circondate da aree di mucosa sollevata dall'edema che determina il tipico aspetto a selciato (cobblestone) del tratto interessato. Le lesioni infiammatorie possono evolvere in stenosi o fistole o persistere come tali per tutto il decorso della malattia. L'uso della classificazione di Vienna⁶⁵ ha dimostrato che il pattern delle lesioni cambia durante il decorso della malattia e l'80% delle lesioni infiammatorie evolve successivamente nel pattern

fibrostenosante o penetrante e che circa il 15% dei pazienti presenterà anche una variazione per quel che concerne la localizzazione della malattia.

Nella retto colite ulcerosa La mucosa colica appare arrossata, granulare e friabile; nei casi severi possono essere presenti ulcerazioni estese confluenti. La flogosi è confinata prevalentemente alla mucosa; la lamina propria diviene edematosa, e i capillari dilatati e congesti, presentano spesso stravasi ematici.

Aspetto microscopico

I granulomi epitelioidi, l'infiammazione transmurale, la segmentarietà del processo infiammatorio e le fissurazioni sono i fondamentali criteri istologici sui quali si basa la diagnosi di malattia di Crohn. Ad essi si associano la presenza di aggregati linfoidi e l'assenza di deplezione mucipara.

Le reazioni acute sono caratterizzate da edema, dilatazione linfatica e generalmente scarso infiltrato di plasmacellule e linfociti nella parete intestinale. Gli aggregati linfoidi si localizzano prevalentemente nella sottomucosa, ma anche in tutti gli strati della parete intestinale.

Si osservano due distinti tipi di ulcere. La prima corrisponde all'ulcera aftoide: la lesione iniziale è rappresentata da un microascesso centrale all'interno di un aggregato linfoide, nella zona basale della lamina propria e quasi sempre coinvolge la base di una ghiandola tubulare dilatata.

Il secondo tipo di ulcera è la fissurazione, che si determina perpendicolarmente all'asse longitudinale dell'intestino; può ramificarsi e penetrare profondamente nella parete producendo

fistole e ascessi. Usualmente contiene pus ed è delimitata da tessuto di granulazione. Ai margini delle ulcere si evidenziano distorsione ghiandolare, ascessi criptici, degenerazione delle cellule epiteliali con concomitanti fenomeni di rigenerazione. La deplezione mucipara è assente o di grado molto lieve. Lontano dall'area ulcerata, la mucosa ha un aspetto normale, eccetto che per un'infiltrazione plasmacellulare e linfocitaria della lamina propria. I granulomi sono rilevabili nel 50% dei casi, con frequenza crescente dall'ileo al colon; sono costituiti da un aggregato di cellule epitelioidi e cellule gigantomitotiche tipo Langhans, senza necrosi caseosa centrale. La localizzazione prevalente è a livello della sottomucosa, ma sono rilevabili in qualunque strato della parete, oltre che nei linfonodi regionali.

Nella retto colite ulcerosa è presente un infiltrato infiammatorio di neutrofili, plasmacellule, macrofagi e linfociti; nei pazienti affetti da colite ulcerosa sono inoltre presenti, in numero maggiormente elevato, eosinofili e mastociti. Nella malattia attiva in fase precoce, il rivestimento epiteliale delle cripte appare infiltrato da neutrofili che formano ascessi. L'incremento delle plasmacellule a livello della lamina propria è seguito da modificazioni della distribuzione isotipica; predominano le cellule a IgA, ma l'aumento più marcato riguarda le cellule a IgG, e in modo minore le cellule a IgM. L'incremento di IgG è fondamentalmente legato all'aumento delle IgG1 e 3, a differenza della malattia di Crohn, dove si associa all'aumento delle IgG2. Nelle fasi di remissione della patologia l'aspetto istologico può essere del tutto normale, soprattutto in seguito. Nelle fasi di remissione della patologia l'aspetto istologico può essere del tutto normale, soprattutto in seguito a un episodio di lieve entità. Tra le

altre modificazioni istopatologiche osservate di frequente vi sono l'ipertrofia neuronale e l'iperplasia fibromuscolare della muscolaris mucosa. Possono altresì formarsi degli pseudopolipi di tipo infiammatorio.⁹

1.4 ASPETTI IMMUNITARI

Il sistema immunitario gastrointestinale (GI) è responsabile:

1. della produzione di anticorpi appartenenti a tutte e 5 le classi di immunoglobuline (IgM, IgG, IgA, IgD, IgE);
2. della risposta immunitaria cellulo-mediata, comprese la citotossicità naturale e quella dipendente dagli anticorpi;
3. dell'esportazione di cellule immunoreattive verso molte altre aree di mucosa e verso le stazioni linfatiche sistemiche;
4. delle reazioni d'ipersensibilità di tipo immediato;
5. della soppressione di molte risposte immunologiche sistemiche (tolleranza).

Queste reazioni immunitarie specifiche servono a proteggere l'individuo ospite dall'ambiente e dai microrganismi che quotidianamente entrano in contatto con il tratto GI. L'intestino, in condizioni normali, è in grado di sopprimere le risposte immunitarie infiammatorie rivolte contro l'afflusso luminale di antigeni microbici, alimentari e di altro tipo; nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), sembrerebbe invece incapace di spegnere l'attivazione del sistema immunitario locale, determinando una risposta infiammatoria caratteristica.

Il sistema immunitario della mucosa è composto principalmente dagli organi GI provvisti di lume, specificamente dal tessuto linfatico associato alle superfici provviste di mucosa dei tratti GI, respiratorio e urogenitale. Il tratto GI è una delle fonti principali delle cellule linfatiche che popolano molti altri organi provvisti di mucosa. L'intestino è un organo immunitario molto complesso, con

i suoi 40 metri quadrati esposti ai tanti antigeni, compresi le proteine alimentari e i componenti batterici.

Oltre a esprimere molte delle componenti del sistema immunitario rilevabili in altre parti dell'organismo, presenta caratteristiche uniche, alcune delle quali sono:

1. l'espressione delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II sulle cellule dell'epitelio intestinale, grazie alla quale possono presentare l'antigene alle cellule T;
2. le placche di Peyer, strutture linfatiche coperte da un epitelio specializzato e riscontrabili sulla superficie dell'intestino tenue, che consentono di "processare" l'antigene;
3. le cellule M, elementi che rivestono la superficie epiteliale delle placche di Peyer consentendo la traslocazione dell'antigene all'interno della placca, per l'interazione con i macrofagi e le cellule dendritiche;
4. le IgA secretorie, che vengono dimerizzate e secrete sulla superficie della mucosa per legare gli antigeni che non fissano il complemento.

La stretta contiguità con l'ambiente esterno del lume intestinale richiede meccanismi in grado di fronteggiare gli antigeni estranei costantemente presenti. Il nostro organismo possiede diversi modi di processare gli antigeni ambientali, quali i batteri, le tossine, i virus e gli antigeni complessi, e di presentarli quindi alle cellule del sistema immunitario della mucosa. Possono entrare per mezzo delle cellule M, essere assunti negli enterociti tramite pinocitosi, o tra le IEC tramite trasporto antigenico paracellulare. il corpo umano è in grado di indurre parecchie risposte immuni locali e sistemiche, classificate come immunizzazione o tolleranza orale.

Il termine “immunizzazione orale” fa riferimento alle reazioni immunologiche di difesa dell’organismo a protezione dei diversi agenti infettivi. L’induzione della secrezione anticorpale di IgA rappresenta l’esito principale di questo tipo di immunizzazione.

In alternativa, la tolleranza orale rappresenta un’iporesponsività antigene-specifica dell’immunità umorale o cellulare indotta attraverso l’assunzione alimentare di un antigene specifico. Questa responsività ridotta serve da meccanismo protettivo nei confronti delle risposte immunologiche eccessive o avverse, nell’ambito della mucosa o sistemiche, per gli antigeni ambientali con i quali si è venuti a contatto.

L’eziologia delle MICI, delle allergie GI e delle patologie autoimmuni del tratto GI e degli altri organi potrebbe essere ascrivibile a uno squilibrio tra immunizzazione e tolleranza immunologica nell’ambito della mucosa intestinale (disregolazione immunologica).

I fattori specifici che scatenano e mantengono la risposta immune della mucosa, nella colite ulcerosa e nella malattia di Crohn, restano sconosciuti. È comunque ben nota l’importanza dei macrofagi, che in una fase precoce della risposta rilasciano interleuchina 1, una citochina responsabile di numerosi eventi cellulari che promuovono la flogosi, quali il rilascio di altre citochine da parte dei macrofagi e dei leucociti, e la chemiotassi dei neutrofili. La conseguente reazione infiammatoria intestinale non regredisce, come accadrebbe nel caso di un’enterocolite infettiva, alla scomparsa dal lume intestinale del microrganismo responsabile, ma persiste e si cronicizza fino a che non intervengano fattori endogeni ad attenuarla.

La colite ulcerosa e la malattia di Crohn sono due malattie infiammatorie croniche del tratto GI di origine sconosciuta, ma è necessario escludere cause specifiche identificabili di enterite e di colite acuta. La diagnosi differenziale di colite ulcerosa e di malattia di Crohn deve comprendere numerose patologie, tra le quali le coliti di origine infettiva, i patogeni batterici e le neoplasie.

Immunopatogenesi

Osservazioni cliniche ed epidemiologiche suggeriscono che la risposta immunitaria dell'ospite svolga un ruolo nell'induzione del danno tessutale della malattia di Crohn: tra queste ricordiamo l'efficacia dei farmaci corticosteroidi, immunosoppressivi ed antinfiammatori, la comparsa di manifestazioni extraintestinali legate alla deposizione in situ di immunocomplessi circolanti e l'associazione ad altre patologie, quali la psoriasi e le malattie epatiche croniche, mediate da alterazioni della risposta immunitaria.

La mucosa intestinale dei soggetti sani è caratterizzata da uno stato infiammatorio fisiologico (determinato dalla continua stimolazione del sistema immunitario locale da parte di antigeni presenti nel lume) al cui mantenimento contribuisce un delicato equilibrio tra citochine anti e proinfiammatorie.

Questi peptici mediatori, rilasciati da cellule immunocompetenti attivate, agiscono con effetto paracrino ed autocrino, attraverso l'interazione con recettori posti sulla superficie delle cellule bersaglio e possono essere distinte in proinfiammatorie (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IL-12), regolatorie (IL-4, IL-5, INF γ , IL-10, IL-13) e soppressorie (TGF β 1).

Le cellule epiteliali intestinali rappresentano il primo bersaglio dei microrganismi patogeni, pertanto la quantità di sostanze da esse prodotte una volta attivate, le rende sensori del danno mucosale ed elemento indispensabile nella risposta infiammatoria. Esse esprimono proteine di fase acuta, fattori del complemento (C3, C4, fattore B), molecole di adesione (ICAM-1), citochine (IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8), chemiochine (RANTES, IL-8, MCP-1), molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC I e II), molecole costimolatorie (CD80/86) e recettori delle citochine (TNFR1, recettore IL-1).

Il reclutamento e l'attivazione dei linfociti e dei granulociti è determinato dalla liberazione di segnali chemiotattici come l'IL-8, la cui concentrazione risulta elevata nella mucosa di pazienti con malattia di Crohn.

Un terzo delle cellule comunemente presenti nella lamina propria della mucosa intestinale è costituito da linfociti T_H17: nella malattia di Crohn si assiste ad un aumento dell'infiltrato infiammatorio, caratterizzato da una forte presenza di cellule CD4+ con fenotipo naive, richiamate dal sangue periferico. Esse presentano una diminuita capacità di risposta a stimoli apoptotici, per ragioni non ancora chiaramente identificate: è stato comunque dimostrato che l'attivazione del fattore di trascrizione STAT3 da parte dell'interazione IL-6/IL-6R e l'attivazione di JAK3 tramite la stimolazione dei recettori delle citochine o l'interazione IL-12/IL-12R, prolunghino il ciclo vitale di queste cellule, favorendone l'accumulo.^{67,68,69} Le caratteristiche istopatologiche delle lesioni ed il profilo delle citochine prodotte sono di tipo prevalentemente T-helper 1.

TNF α

Il TNF α (Tumor Necrosis Factor α) è una citochina proinfiammatoria ed immunoregolatoria, inizialmente espressa come precursore legato alla membrana (26 kd) e rilasciata, dopo clivaggio dell'estremità intracellulare per azione di una metalloproteasi specifica (TNF α -converting enzyme o TACE), come proteina solubile di 17 kd. La sua funzione biologica viene esplicata nell'interazione con due proteine recettoriali transmembrana: il TNFR1 (p55), il cui gene è stato identificato nel locus IBD2 (cromosoma 12p13.2), ed il TNFR2 (p75), il cui gene si trova nel locus IBD7 del cromosoma 1. L'interazione tra TNF α e recettore di tipo 1 permette l'attivazione della proteina TRADD (TNFR-associated death domain) che determina l'apoptosi delle cellule bersaglio, mentre il legame con il recettore di tipo 2 conduce, tramite la proteina TRAF2 (TNFR-associated factor 2), all'attivazione di NF-kB ed alla sua traslocazione nel nucleo.⁷⁰

Il TNF α svolge un ruolo fondamentale nell'amplificazione delle risposte a stimoli infettivi ed infiammatori e nel danno immuno-mediato, determinando:

- la distruzione della barriera dell'epitelio intestinale
- l'induzione dell'apoptosi delle cellule epiteliali dei villi
- la secrezione di citochine proinfiammatorie, quali IL-1 e IL-6
- l'aumento dell'espressione di molecole di adesione a livello delle cellule endoteliali
- l'aumento dell'espressione delle integrine sulla superficie dei granulociti
- l'aumento della sintesi delle metalloproteinasi da parte delle cellule stromali

- il rilascio di ossido nitrico, fattore attivante le piastrine e le prostaciline
- l'attivazione delle cellule dendritiche immature e mobilitazione delle stesse verso i linfonodi regionali.

Il TNF α non è presente, a livello ematico, in individui sani, mentre è possibile riscontrarne elevate concentrazioni nel sangue, nelle feci e nella mucosa intestinale dei pazienti con malattia di Crohn e con colite ulcerosa.^{71,72}

L'inibizione di tale molecola può essere ottenuta con anticorpi monoclonali, proteine di fusione per i recettori del TNF α , inibitori della MAP-kinasi e farmaci in grado di aumentare la degradazione dell'mRNA-TNF nei macrofagi.

1.5 DIAGNOSI

Tra le caratteristiche modificazioni della mucosa rilevabili nella colite ulcerosa con la rettosigmoidoscopia flessibile o la colonscopia, vi sono la perdita della normale rete vascolare, l'aspetto granuloso e la friabilità della mucosa stessa, la presenza di essudato mucoso e di ulcerazioni focali è preferibile effettuare la sigmoidoscopia in assenza di preparazione, al fine di evitare di generare un falso quadro di eritema, il segno più precoce di una colite ulcerosa. Gli altri segni precoci di colite ulcerosa sono l'attenuazione o la perdita vera e propria del quadro vascolare, associati a iperemia ed edema della mucosa. La colonscopia consente di determinare l'estensione della colite ulcerosa, e può confermare se l'ileo terminale è indenne oppure interessato da alterazioni dovute a "ileite da reflusso". Durante una colonscopia possono essere effettuate biopsie multiple, allo scopo di valutare la presenza di displasia (e di determinare l'esistenza di polipi e stenosi), l'istologia o confermare la diagnosi in caso di dubbio circa la presenza di una malattia di Crohn. Le immagini radiologiche tradizionali possono essere d'aiuto anche per rilevare la presenza di feci a livello colico; dovrebbe essere eseguito uno studio radiologico seriato dell'intestino tenue per escludere la malattia di Crohn. Le indagini radiologiche del tenue più appropriate per valutare la presenza di ulcere aftose sono il clisma del tenue a doppio contrasto o un transito del tenue con pneumocolon per via orale.

La diagnosi di malattia di Crohn è basata sulla combinazione di reperti clinici, laboratoristici, radiologici, endoscopici ed

anatomopatologici, singolarmente non sufficienti per una certa identificazione della malattia.

