



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**Valutazione della qualità di vita dei pazienti
con malattie infiammatorie croniche
intestinali dell'IBD Unit di Ancona
mediante l'utilizzo dello score
IBD-control-8**

IBD-Control-8 Score for Assessment of Quality of Life in
Patients with Chronic Inflammatory Bowel Disease at the IBD
Unit in Ancona

Relatore: Chiar.mo
Prof. **Antonio Benedetti**

Tesi di Laurea di:
Valentina Crepaz

Correlatore: Dott.ssa
Claudia Quatraccioni

A.A. 2025/2026

Dedicata a Francesco, che per sei anni mi ha presa per mano, mi ha sostenuta, incoraggiata e ha sempre creduto in me;

Alla mia famiglia, e in particolare a mia mamma, presenza amorevole e costante, il mio esempio più grande di forza, determinazione e amore;

A me stessa per tutti i sacrifici, per le notti insonni, per le volte in cui nonostante tutto non ho mai mollato.

ABSTRACT

Background: L'ottimizzazione della Qualità della Vita (QoL) è oggi considerata uno degli endpoint del trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) al fianco della normalizzazione di parametri clinico-laboratoristici ed endoscopici. Per misurare questo parametro multidimensionale esistono diversi questionari, gran parte dei quali piuttosto lunghi e complessi (es. IBDQ-32) e dunque di difficile applicabilità nella pratica clinica quotidiana. La validazione dell'IBD-Control-8 (IBD-C-8) cerca di valutare in maniera breve, con soli 8 item, l'impatto che la MICI ha sulla QoL del paziente considerando non solo i sintomi intestinali, ma anche la sfera emozionale e il funzionamento sociale. Uno score totale ≥ 13 indica un controllo ottimale della MICI e una buona QoL.

Obiettivi: Valutare tramite l'IBD-C-8 la prevalenza di una scarsa QoL (cut-off < 13) in una coorte di pazienti affetti da rettocolite ulcerosa (RCU) o malattia di Crohn (MC) afferenti all'IBD Unit dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche di Ancona. Valutare secondariamente la presenza di discrepanze della QoL in base al tipo di patologia (RCU o MC) o al tipo di terapia in atto (standard vs avanzata), la correlazione tra punteggio dello score e il profilo clinico o bioumorale del paziente, la concordanza tra le modifiche terapeutiche proposte alla visita e la percezione della terapia in atto da parte del paziente, la prevalenza dell'affaticamento.

Studio: Studio osservazionale trasversale condotto su 65 pazienti con MICI (56,9% MC, 43,1% RCU) visitati presso l'IBD Unit tra febbraio e maggio 2026. Durante le visite è stato somministrato l'IBD-C-8 e sono stati registrati parametri riguardanti i fenotipi di malattia e i biomarcatori maggiormente correlati all'attività di malattia (proteina C reattiva, l'emoglobina e la Calprotectina fecale). I punteggi, non gaussiani, sono stati espressi come Mediana e IQR e analizzati con i test di Mann-Whitney, Chi-quadrato o Esatto di Fisher.

Risultati: La mediana dell'IBD-C-8 è risultata di 14.0 (IQR: 10.0-16.0): il 63,1% dei pazienti ha mostrato una buona QoL (≥ 13) e il 36,9% una scarsa QoL. Non sono emerse differenze significative nella QoL tra RCU e MC (Mediana 14.0 vs 13.5; $p > 0.05$). Nessuna differenza della QoL è emersa tra terapia standard e avanzata (Mediana 14.0 per entrambe; $p > 0.05$), effettuata in percentuale maggiore nei pazienti con MC (57,1% vs

27,0%; $p=0.0106$). Il gruppo con scarsa QoL (<13) ha mostrato tassi doppi di uso di steroidi nei 6 mesi precedenti (25,0% vs 12,2%), maggiore associazione a manifestazioni extraintestinali (MEI) complesse e fenotipi chirurgici perianali. Nel 29,3% dei pazienti con ottima QoL (≥ 13) la Calprotectina Fecale risultava $> 200 \mu\text{g/g}$ di feci, spia di flogosi subclinica silente nonostante la buona QoL percepita. *Fatigue* cronica (62,5% negli score <13) si conferma il principale driver negativo dello score.

L'IBD-C-8 risulta uno strumento agile ed efficace per lo screening della QoL in ambulatorio. I dati evidenziano come la QoL sia poco influenzata dal tipo di malattia o di terapia effettuata, suggerendo come le terapie avanzate vadano ad apportare un beneficio anche nelle MICI con decorso più aggressivo. Alcuni parametri, come la *fatigue* e l'ansia, hanno un impatto indipendente dal fenotipo e dall'attività oggettiva o percepita di malattia, indicando come l'integrazione di più parametri, non solo bioumorali, siano fondamentali per raggiungere una remissione olistica e complessiva.

INDICE

1	Introduzione.....	1
1.1	Malattie infiammatorie croniche intestinali.....	2
1.1.1	Epidemiologia.....	3
1.1.2	Fattori di rischio	5
1.1.3	Eziopatogenesi.....	7
1.1.4	Clinica e complicanze rettocolite ulcerosa	10
1.1.5	Diagnosi RCU	12
1.1.6	Clinica e complicanze morbo di Crohn.....	20
1.1.7	Diagnosi MC	22
1.2	Trattamento MICI	29
1.2.1	Obiettivi della terapia della RCU	33
1.2.2	La scelta della terapia della RCU.....	34
1.2.3	Obiettivi della terapia del MC	38
1.2.4	La scelta della terapia del MC	39
2	Impatto sulla qualità di vita e score valutativi	42
2.1	Qualità di vita nelle MICI.....	44
2.2	Metodi per valutare la HRQoL nelle MICI	45
2.3	Questionario IBD-Control-8.....	47
3	Studio clinico.....	50
3.1	Obiettivi dello studio	50
3.1.1	Obiettivo primario	50
3.1.2	Obiettivi secondari	50
3.2	Materiali e metodi.....	50
3.2.1	Disegno di studio e popolazione corrispondente	50
3.2.2	Raccolta dati e variabili clinico-laboratoristiche	51
3.2.3	Modalità di somministrazione e calcolo del punteggio	53
3.2.4	Analisi statistica	53
3.3	Risultati.....	54
3.3.1	Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione in studio... ..	54
3.3.2	Risultati del questionario IBD-control-8.....	56
3.3.3	Risultati dell'obiettivo primario.....	58

3.3.4	Risultati degli obiettivi secondari	61
3.4	Limiti dello studio	67
4	Discussione.....	68
4.1	Discussione	68
4.2	Conclusioni	75
5	Bibliografia e sitografia.....	77

INDICE DELLE FIGURE, DELLE TABELLE E DEI GRAFICI

Figura 1: Interazione tra i vari fattori nello sviluppo delle IBD [10]	7
Figura 2: Correlazione tra caratteristiche endoscopiche ed istologiche nella RCU[11]	15
Figura 3: Immagini endoscopiche campione di colite ulcerosa utilizzando il punteggio endoscopico Mayo e l'indice endoscopico di gravità della colite ulcerosa [22].....	19
Figura 4: Immagini endoscopiche MC [42].....	25
Figura 5: Ulteriori immagini endoscopiche MC [43]	25
Figura 6: Ecografia anse intestinali in MC [48]	27
Figura 7: Algoritmo di approccio al trattamento suggerito per la RCU [11]	38
Figura 8: Efficacia posizionale dei vari trattamenti suddivisi per quadri clinici, induzione e mantenimento [69]	41
Figura 9: Targhet terapeutici secondo lo STRIDE II [70]	44
Tabella 1: Mayo score totale per la valutazione dello stadio della RCU [27, 28]	17
Tabella 2: Decodifica del Mayo score totale [27]	18
Tabella 3: Decodifica del Mayo score clinico[27]	18
Tabella 4: Criteri di Montreal [46]	28
Tabella 5: Riassunto caratteristiche dei pazienti nello studio	55
Tabella 6: Risposte alle singole domande del questionario IBD-C-8	57
Tabella 7: Risposte al questionario divise per score ≥ 13 e <13	59
Tabella 8: Caratteristiche dei pazienti con score ≥ 13 e quelli con score <13	64
Tabella 9: Tipo di terapia nei pazienti con score ≥ 13 e quelli con score <13	67
Grafico 1: Istogramma della distribuzione dello score IBD-C8 dei 65 pazienti (ottenuta con Python)	57
Grafico 2: . Risultati del questionario IBD-C-8 divisi per risultato dello score ≥ 13 o <13 (ottenuta con Excel)	59
Grafico 3: Evidenza dello sbilanciamento terapeutico (ottenuta con Python)	62
Grafico 4: Tipo di terapia (avanzata o convenzionale) in base alla patologia (ottenuta con Python).....	63
Grafico 5: Analisi delle risposte alla domanda Q6 (ottenuta con Excel).....	66

1 INTRODUZIONE

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI), note a livello internazionale come “Inflammatory Bowel Diseases” (IBD), costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie infiammatorie immunomediate a decorso cronico e recidivante, che colpiscono in modo selettivo o segmentario il tratto gastrointestinale. Dal punto di vista nosologico, le due manifestazioni fenotipiche principali sono rappresentate dalla rettocolite ulcerosa (RCU) e dalla malattia di Crohn (MC).

Poiché le MICI colpiscono individui in piena età produttiva, fertile e relazionale, il loro impatto travalica la dimensione d'organo. Sintomi sistemici persistenti come la stanchezza cronica e invalidante (*fatigue*) – che affligge fino al 40% dei pazienti anche nelle fasi di completa quiescenza clinica – uniti al dolore cronico, alla paura della recidiva e all'ansia per un decorso imprevedibile o per futuri interventi chirurgici, determinano un severo e costante decadimento della qualità della vita correlata alla salute (Health-Related Quality of Life - HRQoL). L'ottimizzazione della HRQoL è oggi internazionalmente riconosciuta come un endpoint primario, dotato della medesima dignità clinica e prognostica della guarigione mucosa endoscopica.

1.1 MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI), note in ambito internazionale come “Inflammatory Bowel Diseases” (IBD), rappresentano un gruppo di patologie infiammatorie croniche a decorso recidivante che interessano il tratto gastrointestinale, caratterizzate da eziologia non completamente nota e patogenesi multifattoriale (genetica, immunologica, ambientale e microbiota-correlata).

Le principali entità nosologiche comprese in questo gruppo sono:

- Rettocolite Ulcerosa (RCU): l’infiammazione è limitata alla mucosa e alla sottomucosa, presenta andamento continuo e interessa esclusivamente il colon, con coinvolgimento costante del retto e possibile estensione prossimale variabile.
- Malattia di Crohn (MC): la flogosi è transmurale, a distribuzione segmentaria (“skip lesions”) e può coinvolgere qualsiasi tratto dell’apparato gastroenterico, dalla cavità orale al canale anale. È frequentemente associata a complicanze quali stenosi, fistole e ascessi.

In circa il 10–15% dei casi, quando il processo infiammatorio interessa il colon e l’esame istologico non consente una chiara distinzione tra RCU e MC, si parla di “colite indeterminata”: tale condizione può evolvere nel tempo verso una definizione diagnostica più precisa di Malattia di Crohn o Rettocolite Ulcerosa.

1.1.1 Epidemiologia

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI o *Inflammatory Bowel Diseases*, IBD), che annoverano tra le forme principali la malattia di Crohn (MC o *Crohn's Disease*, CD) e la rettocolite ulcerosa (RCU o *Ulcerative Colitis*, UC), sono patologie infiammatorie croniche a patogenesi multifattoriale. Dal punto di vista clinico, esse sono contraddistinte da un decorso recidivante-remittente e determinano un rilevante impatto morboso, con notevoli implicazioni in ambito sociale ed economico.

Distribuzione geografica e trend temporali

Storicamente, le IBD sono state descritte come patologie a esclusivo appannaggio dei Paesi industrializzati occidentali, con i tassi di incidenza più elevati registrati nel Nord America e nell'Europa settentrionale. Studi epidemiologici condotti in Canada, Regno Unito e Stati Uniti documentano tassi di incidenza annuale compresi rispettivamente tra 10 e 20 casi su 100.000 abitanti per la RCU e tra 5 e 15 casi su 100.000 abitanti per la MC; in tali aree geografiche, i dati di prevalenza superano talvolta lo 0,5–0,7% della popolazione generale [1,2].