L'aumento degli indici di flogosi, quali la velocità di eritrosedimentazione (VES), la proteina C reattiva (PCR), l' α 1-glicoproteina acida ed il fibrinogeno, la leucocitosi neutrofila e l'anemia sideropenia rappresentano la prima conferma del sospetto clinico di malattia di Crohn. Gli anticorpi diretti contro il lievito *Saccharomyces Cerevisiae* (ASCA) si sono dimostrati negli ultimi anni un marcatore immunologico dotato di buona specificità (90%) e sensibilità (53-69%).⁹⁸

La diagnosi di natura è affidata all'esame endoscopico del tratto digestivo inferiore ed all'esame istologico: la colonscopia totale con ileoscopia retrograda rappresenta in quest'ambito la metodica chiave, permettendo una visualizzazione diretta delle lesioni ed il prelievo di campioni biotici. I caratteri endoscopici distintivi di malattia di Crohn sono rappresentati dalla distribuzione segmentaria delle lesioni che raramente interessano il retto, dalla fragilità della mucosa, dalla presenza di profonde ulcerazioni estese alla sottomucosa, dalle ulcere aftoidi e dal comune riscontro di stenosi o fistole. L'utilizzo di punteggi endoscopici in corso di malattia infiammatoria intestinale riconosce tre principali applicazioni: la diagnosi differenziale, la valutazione dell'attività infiammatoria e la formulazione di indici prognostici sull'andamento della malattia.

Le lesioni endoscopiche osservate in corso di IBD, pur non essendo patognomoniche, permettono di ottenere nella maggior parte dei casi una diagnosi differenziale con le altre forme di colite.

La pietra miliare della diagnostica per immagini è da sempre rappresentata dallo studio a doppio contrasto dell'apparato

digerente (clisma del tenue e clisma opaco) che consente la diagnosi di estensione della patologia.

L'esame radiologico seriato dell'intestino tenue permette di documentare la discontinuità e la molteplicità delle lesioni che, nelle fasi iniziali di malattia sono rappresentate da una fine granulosità del lume intestinale e dall'ispessimento delle valvole conniventi, che appaiono distorte. Il quadro radiologico meglio si definisce con la comparsa di ulcere lineari, come immagini di "plus", delimitate da aree di mucosa edematosa che conferiscono il tipico aspetto ad "acciottolato". Altro reperto caratteristico è la presenza di stenosi dell'ultima ansa ileale, caratterizzata dal segno "della cordicella".

L'uso complementare di altre metodiche, quali la tomografia computerizzata (TC), lo studio ecografico delle anse intestinali, la risonanza magnetica (RM), la videocapsula endoscopica (VCE), la scintigrafia con leucociti marcati e la push endoscopia (o enteroscopia), è pressoché indispensabile in relazione all'eterogeneità anatomica e clinica della malattia di Crohn.

1.6 TERAPIA MEDICA

Farmaci convenzionali

La terapia delle MICI è di tipo palliativo, non curativo, e come obiettivi principali si pone:

1. l'induzione della remissione;
2. il mantenimento di tale fase;
3. attenuare o rendere minima la sintomatologia intestinale;
4. attenuare o rendere minima la sintomatologia extraintestinale;
5. fornire un trattamento che comporti il minimo grado di tossicità possibile;
6. migliorare la qualità della vita;
7. mantenere uno stato nutrizionale adeguato.

La valutazione dell'efficacia della terapia medica, in questi soggetti, si basa su criteri soggettivi e oggettivi. Nella colite ulcerosa il miglioramento sintomatologico può precedere quello endoscopico, mentre nella malattia di Crohn la correlazione tra sintomatologia del paziente e severità delle alterazioni endoscopiche è spesso scarsa; per tali motivi, la risposta al trattamento farmacologico viene generalmente valutata sulla base del miglioramento clinico.

La terapia convenzionale nelle MICI si avvale di farmaci dotati di attività anti-infiammatoria (corticosteroidi, sulfasalazina, mesalazina), di farmaci immunosoppressivi (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexate, ciclosporina) e di antibiotici (metronidazolo, ciprofloxacina). Sono efficaci sia nella colite ulcerosa, sia nella malattia di Crohn. Altri tipi di trattamento si

rivelano invece utili solo per una determinata patologia, come il metronidazolo per la malattia di Crohn, o i cerotti a base di nicotina nel caso della colite ulcerosa.

I corticosteroidi hanno a lungo rappresentato il caposaldo della terapia sia nella malattia di Crohn, sia nella colite ulcerosa, soprattutto nelle forme di malattia da moderata a severa, e compresi i casi con necessità di ricovero ospedaliero. Nonostante l'evidenza del ruolo dei corticosteroidi nell'indurre la remissione nella colite ulcerosa, esistono pochissimi dati che supportino l'utilizzo di questi farmaci nella terapia di mantenimento di tale fase.

I corticosteroidi presentano una migliore efficacia nell'induzione a breve termine della remissione (65-85%) rispetto alla sulfasalazina (12% al dosaggio di 3-5 g/die) e alla mesalazina (25% al dosaggio di 4 g/die), ma non risultano utili nel mantenimento della remissione e nella prevenzione delle recidive. L'azatioprina e la 6-mercaptopurina, meno efficaci dei corticosteroidi nell'induzione della remissione clinica, si sono dimostrati preziosi per la riduzione o la sospensione dei corticosteroidi nei pazienti steroide-dipendenti (76%), per la chiusura delle fistole nei pazienti con malattia di Crohn cronicamente attiva e nel mantenimento a lungo termine della remissione. Entrambi i farmaci vengono rapidamente eliminati dal plasma, mentre lo steady-state dei metaboliti attivi, costituiti dai nucleotidi 6-tioguaninici, viene raggiunto dopo un periodo variabile da 2 a 4 settimane di somministrazione quotidiana per via orale. Il 15% dei soggetti trattati presenta generalmente intolleranza alla terapia; gli effetti collaterali possono essere di tipo idiosincratico o dose-dipendenti. Tra i primi vi sono la comparsa di rash cutanei, ipertermia, pancreatiti, artralgie, mialgie, nausea ed epatiti, mentre i secondi comprendono leucopenia, anemia e

piastrinopenia; alcuni pazienti che sviluppano nausea in corso di trattamento con azatioprina possono tollerare la 6-mercaptopurina, e viceversa. L'azatioprina si è dimostrata efficace nell'induzione della remissione in alcuni studi di piccole dimensioni su pazienti affetti da colite ulcerosa in fase attiva, così come nel mantenimento di tale fase.

L'esistenza di sottogruppi di pazienti con malattia refrattaria a terapia convenzionale o steroideo-dipendenza e l'insorgenza di effetti avversi hanno portato alla ricerca di strategie terapeutiche alternative.

1.7 TERAPIA MEDICA SPERIMENTALE

Terapie biologiche e neoplasia

La sperimentazione ha evidenziato che un eccesso di pro-citochine infiammatorie ed una concomitante deficienza di molecole regolatorie (comparato con gli individui sani) sono necessarie per mantenere, amplificare e perpetuare l'infiammazione cronica caratteristica delle malattie infiammatorie croniche intestinali IBD. Tale presupposto e il ruolo svolto dalla risposta immunitaria dell'ospite ha reso necessario lo sviluppo di nuovi farmaci, le anti-citochine, in grado di modulare selettivamente il rilascio o l'attività dei mediatori solubili immunoregolatori, sono nate le terapie biologiche. Queste comprendono:

- 1- composti biologici estratti o modificati, come i vaccini (microrganismi vivi, attenuati o uccisi), gli emoderivati e gli estratti ormonali;
- 2- peptidi o proteine ricombinanti, come il GM-CSF e l'ormone della crescita;
- 3- anticorpi monoclonali e proteine di fusione;
- 4- oligonucleotidi antisense o acidi nucleici;
- 5- terapia genica.

In particolare, attualmente le molecole che hanno trovato una larga applicazione clinica sono quelle che antagonizzano l'azione del TNF- α ^{99,100}

Tra questi quelli attualmente utilizzati comprendono: l'Infliximab, il Certolizumab e l'Adalimumab ¹⁰¹.

La prima terapia biologica usata in pazienti con IBD è stata l'Infliximab un anticorpo monoclonale chimerico, rappresentato da un'immunoglobulina composta da una regione costante IgG1 di origine umana, che rappresenta il 75% dell'anticorpo, e da una parte legante l'antigene di origine murina (25%) .

Esiste ancora una preoccupazione sulla sua sicurezza a lungo termine che include il rischio di sviluppare cancro. Il primo studio di Infliximab come trattamento per la malattia di Crohn è relativo a dati che si riferiscono a pazienti trattati in un tempo di 11 anni (1995-2006), perciò insufficiente per una stima reale dell'eventuale pericolosità del farmaco. La maggior parte di pazienti con la malattia di Crohn che riceve la terapia biologica ha malattia di vecchia data, severa, cronicamente attiva e refrattaria alle terapie convenzionali. Generalmente farmaci immunomodulatori vengono somministrati contemporaneamente agli agenti biologici per migliorare la loro efficacia e decrescere la probabilità di effetti avversi. L'associazione della terapia biologica con rischio di aumentato cancro nei pazienti IBD deve essere certamente studiata per offrire in prospettiva la garanzia di un approccio terapeutico sicuro ed efficace. Infatti non è stato ancora accertato se l'aumentato sviluppo di cancro in pazienti IBD sia associabile alle terapie biologiche, alla malattia stessa ,all'uso concomitante di farmaci immunosoppressori o all'insieme di queste variabili. E' stato invece ampiamente dimostrato che questi farmaci sono efficaci nell'indurre la remissione nella maggior parte dei pazienti con malattia attiva non responsivi ad altre terapie.

Infliximab

L'Infliximab (Remicade) è un anticorpo monoclonale chimerico, rappresentato da un'immunoglobulina composta da una regione costante IgG1 di origine umana, che rappresenta il 75% dell'anticorpo, e da una parte legante l'antigene di origine murina (25%)^{76,77}. Esso lega con alta affinità sia la forma solubile che quella transmembrana del TNF α , ma non la linfotossina α (TNF β); inibisce in vitro l'attività del TNF α in un ampio intervallo di dosaggi biologici.

In vivo forma rapidamente complessi stabili con il TNF α umano, che perde così la sua attività biologica, e determina la lisi delle cellule produttrici di TNF α , mediante fissazione del complemento, citotossicità anticorpo-dipendente e apoptosi dei linfociti T indotta dalla porzione Fc₇₈ di tipo IgG1 dell'anticorpo.

Il trattamento con Infliximab determina la riduzione dell'infiltrato di cellule infiammatorie e dell'espressione delle molecole mediatrici dell'adesione cellulare, della chemiotassi e della degradazione tessutale.

Dopo la somministrazione, i pazienti presentano ridotti livelli di IL-6 sierica e di proteina C reattiva (PCR) rispetto ai valori precedenti al trattamento.

E' stata dimostrata, tramite valutazione istologica delle biopsie del colon, eseguite prima e 4 settimane dopo l'infusione, una sostanziale riduzione del TNF α rilevabile; inoltre l'analisi delle cellule mononucleate della lamina propria ha messo in evidenza una riduzione del numero di cellule produttrici di TNF α e l'interferone γ .

L'Infliximab trova indicazione nel trattamento dei pazienti con malattia di Crohn in fase attiva di grado severo, steroideo-dipendenti o refrattari alla terapia convenzionale.

Alla prima positiva esperienza di utilizzo dell'Infliximab ⁷⁹ nel trattamento di un paziente con malattia di Crohn sono seguiti due studi open-label, che ne hanno dimostrato l'efficacia nell'indurre una risposta clinica valutata come riduzione del valore del CDAI, e che la dose ottimale da somministrare doveva essere compresa tra 5 e 10 mg/Kg. ^{80,81,82,83}

Recentemente un ampio studio multicentrico randomizzato (ACCENT I), in cui sono stati trattati 573 pazienti con malattia di Crohn in fase attiva, ha confermato questi risultati, mostrando la maggior efficacia del ritrattamento con Infliximab ogni 8 settimane rispetto al placebo nel mantenimento della remissione.⁸⁴

L'Infliximab si è dimostrato efficace anche nel trattamento dei pazienti con malattia di Crohn fistolizzante, determinando la chiusura delle fistole secernenti enterocutanee e perianali con effetto rapido e duraturo nel 68% dei pazienti (alla dose di 5 mg/Kg). ⁸⁵

Lo studio ACCENT II ha dimostrato un'efficace chiusura delle fistole per un periodo complessivo di 54 settimane nel 36% dei pazienti che avevano effettuato terapia di mantenimento ogni 8 settimane con Infliximab alla dose di 5 mg/Kg (dopo ciclo di induzione a 0,2 e 6 settimane), contro il 19% dei pazienti che avevano assunto placebo.

Diversamente da quanto avviene nel trattamento con corticosteroidi, il miglioramento clinico determinato dall'infusione di Infliximab si associa direttamente alla riduzione dell'infiammazione della mucosa, valutata endoscopicamente.

Questa associazione è particolarmente importante perché dimostra come l'origine delle manifestazioni cliniche, l'infiammazione mucosa, sia ridotta in maniera diretta dalla terapia con anticorpo monoclonale anti TNF- α .

La riduzione dell'infiammazione è confermata anche a livello microscopico dalla pressoché completa scomparsa dei neutrofili e dalla riduzione dei macrofagi tissutali, associata ad una profonda diminuzione dei mediatori dell'infiammazione.⁸⁶

L'Infliximab è stato associato a reazioni acute correlate con l'infusione, che includono lo shock anafilattico e le reazioni da ipersensibilità ritardata. Le reazioni acute all'infusione, incluse le reazioni anafilattiche di tipo immediato, si possono verificare durante o entro poche ore dall'infusione, più comunemente durante la prima o la seconda somministrazione. Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono rappresentate da febbre, brividi, orticaria, dispnea e cefalea.⁸⁷

Reazioni da ipersensibilità ritardata sono state descritte nel 25% dei pazienti trattati a 2-4 anni dall'ultima infusione del farmaco: i segni ed i sintomi includevano mialgie e/o altralgie con febbre e/o esantema, con insorgenza tra il III ed il XII giorno dopo la somministrazione. In alcuni pazienti si sono manifestati prurito, edema del viso, delle mani o delle labbra, disfagia, mal di gola e/o cefalea. Sono stati inoltre segnalati rari casi di Lupus farmaco-indotto, mentre l'insorgenza di linfoma non Hodgkin è stata descritta in 3 pazienti con Malattia di Crohn e 4 pazienti con artrite reumatoide, trattati con l'Infliximab.^{88,89}

Infine i pazienti trattati presentano una maggiore incidenza di malattie infettive ed infezioni opportunistiche, comprese tubercolosi, istoplasmosi, listeriosi, aspergillosi e sepsi.^{90,91}

Viene quindi raccomandata l'esecuzione del test cutaneo della tubercolina e della radiografia del torace prima del trattamento con Infliximab.⁹²

Essendo l'Infliximab un anticorpo chimerico, la sua infusione è associata significativamente alla formazione di anticorpi anti-Infliximab (ATI), altrimenti detti anticorpi umani antichimerici (HACA). Elevati livelli sierici di ATI sono causa di un rapido decremento della concentrazione ematica del farmaco con conseguente riduzione dell'efficacia clinica e della durata della risposta.⁹³ Inoltre, la presenza di anticorpi anti-Infliximab rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di reazioni all'infusione e di malattia da siero.

Certolizumab

Certolizumab è costituito da un frammento Fab dell'anticorpo monoclonale umanizzato anti-TNF α legato a molecole di polietilenglicole, somministrabile per via sottocutanea. Certolizumab, a differenza degli altri anticorpi monoclonali come anche Infliximab e Adalimumab, non contiene una porzione Fc e quindi non induce in vitro attivazione del complemento, citotossicità anticorpo dipendente o apoptosi.

Un recente studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco ha dimostrato che il trattamento di induzione alla dose di 400 mg ogni 4 settimane fino a 26 settimane, è efficace nei pazienti con malattia di Crohn moderato-severo (PRECISE1) ed è stato anche dimostrato attraverso un altro studio open-label (PRECISE2) l'efficacia del trattamento di mantenimento continuato oltre la settimana 26,

effettuato sempre ogni 4 settimane alla dose di 400 mg nei pazienti con malattia moderato-severa.

L'efficacia della terapia di mantenimento con Certolizumab è stata osservata anche nei pazienti che non effettuavano terapie immunosoppressive concomitanti. ^{94,95}

Certolizumab è stato poi associato allo sviluppo di reazioni allergiche locali nel sito di iniezione, cefalea, nausea, vomito, febbre e artralgie. Seri eventi avversi che si sono verificati durante il trattamento sono invece infezioni da patogeni opportunisti, tubercolosi polmonare, ascessi perianali e sono stati anche segnalati un caso di linfoma di Hodgkin, un tumore metastatico del polmone, un adenocarcinoma del retto.

La somministrazione del farmaco può determinare la formazione di anticorpi anti-Certolizumab che determinano una riduzione dell'efficacia del farmaco. Però è stato inoltre osservato che nei pazienti che assumono anche altre terapie immunosoppressive durante il trattamento con Certolizumab i tassi di formazione degli anticorpi sono molto più bassi rispetto ai pazienti che non hanno effettuato terapie immunosoppressive concomitanti.

Adalimumab

Adalimumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato IgG1 anti-TNF α , somministrabile per via sottocutanea, lega con alta affinità il TNF- α umano e modula la risposta biologica da questo indotta e regolata.

Due grandi trial clinici (CLASSIC I, CHARM) hanno dimostrato che Adalimumab è efficace quanto l'Infliximab sia nella terapia di induzione (somministrazione del farmaco alle settimane 0 e 2) ⁹⁶ che nel mantenimento della remissione nei pazienti con malattia di

Crohn in fase di attività moderata-severa che non hanno mai effettuato terapia con anti-TNF. Il trattamento di mantenimento è stato effettuato fino a 56 settimane e la risposta alla terapia è stata valutata attraverso il calcolo del CDAI alle settimane 26 e 56 e in entrambe è stato osservato un tasso di risposta statisticamente significativo.⁹⁷

Eventi avversi durante la terapia in entrambi gli studi si sono verificati con una percentuale non di molto superiore al gruppo del placebo. I più comuni sono reazioni nel sito di iniezione, cefalea, nausea, vomito, infezioni delle alte vie respiratorie, infezioni urinarie. Seri eventi avversi si sono verificati in una piccola percentuale di pazienti, 2 casi di tubercolosi polmonare, un paziente con embolia polmonare, una paziente con tumore al seno. La percentuale di pazienti che ha sviluppato anticorpi anti-Adalimumab in uno studio è risultata molto bassa, mentre nell'altro studio non è stata valutata, e non si sono osservate significative differenze legate all'utilizzo di terapie immunosoppressive concomitanti.

2. OBIETTIVI

Valutare, in uno studio monocentrico retrospettivo:

- La frequenza e tipo di neoplasie in una popolazione di pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali in follow up.
- La possibile associazione fra caratteristiche cliniche della Malattia di Crohn e Rettocolite Ulcerosa e sviluppo di neoplasia.
- Nella stessa popolazione di pazienti è stata confrontata la frequenza e tipo di neoplasie nei pazienti trattati con immunosoppressivi convenzionali e terapie biologiche (anti-TNF) da soli o in associazione, rispetto ai pazienti mai trattati con terapie immunomodulatorie.

3. MATERIALI E METODI

Popolazione di studio.

In uno studio retrospettivo, sono state analizzati i dati raccolti prospettivamente su cartelle cliniche ambulatoriali relative a 1592 pazienti affetti da Malattia di Crohn o da Rettocolite Ulcerosa, afferenti dal 1984 al 2009 presso il Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva del Policlinico Universitario “Tor Vergata” di Roma.

Criteri di inclusione:

- 1) Diagnosi di malattia di Crohn e di Rettocolite Ulcerosa in base ai criteri clinici, endoscopici e radiologici convenzionali
- 2) Presenza di cartella clinica ambulatoriale con anamnesi completa ed almeno 2 visite di controllo.
- 3) Consenso informato al trattamento con terapie biologiche.

Criteri di esclusione:

- 1) Anamnesi incompleta.
- 2) Assenza di dati relativi ai parametri considerati.

In base ai suddetti criteri, nell’ambito di cartelle ambulatoriali relative a 1592 pazienti con Malattia di Crohn e Rettocolite Ulcerosa, sono stati analizzati i dati relativi a 1057 pazienti

Protocollo di Studio

La valutazione dei dati raccolti prospettivamente nelle cartelle cliniche è stata effettuata mediante inserimento dei parametri considerati nei 1057 pazienti in un DBMS ACCESS (Database

Management System), elaborato per lo studio dei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali afferenti al centro.

In particolare, per gli obiettivi dello studio sono stati riportati, per ciascuno dei 1057 pazienti, le seguenti variabili: nome, cognome, data di nascita, età, sesso, anno di diagnosi di IBD, età alla diagnosi di IBD, durata della malattia, anno prima visita, data ultima visita, anno prima visita, tipo di IBD (MDC vs RCU); sede attuale di IBD, familiarità per IBD, anno e numero di interventi chirurgici per IBD, tipo di intervento, fumo (si, no, ex), estroprogestinici (si/no), appendicectomia (si/no), manifestazioni extraintestinali (si/no), patologie associate (si/no, tipo), malattia perianale (si/no), terapia per IBD (ad esclusione di immunosoppressivi e terapie biologiche), steroide-dipendenza (si/no), terapia immunosoppressiva convenzionale (si/no, tipo, durata, effetti collaterali), terapie biologiche (si/no, tipo, durata, numero somministrazioni, effetti collaterali), diagnosi di neoplasia (si/no, tipo, stadiazione alla diagnosi, anno diagnosi di neoplasia, età alla diagnosi di neoplasia, trattamento per la neoplasia: chemioterapia, radioterapia, chirurgia), familiarità per neoplasie, outcome della neoplasia (decesso, remissione), decesso per altre cause. Suddetti parametri clinici raccolti da 3 investigatori afferenti presso il centro (2 gastroenterologi ed 1 biologo) sono stati quindi codificati per l'analisi statistica.

Criteri per la scelta dei trattamenti

In tutti i 1057 pazienti considerati per la analisi, la terapia medica nel corso della storia clinica è stata selezionata in relazione agli attuali criteri clinici. Nei pazienti trattati con terapia immunosoppressiva il controllo dell'emocromo, GOT, GPT, è stato effettuato in base ai protocolli standard. Nei pazienti con indicazione a trattamento con farmaci anti-TNF, le seguenti condizioni rappresentavano criteri di esclusione: 1) Infezione tubercolare in atto, valutata mediante positività al tine-test reazione Mantoux e reperti tipici all'esame radiologico del torace; 2) Infezioni virali in atto (HBV, HCV, HAV, CMG, EBV), 3) Alterazione degli indici di citolisi epatica; 4) Leucopenia; 5) Altre Infezioni o raccolte ascessuali in atto; 6) Gravidanza e allattamento; 7) Allergia alle proteine murine (Infliximab).

Modalità di somministrazione delle terapie biologiche.

Per l'Infliximab lo schema di trattamento prevedeva la somministrazione del farmaco, alla dose di 5 mg per Kg di peso corporeo, a 0, 2, 6 settimane secondo lo schema di induzione, con possibile terapia di mantenimento in singola somministrazione ogni 8 settimane.

Lo schema di trattamento per l'Adalimumab prevedeva la somministrazione del farmaco ogni 2 settimane. Al tempo 0 la dose di farmaco somministrata era di 160 mg, alla seconda somministrazione dopo 2 settimane dalla prima era di 80 mg e in tutte le successive somministrazioni la dose era di 40 mg.

Per il Certolizumab, i pazienti hanno seguito uno schema di trattamento che prevedeva la somministrazione delle prime due dosi del farmaco a 0 e a 2 settimane, seguite da una somministrazione ogni 4 settimane. La dose di farmaco somministrata ad ogni paziente era di 400 mg.

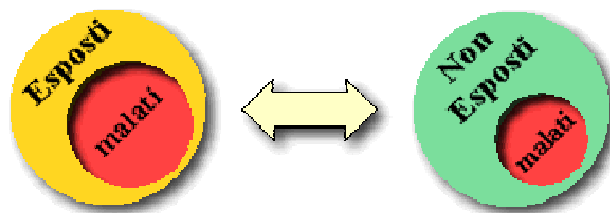
Analisi statistica

La valutazione statistica dei dati è stata effettuata da un esperto statistico (SZ), sulla base dei codici riportati nel database, utilizzando il programma di software R. In particolare, l'analisi statistica ha riguardato, nella popolazione totale dei 1057 pazienti con IBD e, separatamente, nei pazienti affetti da malattia di Crohn e Rettocolite Ulcerosa la valutazione di: 1) caratteristiche cliniche della popolazione studiata; 2) frequenza di neoplasie: a) nella totalità dei pazienti; b) nei pazienti trattati con immunosoppressivi convenzionali; c) nei pazienti trattati con terapia biologica; d) nei pazienti trattati sia con immunosoppressivi convenzionali che con terapia biologica; e) nei pazienti mai trattati né con immunosoppressivi convenzionali che con terapia biologica; 3) possibili differenze statisticamente significative fra frequenza di neoplasie nei 5 gruppi di pazienti considerati. A questo scopo, i dati sono stati espressi come mediana e range sia nei testi che nelle Tabelle e Figure. La valutazione statistica è stata effettuata utilizzando il T test per dati non appaiati per il confronto fra medie, mediante il Wilcoxon test per il confronto fra mediane e mediante test del Chi-quadro per il confronto fra le frequenze osservate nelle diverse popolazioni.

Impostazione modello per lo studio del rischio

Si vuole valutare l'esistenza di un' associazione tra due variabili: la presunta causa (o variabile indipendente) e l'effetto (detto «variabile dipendente» in quanto subordinato appunto alla variabile indipendente). In genere l'effetto è rappresentato dalla comparsa della malattia, e quindi l'esistenza della associazione si dimostra confrontando la frequenza della malattia in due popolazioni costituite rispettivamente da individui esposti e non esposti ad una presunta causa (o determinante o «fattore di rischio»).

**Confrontare la frequenza della malattia negli esposti con la
frequenza della malattia nei non esposti**



**Esposizione = presenza di un fattore che può (ipoteticamente)
causare un certo effetto**

L'esistenza di una associazione può essere accertata attraverso studi prospettivi o retrospettivi. Come si fa a *quantificare* l'associazione eventualmente riscontrata, ossia a quantificare il rischio cui sono soggetti gli individui esposti? Il procedimento è diverso a seconda che si tratti di uno studio retrospettivo oppure di uno studio prospettivo. Se lo studio è retrospettivo si calcola l'odds ratio, se lo studio è prospettivo si calcola il rischio relativo.

Nostro caso lo studio è retrospettivo: calcolo dell'odds ratio

L'"odds ratio" si calcola attraverso i semplici rapporti (odds) fra le frequenze osservate. Calcoliamo gli odds di esposizione nel gruppo dei casi e gli odds di esposizione nel gruppo dei controlli, e poi ne facciamo il rapporto.

$$\text{Odds ratio} = \frac{\text{odds di esposizione nei casi}}{\text{odds di esposizione nei controlli}}$$

$$\text{Odds ratio} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a}{b} * \frac{d}{c} = \frac{ad}{bc}$$

dove

	si malattia	no malattia
si esposizione	a	b
no esposizione	c	d

L'interpretazione è identica sia che si tratti di OR che di RR. Occorre sottolineare entrambi possono assumere valori teorici compresi fra 0 e + ∞. È intuitivo che un valore =1 indica assenza di associazione tra malattia ed esposizione, in quanto testimonia che: l'odds di esposizione nei casi è = all'odds di esposizione nei malati. Un valore <1 indica una associazione negativa (cioè il fattore può *proteggere* dalla malattia) mentre un rapporto >1 indica l'esistenza di una associazione positiva (il fattore può *causare* la malattia). Naturalmente, valori crescenti indicano associazioni più forti. Ovviamente, prima di dichiarare l'esistenza di un rapporto causa-effetto tra l'esposizione e la malattia è bene impostare un modello tale da poter valutare il ruolo di altre variabili ritenuta clinicamente rilevanti nell'incidenza di neoplasia quella che definiamo variabili esplicative.

Ipotesi di modello nel nostro database

Si fa uno studio Caso-Controllo (Si neoplasia-No neoplasia), in cui i casi ed i controllo sono mecciati per le variabili sesso e durata di IBD, considerando due database separati per i due tipi di IBD analizzati RCU e MDC.

Si identificano le esposizioni che nel nostro caso sono:

1. somministrazione solo di ISS
2. somministrazione solo di BIO
3. somministrazione di ISS & BIO

Per ognuna delle esposizioni si calcola **odds ratio**.

Si costruisce quindi un modello Logistico per la valutazione l'andamento dell'odds l'associazione tra malattia e esposizione ed il ruolo delle variabili esplicative diverse a seconda del tipo di IBD che si sta trattando.

Per RCU le variabili esplicative potrebbero essere:

- Sede RCU
- età alla diagnosi IBD
- Fumo
- familiarità neoplasia

per MDC le variabili esplicative potrebbero essere:

- Sede
- Tipo di MDC
- età alla diagnosi IBD
- familiarità neoplasia
- fumo
- Malattia Perianale

4. RISULTATI

Popolazione di studio.

Sono stati analizzati i dati raccolti prospettivamente relativi alle cartelle cliniche di un totale di 1057 pazienti con Malattia di Crohn e Rettocolite Ulcerosa.

Le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione studiata sono riassunte nella Tabella 1. Come indicato, la popolazione di 1057 pazienti con IBD includeva 555 pazienti con MDC (52%) e 502 pazienti con RCU (47.5%)(Figura 1). Come indicato, non si osservavano significative differenze in relazione al sesso ed età nei pazienti considerati sia nell'insieme che suddivisi in MDC e RCU. Differentemente, *l'età mediana nei pazienti* di sesso maschile era significativamente più elevata rispetto ai pazienti di sesso femminile, sia considerando la popolazione totale dei pazienti che nei pazienti con RCU ($p < 0.01$). La distribuzione dell'età nella popolazione studiata considerando sia i pazienti totali che, separatamente i pazienti con MDC e RCU ha un andamento gaussiano con una lieve coda verso destra, indicando che la malattia viene diagnosticata in età giovanile (Figura 2a-c)

La distribuzione dell'età alla diagnosi ha un andamento verso destra, più per la MDC che per la RCU, confermando che la malattia viene diagnosticata in età giovanile (Figura 3a-3c). *L'età mediana alla diagnosi di IBD* era significativamente inferiore nella MDC rispetto alla età mediana alla diagnosi di RCU (MDC 30, range 11-85 vs RCU 37, range 12-83; $p < 0.01$; t test del log) (Figura 3d). L'età alla diagnosi di RCU era significativamente maggiore

nei maschi rispetto alle femmine (M vs F: 40, range 12-83 vs 35, range 11-77; $p < 0.05$)(Tabella 1). Lo stesso dato non è stato osservato per la MDC (età alla diagnosi nei M vs F: 30, 11-72 vs 30, range 12-85; $p = n.s.$)(Tabella 1).

La durata di malattia (se si pone $\alpha = 0.05$) nella popolazione studiata era significativamente maggiore nei pazienti con MDC rispetto ai pazienti con RCU (anni MDC vs RCU: 9, range <1-44 vs 7, range <1 – 41; $p < 0.025$)(Tabella 1).

Il tipo prevalente delle lesioni nei 555 pazienti con MDC era di tipo stenosante in 219 (39%), fistolizzante in 101 (18%) e infiammatorio in 235 (42%)(Figura 4a). Nella popolazione studiata, il tipo di malattia prevalentemente stenosante e infiammatorio era significativamente più elevata rispetto al tipo fistolizzante ($p < 0.02$ per entrambi). La storia di malattia perianale nella MDC è stata rilevata in 141 pazienti (25%).