Negli ultimi vent'anni, tuttavia, lo scenario epidemiologico globale ha subito un profondo mutamento, caratterizzato da un incremento lineare dell'incidenza in regioni precedentemente considerate a bassa prevalenza, quali l'Asia, il Medio Oriente e il Sud America. Paesi emergenti, tra cui Cina e India, stanno registrando una rapida crescita dei tassi di incidenza, un fenomeno verosimilmente riconducibile ai processi di urbanizzazione, all'occidentalizzazione delle abitudini alimentari e a repentine modificazioni microambientali [2,3].

Questa transizione epidemiologica globale è stata formalmente schematizzata in quattro fasi sequenziali:

1. Emergenza
2. Accelerazione dell'incidenza
3. Compensazione
4. Prevalenza predominante

Quest'ultima fase è l'espressione diretta della cronicizzazione della malattia associata a un tasso di mortalità estremamente ridotto. Attualmente, l'Europa occidentale e il Nord America si collocano stabilmente in questa quarta fase di prevalenza epidemiologica predominante [2]

Distribuzione per età e sesso

L'esordio clinico delle IBD può manifestarsi in qualsiasi decade di vita, sebbene si descriva un picco di incidenza principale nella popolazione giovane-adulta, segnatamente tra i 15 e i 35 anni. In letteratura è inoltre consolidata la presenza di un secondo picco di incidenza, meno accentuato rispetto al primo, collocato nella fascia di età compresa tra i 50 e i 70 anni.

Per quanto concerne il dimorfismo sessuale:

- Il MC mostra una lieve predominanza femminile.
- La UC presenta una distribuzione più equilibrata o una lieve predominanza maschile, variabile per area geografica [1].

Impatto socio-economico

Le IBD configurano un quadro ad alto impatto socio-economico, caratterizzato da un elevato tasso di utilizzo delle risorse sanitarie. Tale condizione è guidata dalla necessità di ospedalizzazioni ripetute, dal ricorso a procedure chirurgiche talvolta demolitive (che arrivano a interessare fino al 50% dei pazienti affetti da MC nell'arco della vita) e dall'impiego a lungo termine di terapie biologiche e biotecnologiche ad alto costo.

Alla luce del progressivo incremento della prevalenza globale, si prevede che nei prossimi decenni queste patologie rappresenteranno un carico economico e gestionale gravoso e crescente per i sistemi sanitari internazionali [2].

1.1.2 Fattori di rischio delle IBD

Le IBD sono definite patologie a eziologia multifattoriale. L'insorgenza della malattia non riconosce un singolo agente causale, bensì deriva da una complessa eziopatogenesi in cui l'interazione tra una predisposizione genetica del consensus ospite, un'alterazione della risposta immunitaria e svariati fattori trigger ambientali determina la perdita della tolleranza verso il microbiota intestinale.

a. Fattori genetici

Gli studi di associazione genome-wide (*Genome-Wide Association Studies*, GWAS) hanno permesso di mappare oltre 240 loci genetici di suscettibilità correlati alle IBD [4]. Tra i determinanti genetici maggiormente caratterizzati si annoverano:

- **NOD2/CARD15**: Locus fortemente associato al fenotipo della MC, codificante per un recettore citoplasmatico deputato al riconoscimento del peptidoglicano batterico (nello specifico, il muramil dipeptide).
- **IL23R**: Gene implicato nella codifica del recettore per l'interleuchina-23, citochina chiave nella differenziazione e nel mantenimento della via linfocitaria pro-infiammatoria Th17.
- **ATG16L1 e IRGM**: Loci critici nella regolazione dell'autofagia, processo fondamentale per l'omeostasi cellulare e l'eliminazione dei patogeni intracellulari.
- **MHC** (Complesso Maggiore di Istocompatibilità): Polimorfismi associati prevalentemente alla suscettibilità per la RCU.

L'effettivo peso della componente genetica trova riscontro negli studi sui gemelli: il tasso di concordanza nei monozigoti risulta essere del 30–50% per la MC e del 10–20% per la RCU. Questi dati indicano come la penetranza genetica sia più marcata nella MC rispetto alla RCU, ma evidenziano al contempo come la sola predisposizione ereditaria sia insufficiente a determinare il fenotipo clinico in assenza di fattori ambientali concomitanti [4].

b. Fattori ambientali

b.1 Fumo di sigaretta

Il fumo di tabacco rappresenta uno dei fattori ambientali ed epidemiologici meglio documentati, esercitando un ruolo dicotomico nelle due patologie. Esso agisce come un chiaro fattore di rischio e di peggioramento prognostico nella MC, aumentandone l'incidenza e il tasso di recidive chirurgiche.

Al contrario, mostra un paradossale effetto protettivo nei confronti della RCU; tuttavia, a causa dei severi rischi sistemici e oncologici correlati al tabagismo, tale abitudine non è in alcun modo considerabile un presidio terapeutico o raccomandabile [5].

b.2 Dieta

Il modello dietetico occidentale (*Western diet*), caratterizzato da un elevato apporto di grassi saturi, zuccheri raffinati, carni rosse e alimenti ultra-processati, è strettamente correlato a un incremento del rischio di sviluppare le IBD. Il meccanismo biologico sotteso a tale associazione risiede nella capacità di questi nutrienti di indurre uno stato di disbiosi profonda del microbiota intestinale e di alterare l'integrità delle *tight junctions* della barriera epiteliale.

Di contro, un regime alimentare di tipo mediterraneo, ricco di fibre vegetali, frutta e verdura, esercita un ruolo protettivo grazie alla produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA) da parte del microbiota, i quali promuovono il trofismo e la tolleranza immunitaria della mucosa [6].

b.3 Esposizione agli antibiotici e ipotesi igienica

L'esposizione precoce o ripetuta a terapie antibiotiche, in particolar modo durante l'età pediatrica, è associata a un aumentato rischio di insorgenza di IBD a causa del danno indotto sulla stabilità del neonato ecosistema microbico intestinale. Questa evidenza si integra nella più ampia "ipotesi dell'igiene", la quale postula che una ridotta stimolazione antigenica microbica nelle prime fasi della vita possa causare uno sviluppo aberrante e sbilanciato del sistema immunitario innato e adattativo, favorendo derive auto-infiammatorie in età successiva [3].

b.4 Urbanizzazione

I dati che mostrano un'incidenza significativamente superiore delle IBD nei contesti urbani rispetto alle aree rurali supportano l'ipotesi di un impatto patogenetico multifattoriale legato alla modernizzazione. Tra i fattori implicati figurano l'esposizione cronica all'inquinamento atmosferico (particolato fine), le repentine modificazioni della dieta e una drastica riduzione della biodiversità microbica ambientale, elementi che concorrono a destabilizzare l'omeostasi immunologica intestinale.

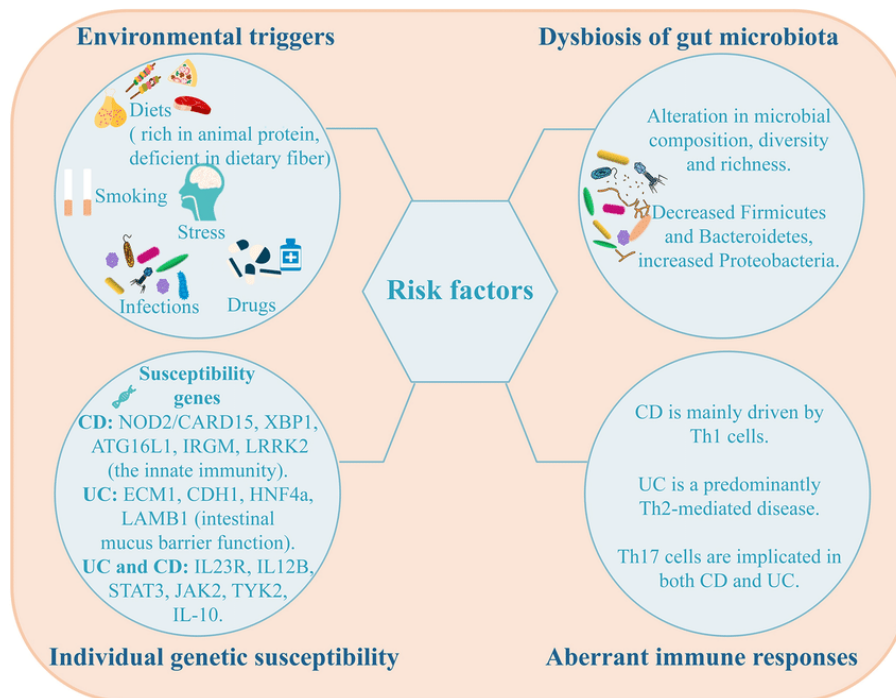


Figura 1: Fattori di rischio nello sviluppo delle IBD [10].

1.1.3 Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi esatta delle IBD non è conosciuta, ma sicuramente si tratta di patologie multifattoriali. Attualmente si ritiene che le alterazioni genetiche conferiscano la predisposizione allo sviluppo di queste malattie e in particolare all'interazione tra fattori esogeni (quasi il contenuto luminale, la flora intestinale, ma anche il fumo ed enteropatogeni) ed endogeni (quale la funzione immunitaria) in modo da indurre l'attivazione cronica del sistema immunitario mucosale. I geni coinvolti nella predisposizione genetica determinano un difetto della funzione della barriera epiteliale

intestinale e dell'immunità innata e di conseguenza interazioni abnormi e alterate con la flora microbica intestinale. Il corretto funzionamento della barriera epiteliale intestinale, della risposta immunitaria e la corretta composizione del microbiota intestinale sono infatti fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi intestinale. Una loro alterazione, che può avvenire a vari livelli, può interrompere l'omeostasi e portare allo sviluppo di uno stato pro- infiammatorio alla base della RCU [1,16].

a. Alterazione della barriera epiteliale intestinale

Nei soggetti affetti da IBD è ampiamente documentata una compromissione strutturale e funzionale della barriera mucosa. Dal punto di vista ultrastrutturale, tale alterazione si manifesta con una ridotta integrità delle giunzioni serrate (*tight junctions*), l'espressione aberrante di proteine giunzionali (quali claudine e occludine) e un aumento patologico della permeabilità intestinale (*leaky gut*). A ciò si associa un'alterata produzione e composizione chimico-fisica dello strato di muco protettivo, estruso dalle cellule caliciformi mucipare. L'insieme di questi difetti strutturali abroga l'effetto filtro della mucosa, facilitando la traslocazione batterica dal lume al compartimento sottomucoso e la conseguente attivazione persistente del sistema immunitario locale [7].

b. Disbiosi intestinale

Il microambiente endoluminale dei pazienti con IBD è caratterizzato da una profonda disbiosi, definita qualitativamente e quantitativamente da una drastica riduzione della biodiversità microbica globale (*alpha-diversity*).

I profili metagenomici evidenziano una marcata diminuzione dei taxa batterici commensali e simbionti obbligati, in particolare dei generi produttori di acidi grassi a catena corta come il butirrato (tra cui spicca *Faecalibacterium prausnitzii*), molecola cruciale per il trofismo dei colonciti e per l'induzione di risposte immunitarie tollerogene. Parallelamente, si assiste all'espansione patologica di *pathobionts* pro-infiammatori appartenenti prevalentemente al phylum dei *Proteobacteria* (come i ceppi di *Escherichia coli* aderenti-invasivi).