Nell'ambito dei 555 con MDC, la sede di malattia includeva l'ileo da solo in 389 pazienti (70%), l'ileo e colon in 84 pazienti (15%) ed il solo colon in 40 pazienti (7%), altre sedi 34 pazienti (6%), nessuna sede (resecati senza recidiva) in 8 pazienti (1%)(Figura 4b). Una percentuale significativamente più elevata di pazienti aveva MDC localizzata al solo ileo rispetto all'ileo-colon, al solo colon o nessuna sede ($p < 0.025$), ed all'ileo-colon rispetto al solo colon o nessuna sede ($p < 0.025$) (Figura 4b).

La storia di malattia perianale nella MDC è stata rilevata in 141 pazienti (25%).

Nell'ambito dei 502 pazienti con RCU, l'estensione di malattia era distale in 370 (74%), subtotale in 62 (12%), totale in 54 (11%), mentre 16 pazienti (3%) non presentavano all'ultima osservazione lesioni da RCU (ileostomia o pouch)(Figura 4c).

La percentuale di pazienti con RCU distale era significativamente piu' elevata rispetto ai pazienti con RCU subtotale, totale o senza lesioni ($p < 0.025$)(Figure 4c).

Pazienti trattati con terapia immunosoppressiva

Nell'ambito dei 1057 pazienti con IBD seguiti in follow up al 2009, terapie immunosoppressive convenzionali (tiopurine) erano state effettuate in 275 pazienti (26%)(Figura 5a). Fra questi, immunosoppressivi erano stati assunti da 149/545 pazienti di sesso maschile (27%) e 126/512 pazienti di sesso femminile (25%)($p = n.s.$). La percentuale di pazienti con attuale o pregressa terapia immunosoppressiva con o senza terapia biologica associata era significativamente piu' elevata nella popolazione di pazienti con MDC rispetto alla RCU (MDC 201/555 pazienti, 36% vs RCU 74/502 pazienti, 15%; $p < 0.025$) (Figura 5a). Terapia immunosoppressiva senza aver mai effettuato terapia biologica era stata assunta da solo 150/1057 (14.2%) pazienti con IBD totale, includenti una percentuale statisticamente piu' elevata di pazienti con MDC (97/555; 17%) rispetto alla RCU (53/502; 10.6%)($p < 0.025$).

Nell'ambito dei 275 pazienti con IBD trattati con immunosoppressivi, in 264 il trattamento era rappresentato da tiopurine (Azatioprina o 6-Mercapturina)(96%). Un paziente ha assunto solo Methotrexate e 3 pazienti solo Ciclosporina. Un totale di 5 pazienti ha assunto sia Azatioprina che Metotrexate, 12 sia Azatioprina che Ciclosporina, 1 paziente Ciclosporina, sia Azatioprina che Methotrexate ed infine 3 pazienti sia Ciclosporina che Methotrexate.

Le dosi somministrate erano pari a 2-2,5 mg/kg/die per l'Azatioprina e 1-1,5 mg/kg/die per la 6-mercaptopurina. Il Metotrexate, è stato somministrato alla dose di 25 mg una volta la settimana per via intramuscolare e la Ciclosporina alla dose di 5 mg/Kg/die per os.

Pazienti trattati con terapia biologica

Nell'ambito delle terapie biologiche, un totale di 179/1057 pazienti con IBD (16.9%) sono stati trattati con farmaci anti-TNF con o senza aggiunta di immunosoppressori convenzionali (Figura 5b). Questi 179 pazienti con IBD includevano 146/555 pazienti con MDC (26%) e 33/502 pazienti con RCU (6.6%)(Figura 5b). Terapia biologica senza terapia immunosoppressiva convenzionale era stata effettuata solo da 54/1057 (5.1%) pazienti con IBD, includenti 42/555 pazienti con MDC (7.6%) e 12/502 pazienti con RCU (2.4%). Quindi 25/1057 (11.8%) pazienti con IBD (MDC 104/555 pazienti, 18.7%; RCU 21/502 pazienti, 4.2%) hanno assunto entrambe le terapie (Figura 5c).

La percentuale di pazienti che aveva assunto terapie biologiche con o senza terapia immunosoppressiva convenzionale era significativamente piu' elevata nella popolazione di pazienti con MDC rispetto alla RCU ($p < 0.025$ per entrambi).

Nell'ambito delle terapie biologiche, in 114 pazienti la terapia biologica era rappresentata solo dall'Infliximab, in 27 pazienti sia da Infliximab che Adalimumab, in 1 paziente sia da Infliximab che Certolizumab, in 2 pazienti sia da Infliximab che Adalimumab e Certolizumab, in 1 paziente sia Infliximab che Etanercept. Il totale dei pazienti con IBD trattati con Infliximab con o senza altre

terapie biologiche o immunosoppressive era pertanto pari a 145. Altre terapie biologiche senza Infliximab erano rappresentate da Adalimumab in 31 pazienti, Certolizumab in 2 pazienti, mentre 1 paziente con Malattia di Crohn è stato trattato con Natalizumab in relazione alla concomitante sclerosi multipla.

Queste terapie biologiche sono state somministrate in tempi differenti e non in combinazione.

Pazienti con Neoplasia diagnosticata prima o dopo la diagnosi di IBD

Nell'ambito dei 1057 pazienti con IBD, diagnosi di neoplasia è stata posta in un totale di 73 pazienti (6.9%)(39 M vs 34 F; p=n.s.)(Figura 6a). Diagnosi di neoplasia dopo la diagnosi di IBD è stata posta in 57/1057 pazienti (5.5%).

Nell'ambito dei 1057 pazienti, sviluppo di neoplasia si è osservato in 26/502 pazienti con RCU (5.2%) e in 47/555 pazienti con MDC (8.5%). La differenza osservata non è statisticamente significativa. La distribuzione del tipo di neoplasie osservate nel totale dei pazienti, nella MDC e RCU è riportata nella Figura 6b. Come indicato, sono state osservate: 8 neoplasie intestinali (5 MDC e 3 RCU), 14 neoplasie mammarie (10 MDC e 4 RCU), 6 linfomi (5 MDC e 1 RCU) e 45 altri tipi di neoplasie (27 MDC e 18 RCU).

Pazienti con Neoplasia diagnosticata dopo la diagnosi di IBD

Nell'ambito dei 1057 pazienti con IBD, diagnosi di neoplasia dopo la diagnosi di IBD è stata posta in 57/1057 pazienti (6%)(Figura 7a).

Nell'ambito dei 1057 pazienti, sviluppo di neoplasia si è osservato in 16/502 pazienti con RCU (3.2%) e in 41/555 pazienti con MDC

(7.4%)(Figura 7b). La percentuale di pazienti in cui è stata posta diagnosi di neoplasia dopo la diagnosi di IBD era significativamente maggiore nei pazienti con MDC rispetto ai pazienti con RCU ($p<0.025$). La popolazione MDC è in media più giovane della popolazione di RCU, ma con questo non si può concludere assolutamente che l'aver MDC è la causa di incidenza di neoplasia maggiore.

Lo studio della frequenza di neoplasie dopo diagnosi di IBD in relazione al tipo prevalente di MDC indica che la frequenza è significativamente più elevata nei pazienti affetti da MDC di tipo fistolizzante (22%) rispetto sia al tipo stenotico (6%) che infiammatorio (5%; $p<0.025$ vs entrambe)(Figura 8a).

La frequenza di neoplasie dopo diagnosi di IBD in relazione alla sede della MDC non ha rilevato differenze statisticamente significative fra i gruppi (Figura 8b).

Analogamente, la frequenza di neoplasie dopo diagnosi di IBD in relazione alla sede della RCU non ha rilevato differenze statisticamente significative fra i gruppi (Figura 8c).

Nell'ambito del totale dei pazienti con IBD, la percentuale dei soggetti fumatori era significativamente più elevata nei pazienti affetti da MDC rispetto ai pazienti con RCU, come atteso (31% vs 14%, $p<0.025$)(Tabella 1)(Figura 9a). L'incidenza di neoplasie nei non fumatori è significativamente maggiore nei pazienti affetti da MDC che in quelli da RCU (32/555, 8.5% vs 12/502, 2.8%; $p<0.025$). (Figura 9b).

Stratificando la frequenza di neoplasie per classi di durata delle IBD (<5, 5-10 o >10 anni), è stato osservato che la frequenza è significativamente più elevata nei pazienti con MDC di durata >10 anni rispetto ai pazienti con RCU di durata >10 anni ($p<0.025$).

Non si sono osservate differenze stratificando per altre durate di IBD (p=n.s.). Questa osservazione viene supportata dal riscontro che la mediana della durata di malattia alla diagnosi di neoplasia era significativamente piu' elevata nei pazienti con MDC (16, range 1-37) rispetto ai pazienti con RCU (6, range 1-26) (p<0.025)(Figura 10).

Nei pazienti con malattia di Crohn, la frequenza di neoplasie era significativamente piu' elevata nei pazienti con malattia perianale (20/140; 14%) rispetto ai pazienti con MDC ma senza malattia perianale (21/388;5.%) (p=<0.025).(Figura 11)

Neoplasie nei pazienti trattati o non con immunosoppressivi e biologici, da soli o in associazione dopo la diagnosi di IBD

Totale dei 1057 pazienti con IBD.

Nell'ambito dei 1057 pazienti con IBD totali, 271 hanno assunto ISS a prescindere da altre terapie: di questi, 16 hanno avuto diagnosi di neoplasie (5.9%). Terapia biologica (con o senza altre terapie) è stata assunta da 177/1057 pazienti con IBD: di questi, 8 hanno presentato neoplasie (prima della terapia biologica in 1), con una frequenza pari al 4.5% (8/177).

Sempre nell'ambito dei 1057 pazienti totali con IBD, 125 pazienti hanno assunto terapia combinata con ISS e terapia biologica: di questi neoplasia è stata diagnosticata in 7 (dopo assunzione di suddette terapie), con una incidenza pari al 5.6% (7/125). Terapia convenzionale da sola senza ISS o biologici è stata assunta da 713/1057 pazienti: di questi, 35 hanno avuto diagnosi di neoplasia

(4.9%). L'analisi statistica dei dati ha rilevato assenza di significative differenze in termini di frequenza di neoplasie fra tutti i gruppi di pazienti, inclusi i trattati con ISS da soli o in associazione con terapia biologica, rispetto sia ai pazienti trattati con sola terapia biologica che mai trattati sia con ISS che terapia biologica.

Pazienti con RCU.

Nell'ambito dei 502 pazienti con RCU totali, 74 hanno assunto ISS a prescindere da altre terapie: di questi, 2 hanno avuto diagnosi di neoplasia dopo la terapia ISS (2.7%). Terapia biologica (con o senza altre terapie) è stata assunta da 32/502 pazienti con RCU: di questi nessuno ha presentato neoplasia (0%). Nell'ambito dei 502 pazienti con RCU, 406 pazienti hanno assunto solo terapia convenzionale: di questi, 13 hanno avuto diagnosi di neoplasia (13/416: 3.2%)(Figura 12). L'analisi statistica dei dati ha rilevato assenza di significative differenze in termini di frequenza di neoplasie fra tutti i gruppi di pazienti con RCU, inclusi i trattati con ISS da soli o in associazione con terapia biologica, rispetto sia ai pazienti trattati con sola terapia biologica che mai trattati sia con ISS che terapia biologica.

Pazienti con MDC

Nell'ambito dei 555 pazienti con MDC, 197 hanno assunto ISS a prescindere da altre terapie: di questi, 14 hanno avuto diagnosi di neoplasia dopo la terapia ISS (2.7%)(altri 4 diagnosi di neoplasia prima della assunzione di ISS. L'incidenza di neoplasia in questi pazienti è quindi pari a 7.1% (14/197)(Figura 12). Terapia biologica (con o senza altre terapie) è stata assunta da 145/555 pazienti con MDC: di questi 8 hanno presentato diagnosi di neoplasia (8/145: 5.5%)(1 paziente ha avuto diagnosi prima della

assunzione di terapia biologica). Nell'ambito dei 555 pazienti con MDC, 307 pazienti hanno assunto solo terapia convenzionale: di questi, 22 hanno avuto diagnosi di neoplasia (22/307: 7.2%). L'analisi statistica dei dati ha rilevato assenza di significative differenze in termini di frequenza di neoplasie fra tutti i gruppi di pazienti con MDC, inclusi i trattati con ISS da soli o in associazione con terapia biologica, rispetto sia ai pazienti trattati con sola terapia biologica che mai trattati sia con ISS che terapia biologica.

Nell'insieme quindi, analizzando la frequenza delle neoplasie in relazione alle terapie effettuate, non si sono osservate differenze statisticamente significative nell'ambito dei pazienti con IBD, MDC o RCU, trattati rispettivamente con ISS da solo, ISS + terapia biologiche o terapie biologiche da sole rispetto ai pazienti con IBD, MDC o RCU mai trattati con ISS da solo o ISS + terapia biologiche. I risultati relativi sono riportati nella Figura 12.(Tab.2).

5. DISCUSSIONE

Il rischio di sviluppare neoplasie nei pazienti con IBD trattati con terapie immunosoppressive è ancora oggi non del tutto definito. Questo problema ha assunto particolare rilevanza negli ultimi anni, in relazione alla introduzione di terapie in grado di modulare selettivamente la attività e/o il rilascio di mediatori in grado di mantenere il processo infiammatorio, denominate “terapie biologiche”. Fra questi, i farmaci anti-TNF, utilizzati per la prima volta in una sperimentazione clinica nella malattia di Crohn nel 1995. Da qui se ne evince come la sicurezza a lungo termine di questi farmaci sia ad oggi non definita, essendo limitata ad un follow up di 15 anni per la malattia di Crohn. Inoltre, recenti evidenze indicano il possibile sviluppo di un raro linfoma epatosplenico nei pazienti con IBD trattati sia con farmaci anti-TNF che ISS convenzionali, Questo raro linfoma è stato osservato in 17 giovani pazienti, la maggior parte di sesso maschile, che ha portato a decesso 15 pazienti. Questa osservazione ha portato a limitare l'uso combinato di queste terapie, soprattutto in giovane età. Le attuali conoscenze suggeriscono tuttavia che i vantaggi nell'uso di terapie biologiche sia superiore ai rischi, incluso il rischio di neoplasie, qualora le indicazioni al trattamento siano appropriate. Tuttavia, la frequenza di neoplasie nei pazienti con IBD mostra ampia variabilità geografica, non solo in relazione alle terapie immunomodulatorie, In particolare, il rischio di neoplasie nel lungo termine non è ad oggi noto. Allo scopo di valutare ulteriormente questo problema, nel presente studio è stata valutata la frequenza di neoplasie in una coorte di pazienti con IBD in follow up. La frequenza di neoplasie è stata considerata in relazione a differenti variabili cliniche, quali le caratteristiche della malattia e l'utilizzo di terapie

immunomodulatorie, Nell'insieme, si è osservata una elevata frequenza di neoplasie nella popolazione generale dei pazienti con IBD, in particolare con MDC. La osservazione che la frequenza di neoplasie era significativamente piu' elevata nei pazienti con MDC di lunga durata è in accordo con precedenti osservazioni. Differentemente, il dato osservato che la frequenza di neoplasie è significativamente piu' elevata nei pazienti con MDC sia con malattia luminale fistolizzante che, separatamente, nei pazienti con MDC e malattia perianale, rappresenta una osservazione precedentemente non descritta che necessita ulteriori conferme. Questo dato potrebbe rendere conto del riscontro di una aumentata frequenza di neoplasie nei pazienti trattati con biologici in alcune casistiche, in relazione alla necessità di terapia biologica nei pazienti con malattia fistolizzante a decorso piu' severo. Nella nostra popolazione tuttavia l'uso di terapia immunomodulatoria convenzionale da sola o in associazione con terapie biologiche, cosi' come di sola terapia biologica non è apparso aumentare significativamente il rischio di sviluppo di neoplasia nei pazienti con MDC che con RCU. Questa osservazione tuttavia potrebbe essere in relazione alla relativa scarsa numerosità dei casi, che, nonostante l'elevata numerosità del campione, è pari a 73 pazienti con IBD (6.9%). Suddetta numerosità dei casi (IBD e cancro) potrebbe non essere sufficiente a verificare l'ipotesi che la terapia immunomodulatoria o biologica aumenti significativamente il rischio di neoplasia. Tuttavia, il calcolo del campione da valutare ("sample size") non è stato effettuato in quanto ad oggi non è stato stimato il rischio di sviluppare neoplasia nel sottogruppo di pazienti con MDC e, separatamente RCU, a decorso piu' severo di malattia. I dati del presente studio pertanto possono essere utili non solo a riportare il possibile aumentato rischio di neoplasie nei pazienti con lesioni

luminali tipo fistolizzante e, separatamente, con malattia perianale, ma anche a fornire la valutazione della frequenza attesa di neoplasie in pazienti con IBD suddivisi in relazione a caratteristiche cliniche di decorso della malattia. Le osservazioni del presente studio potranno pertanto essere di ausilio per il calcolo del campione di pazienti con IBD da studiare allo scopo di rilevare, qualora presente, un aumento rischio di sviluppo di neoplasie.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Gasche C, Sholmerich J (2000) A simple classification of Crohn's disease: report of the working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 6(1):8-15.
2. Fiocchi C Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115: 182-205.
3. Strober W, Fuss I J *Ann Rev Immun* 2002; 20: 495-549.
4. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-444.
5. Best WR, Beckett JM, Singleton JW Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology* 1979; 77: 843-846.
6. Harvey RF, Bradshaw JM A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
7. Best William R. Predicting the Crohn's Disease Activity Index From The Harvey Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 4:12.
8. Pallone F, Ricci R Measuring the "activity" of Crohn's disease *Ital. J. Gastrenterol* 1981;13, 51-53.
9. **DDSEP2** Edizione italiana: *Infomedica Srl(2005)*
10. Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence and survival. *Gastroenterology* 1998; 114 (6): 1161-1168
11. Hayward PA, Satsangi J, Jewell DP Inflammatory bowel disease and the X chromosome. *QJM* 1996; 89: 713-8
12. Manzione NC, Kram M, Kram E, Das KM Turner's syndrome and inflammatory bowel disease: a case report with immunologic study. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1294-7
13. Knudtzon J, Svane S Turner's syndrome associated with chronic inflammatory bowel disease. A case report and review of the literature. *Acta Med Scand* 1988; 223: 375-8
14. Kohler JA, Grant DB Crohn's disease in Turner's syndrome. *Br Med J* 1981; 282: 950

15. Arulanantham K, Kramer MS, Grybosky JD The association of inflammatory bowel disease and X chromosomal abnormality. *Pediatrics* 1980; 66: 63-7
16. Weinrieb IJ, Fineman RM, Spiro HM Turner syndrome and inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1976; 294: 1221-2
17. Mahadeo R, Markowitz J, Fisher S, Daum F Hermansky-Pudlak syndrome with granulomatous colitis in children. *J Pediatr* 1991; 118: 904-6
18. Sherman A, Genuth L, Hazzi CG, Balthazar EJ, Schinella RA Perirectal abscess in the Hermansky-Pudlak syndrome. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 552-6
19. Schinella RA, Greco MA, Cobert BL, Denmark LW, Cox RP Hermansky-Pudlak syndrome with granulomatous colitis. *Ann Intern Med* 1980; 92: 20-3
20. Sandberg-Gertzen H, Eid R, Jarnerot G Hermansky-Pudlak syndrome with colitis and pulmonary fibrosis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 1055-6
21. Melis D, Parenti G, Della Casa R, Cucchiara S, Andria G Crohn's-like ileocolitis in patients affected by glycogen storage disease Ib: two years' follow-up of patients with a wide spectrum of gastrointestinal signs. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1415-21
22. Couper R, Kapelushnik J, Griffiths AM Neutrophil dysfunction in glycogen storage disease Ib: association with Crohn's disease-like colitis. *Gastroenterology* 1991; 100 (2): 549-54
23. Wendel U, Bremer HJ, Willberg B Inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib. *J Pediatr* 1987; 110: 166
24. Roe TF, Thomas DW, Gilsanz V, Isaacs H Jr, Atkinson JB Inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib. *J Pediatr* 1986; 109: 55-9
25. Freeman HJ Hereditary angioneurotic edema and familial Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2000; 14:337-9
26. Farkas H, Gyeney L, Nemesanszky E, Kaldi G, Kukan F, Masszi I, Soos J, Bely M, Farkas E, Fust G, Varga L Coincidence of hereditary angioedema (HAE) with Crohn's disease. *Immunol Invest* 1999; 28: 43-53
27. Golden W, Orchard T, Wordsworth P Enteropathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 513-30
28. De Keyser F, Elewaut D, De Vos M, De Vlam K, Cuvelier C, Mielants H, Veys EM Bowel inflammation and the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 785-813

29. Orchard T, Jewell DP Review article: pathophysiology of the intestinal mucosa in inflammatory bowel disease and arthritis: similarities and dissimilarities in clinical findings *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 Suppl 3: 10-5; 15-6
30. Bjorkengren AG, Resnick D, Sartoris DJ Enteropathic arthropathies. *Radiol Clin North Am* 1987; 25: 189-98
31. Finch W Arthritis and the gut. *Postgrad Med* 1989; 86: 229-30
32. Gladman D Gastrointestinal-related arthritis and psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3: 575-80
33. Gravallesse EM, Kantrowitz FG Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 703-9
34. Leirisalo-Repo M, Repo H Gut and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 23-35
35. De Keyser F, Elewaut D, De Vos M, De Vlam K, Cuvelier C, Mielants H, Veys EM Bowel inflammation and the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 785-813.
36. Orchard T, Jewell DP Review article: pathophysiology of the intestinal mucosa in inflammatory bowel disease and arthritis: similarities and dissimilarities in clinical findings *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 Suppl 3: 10-5; 15-6.
37. Bjorkengren AG, Resnick D, Sartoris DJ Enteropathic arthropathies. *Radiol Clin North Am* 1987; 25: 189-98.
38. Finch W Arthritis and the gut. *Postgrad Med* 1989; 86: 229-30.
39. Gladman D Gastrointestinal-related arthritis and psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3: 575-80.
40. Gravallesse EM, Kantrowitz FG Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 703-9.
41. Leirisalo-Repo M, Repo H Gut and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 23-35.
42. Rudikoff D, Baral J, Lebwohl M Psoriasis and Crohn's disease. *Mt Sinai J Med* 1999; 66: 206.
43. Lee FI, Bellary SV, Francio C Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 962-3.

44. Sategna-Guidetti C, Bracco E, Marucco E, Bianco L Psoriasis and Crohn's disease in Italy. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1496.
45. Hughes S, Williams SE, Turnberg LA Crohn's disease and psoriasis. *N Engl J Med* 1983; 308: 101.
46. Hoffmann R, Schieferstein G, Schunter F, Jenss H Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 787-8.
47. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH Incidence and prevalence of Crohn's disease in the County of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27 (7): 609-614.
48. Trallori G, Palli D, Saieva C A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-92). *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (9): 892-899.
49. Fonager K, Sorensen HT, Olsen J Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992 *Int J Epidemiol* 1997; 26: 1003-1008.
50. Bjornsson S, Johannsson JH, Oddsson E Inflammatory bowel disease in Iceland, 1980-89. A retrospective nationwide epidemiologic study. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33 (1): 71-77.
51. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP (2004) British Society of Gastroenterology for management of inflammatory bowel disease in adult. *Gut* 53 (Suppl 5): 1-16.
52. Brocklehurst JC (1985) Colonic disease in the elderly. *Clin Gastroenterol* 14(4):725-747.
53. Farmer RG, Michener WM (1980) Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol* 9:271-277.
54. Yang h, McElree C (1993) Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: difference between Jews and non-Jews. *Gut* 34:517-524.
55. Tysk C, Linderg E (1988) Ulceraive colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: a study of heritability and influence of smoking. *Gut* 29:990-996.
56. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Rankin GB, Brooks RK Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979; 77: 898-906

57. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 68: 627-35
58. Myren J, Bouchier I, Watkinson G, Softley A, Clamp SE, DeDombal FT The OMGE multinational inflammatory bowel disease survey 1976-1982. A further report on 2657 cases. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 1-27
59. Both H, Torpedersen K, Kreiner S, Hendriksen C, Binder V Clinical-appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 987-991
60. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-444
61. Best WR, Beckett JM, Singleton JW Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology* 1979; 77: 843-846
62. Harvey RF, Bradshaw JM A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514
63. Best William R. Predicting the Crohn's Disease Activity Index From The Harvey Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 4:12
64. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387-91
65. Fedorak RN (2004) Is it time to re-classify Crohn's Disease? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 18 (Suppl):99-106.
66. MacDonald TT, Pender SLF Lamina propria T cells. *Chem Immunol* 1998; 71: 324-330
67. Boirivant M, Pica R, DeMaria R, et al. Stimulated human lamina propria T cells manifest enhanced FAS-mediated apoptosis. *J Clin Invest* 1996; 98: 2616-2622
68. Atreya R, Mudter J, Fiotto S, et al. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in Crohn's disease and experimental colitis. *Nat Med* 2000; 6: 583-588
69. Fuss IJ, Marth T, Neurath MF, et al. Anti-interleukin 12 treatment regulates apoptosis of Th1 T cells in experimental colitis in mice. *Gastroenterology* 1999; 117: 1078-1088

70. Pierik M, Vermeire S, Steen V, Joossens S, Claessens G, Vlietinck R, Rutgeerts P Tumor necrosis factor alpha receptor 1 and 2 polymorphisms in inflammatory bowel disease and their association with response to infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 303-310
71. Borrueal N, Carol M, Casellas F Increased mucosal tumor necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be down regulated ex vivo by probiotic bacteria. *Gut* 2002; 51: 659-64
72. Braegger CP, Nicholls S, Murch SH, Stephens S, MacDonald TT Tumor necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet* 1992; 339: 89-91
73. Sandborn Wj, Faubion WA Biologics in inflammatory bowel disease: how much progress have we made? *Gut* 2004; 53: 1366-1373
74. Lim WC, Hanauer SB Emerging biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Reviews in gastroenterological disorders* 2004; 4 (2): 66-85
75. Sands Bruce E. Inflammatory bowel disease: past, present and future. *J of Gastroenterology* 2007; 42: 16-25
76. Sandborn WJ, Hanauer SB Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results and safety. *Inflam Bowel Dis* 1999; 5: 119-33
77. Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, Mc Donough M, Scallon B, Arevalo Moore M, Vilceck J, Daddona P, Ghrayeb J Construction and initial characterization of a mouse-human anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 1993; 30: 1443-53
78. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghrayeb J Chimeric anti TNF α and immune effector functions. *Cytokine* 1995; 7: 251-59
79. Derkx B, Taminiou J, Radema S, Stronkhorst A, Wortel C, Tytgat G, van Deventer S. Tumor necrosis factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 1993; 342: 173-74
80. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J. Treatment of Crohn's disease with anti tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109: 129-35
81. McCabe R, Woody J, van Deventer S, Targan S, Mayer L, van Hogezaand R, Rutgeerts P, Hanauer S, Podolsky D, Elson C. A multicenter trial of cA2 anti-TNF chimeric monoclonal antibody in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110: A962

82. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ A short term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumour necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35
83. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasilaukas E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, Van Hogezaand RA, Braakman T, De Woody KL, Schaible TF, Van Deventer SJ. Efficacy and safety of retreatment with anti tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 761-769
84. Rutgeerts P, Colombel J, Schreiber S, Mayer L, Lichtenstein G, Rachmilewicz D, Wolf D, Malchow H, Safdi M, Feagan B, Olson A, Hanauer S. Treatment of Crohn's disease: response to Remicade (infliximab) in the Accent I trial through week 54. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: S303
85. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK *et al.* Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1398-405
86. Baert FJ, D'Haens R, Peeters M, Hiele MI, Schaible TF, Shealy D, Geboes K, Rutgeerts PJ TNF- α antibody (Infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 22-28
87. Hanauer S, Rutgeerts P, Targan S, Kam L, Present D, Mayer L *et al.* Delayed hypersensitivity to infliximab (Remicade) re-infusion after a 2-4 year interval without treatment. *Gastroenterology* 1999; 116: A731
88. Bickston SJ, Lichtenstein GR, Arsenau KO, Cohen RB, Compinelli F The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 1433-1437
89. Sachmechian A, Vasiliasukas E, Abreu M, Binder S, Papadakis K, Schaible T, Targan S, Kam L Malignancy following Remicade therapy: incidence and characteristics. *Gastroenterology* 2001; 120; A-619.
90. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-1104.
91. Wrris A, Bjorneklett A, Gaustad P Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1099-1100.
92. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-S247.

93. Farrell R, Alsahli M, Falchuk K, Peppercorn M, Michetti P Human anti-chimeric antibody levels correlate with lack of response and infusion reactions following infliximab therapy. *Gastroenterology* 2002; 120: A-69.
94. Sandborn William J., Faegan B.G., Stoinov S., Pieter J., Honiball, Rutgeerts P., Mason D., Bloomfield R., Schreiber S. Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228-38.
95. Schreiber S., Khaliq-Kareemi M., Lawrence I.C., Thomsen O., Hanauer S.B., McColm J., Bloomfield R., Sandborn W. Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 239-50.
96. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Fedorak R.N., Lukas M., Macintosh D., Panaccione R., Wolf D., Pollack P. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-333.
97. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Panaccione R., Schreiber S., Byczkowski D., Ju Li, Kent J.D., Pollack P. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
98. Joel R. Rosh, MD, Thomas Gross, MD, Petar Mamula, MD, Anne Griffiths, MD, and Jeffrey Hyams, *Hepatosplenic T-cell Lymphoma in Adolescents and Young Adults with Crohn's Disease: A Cautionary Tale? Inflamm Bowel Dis* Volume 13, Number 8, August 2007
99. Ann Corken Mackey, Lanh Green, Li-ching Liang, Patricia Dinndorf, and Mark Avigan
Hepatosplenic T Cell Lymphoma Associated With Infliximab Use in Young Patients Treated for Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, Vol. 44, No. 2, February 2007
- 100 P L Travis, E F Stange, M Le'mann, T O' resland, Y Chowers, A Forbes, G D'Haens, G Kitis, A Cortot, C Prantera, P Marteau, J-F Colombel, P Gionchetti, Y Bouhnik, E Tiret, J Kroesen, M Starlinger, N J Mortensen, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)
European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut 2006 55: i16-i35
- 101 B Hanauer, Brian G Feagan, Gary R Lichtenstein, Lloyd F Mayer, S Schreiber, Jean Frederic Colombel, Daniel Rachmilewitz, Douglas C Wolf, Allan Olson, Weihang Bao, Paul Rutgeerts, and the ACCENT I Study Group
Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. The Lancet Vol 359 • May 4, 2002
- 102 A. Siegel, Sadie M. Marden, Sarah M. Persing, Robin J. Larson, and Bruce E. Sands. *Risk of Lymphoma Associated With Combination Anti-Tumor*

Necrosis Factor and Immunomodulator Therapy for the Treatment of Crohn's Disease: A Meta-Analysis *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:874–881

103 Sarah Caspersen, Margarita Elkjaer, Lene Riis, Natalia Pedersen, et al.
Infliximab for Inflammatory Bowel Disease in Denmark 1999–2005: Clinical Outcome and Follow-Up Evaluation of Malignancy and Mortality *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008;6:1212–1217

104 Penn I. *Cancers complicating organ transplantation.* *N Engl J Med* 1990;323:1767.

105 Corey A. Siegel, Chin Hur, Joshua R. Korzenik, G. Scott Gazelle, and Bruce E. Sands *Risks and Benefits of Infliximab for the Treatment of Crohn's Disease* *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:1017–1024

106 via Biancone*, Emma Calabrese, Carmelina Petruzzello and Francesco Pallone
Treatment with biologic therapies and the risk of cancer in patients with IBD. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 2007 VOL 4 N 2

107 Jean-Frederic Colombel, Edward V. Loftus, JR., and William J. Sandborn
The Safety Profile of Infliximab in Patients With Crohn's Disease: The Mayo Clinic Experience in 500 Patients. *Gastroenterology* 2004;126:19–31

108 Paul Rutgeerts, Geert D'Haens, Stephan Targan, Eric Vasiliauskas et al.
Efficacy and Safety of Retreatment With Anti-Tumor Necrosis Factor Antibody (Infliximab) to Maintain Remission in Crohn's Disease, *Gastroenterology* 1999;117:761–769

7. TABELLE

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione studiata.