Evidenze scientifiche suggeriscono che tale sbilanciamento del microbiota possa precedere l'esordio clinico della patologia, supportando l'ipotesi di un suo ruolo causale e primario nella catena eziopatogenetica, e non meramente consequenziale allo stato infiammatorio [8].

c. Risposta immunitaria aberrante

c.1 Immunità innata

I deficit a carico dell'immunità innata rappresentano il primo *priming* della cascata flogistica. Anomalie molecolari nei meccanismi di riconoscimento microbico intracellulare (legati a mutazioni di *NOD2*) e disfunzioni nei processi di autofagia (correlati a polimorfismi di *ATG16L1*) compromettono la corretta clearance dei patogeni. Inoltre, un'alterazione funzionale dei macrofagi residenti e delle cellule dendritiche ostacola la corretta presentazione antigenica e la successiva risoluzione dell'infiammazione, determinando la persistenza dello stimolo antigenico batterico all'interno della *lamina propria*.

c.2 Immunità adattativa

Una volta instauratosi lo stimolo flogistico, la risposta immunitaria adattativa si dirige verso pathway differenti a seconda del fenotipo di malattia:

- **Malattia di Crohn (MC):** È caratterizzata storicamente da una polarizzazione immunitaria di tipo Th1 e Th17. Questo profilo linfocitario guida l'infiammazione transmurale attraverso la secrezione massiva di citochine pro-infiammatorie come il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), l'interferone-gamma (IFN- γ), l'interleuchina-17 (IL-17) e l'interleuchina-23 (IL-23).
- **Rettocolite Ulcerosa (RCU):** Mostra un profilo patogenetico parzialmente sovrapponibile ma descritto come un pattern Th2-atipico (o Th2-*like*). L'insulto infiammatorio, confinato alla tonaca mucosa, è mediato principalmente dalla produzione di interleuchina-5 (IL-5) e interleuchina-13 (IL-13), quest'ultima dotata di un effetto citotossico diretto sulle cellule epiteliali [9].

Il ruolo cardine del TNF- α come principale *hub* citochinico in entrambe le patologie trova il suo riscontro traslazionale più solido nella consolidata efficacia clinica espressa dai farmaci biologici anti-TNF nella pratica gastroenterologica.

d. Il modello di interazione gene-ambiente

L'attuale paradigma eziopatogenetico delle IBD si configura pertanto come un modello integrato di interazione multi-assiale. Secondo questa visione, svariati fattori di stress ambientali e stili di vita incongrui inducono un'alterazione primitiva della composizione del microbiota intestinale.

In soggetti caratterizzati da una specifica suscettibilità genetica, la perdita dell'omeostasi microbica evoca una risposta immunitaria innata e adattativa incongrua ed eccessiva. La concomitante disfunzione dei meccanismi di *down-regulation* e tolleranza immunitaria impedisce lo spegnimento di questo loop infiammatorio, cronicizzando il danno tissutale a carico della parete intestinale.

1.1.4 Clinica e complicanze rettocolite ulcerosa

Presentazione Sintomatologica e Anamnesi

La raccolta dettagliata della storia clinica del paziente rappresenta la chiave per una diagnosi accurata di IBD, inclusa la RCU. Questa patologia si caratterizza per un'estrema eterogeneità: i pazienti differiscono sensibilmente per tipologia e intensità dei sintomi, evoluzione della malattia e decadimento della qualità della vita.

Il segno clinico predominante è la diarrea ematica [11]; si stima infatti che oltre il 90% dei soggetti in fase attiva presenti rettorragia [13]. Il quadro sintomatologico può essere arricchito da:

- Urgenza evacuatoria e incontinenza;
- Presenza di muco nelle feci e astenia;
- Tenesmo notturno e discomfort addominale (il dolore franco è invece più comune nel morbo di Crohn).

Nelle varianti più severe possono insorgere anche febbre e calo ponderale. La sintomatologia è spesso speculare all'estensione del danno: la **proctite** si manifesta tipicamente con urgenza e senso di evacuazione incompleta, mentre la **pancolite** evolve con diarrea franca, sangue e dolore. Occasionalmente, nelle forme distali (proctite o colite sinistra), si può riscontrare una stipsi paradossa [12].

Decorso e Fattori di Rischio

La RCU segue solitamente un andamento cronico-recidivante, con un'alternanza di riacutizzazioni e periodi di quiescenza. Sebbene l'esordio possa apparire improvviso, i disturbi persistono solitamente da settimane o mesi prima dell'inquadramento. Elementi quali l'uso di FANS o l'interruzione del fumo possono scatenare o aggravare i sintomi [15, 16]. È fondamentale valutare la cronicità: un'insorgenza eccessivamente rapida deve indurre il sospetto di altre eziologie, come ischemie intestinali o coliti infettive, che vanno escluse prioritariamente [11].

I principali indicatori di una prognosi più aggressiva includono:

- Diagnosi precoce (età < 40 anni);
- Interessamento totale del colon (pancolite);
- Persistenza di lesioni endoscopiche (ulcere profonde) nonostante la remissione clinica;
- Alti titoli di anticorpi p-ANCA [2].

Manifestazioni Extraintestinali e Reperti Obiettivi

Circa il 10-30% dei pazienti presenta complicanze sistemiche [15], che in un quarto dei casi possono addirittura precedere la diagnosi intestinale [12]. La più comune è l'**artrite** (21%), sia assiale che periferica, la cui attività spesso segue il trend dell'infiammazione colica. Altri distretti coinvolti includono:

- Sistema epatobiliare: Colangite sclerosante primitiva (CSP) ed epatite autoimmune.
- Occhi e Bocca: Uveite, episclerite e stomatite aftosa.
- Cute: Eritema nodoso e pioderma gangrenoso (quest'ultimo più frequente nella RCU che nel Crohn).
- Rischio Vascolare: I pazienti con IBD hanno un rischio di tromboembolismo venoso (TEV) 3-4 volte superiore alla norma, specialmente durante le fasi acute [12].

All'esame fisico si possono riscontrare pallore (anemia), dolore alla palpazione addominale o segni di dilatazione colica (timpanismo). L'esplorazione rettale permette di rilevare sangue o lesioni anali da irritazione; tuttavia, la presenza di **fistole** deve orientare fortemente il sospetto verso il morbo di Crohn [12].

Diagnosi Differenziale e Complicanze

I sintomi della RCU si sovrappongono a numerose altre condizioni, tra cui:

1. Infezioni: Batteriche (es. *C. Difficile*), virali o micotiche.
2. Vascolari/Infiammatorie: Colite ischemica, colite indotta da radiazioni o associata a diverticolite (SCAD).
3. Farmacologiche: Coliti da FANS.
4. Sessuali: Proctiti da Chlamydia o Gonorrea.
5. Funzionali: In assenza di sangue, va considerata la celiachia, la colite microscopica o la sindrome dell'intestino irritabile [12].

Le complicanze più temibili sono il megacolon tossico e lo sviluppo di adenocarcinoma coloretale. L'infiammazione cronica è un noto driver oncogenico [11]: il rischio di cancro è minimo nella proctite, intermedio nella colite sinistra e massimo nella pancolite [13].

Le linee guida raccomandano programmi di sorveglianza endoscopica dopo 8 anni dall'esordio della pancolite (o 12-15 anni per la colite sinistra), con controlli più serrati per chi presenta comorbidità come la CSP o una spiccata familiarità [11].

1.1.5 Diagnosi RCU

L'inquadramento della rettocolite ulcerosa emerge dall'integrazione di dati clinici, analisi di laboratorio, rilievi endoscopici, esami istologici e tecniche radiologiche, avendo cura di escludere preventivamente spiegazioni alternative. È prioritario che ogni paziente con sospetta IBD sia sottoposto a un'analisi delle feci, comprensiva di esame colturale e ricerca del *Clostridium difficile* [4], per identificare sovrainfezioni batteriche che potrebbero simulare la medesima sintomatologia. Tale screening infettivo è indispensabile sia alla prima diagnosi sia durante ogni episodio di riacutizzazione [11, 12, 17].

Test di Laboratorio

Sebbene non esistano marcatori biochimici dotati di assoluta specificità per la RCU [14], diversi parametri consentono di definire l'entità della patologia:

- **Emocromo e Assetto Marziale:** L'anemia sideropenica rappresenta la

complicanza sistemica più comune nelle IBD. La leucocitosi, invece, è spesso spia di una fase attiva di malattia. Secondo le raccomandazioni ECCO, in presenza di infiammazione, si definisce l'anemia da malattia cronica con ferritina $>100 \mu\text{g/L}$ e saturazione della transferrina $< 20\%$. Valori di ferritina tra 30 e $100 \mu\text{g/L}$ suggeriscono una forma mista tra carenza marziale reale e infiammazione.

- **Albumina:** Livelli ridotti (ipoalbuminemia) correlano con quadri clinici severi, prevedendo potenzialmente una resistenza ai farmaci biologici e un maggior rischio di ricorso alla chirurgia [12].
- **Proteina C Reattiva (PCR):** Utile per monitorare l'attività flogistica, il rischio di recidive e la risposta alle cure. Tuttavia, la sua sensibilità è limitata nelle forme distali o lievi, dove la calprotectina risulta più efficace [17].
- **Calprotectina Fecale:** Questa glicoproteina, secreta dai neutrofili, riflette fedelmente l'entità dell'infiammazione mucosa. Valori bassi rendono estremamente improbabile (meno dell'1%) la presenza di una IBD. Pur non potendo differenziare tra diverse cause di flogosi (come ischemie o infezioni) [12], la sua sensibilità (80-98%) e specificità (68-96%) la rendono un pilastro per lo screening e il monitoraggio terapeutico, con soglie variabili tra 30 e 100 mcg/g [18].
- **Lattoferrina Fecale:** Altra proteina derivata dai neutrofili, la cui concentrazione aumenta proporzionalmente all'infiammazione; è tuttavia meno stabile e meno documentata rispetto alla calprotectina [18].
- **Altri parametri:** Per un quadro completo è necessario valutare gli anticorpi p-ANCA (spesso elevati ma non raccomandati come test univoco per la bassa sensibilità) [12], la funzionalità renale (creatinina) ed epatica, gli elettroliti e i livelli di Vitamina D.

Endoscopia

L'indagine endoscopica è imprescindibile per confermare il sospetto clinico, permettendo di differenziare la RCU dal morbo di Crohn e di mappare l'estensione del danno [19]. In acuzie può bastare una rettosigmoidoscopia, ma la diagnosi definitiva richiede una pancolonscopia con ileoscopia retrograda [12].

I segni endoscopici distintivi includono:

- Mucosa eritematosa e friabile con perdita del reticolo vascolare;
- Erosioni, ulcerazioni e aree di essudato;
- Sanguinamenti spontanei e presenza di pseudopolipi.

La patologia esordisce tipicamente nel retto per poi risalire il colon in modo continuo e circonfenziale [12]. È cruciale eseguire l'endoscopia prima di avviare trattamenti medici, poiché le terapie (soprattutto topiche) possono indurre un "risparmio del retto" o una guarigione a chiazze, rendendo la RCU simile al Crohn [19]. Un'ileite isolata o l'assenza di pancolite deve far sospettare la malattia di Crohn [12].

Valutazione Istologica

Durante la colonscopia è mandatorio eseguire biopsie sistematiche (almeno due campioni per segmento: ileo, colon ascendente, trasverso, discendente e retto), campionando sia le zone visibilmente infiammate sia quelle apparentemente sane, poiché l'infiammazione microscopica spesso eccede quella macroscopica [12, 13].

I reperti istologici tipici che confermano la RCU sono:

1. **Alterazioni Architettureali:** Distorsione (57-100% dei casi), atrofia e accorciamento delle cripte, che appaiono bifide e distanziate dalla *muscularis mucosae*.
2. **Flogosi Attiva:** Presenza di neutrofili nell'epitelio delle cripte e formazione di ascessi criptici.
3. **Infiltrato Infiammatorio:** Accumulo di linfociti, neutrofili e plasmacellule limitato alla mucosa e sottomucosa. La presenza di plasmacellule basali aiuta a distinguere la RCU dalle coliti infettive.
4. **Segni di Cronicità:** Metaplasia delle cellule di Paneth e marcata deplezione di mucina.

L'istologia conferma la diagnosi ed inoltre può escludere alcune eziologie come infezioni, ischemie o neoplasie [11].