	MDC (n=555)	RCU (n=502)	TOTALE (n=1057)
M/F	296/259 (53%/47%)	216/286 (43%/57%)	545/512 (51%/49%)
Età			
Totali	44 (14-89)	46 (18-89)	45 (14-89)
M	44 (16-82)	49 (18-89)	47 (16-89)
F	44 (14-89)	43(18-86)b	43 (14-89)a
Età alla diagnosi			
Totali	30 (11-85)	37 (11-83)	33 (11-85)
M	30 (11-72)	40 (12-83)c	34 (11-83)
F	30 (12-85)	35 (11-77)	32 (11-85)
Durata di malattia	9 (<1-44)	7 (<1-41)	n.d.
Pazienti resecati	363/555 (65%)	65/502 (13%)	428/1057(40%)
Fumatori	173/555 (31%)	70/502 (14%)	243/1057 (23%)

a= p<0.01 età mediana nel totale pz IBD sesso M vs sesso F;

b=p<0.01 età mediana pz RCU sesso M vs sesso F;

c=p<0.01 età mediana alla diagnosi RCU nei M vs F

Tabella 2. Alcune caratteristiche dei pazienti diagnosticati IBD sottoposti a trattamenti ISS e alle terapie biologiche che hanno sviluppato neoplasia.

n=16	Tipo IBD	ISS	Durata ISS (mesi)	Tipo K	Anno inizio ISS	Anno dgn K	Δt
1	MDC	MIX	11	cutaneo	1990	2004	14
2	MDC	AZA	35	prostatico	2000	2007	7
3	MDC	AZA	1	mammario	2001	2008	7
4	MDC	AZA	84	linfoma	1992	2002	10
5	MDC	AZA	12	epatico	1999	2000	1
6	MDC	MIX	43	mammario	1998	2003	5
7	MDC	AZA	16	linfoma	2002	2003	1
8	MDC	AZA	39	cutaneo	1998	2002	4
9	MDC	AZA	53	vescicale	1989	2002	13
10	MDC	AZA	72	cutaneo	2002	2008	6
11	MDC	AZA	51	mammario	2002	2003	1
12	MDC	MIX	184	gastrointestinale	1986	2009	23
13	MDC	AZA	4	laringeo	2000	2002	2
14	MDC	AZA	12	ovarico	2005	2006	1
15	RCU	AZA	24	mammario	2002	2008	6
16	RCU	AZA	72	cutaneo	1996	2008	12

n = 8	Tipo IBD	T BIO	Tot n° inf.	Tipo K	Anno inizio T BIO	Anno dgn K	Δt
1	MDC	IFX	7	mammario	2004	2008	4
2	MDC	IFX	3	epatico	1999	2000	1
3	MDC	IFX	8	mammario	2000	2003	3
4	MDC	IFX	6	mammario	2000	2005	5
5	MDC	IFX	4	mammario	2002	2003	1
6	MDC	IFX	30	gastrointestinale	2000	2009	9
7	MDC	IFX	3	laringeo	2001	2002	1
8	MDC	IFX	7	cutaneo	2002	2008	6

n =7	Tipo IBD	ISS	Durata ISS (mesi)	T BIO	Tot n° inf.	Tipo K	Anno inizio ISS	Anno inizio T BIO	Anno dgn K	Δt
1	MDC	AZA	1	IFX	7	mammario	2001	2004	2008	7
2	MDC	AZA	12	IFX	3	epatico	1999	1999	2000	1
3	MDC	MIX	43	IFX	8	mammario	1998	2000	2003	5
4	MDC	AZA	51	IFX	4	mammario	2002	2002	2003	1
5	MDC	MIX	184	IFX	30	gastrointestinale	1986	2000	2009	23
6	MDC	AZA	4	IFX	3	laringeo	2000	2001	2002	2
7	MDC	AZA	72	IFX	7	cutaneo	2002	2002	2008	6

8. FIGURE

FIGURA 1

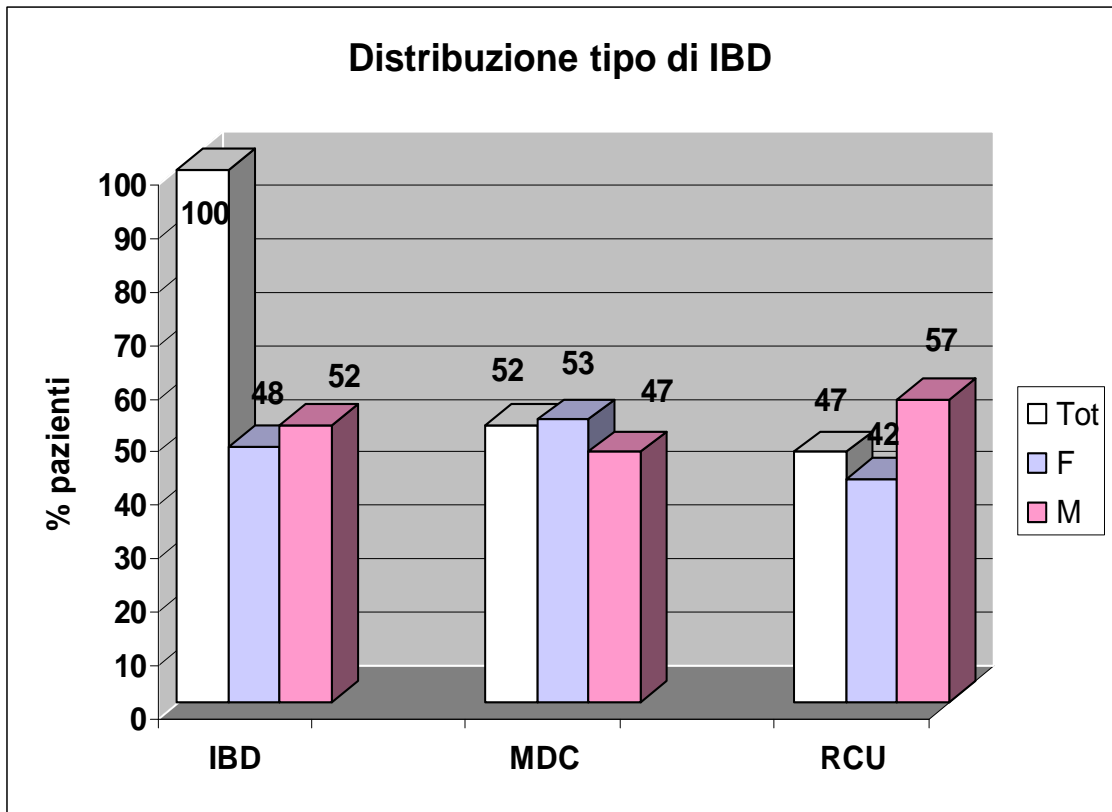
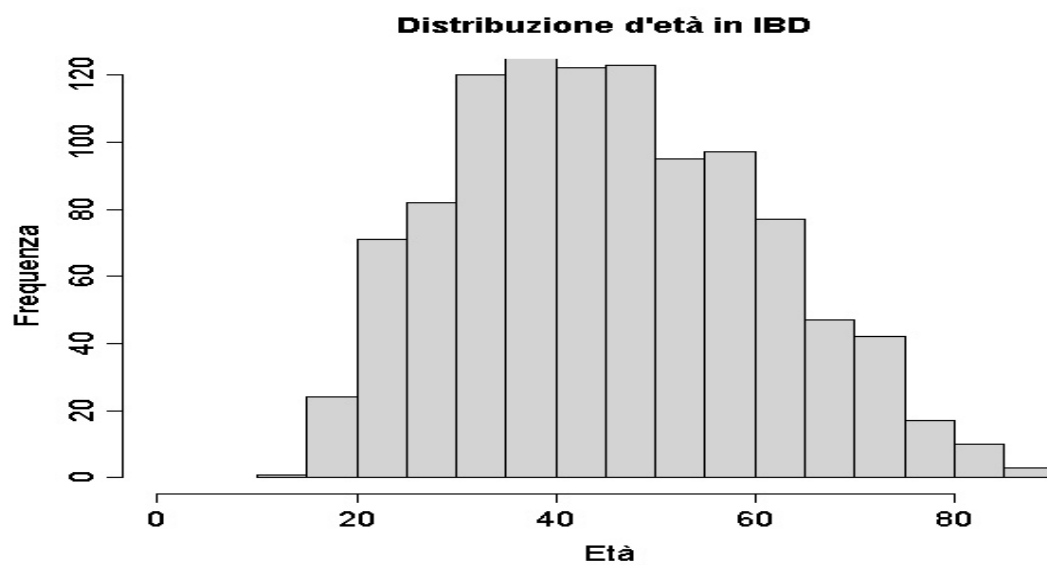
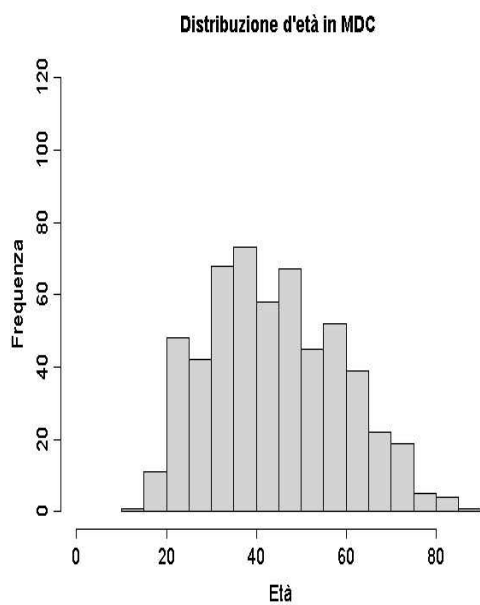


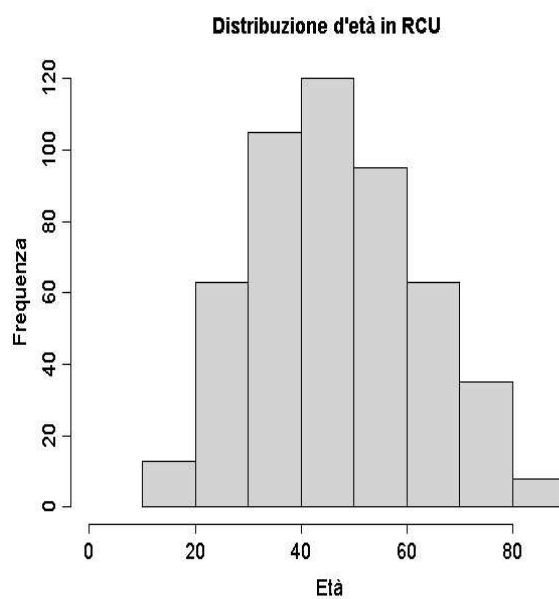
FIGURA 2



Panel a

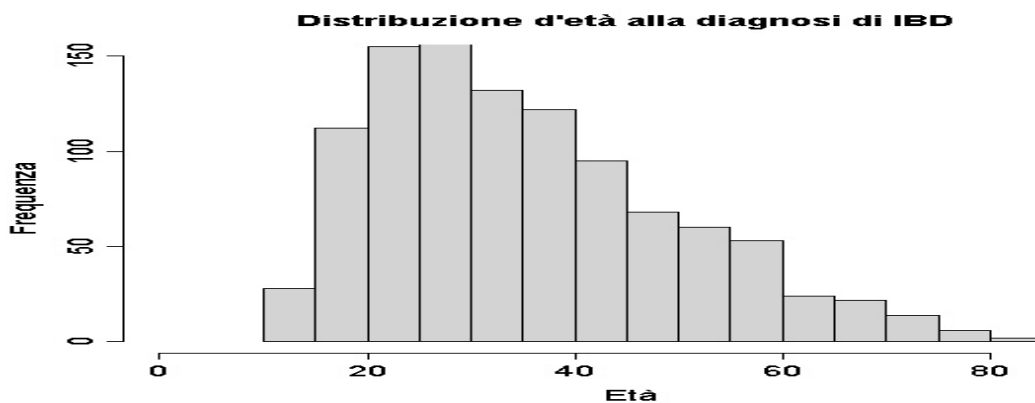


Panel b

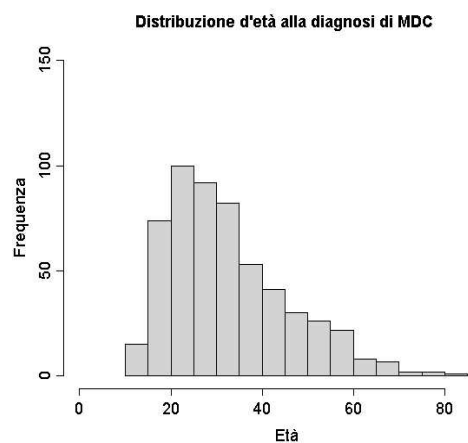
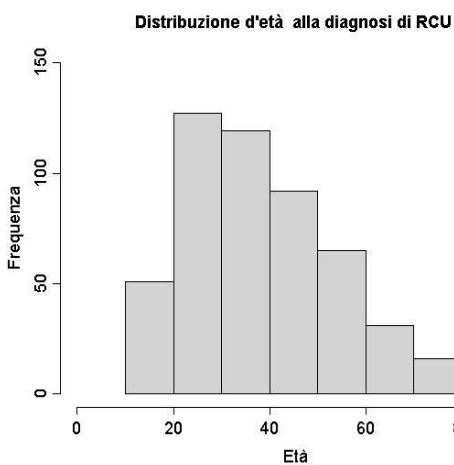