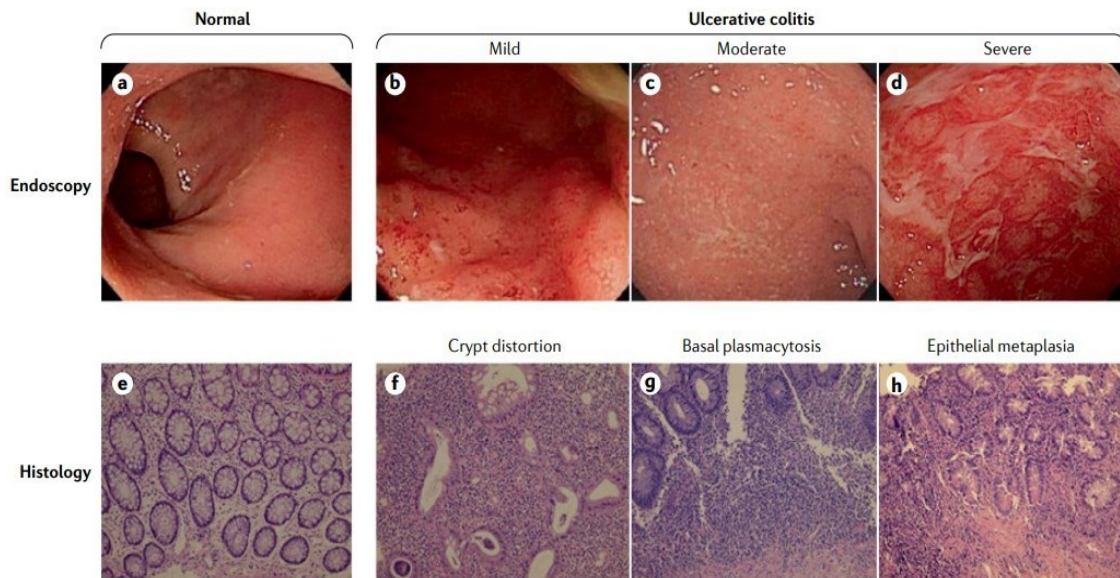


Figura 2: Correlazione tra caratteristiche endoscopiche ed istologiche nella RCU [11].

Diagnostica Radiologica

A differenza del morbo di Crohn, dove la radiologia è pilastro della stadiazione, nella RCU queste indagini sono impiegate prevalentemente per l'identificazione delle complicanze piuttosto che per la diagnosi d'esordio.

L'RX diretto dell'addome è l'esame d'elezione per il monitoraggio del megacolon tossico, un'emergenza clinica associata a forme acute severe, definita da una dilatazione del colon trasverso superiore a 5,5 cm [12, 37].

In presenza di colite acuta severa o sospetto megacolon, è indispensabile il ricovero immediato. Se il paziente non ha ancora una diagnosi certa, si evita la colonscopia completa per l'alto rischio di perforazione; in questi casi, una rettosigmoidoscopia con biopsie è sufficiente per confermare il quadro clinico in sicurezza.

Strategia e Obiettivi Terapeutici

Un inquadramento diagnostico e una stadiazione precisi sono i presupposti necessari per definire un piano terapeutico efficace. L'obiettivo finale è l'induzione e il successivo mantenimento della remissione, che deve essere idealmente perseguita su più livelli: clinico-laboratoristico, endoscopico e, se possibile, istologico (la *deep remission*).

Valutazione dell'Attività Clinica ed Endoscopica

Per uniformare il giudizio clinico e ridurre la soggettività, vengono utilizzati punteggi e classificazioni standardizzati, essenziali per orientare le scelte terapeutiche [12].

La RCU viene categorizzata in base alla topografia dell'infiammazione secondo la “*Classificazione di Montreal*” (Fig. 1):

- **E1 (Proctite):** L'infiammazione è circoscritta esclusivamente al retto.
- **E2 (Colite Sinistra):** Il coinvolgimento risale fino alla flessura splenica.
- **E3 (Pancolite o Colite Estesa):** La flogosi supera la flessura epatica o interessa l'intero organo [14].

Il sistema di valutazione della gravità di malattia più diffuso nella pratica clinica è il “*Mayo Score totale*”, utilizzato per stabilire se la malattia è in fase di remissione o se l'attività è lieve, moderata o severa.

Questo punteggio analizza quattro parametri fondamentali:

1. Frequenza delle evacuazioni.
2. Entità del sanguinamento rettale.
3. Reperti della valutazione endoscopica.
4. Valutazione clinica globale del medico.

Ogni voce riceve un punteggio da **0** (assenza di attività) a **3** (attività massima), permettendo di quantificare con precisione lo stato di salute del paziente (Tab. 1).

Parametro	Valutazione clinica	Punteggio
Frequenza evacuazione/die	• Evacuazioni nella norma • 1-2 oltre alla norma • 3-4 oltre alla norma • >5 oltre alla norma	0 1 2 3
Sanguinamento rettale	• Assente • Feci striate di sangue in meno della metà dei casi • Sangue nelle feci nella maggior parte dei casi • Sanguinamento in assenza di feci	0 1 2 3
Valutazioni endoscopiche (Mayo score endoscopico)	• Mucosa normale o esiti di guarigione • Lieve eritema, riduzione del pattern vascolare, moderata friabilità • Eritema marcato, perdita del disegno vascolare, friabilità ed erosioni • sanguinamento spontaneo e ulcerazioni	0 1 2 3
Giudizio complessivo	• normale • patologia lieve • patologia moderata • patologia grave	0 1 2 3

Tabella 1: Mayo score totale per la valutazione dello stadio della RCU [27, 28].

La somma dei punteggi assegnati ad ognuno dei quattro parametri permette di stabilire la severità della malattia (Tab.2).

Score	Decodifica
0-2 ottenuto con un solo subscore	Remissione Attività lieve
3-5	Attività lieve
6-10	Attività moderata
>10	Attività grave

Tabella 2: Decodifica del Mayo score totale [20].

Invece tramite il Mayo score si può calcolare l'attività clinica di malattia. Il *Mayo score clinico, o parziale* è uno score semplificato che, basandosi sui soli parametri clinici del Mayo score totale, permette di calcolare l'attività clinica di malattia. Tale score mantiene una buona correlazione con il quadro endoscopico (Tab.3).

Score	Decodifica
<2	Remissione
2-4	Attività lieve
5-7	Attività moderata
>7	Attività grave

Tabella 3: Decodifica del Mayo score clinico [20].

Durante l'esame endoscopico, in base all'aspetto della mucosa colica, può essere calcolato il *Mayo subscore endoscopico* per descrivere il grado di attività di malattia (Fig.3).

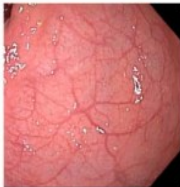
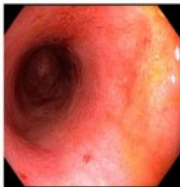
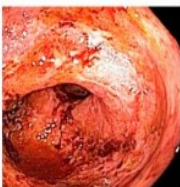
Endoscopic Assessment of Disease Activity			UCEIS Score	Mayo Score	Endoscopic Features
			0	0	Normal
			1-3	1	Erythema, decreased vascular pattern, mild friability
			4-6	2	Marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosions
			7-8	3	Spontaneous bleeding, ulceration

Figura 3: Immagini endoscopiche campione di colite ulcerosa utilizzando il punteggio endoscopico Mayo e l'indice endoscopico di gravità della colite ulcerosa [22]

Nella pratica quotidiana vengono impiegati diversi sistemi di valutazione per monitorare l'attività endoscopica della RCU, sebbene manchi ancora un gold standard univoco. Insieme al Mayo score endoscopico, spicca l'UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index): si tratta di un indice di recente introduzione con un elevato potere prognostico. Tale punteggio si articola su una scala incrementale da 0 a 8, calcolata combinando i parametri relativi al pattern vascolare, all'entità del sanguinamento e alla gravità delle lesioni mucosali, come erosioni o ulcere [22].

Tuttavia, l'UCEIS risente ancora di una scarsa diffusione dovuta alla minor confidenza dei clinici con lo strumento, rendendo il Mayo score la scelta predominante nella routine medica.

L'esame endoscopico si conferma dunque un pilastro fondamentale per stimare la gravità della patologia e verificare l'efficacia delle terapie; il raggiungimento della guarigione mucosa è infatti strettamente correlato a periodi di remissione più lunghi e a una significativa riduzione della necessità di interventi chirurgici [12].

1.1.6 Clinica e complicanze morbo di Crohn

Possono essere presenti anche manifestazioni extraintestinali nel MC che colpiscono vari organi e sistemi che possono essere addirittura l'esordio della malattia:

- Occhi: episclerite, sclerite, uveite
- Bocca: Stomatite, ulcere aftose
- Fegato: calcoli biliari, colangite, colangite sclerosante primitiva
- Reni: nefrolitiasi, idronefrosi, infezioni del tratto urinario
- Articolazioni: artrite assiale (spondilite anchilosante) o periferica (ginocchia, caviglie, polsi, gomiti)
- Pelle: eritema nodoso, pioderma gangrenoso [21]

Il morbo di Crohn favorisce inoltre uno stato di ipercoagulabilità, aumentando il rischio di eventi tromboembolici. La mobilità ridotta, in particolare nei pazienti ospedalizzati, può predisporre alla trombosi venosa profonda, all'ictus o all'embolia polmonare. [21]

Un approccio diagnostico fisico completo è lo strumento chiave per mappare l'estensione dell'infiammazione e la severità della patologia. Tale valutazione è indispensabile per intercettare tempestivamente le complicanze e definire l'iter terapeutico e gestionale più appropriato.

Esame obiettivo dell'addome e reperti localizzati:

- Ispezione: Può rivelare la presenza di fistole enterocutanee negli stadi più avanzati.

- **Auscultazione:** La presenza di borborigmi iperattivi suggerisce processi infiammatori o ostruttivi; al contrario, il silenzio addominale è indice di ileo o flogosi severa.
- **Palpazione:** Consente di localizzare la dolorabilità in corrispondenza delle anse intestinali colpite. La contrattura di difesa è un segnale d'allarme per peritonite, possibile conseguenza di perforazioni o ascessi.
- **Regione Perianale:** La ricerca di fistole o emorroidi è cruciale e rende spesso indispensabile l'esplorazione rettale digitale [21].

La valutazione non deve limitarsi all'apparato digerente, ma estendersi per individuare complicanze sistemiche tipiche della patologia:

- **Sedi cutanee, oculari e articolari:** Vanno ispezionate per escludere localizzazioni extraintestinali del Crohn.
- **Apparato epatobiliare e renale:** Un eventuale interessamento del fegato può causare ittero e dolore al quadrante superiore destro, mentre calcoli o fistole urogenitali possono manifestarsi con dolore ai fianchi.
- **Salute femminile:** In presenza di sintomi ginecologici, è opportuno procedere con una visita pelvica.
- **Sistema Nervoso:** Deficit di micronutrienti e vitamine possono indurre alterazioni della sensibilità, ipotrofia muscolare o disturbi della deambulazione [21].

Visti i sintomi gastrointestinali, la MC entra in diagnosi differenziale con altre condizioni patologiche:

Patologie infettive:

- Enterite infettiva e ileite terminale
- Colite infettiva

Patologie non infettive:

- Malattia di Behçet
- Immunodeficienza comune variabile
- Diverticolite
- Colite indotta da farmaci, ad esempio da farmaci antinfiammatori non steroidei e immunoterapia

- Colite ischemica
- Sarcoidosi
- Colite segmentale associata a diverticolosi
- Vasculite dei piccoli vasi
- Sindrome dell'ulcera rettale solitaria [21]

Le complicanze del Morbo di Crohn sono sia intestinali che extraintestinali:

- Formazione di stenosi
- Fistole e ascessi
- Carcinoma coloretale
- Spondilite anchilosante
- Episclerite, irite
- Eritema nodoso, pioderma gangrenoso
- Nefrolitiasi
- Colelitiasi
- Anemia
- Ipercoagulabilità
- Osteoporosi
- Carenze di macronutrienti e micronutrienti
- Maggiore suscettibilità alle infezioni

È importante specialmente in tale condizione una diagnosi precoce ed una stretta aderenza alla terapia che possono mitigare il rischio di queste complicanze e migliorare gli esiti a lungo termine. Un approccio multidisciplinare consente una valutazione completa che include fattori nutrizionali, immunologici e psicosociali, fondamentali per ottimizzare la gestione della malattia [21].

1.1.7 Diagnosi MC

Non esiste un "gold standard" per diagnosticare il Morbo di Crohn ma la diagnosi di MC si basa sulla combinazione di dati clinici, biochimici, endoscopici e radiologici e di laboratorio secondo le linee guida internazionali ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*).

Clinica

Il sospetto iniziale si accende in presenza di sintomi gastrointestinali che durano tipicamente da più di 6 settimane:

- Diarrea cronica (spesso notturna).
- Dolore addominale (frequentemente localizzato nel quadrante inferiore destro, simile a un'appendicite).
- Calo ponderale inspiegabile e stanchezza profonda (astenia).
- Manifestazioni perianali (fistole, ascessi o ragadi insolite), che a volte precedono i sintomi intestinali.

Nei bambini: Spesso si presenta inizialmente solo con un blocco della crescita o anemia senza chiari dolori addominali.

Esami di laboratorio

Dal punto di vista degli esami di laboratorio non ci sono marker specifici di malattia [14], ma per individuare i segni dell'infiammazione e le carenze nutrizionali:

- Indici di flogosi: Aumento della PCR (Proteina C Reattiva) e della VES.
- Emocromo: Ricerca di anemia sideropenia, carenza di vitamina B12 e ipoalbuminemia.
- Calprotectina fecale: È marcatore più sensibile. Un valore elevato indica una forte probabilità di infiammazione intestinale e aiuta a distinguere il Crohn dal colon irritabile.
- Esame culturale delle feci: Necessario per escludere infezioni batteriche o parassitarie (come *C. difficile*).
- Elettroliti
 - Creatinina
 - Test funzionalità epatica
 - Vitamina D [21]

Endoscopia con biopsia

Gold standard che permette di fare diagnosi differenziale con altre patologie coliche, di distinguere tra malattia di Crohn e RCU e di determinarne l'estensione [19].

- **Ileo-colonscopia:** Per visualizzare direttamente la mucosa del colon e l'ultima parte dell'intestino tenue (ileo terminale).
- **Gastrosopia:** Utile se si sospetta un coinvolgimento del tratto digestivo superiore.

Il morbo di Crohn è caratterizzato da un'inflammazione trasmurale che può interessare l'intero tratto gastrointestinale, dalla cavità orale alla regione perianale. L'ileo terminale e il colon destro sono i più comunemente coinvolti.

La lesione iniziale si manifesta come un infiltrato infiammatorio che circonda una cripta intestinale. Si sviluppa un'ulcerazione, inizialmente limitata alla mucosa superficiale, che successivamente si estende agli strati più profondi creando il tipico aspetto “a ciottolato” (cobblestone). L'inflammazione persistente può portare alla formazione di granulomi non caseosi, che si verifica fino al 33% dei pazienti. L'assenza di granulomi non esclude la diagnosi. [21]

Il classico aspetto a ciottoli della mucosa con lesioni “a salto” (zone di mucosa gravemente infiammata alternate a tratti di mucosa completamente sana (a differenza della rettocolite ulcerosa, che è continua) si sviluppa lungo i segmenti intestinali interessati, intervallato da aree di mucosa normale.

La risoluzione dell'inflammazione acuta lascia cicatrici fibrotiche nelle aree precedentemente interessate.

Cicli ricorrenti di infiammazione e cicatrici possono provocare la formazione di stenosi e ostruzione intestinale. L'estensione dell'inflammazione agli organi adiacenti può produrre fistole entero-vescicolari, entero-enterali, entero-cutanee o entero-vaginali. [21]

Istologicamente si cercano i seguenti segni:

- **Inflammazione trasmurale:** L'inflammazione non si ferma alla superficie (mucosa), ma attraversa tutti gli strati della parete intestinale.
- **Granulomi non caseosi:** Sono aggregati di cellule immunitarie. La loro presenza è fortemente indicativa del Morbo di Crohn (presenti in circa il 40-60% delle biopsie), anche se la loro assenza non esclude la diagnosi. [21]

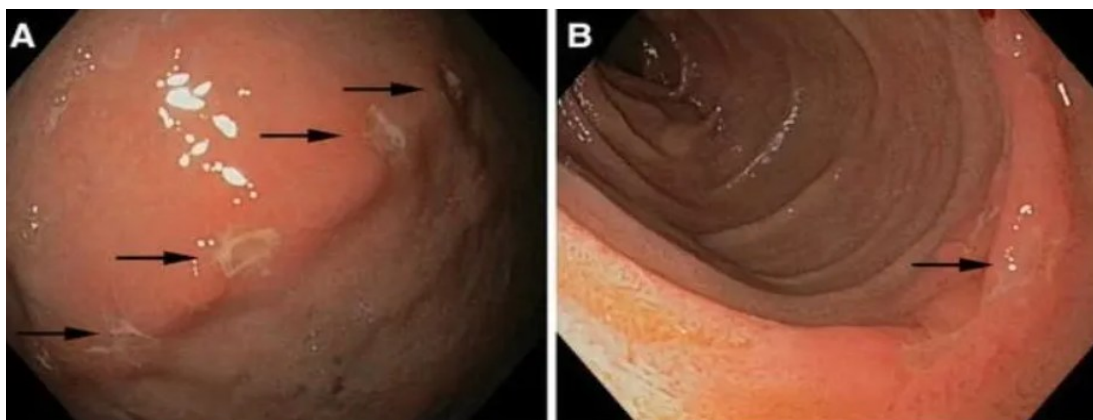


Figura 4. Immagini endoscopiche MC

A. Stomaco con ulcerazione aftosa diffusa (*frecces*), eritema ed edema della mucosa;

B. Duodeno con ulcerazione aftosa (*frecces*) ed eritema ed edema della mucosa

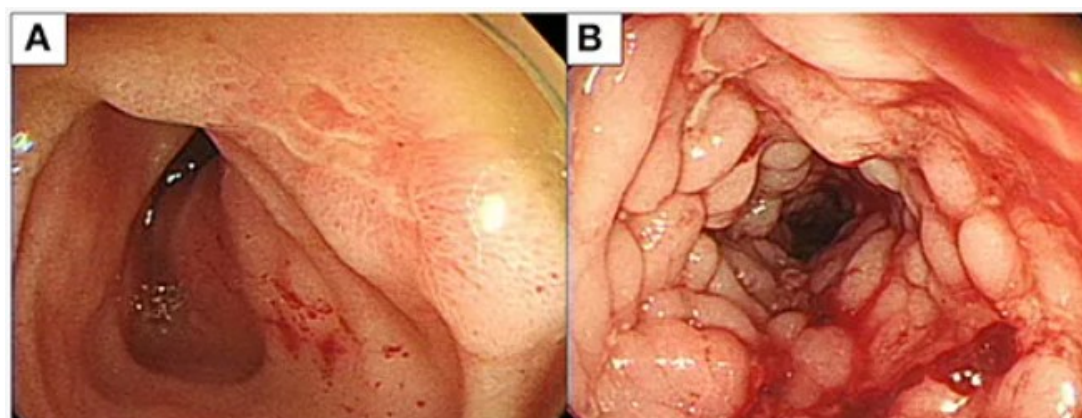


Figura 5. Ulteriori immagini endoscopiche MC

A Ulcera nell'ileo terminale;

B. Ulcere profonde lineari con ciottoli nel colon trasverso.

Le terapie mediche possono rendere difficoltosa la distinzione tra RCU e malattia di Crohn colica, per questo è importante effettuare la valutazione endoscopica prima di iniziare qualunque terapia medica [19].

Da ciò si deduce che risparmio del retto o un'inflammatione a chiazze possono essere il risultato di una terapia topica o sistemica e non necessariamente vanno interpretate come evidenza di malattia di Crohn. In presenza di ileite grave o ileite isolata senza pancolite dovrebbe sorgere il sospetto di malattia di Crohn [12].

Al momento della colonscopia, le biopsie sistematiche di ogni segmento dell'intestino crasso sono altamente raccomandate per fare una diagnosi corretta e completa. Nel sospetto di IBD, devono essere fatti almeno due prelievi per ogni segmento intestinale esplorato (ileo, colon destro, colon trasverso, colon sinistro e retto), sia nelle aree macroscopicamente infiammate, sia nelle aree macroscopicamente sane.

Questo perché l'estensione macroscopica dell'infiammazione può sottostimare la reale estensione della malattia. [12, 13].

Criteri radiologici

Poiché il Crohn può colpire qualsiasi parte del tratto digerente (dalla bocca all'ano) e spesso si nasconde nell'intestino tenue — dove il colonscopio non arriva — si ricorre all'imaging:

- **Entero-RMN o Entero-TC:** Sono gli esami diagnostici d'elezione per studiare l'intestino tenue. Evidenziano l'ispessimento delle pareti intestinali, la presenza di stenosi (restringimenti) o complicanze come fistole e ascessi extramurali.
- **Ecografia intestinale:** Un esame non invasivo molto utile sia nel primo approccio che nel monitoraggio, capace di valutare lo spessore delle anse.
- **Videocapsula endoscopica:** Una piccola pillola-telecamera che viene ingerita per fotografare il tenue. Si usa solo se i sospetti rimangono alti ma colonscopia e risonanza sono negative (e se si è certi che non vi siano restringimenti dove la capsula potrebbe bloccarsi). [21]

Ecografia delle anse intestinali

L'ecografia risulta molto operatore-dipendente, ma è rapida, non invasiva, a basso costo, ampiamente disponibile e non espone a radiazioni ionizzanti [38]. Di particolare utilità nel paziente con sospetta malattia di Crohn è l'ecografia con mezzo di contrasto idrosolubile orale (SICUS - *Small Intestine Contrast Ultrasonography*) [39].

L'indagine può evidenziare:

- Ispessimenti della parete ileale: uno spessore $> 3-4$ mm è considerato patologico [49,51].
- Alterazioni del calibro del lume.
- Perdita della normale stratificazione di parete: in condizioni fisiologiche si distinguono mucosa iperecogena, sottomucosa ipoecogena, *muscularis mucosae* iperecogena, tonaca muscolare ipoecogena e sierosa iperecogena [50].
- Perdita della normale motilità delle anse patologiche.
- Linfadenomegalie mesenteriche e versamenti.
- Complicanze: ascessi (immagini ipoecogene con margini irregolari), stenosi e tragitti fistolosi [50].

L'ecocolordoppler permette di rilevare un incremento del flusso intramurale, facilitando la distinzione tra ispessimento di natura infiammatoria (iperemia) e ispessimento fibrotico (ipovascolarizzato) [49,51].

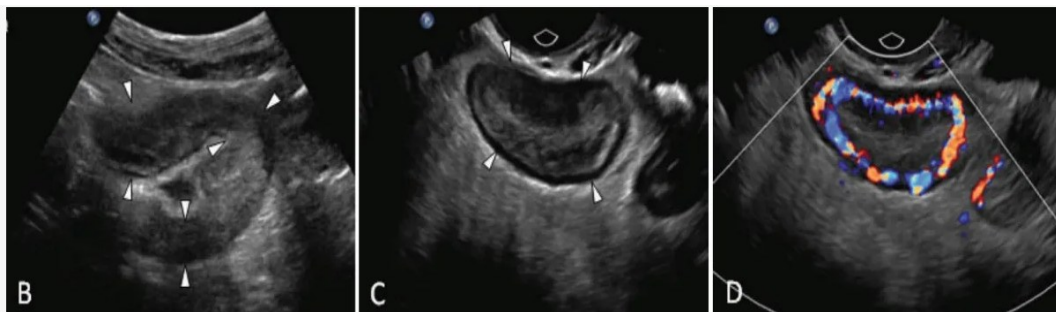


Figura 6. Ecografia anse intestinali in MC: (B) Ecografia transaddominale evidenzia un'ansa ileale prossimale angolata e ispessita (punte di freccia); (C) Ecografia endovaginale che mostra un ispessimento della parete intestinale e abbondante grasso infiammatorio con risoluzione superiore; (D) Il Color Doppler mostra un'abbondante vascolarizzazione murale. [48]

Classificazione del MC: Criteri di Montreal

Una volta formulata la diagnosi, la Malattia di Crohn, a differenza della RCU (la cui classificazione si basa esclusivamente sull'estensione anatomica), viene classificata in base a tre parametri fenotipici per personalizzare la terapia in base alla “Classificazione di Montreal” che definisce il fenotipo clinico attraverso tre parametri fondamentali [46]:

1. A (Age): Et  del paziente al momento della diagnosi.
2. L (Location): Localizzazione della malattia (ileale, colica, ileocolica o coinvolgimento del tratto digestivo superiore).
3. B (Behavior): Comportamento o fenotipo clinico, distinto in infiammatorio (non stenotante, non penetrante), stenotante o fistolizzante/penetrante [46].