Panel c

FIGURA 3

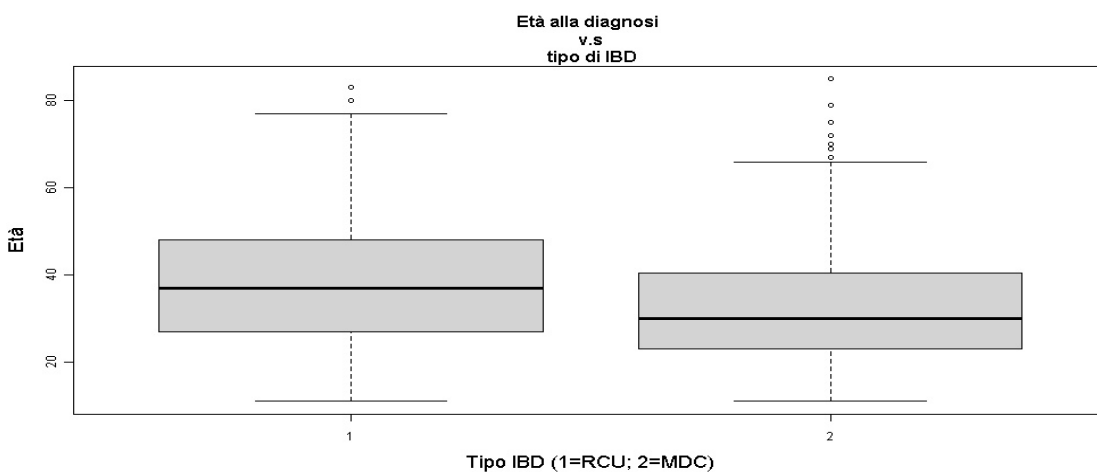


Panel a



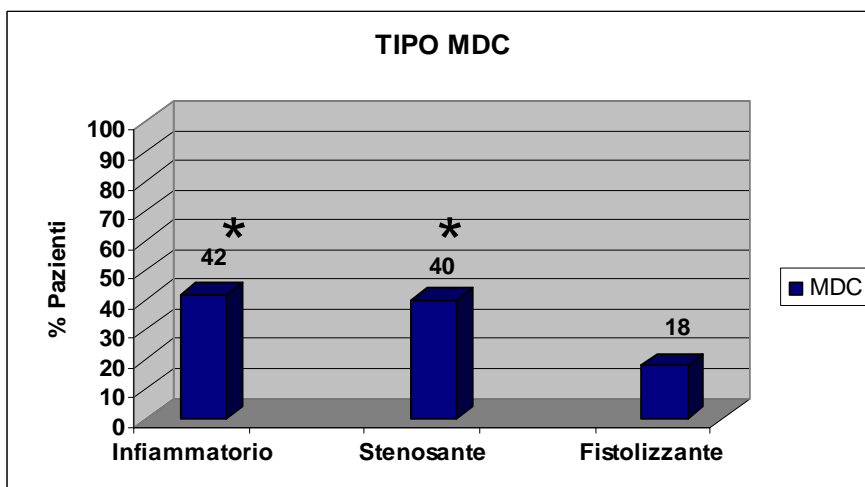
Panel b

Panel c

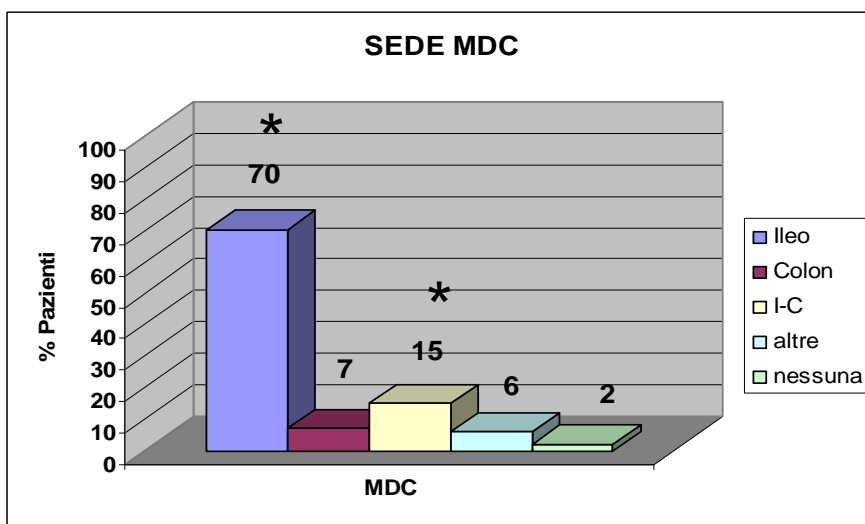


Panel d

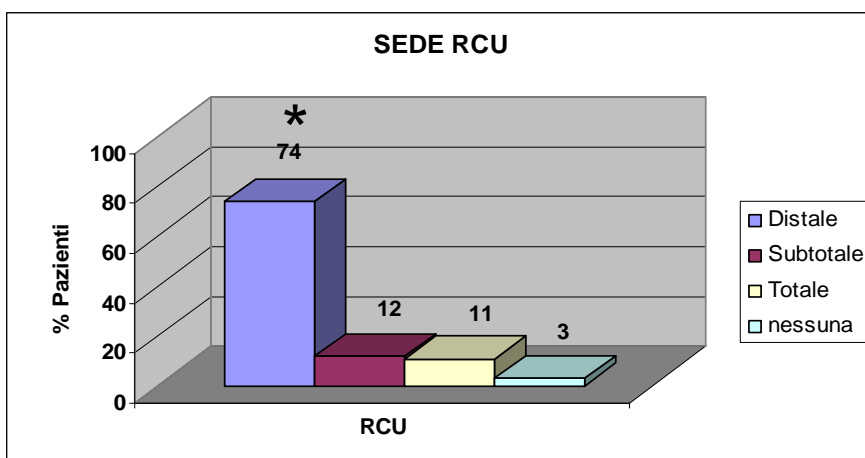
FIGURA 4



Panel a

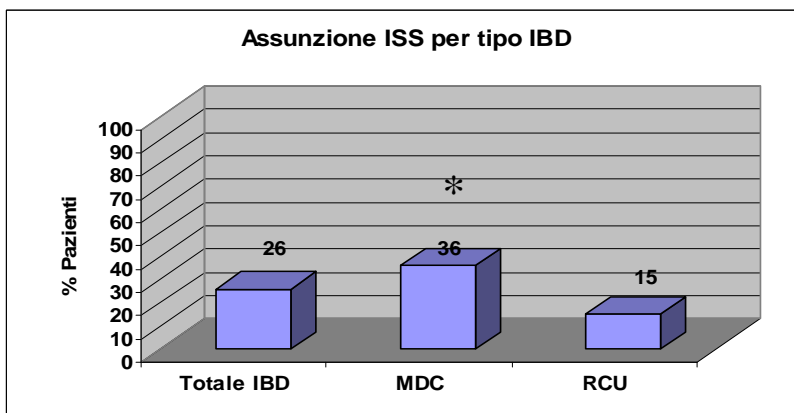


Panel b

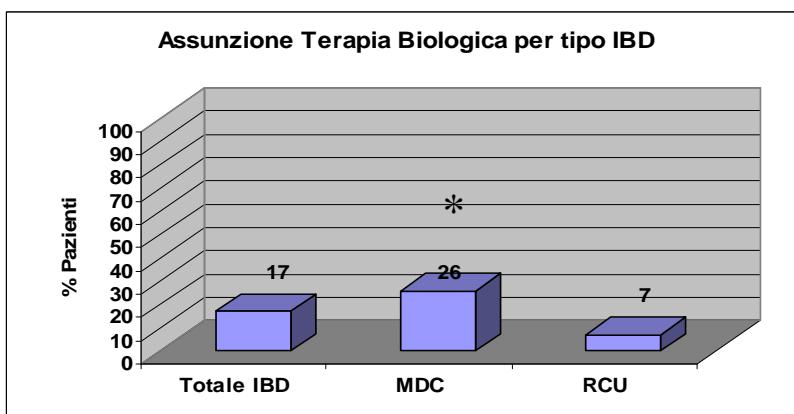


Panel c

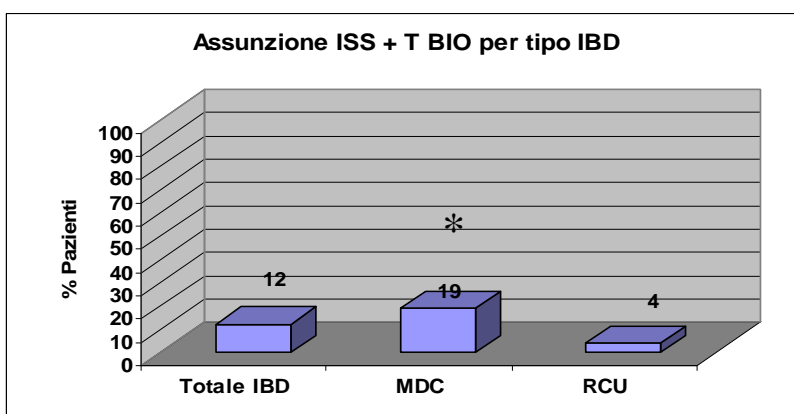
FIGURA 5



Panel a

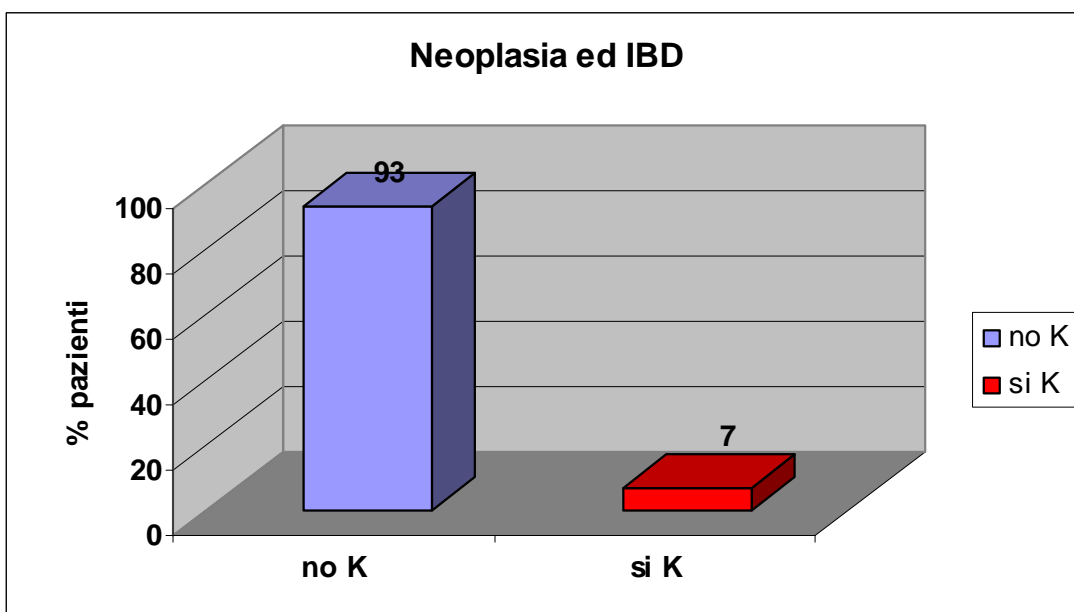


Panel b

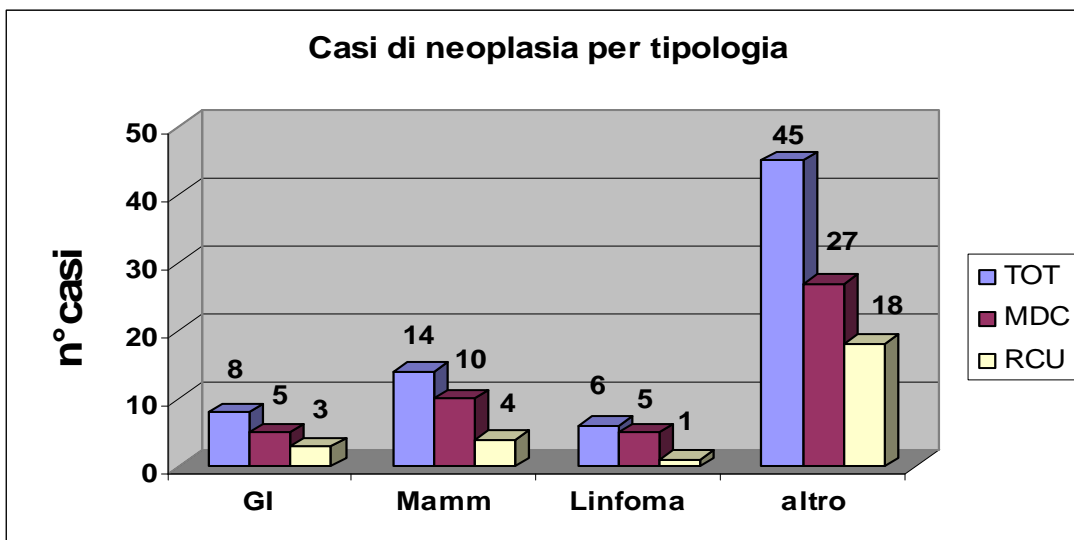


Panel c

FIGURA 6

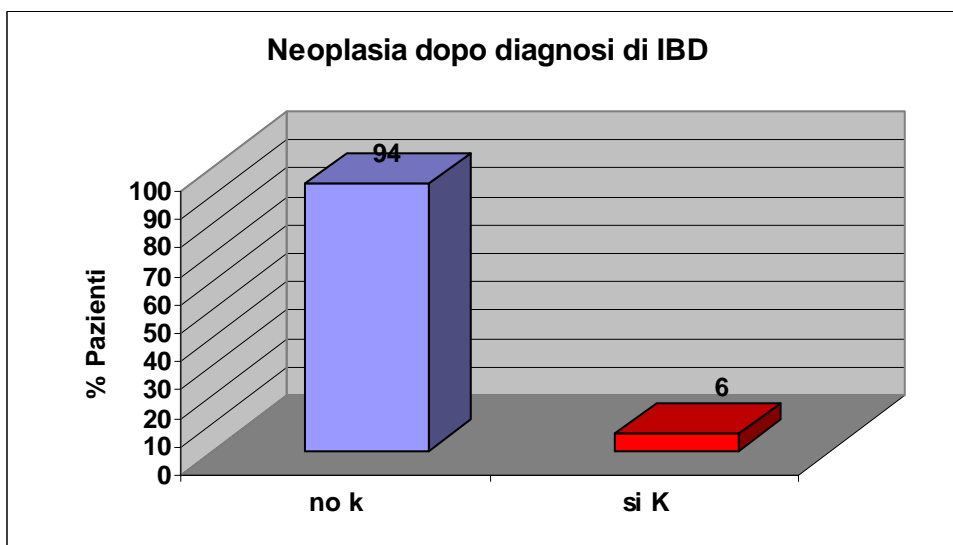


Panel a

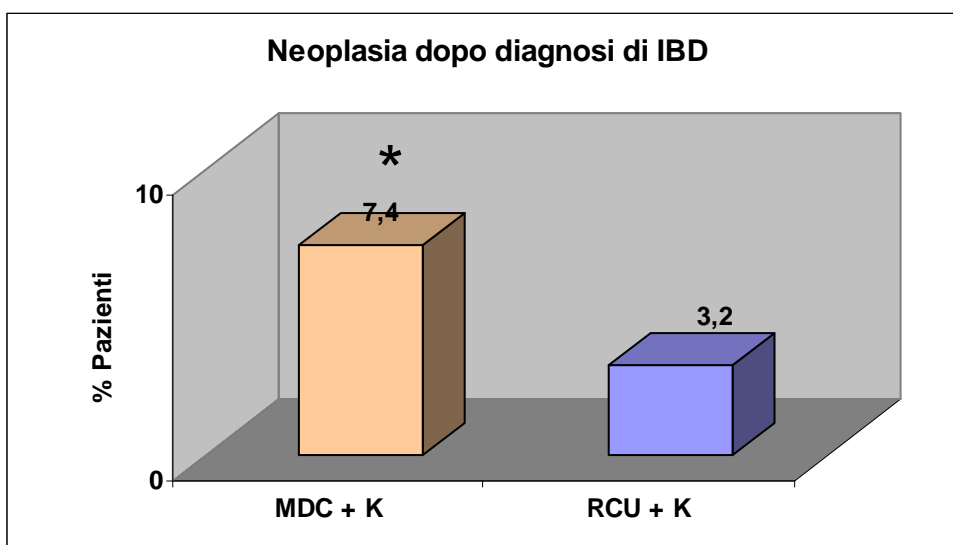


Panel b

FIGURA 7

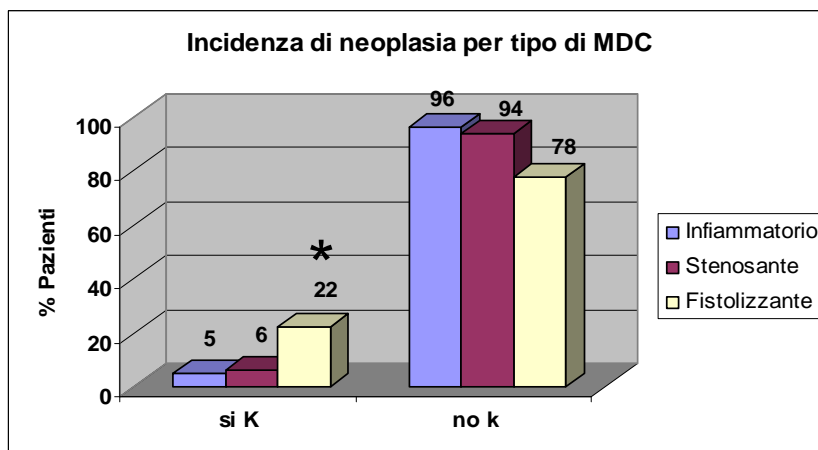


Panel a

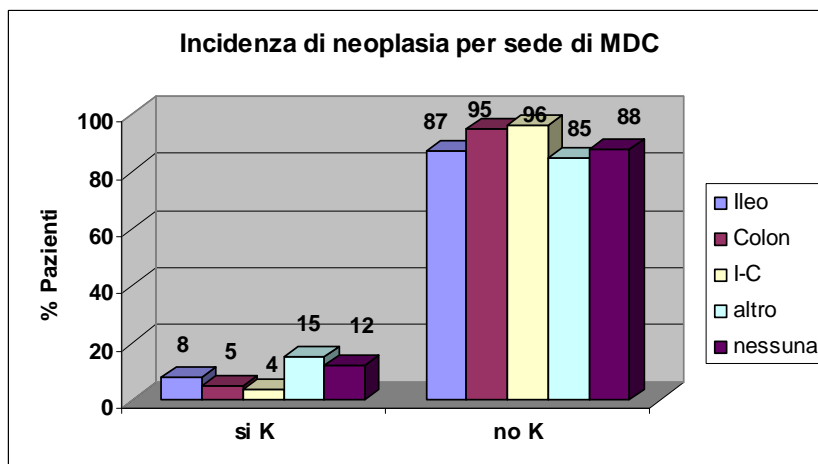


Panel b

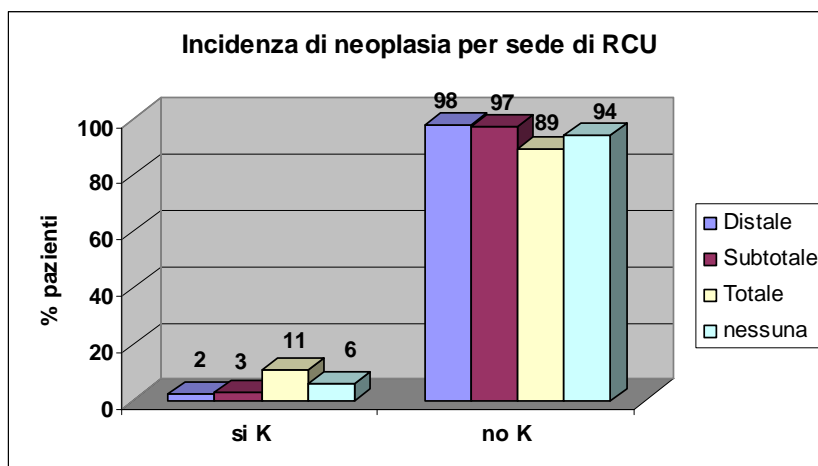
FIGURA 8



Panel a

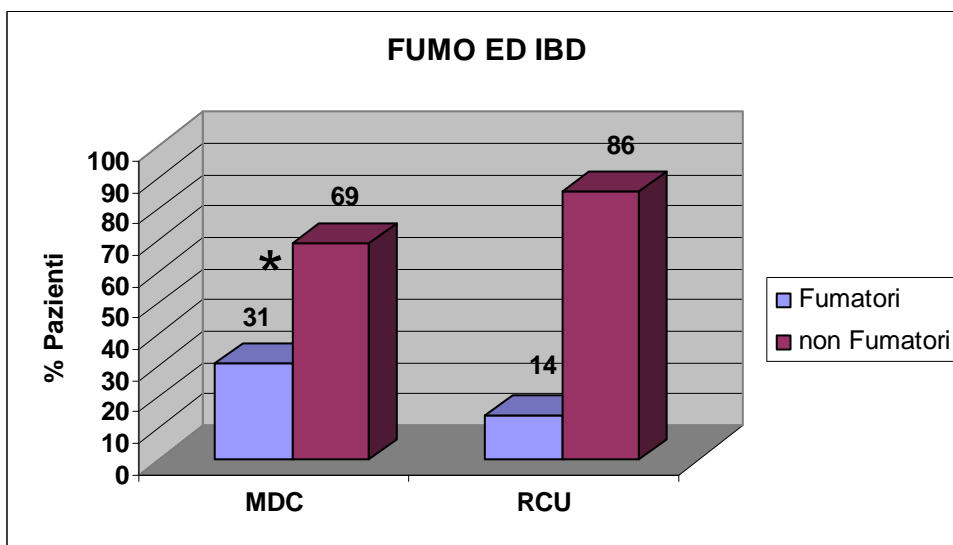


Panel b

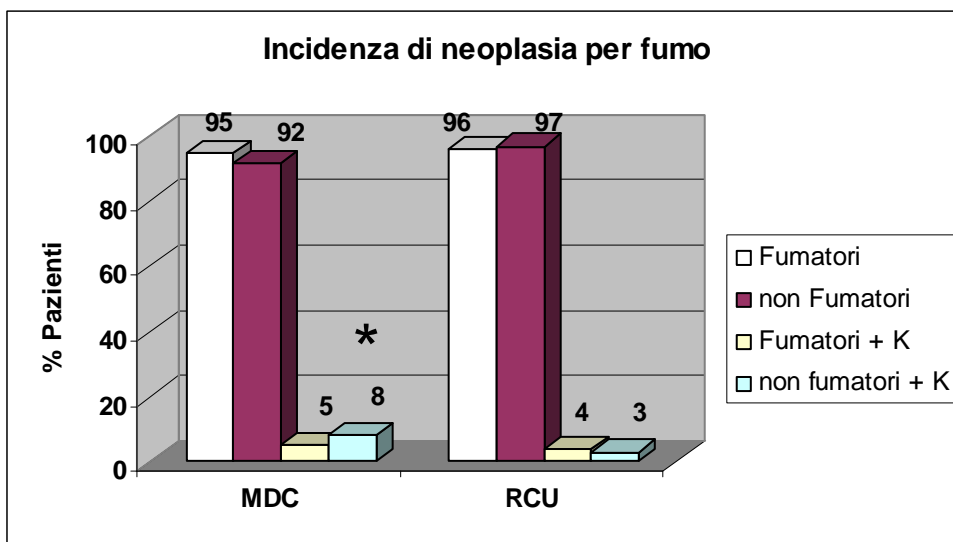


Panel c

FIGURA 9



Panel a



Panel b

FIGURA 10

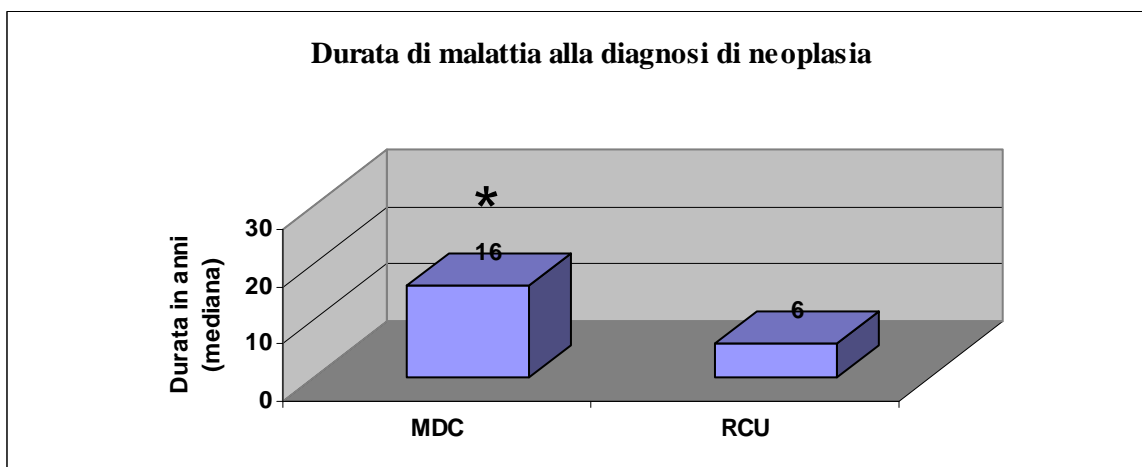


FIGURA 11

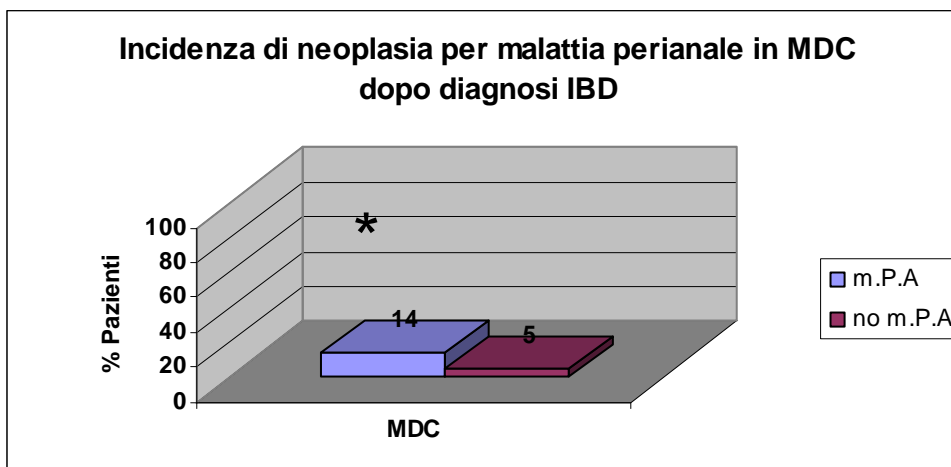
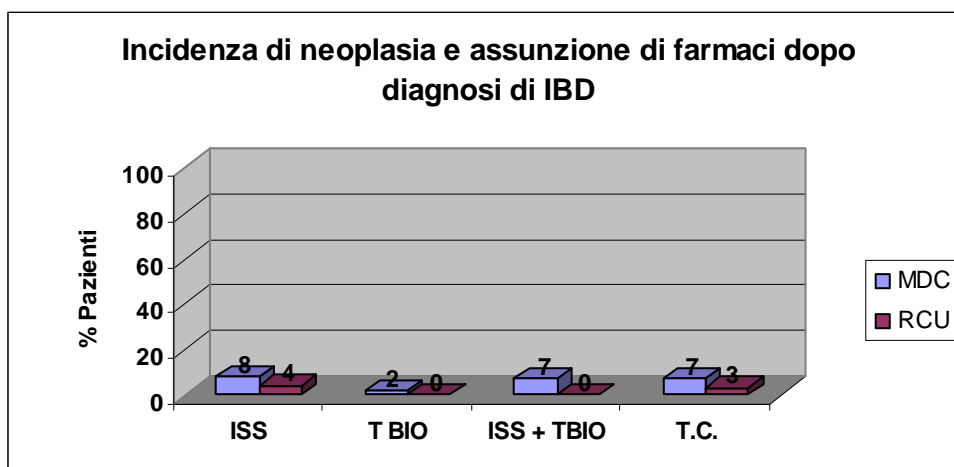


FIGURA 12



9. LEGENDE PER LE FIGURE

FIGURA 1

Gli istogrammi mostrano la percentuale di pazienti di sesso femminile (F) e maschile (M) nel totale dei pazienti con IBD, MDC o RCU. Non si sono osservate differenze significative fra i gruppi.

FIGURA 2

I grafici mostrano la distribuzione dell'età nei pazienti con IBD (panel a), MDC (panel b) e RCU (panel c). L'età mediana nei pazienti di sesso maschile era significativamente più elevata vs ai pazienti di sesso femminile ($p < 0.01$).

FIGURA 3

I grafici mostrano la distribuzione dell'età alla diagnosi di IBD (panel a), MDC (panel b) e RCU (panel c). Come evidenziato, l'età alla diagnosi di IBD era significativamente minore nei pazienti con MDC vs ai pazienti con RCU ($p = < 0.01$)

FIGURA 4

Gli istogrammi mostrano la percentuale di pazienti con MDC di tipo Stenosante, Fistolizzante, Infiammatorio (panel a). Il tipo di malattia prevalentemente stenotico ed infiammatorio era significativamente più elevato vs al tipo fistolizzante ($p = < 0.02$ per entrambi)

Gli istogrammi mostrano la percentuale di pazienti con MDC in relazione alla sede (panel b). Come indicato, la percentuale di pazienti con MDC localizzato all'ileo era significativamente più elevata vs all'ileo-colon, al solo colon o nessuna sede ($p = < 0.025$). Inoltre la percentuale di pazienti con MDC localizzato all'ileo-colon era significativamente più elevata vs al solo colon o nessuna sede ($p = < 0.025$).

Gli istogrammi mostrano la percentuale di pazienti con RCU in relazione alla sede (panel c). Come indicato, la percentuale di pazienti con RCU in sede distale era significativamente più elevata vs ai pazienti RCU con sede subtotale, totale e senza lesioni ($p = < 0.025$).

FIGURA 5

Gli istogrammi mostrano la percentuale di pazienti IBD, MDC o RCU relativa all'assunzione di terapia immunosoppressiva (panel a). La percentuale di pazienti con attuale o pregressa terapia immunosoppressiva con o senza terapia biologica associata era significativamente più elevata nella popolazione di pazienti MDC vs alla popolazione di pazienti RCU ($p < 0.025$).

Gli istogrammi mostrano la percentuale di pazienti IBD, MDC o RCU relativa all'assunzione di terapia biologica (panel b). La percentuale di pazienti trattata con terapia biologica senza terapia immunosoppressiva associata era significativamente più elevata nella popolazione di pazienti MDC vs alla popolazione di pazienti RCU ($p < 0.025$).