Parametro	Classificazione
Et� alla diagnosi	A1: <16 anni A2: 17-40 anni A3: >40 anni
Localizzazione (L)	L1: Solo Ileo L2: Solo Colon L3: Ileo-Colon L4: Tratto gastrointestinale superiore
Comportamento (B)	B1: Infiammatorio (non stenotante) B2: Stenotante (restringimenti) B3: Penetrante (fistole/ascessi) +p: Presenza di malattia perianale

Tabella 4. Criteri di Montreal [46]

Valutazione dell'andamento del MC

Mentre per la RCU si utilizza il **Mayo Score**, nella Malattia di Crohn (CD) la valutazione risulta pi  complessa a causa della natura transmurale e spesso segmentaria della patologia. Per la valutazione dello stato di remissione o di attivit  di malattia (lieve, moderata, severa) lo score pi  impiegato nella pratica clinica   il CDAI (Crohn's Disease Activity Index).

Di seguito vengono riportati i parametri principali impiegati per la stadiazione:

- **CDAI (Crohn's Disease Activity Index):** Rappresenta l'indice clinico

considerato il "gold standard" [44]. Il punteggio viene calcolato sulla base di 8 variabili (tra cui frequenza delle scariche, intensità del dolore addominale, stato di benessere generale, presenza di manifestazioni extraintestinali e valori di ematocrito) monitorate dal paziente nell'arco di 7 giorni [44].

- Remissione: CDAI < 150.
 - Malattia severa: CDAI > 450.
-
- **HBI (Harvey-Bradshaw Index):** Si tratta di una versione semplificata del CDAI, di più rapida applicazione nella pratica clinica quotidiana in quanto non necessita della compilazione del diario dei 7 giorni [44, 45].
 - **SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease):** È lo score endoscopico d'elezione per la valutazione del *mucosal healing*. Questo indice analizza sistematicamente 4 parametri: la dimensione delle ulcere, l'estensione della superficie ulcerata, l'estensione della superficie affetta e la presenza di eventuali stenosi [44, 47].

1.2 Trattamento MICI

Le attuali linee guida per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) mirano a modulare la iperattivazione della risposta immunitaria e a interrompere la cascata pro-infiammatoria. L'arsenale terapeutico comprende l'acido 5-aminosalicilico (5-ASA), i corticosteroidi, i farmaci immunosoppressori (come l'Azatioprina), oltre agli agenti biologici e alle molecole immunomodulanti. È importante ribadire che, allo stato attuale, non è disponibile una terapia medica con finalità curativa definitiva per la RCU o la MC.

La pianificazione del trattamento si basa su molteplici fattori: l'attività clinica, la localizzazione e l'estensione del danno, la storia farmacologica del paziente (risposta a pregresse terapie), il profilo di tollerabilità dei farmaci e l'eventuale presenza di manifestazioni extraintestinali. In ogni fase, la scelta del percorso terapeutico deve scaturire da un confronto diretto e condiviso con il paziente.

Obiettivi del Trattamento

Il target principale della terapia è l'induzione della remissione, seguita dal suo mantenimento nel tempo. Parallelamente, si punta a minimizzare il ricorso alla chirurgia e ai corticosteroidi, prevenire la disabilità funzionale, salvaguardare la qualità della vita e ridurre l'incidenza del carcinoma coloretale.

In presenza di malattia attiva, i primi traguardi clinici consistono nella cessazione della rettorragia, del dolore addominale e nel ripristino di una frequenza evacuatoria fisiologica. Tuttavia, il semplice controllo dei sintomi non è considerato un endpoint sufficiente [23]; è stata infatti documentata una frequente discrepanza tra il benessere soggettivo e l'effettiva gravità endoscopica, parametro quest'ultimo che condiziona maggiormente la prognosi a lungo termine [11]. Pertanto, dopo il miglioramento clinico iniziale, l'obiettivo evolve verso la guarigione della mucosa (*mucosal healing*) o, idealmente, verso la risoluzione istologica della flogosi, definita remissione profonda o *deep remission* nella RCU e nella guarigione transmurale nella MC. Negli ultimi anni, gli obiettivi sono diventati sempre più sfidanti, tant'è che al giorno d'oggi si parla di obiettivi compositi, come quello della *disease clearance* nella RCU, dove la remissione clinica, si associa a quella laboratoristica, strumentale, endoscopica e istologica.

Il Ruolo dell'Istologia e dei Biomarcatori

Data l'invasività delle procedure endoscopiche, il monitoraggio frequente si avvale di marcatori non invasivi come la PCR e la calprotectina fecale. Quest'ultima, in particolare, mostra una solida correlazione con la guarigione mucosa e la risposta alle terapie di induzione e mantenimento [24].

Al contrario, la PCR presenta una correlazione più modesta con il *mucosal healing*. Tali biomarcatori devono essere intesi come strumenti di supporto al monitoraggio: sebbene non costituiscano un obiettivo terapeutico isolato [23], la loro mancata normalizzazione impone un approfondimento endoscopico indipendentemente dall'assenza di sintomi [23, 24].

Il campionamento biptico è essenziale poiché la remissione macroscopica non sempre riflette quella istologica, la quale rappresenta il predittore più affidabile di sopravvivenza libera da recidive. La *disease clearance*, un obiettivo composito costituito da assenza di attività clinica, laboratoristica, endoscopica ed istologica di RCU, è

associata ad un outcome di malattia nel lungo termine migliore, visto il ridotto tasso di complicanze e di recidive a cui risulta associata. Nonostante ciò, la mancanza di indici istologici standardizzati e universalmente validati impedisce, al momento, di inserire l'istologia tra gli endpoint riconosciuti come univoci [24].

Strategia "Treat to Target"

Mutuata dalla gestione di altre patologie croniche, la strategia del "Treat to Target" è stata recentemente introdotta nelle IBD [11]. Questo approccio prevede:

1. Valutazioni periodiche dell'attività di malattia (clinica, laboratoristica, endoscopica).
2. Definizione di un obiettivo specifico (il target), che può variare dalla risposta sintomatica alla *deep remission*, in base alla severità del quadro.
3. Adeguamento costante della terapia (il treat) qualora il target prefissato non venga raggiunto alla valutazione successiva.

Questo modello dinamico permette di monitorare l'evoluzione della patologia nel tempo, adattando il trattamento con l'ambizione di modificare la storia naturale della malattia.

Terapie avanzate nelle MICI

Nelle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali l'introduzione dei farmaci biotecnologici (come gli anti-TNF α , gli anti-integrine o gli anti-interleuchine) e più recentemente delle small molecules drugs (SMD) ha rivoluzionato l'approccio terapeutico, permettendo in alcuni casi di modificare la storia naturale della malattia e impattare positivamente nella disabilità che caratterizza le fasi più avanzate.

Tuttavia, agendo sulla modulazione del sistema immunitario, la letteratura scientifica internazionale (tra cui le linee guida dell'ECCO - European Crohn's and Colitis Organisation applicate rigorosamente anche in Italia) impone uno screening pre-trattamento standardizzato. Questo protocollo serve a escludere infezioni latenti, patologie concomitanti o controindicazioni assolute prima della prescrizione del farmaco [65].

Nello specifico nello screening pre-biologico sono importanti:

- Esclusione di TBC attiva o latente: tramite il test Mantoux controllato a 72 ore dall'inoculazione o l'esecuzione del test Quantiferon, associati a una radiografia del

torace. In caso di TB latente, va iniziata la profilassi antibiotica prima del biologico [65].

- **-Epatiti Virali:** Screening sierologico completo per l'Epatite B (HBV: HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) e per l'Epatite C (HCV). La riattivazione dell'HBV sotto biologico può essere fatale, rendendo necessaria una profilassi antivirale nei soggetti a rischio [65].
- **HIV:** Test sierologico per escludere l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana [65].
- Risulta poi importante la valutazione del Profilo Vaccinale e Sierologico del paziente, [65] in particolare riguardo:
 - **Virus Varicella-Zoster (VZV) e Morbillo:** Se il paziente è sieronegativo, la vaccinazione (essendo un vaccino a virus vivo attenuato) deve essere somministrata e completata almeno 3-4 settimane prima dell'inizio del biologico. I vaccini vivi sono infatti controindicati a terapia iniziata [65].
 - **Vaccinazioni raccomandate (non vive):** È fortemente consigliato aggiornare le coperture per l'influenza, lo pneumococco e il papillomavirus (HPV) [65].

Altre problematiche da considerare:

- **Neoplasie attive:** La presenza di un tumore maligno attivo rappresenta generalmente una controindicazione. Per i pazienti con storia pregressa di neoplasia, la scelta del biologico deve essere discussa in un team multidisciplinare [65].
- **Insufficienza Cardiaca:** Gli anti-TNF α sono controindicati nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia moderata-grave (classe NYHA III o IV), poiché possono aggravarne i sintomi [65].
- **Malattie Demielinizzanti:** Storia clinica negativa per sclerosi multipla o neurite ottica (particolarmente rilevante prima di prescrivere anti-TNF α) [65].

1.2.1 Obiettivi della terapia della RCU

L'approccio terapeutico contemporaneo nella rettocolite ulcerosa (RCU) è orientato al raggiungimento e al successivo mantenimento della remissione di malattia. Gli endpoint secondari a lungo termine includono la riduzione del ricorso alla chirurgia resettiva (colectomia) e alla terapia corticosteroidea, la prevenzione della disabilità, il miglioramento della qualità della vita (HRQoL) e la riduzione del rischio di carcinogenesi colon-rettale.

Sotto il profilo cronologico, la gestione della malattia attiva prevede target sequenziali:

1. **Target clinici immediati:** Risoluzione del sanguinamento rettale e normalizzazione dell'alvo. La sola regressione sintomatologica è tuttavia un endpoint insufficiente [67], data la nota discrepanza tra clinica e severità endoscopica, quest'ultima maggiormente predittiva di un decorso clinico sfavorevole a lungo termine [1].
2. **Target anatomo-patologici (Remissione Profonda o *Deep Remission*):** Consistono nel raggiungimento della guarigione endoscopica della mucosa (*mucosal healing*) e, idealmente, nella risoluzione istologica dell'infiltrato infiammatorio.

Definizione degli Endpoint Clinici ed Endoscopici

L'efficacia dei trattamenti viene standardizzata mediante sistemi di punteggio validati, principalmente il *Mayo Score*:

- **Risposta clinica:** Riduzione del *Mayo score* totale ≥ 3 punti e del $\geq 30\%$ rispetto al basale, associata a una diminuzione di almeno 1 punto del subscore per il sanguinamento rettale (o un punteggio assoluto dello stesso pari a 0 o 1).
- **Remissione clinica:** Punteggio *Mayo* totale ≤ 2 , in assenza di singoli subscore > 1 [31].
- **Remissione endoscopica:** Definita da un subscore endoscopico di *Mayo* pari a 0 o 1. Sebbene un punteggio pari a 0 rappresenti l'obiettivo ottimale per minimizzare il rischio di recidiva e di colectomia ottimizzando la remissione a lungo termine [31], un punteggio pari a 1 è considerato il target minimo accettabile nella pratica clinica corrente [67].

Il ruolo dell'istologia e dei biomarcatori non invasivi

La valutazione bioptica frammentaria in corso di colonscopia permane fondamentale poiché la remissione endoscopica non coincide necessariamente con la remissione istologica, la quale rappresenta il principale fattore prognostico favorevole per la sopravvivenza libera da recidiva. Nonostante la rilevanza clinica, l'integrazione routinaria degli endpoint istologici come *target* terapeutici formali è parzialmente limitata dall'assenza di indici istologici univoci e uniformemente convalidati [68].

Al fine di ovviare all'invasività e ai costi delle procedure endoscopiche seriali a breve termine, il monitoraggio longitudinale si avvale di biomarcatori sierologici e fecali:

- **Calprotectina fecale:** Presenta un'elevata correlazione con la guarigione della mucosa e con la risposta alla terapia sia di induzione che di mantenimento [68].
- **Proteina C Reattiva (PCR):** Mostra una correlazione modesta con il *mucosal healing* rispetto al marcatore fecale.

Attualmente, l'evidenza scientifica non consente di guidare l'ottimizzazione terapeutica basandosi esclusivamente sui biomarcatori, i quali vanno intesi come strumenti complementari di monitoraggio e non come target terapeutici autonomi [67]. Tuttavia, il mancato decremento o la mancata normalizzazione di PCR e calprotectina fecale spesso impongono una modifica terapeutica o ulteriori approfondimenti indipendentemente dallo stato sintomatologico del paziente perché indici di una persistente attività sub-clinica infiammatoria [67, 68].

In conclusione, la convergenza di remissione clinica, normalizzazione dei biomarcatori e guarigione endoscopica delinea il concetto di *deep remission*: un obiettivo terapeutico ambizioso che, sebbene privo di una definizione formale univocamente validata, si dimostra capace di modificare significativamente la storia naturale della patologia.

1.2.2 La scelta della terapia nella RCU

Strategie Terapeutiche in base a Estensione e Gravità

L'approccio terapeutico nella RCU è strettamente condizionato dalla gravità del quadro clinico, dall'estensione dell'infiammazione e dal profilo di rischio individuale [12].

La gestione si articola su due cardini fondamentali:

- **Induzione di remissione:** per dominare la flogosi acuta e indurre la regressione dei sintomi.
- **Mantenimento di remissione:** finalizzata a preservare lo stato di quiescenza e prevenire le recidive [25].

Gli Aminosalicilati (5-ASA)

La Mesalazina rappresenta il trattamento di prima scelta per le forme di entità lieve-moderata. La via di somministrazione può essere orale o locale ed è scelta in base alla sede della malattia per massimizzare l'efficacia locale del farmaco [12].

- **Proctite Ulcerosa:** In caso di infiammazione limitata al retto, la somministrazione topica (1 g/die) è superiore a quella sistemica, poiché agisce direttamente sulla mucosa interessata. Le supposte sono preferibili ai clisteri per tollerabilità e precisione d'azione [12, 26]. La mesalazina topica si è dimostrata più efficace degli steroidi locali nel favorire la remissione completa. L'uso di corticosteroidi topici è riservato ai pazienti intolleranti o refrattari ai 5-ASA, mentre le forme più resistenti richiedono il passaggio a terapie sistemiche o biologiche [26].
- **Colite Sinistra:** Per le forme lievi-moderate estese fino alla flessura splenica, si raccomanda una terapia combinata: Mesalazina orale (2,4 - 4,8 g/die) associata a formulazioni topiche. In questo contesto, i clisteri sono preferibili alle supposte poiché permettono al principio attivo di raggiungere il colon discendente. Sebbene la mesalazina mantenga un ruolo centrale, evidenze recenti suggeriscono un'efficacia sovrapponibile tra mesalazina e beclometasone dipropionato per via rettale [12, 26]. In caso di fallimento, si introducono corticosteroidi a basso assorbimento sistemico (budesonide o beclometasone), limitandone l'uso alla fase di induzione.
- **Colite Estesa e Pancolite:** Nelle forme lievi-moderate, la terapia d'esordio resta la mesalazina orale ad alto dosaggio, con introduzione precoce di steroidi in caso di mancata risposta.

Colite Ulcerosa Severa e Management Avanzato

La colite ulcerosa severa è una condizione critica che richiede l'ospedalizzazione immediata e la somministrazione di corticosteroidi per via endovenosa.

Per i quadri da moderati a severi, o in presenza di fattori prognostici sfavorevoli (esordio giovanile, ulcere profonde, steroide-dipendenza), è indicato l'impiego di:

- Tiopurine: L'azatioprina e la 6-mercaptopurina sono utilizzate principalmente per il mantenimento della remissione nei pazienti steroide-dipendenti [12].
- Farmaci Biologici: Questi anticorpi monoclonali hanno trasformato la prognosi della RCU inibendo i mediatori chiave dell'infiammazione. Attualmente sono approvati per il trattamento della RCU moderata-severa le seguenti classi di farmaco biologico:
 - Anti-TNF α : Infliximab è stato il capostipite, seguito da Adalimumab e Golimumab, tutti efficaci nell'induzione e nel mantenimento [27, 28].
 - Anti-integrina: Vedolizumab: Introdotto nel 2016, agisce selettivamente sull'intestino inibendo l'integrina $\alpha4\beta7$. Il suo eccellente profilo di sicurezza lo rende un candidato ideale come biologico di prima linea [2, 27, 29].
 - Anti-interleuchina 12/23 o 23:
 - Ustekinumab: approvato per la RCU, agisce bloccando la subunità p40 delle interleuchine 12 e 23 [27]
 - Mirikizumab: blocca selettivamente la subunità p19 dell'IL23
 - Risankizumab e Guselkumab: in attesa di rimborsabilità AIFA, sono già approvati per il trattamento della RCU come anti-IL23 selettive
- Small molecule drugs: molecole di sintesi a basso peso molecolare che a differenza dei farmaci biologici agiscono a livello intracellulare modulando le vie di segnalazione dell'infiammazione (come i pathway JAK-STAT) [30] o impedendo il raggiungimento dell'intestino alle cellule dell'infiammazione. Grazie alle loro caratteristiche chimico-fisiche sono somministrate per via orale e non portano immunogenicità.
 - *JAK-Inhibitors (JAK-i)*: Tofacitinib, Upadacitinib e Filgotinib
 - *modulatore del recettore dello sfingosina 1 fosfato (S1P)*: Etrasimod che agisce andando a ridurre l'ingresso dei linfociti a livello intestinale

Ruolo della Chirurgia

Nonostante i progressi della farmacologia, la colectomia si rende necessaria in circa il 15% dei casi. Tale scelta è dettata dalla comparsa di complicanze acute o dalla persistente refrattarietà ai protocolli medici convenzionali.

Le indicazioni assolute alla chirurgia includono:

- Emorragie massive incoercibili;
- Perforazione della parete intestinale;
- Insorgenza di adenocarcinoma coloretale;
- Presenza di lesioni displastiche non aggredibili per via endoscopica;
- Malattia cronica refrattaria o RCU acuta severa che non risponde alle terapie di salvataggio.

Tecniche Chirurgiche e Razionale

La procedura standard per la gestione della RCU è la “Proctocolectomia totale”, seguita dalla creazione di un serbatoio ileale (pouch ileale) e dalla successiva anastomosi ileo-anale (IPAA).

In scenari di emergenza o urgenza, l'intervento viene solitamente segmentato in due fasi: inizialmente si procede con la rimozione del colon e il confezionamento di un'ileostomia temporanea. Questo approccio "a tappe" è fondamentale per stabilizzare il paziente e ridurre drasticamente il rischio di deiscenza anastomotica o sepsi post-operatoria [12].

A differenza del morbo di Crohn, che può colpire l'intero spettro del tubo digerente, la RCU è localizzata esclusivamente a livello del colon e del retto; pertanto, la rimozione chirurgica di questi organi è considerata potenzialmente curativa per la malattia [25].

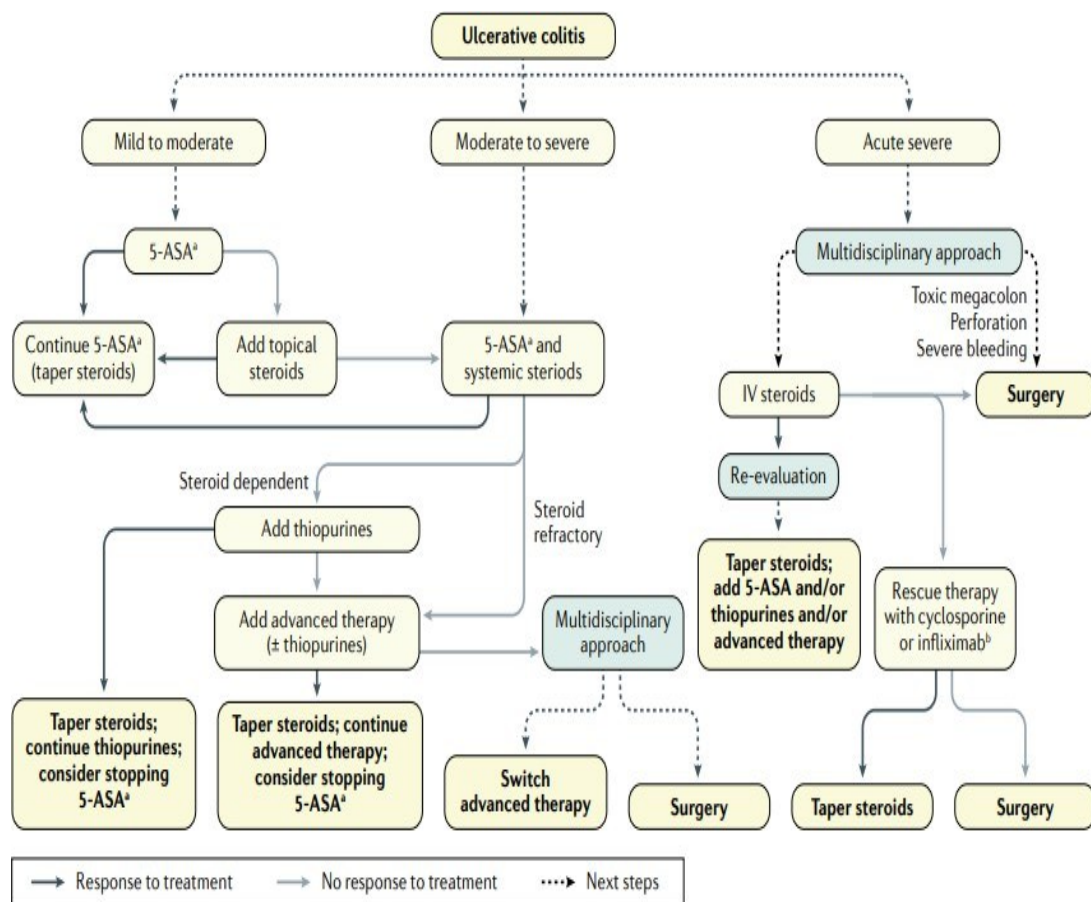


Figura 7: Algoritmo di approccio al trattamento suggerito per la RCU [11].

1.2.3 Obiettivi della terapia nel MC

Nel corso dell'ultimo decennio, il paradigma terapeutico del Morbo di Crohn (MC) ha subito una radicale evoluzione, transitando da un approccio puramente sintomatico a una strategia d'intervento mirata e proattiva, nota come *"Treat-to-Target"* (trattare verso l'obiettivo). Gli obiettivi clinici correnti trovano la loro massima espressione nelle raccomandazioni internazionali aggiornate dal consenso "STRIDE-II" (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*) dell'International Organization for the Study of IBD (IOIBD) [52].

La strategia STRIDE-II organizza temporalmente i traguardi terapeutici in obiettivi a breve, medio e lungo termine:

- A breve termine (< 3 mesi): L'obiettivo primario è la risposta clinica, definita come una riduzione significativa dei sintomi riferiti dal paziente (Patient-

Reported Outcomes - PRO2), in particolare la frequenza delle scariche fecali e l'intensità del dolore addominale.

- A medio termine (3-6 mesi): Si mira al raggiungimento della remissione clinica formale e alla contestuale normalizzazione dei biomarcatori sistemici e fecali, nello specifico la Proteina C-Reattiva (PCR) e la calprotectina fecale [52, 53].
- A lungo termine (> 6-12 mesi): Il target fondamentale è rappresentato dalla guarigione endoscopica (*endoscopic healing*), definita dall'assenza di ulcerazioni mucosali macroscopiche. A questo si affiancano obiettivi trasversali incentrati sul paziente, quali il ripristino della qualità della vita (QoL), l'assenza di disabilità cronica e, nel paziente pediatrico, la normalizzazione della curva di crescita [52].