Gli istogrammi mostrano la percentuale di pazienti IBD, MDC o RCU relativa all'assunzione di terapia biologica con associata la terapia immunosoppressiva (panel c). La percentuale di pazienti trattata con terapia biologica con terapia immunosoppressiva associata era significativamente più elevata nella popolazione di pazienti MDC vs alla popolazione di pazienti RCU ($p < 0.025$).

FIGURA 6

Gli istogrammi mostrano la percentuale di pazienti IBD con diagnosi di neoplasia.(panel a).

Gli istogrammi mostrano la percentuale di pazienti IBD, MDC o RCU con diagnosi di neoplasia suddivisi per tipo gastrointestinale, mammario, linfoma e altri tipi di neoplasie (panel b).

FIGURA 7

Gli istogrammi mostrano la percentuale di pazienti IBD con diagnosi di neoplasia dopo diagnosi di IBD .(panel a).

Gli istogrammi mostrano la percentuale di pazienti IBD, MDC o RCU con diagnosi di neoplasia dopo diagnosi di IBD .(panel b). La percentuale era significativamente più elevata nella popolazione di pazienti MDC vs alla popolazione di pazienti RCU ($p < 0.025$).

FIGURA 8

Gli istogrammi mostrano la frequenza di neoplasia dopo diagnosi di IBD in relazione al tipo prevalente di MDC (infiammatorio, stenosante, fistolizzante) (panel a). Si rileva una frequenza più elevata nei pazienti MDC di tipo fistolizzante vs ai pazienti MDC di tipo stenosante o di tipo infiammatorio. ($p < 0.025$ vs entrambe)

Gli istogrammi mostrano la frequenza di neoplasia dopo diagnosi di IBD in relazione alla sede della MDC (panel b). Non si sono osservate differenze significative fra i gruppi.

Gli istogrammi mostrano la frequenza di neoplasia dopo diagnosi di IBD in relazione alla sede della RCU (panel c). Non si sono osservate differenze significative fra i gruppi.

FIGURA 9

Gli istogrammi mostrano la percentuale di fumatori e di non fumatori nella popolazione IBD, MDC o RCU (panel a). Si osserva che la percentuale dei soggetti fumatori era significativamente più elevata nei pazienti con MDC vs ai pazienti con RCU ($p < 0.025$).

Gli istogrammi mostrano la frequenza di neoplasie in pazienti MDC o RCU nell'ambito di fumatori e di non fumatori (panel b). Si osserva che l'incidenza di neoplasia dei soggetti non fumatori era significativamente più elevata nei pazienti con MDC vs ai pazienti con RCU ($p < 0.025$).

FIGURA 10

Gli istogrammi mostrano la mediana della durata di malattia IBD alla diagnosi di neoplasia espressa in anni in pazienti con MDC o RCU. Si osserva che la suddetta durata di malattia espressa in anni era significativamente più elevata nei pazienti con MDC vs ai pazienti con RCU. ($p < 0.025$).

FIGURA 11

Gli istogrammi mostrano la frequenza di neoplasia in relazione alla presenza di malattia perianale in pazienti con MDC. Si osserva che la frequenza di neoplasia è significativamente più elevata nei pazienti con malattia perianale vs ai pazienti con MDC senza malattia perianale. ($p < 0.025$).

FIGURA 12

Gli istogrammi analizzano la frequenza delle neoplasie in relazione alle terapie effettuate nell'ambito dei pazienti con IBD, MDC o RCU, trattati rispettivamente con ISS da solo, ISS + terapia biologiche o terapie biologiche da sole rispetto ai pazienti con IBD, MDC o RCU mai trattati con ISS da solo o ISS + terapia biologiche o terapie biologiche da sole. Non si sono osservate differenze significative fra i gruppi.