Sebbene non siano ancora considerati target formali da raggiungere a ogni costo a causa delle attuali limitazioni terapeutiche, le linee guida più recenti guardano con crescente enfasi a traguardi ancora più profondi, come la guarigione transmurale (*transmural healing*) — valutata tramite tecniche di imaging avanzate come l'Entero-Risonanza Magnetica (Entero-RMN) o l'ecografia delle anse intestinali — e la guarigione istologica, considerate espressione di una remissione profonda e predittive di un minor tasso di ospedalizzazione e chirurgia nel lungo periodo [53, 54].

1.2.4 La scelta della terapia nel MC

La selezione del regime terapeutico nel MC è un processo multifattoriale e personalizzato, guidato principalmente dalla stratificazione del rischio di progressione della malattia, dalla localizzazione delle lesioni e dalle caratteristiche fenotipiche del paziente. Secondo le recenti sintesi delle evidenze della *American Gastroenterological Association* (AGA) e dell'ECCO, la gestione medica del MC moderato-severo si avvale dell'introduzione precoce di terapie avanzate (biologici e piccole molecole) per modificare la storia naturale della malattia ed evitare danni intestinali irreversibili, quali stenosi e fistole [55].

I principali fattori che guidano l'algoritmo decisionale clinico includono:

- **Stratificazione del rischio:** Pazienti con fattori prognostici sfavorevoli alla diagnosi (es. età giovane, esteso coinvolgimento dell'intestino tenue, malattia perianale severa, profonde ulcere endoscopiche o necessità di corticosteroidi al baseline) sono candidati immediati a una strategia "*top-down*", che prevede l'uso

precoce di farmaci biologici anti-TNF (infliximab, adalimumab) o anti-interleuchine [55, 56].

- **Efficacia comparativa ed evidenze da Network Meta-Analisi (NMA):** Nei pazienti *biologic-naïve* (mai esposti a biologici), farmaci come l'infliximab, l'adalimumab e gli inibitori della subunità p19 dell'interleuchina-23 (risankizumab, guselkumab) mostrano tassi elevati di induzione della remissione. Nei pazienti già esposti a fallimento di precedenti terapie biologiche (*biologic-experienced*), le evidenze più recenti supportano il posizionamento preferenziale di molecole di nuova generazione, tra cui gli antagonisti selettivi dell'IL-23p19 (risankizumab) e gli inibitori orali di Janus Chinasi (JAK) come l'upadacitinib, grazie alla loro superiore efficacia comparativa rispetto a meccanismi d'azione precedentemente falliti [55].
- **Sicurezza e comorbidità:** La scelta risente del profilo di sicurezza sistemico. Ad esempio, farmaci con selettività intestinale come il vedolizumab (anti-integrina $\alpha 4\beta 7$) offrono un profilo di sicurezza ottimale nei pazienti anziani o a elevato rischio infettivo, sebbene possano mostrare tempi di induzione più lunghi rispetto agli anti-TNF [55, 56].

Infine, la scelta terapeutica moderna non può prescindere dal coinvolgimento attivo del paziente tramite il *shared decision-making* (processo decisionale condiviso), soppesando le vie di somministrazione (endovenosa, sottocutanea od orale), le preferenze personali e la sostenibilità economica dei sistemi sanitari [56].

Nella figura a seguire (**Figura 8**) sono riportate le attuali terapie, convenzionali e avanzate, approvate per il trattamento della malattia di Crohn e alla loro raccomandazione in particolari condizioni (manifestazioni extraintestinali concomitanti, gravidanza, età del paziente).

	Induction i	Maintenance i	Perianal disease ii	Peripheral Spondylo- arthropathy	Axial Spondylo- arthropathy	Pregnancy	Over 65 years
Systemic corticosteroids	iv			iv	iv	iv	iv
Enteral release corticosteroids						v	v
Enteral Nutrition							
Thiopurines monotherapy						vi	vii
Methotrexate							
Infliximab							
Adalimumab							
Certolizumab							
Vedolizumab							
Ustekinumab							
Risankizumab				viii	ix		
Upadacitinib			x	xi	xii		xiii

	Recommended
	Can be considered
	Not recommended
	Insufficient evidence

Figura 8: Efficacia posizionale dei vari trattamenti suddivisi per quadri clinici, induzione e mantenimento [70].

2 IMPATTO SULLA QUALITA' DI VITA E SCORE VALUTATIVI

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) interessano spesso giovani adulti nel pieno della loro attività relazionale, professionale e della vita riproduttiva. La natura cronica di queste malattie, caratterizzate da un decorso imprevedibile con alternanza di fasi di remissione e riacutizzazione e con possibilità anche di ricorso alla chirurgia, porta ad una compromissione del benessere complessivo del soggetto, con impatto notevole non solo sulla sfera biologica, ma anche psicologica, sociale e lavorativa [59].

Pertanto, la valutazione della qualità della vita correlata alla salute (Health-Related Quality of Life - HRQoL) è divenuta un parametro fondamentale nella gestione clinica delle MICI, accanto a parametri più puramente clinici che misurano l'attività della patologia, poiché l'obiettivo del trattamento medico è quello di migliorare il benessere del soggetto nella sua interezza.

Di conseguenza, la stima della Qualità di Vita correlata allo stato di salute (HRQoL) è oggi considerata un parametro essenziale nel monitoraggio clinico di routine.

La HRQoL è un concetto complesso, soggettivo, multidimensionale, dinamico che si riferisce alla percezione che ogni individuo ha della vita che conduce in relazione ai propri obiettivi, standards, aspettative e preoccupazioni; questa analizza come la patologia interferisca con la quotidianità sotto diversi aspetti: fisico, psicologico, mentale e relazionale. Per misurare in modo oggettivo e standardizzato questa complessa dimensione, la ricerca clinica si avvale dei Patient-Reported Outcomes (PRO), misurati attraverso questionari validati sia generici che specifici per patologia [59, 60].

Nelle malattie infiammatoria croniche intestinali, per quantificare questo impatto si usano dei questionari specifici [38], tra cui ad esempio l'IBDQ-32 [39] e l' IBD-C-8, oggetto di questo studio.

Tale valutazione si rivela fondamentale in quanto l'ottimizzazione della qualità di vita è considerato un obiettivo terapeutico primario che acquista la medesima importanza della remissione dei sintomi clinici e della guarigione della mucosa

accertata via endoscopia, a differenza del passato in cui lo scopo era solo "spegnere l'infiammazione".

L'attuale nuova visione secondo la quale la terapia deve permettere il raggiungimento di una qualità di vita non compromessa deriva dalle nuove raccomandazioni internazionali STRIDE II che definiscono gli obiettivi di trattamento in funzione del tempo per le MICI e rappresentano l'aggiornamento del precedente consensus del 2015 (STRIDE-I) che ridefiniscono formalmente la strategia di gestione clinica basata sul modello del "treat-to-target" ovvero un trattamento mirato al raggiungimento di obiettivi specifici [70].

Mentre il primo STRIDE si concentrava prevalentemente sulla remissione clinica e sulla guarigione mucosa, lo STRIDE-II espande e indica la sequenza temporale dei target terapeutici, suddividendoli in obiettivi a breve, medio e lungo termine, introducendo per la prima volta in modo sistematico i biomarker infiammatori e la Qualità della Vita correlata alla salute (HRQoL) [70].

La sequenza temporale dei target secondo lo STRIDE-II

- **Obiettivi a breve termine:** La priorità iniziale è rappresentata dalla risposta clinica (riduzione significativa dei sintomi) e dalla progressiva normalizzazione dei biomarcatori sierici e fecali, nello specifico la Proteina C Reattiva (PCR) e la Calprotectina fecale. Pur non essendo considerati target finali isolati, i biomarcatori sono stati promossi a target intermedi formali per guidare l'ottimizzazione terapeutica precoce e predire la guarigione profonda;
- **Obiettivi a medio termine:** Consistono nel raggiungimento della remissione clinica formale (assenza di sintomi clinici) e, nei pazienti pediatrici, nel ripristino di una curva di crescita lineare fisiologica;
- **Obiettivi a lungo termine:** I target definitivi da mantenere stabilmente nel tempo includono la guarigione della mucosa (valutata mediante endoscopia), l'assenza di disabilità e il ripristino completo della Qualità della Vita (HRQoL) del paziente [70].

Tale studio STRIDE-II evidenzia come la normalizzazione della HRQoL sia un endpoint indispensabile e strettamente interconnesso alla risoluzione della disabilità

e al successo terapeutico globale. Rispetto al passato, lo STRIDE-II sottolinea inoltre che la guarigione istologica (nella rettocolite ulcerosa) e la guarigione trasmurale radiologica (nella malattia di Crohn), pur non essendo ancora target formali obbligatori a causa della limitata disponibilità di dati prospettici, debbano essere considerati come endpoint terapeutici ideali da perseguire per una protezione ottimale a lungo termine dal danno intestinale [70].

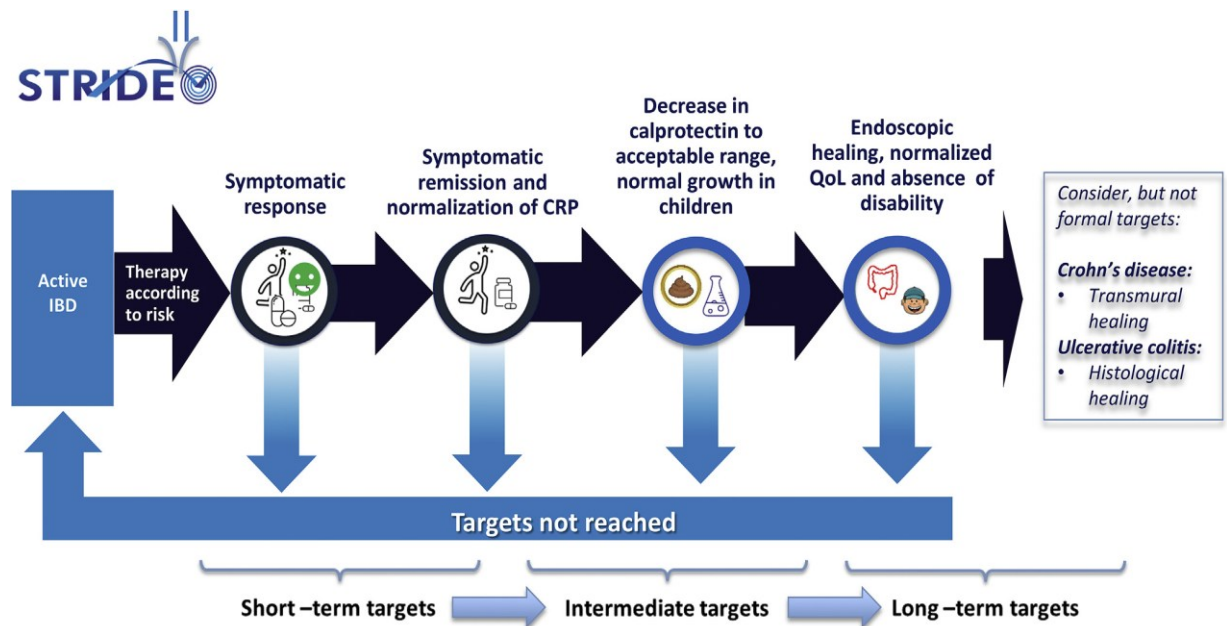


Figura 9: Targhet terapeutici secondo lo STRIDE II [70]

2.1 Qualità di vita nelle MICI

La qualità della vita correlata allo stato di salute (HRQoL) subisce un condizionamento profondo nei soggetti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali. Sintomatologie cardini quali il dolore addominale, la rettorragia, l'urgenza evacuativa e la spossatezza rappresentano i principali fattori di disturbo per il benessere del paziente. È degno di nota che, perfino nelle fasi di remissione clinica (malattia quiescente), circa il 40% dei pazienti dichiara di soffrire di affaticamento persistente [41].

Chi convive con le IBD deve spesso fronteggiare manifestazioni fisiche dolorose e imbarazzanti, unite a un decorso clinico cronico e difficilmente prevedibile. Questo scenario genera uno stato d'ansia costante legato a molteplici aspetti: dalla gestione del

controllo intestinale al senso di isolamento sociale, fino al timore di evoluzioni oncologiche o della necessità di ricorrere alla chirurgia.

In passato, la HRQoL e i parametri psicosociali venivano raramente inclusi come endpoint negli studi clinici. Tuttavia, grazie ai recenti sviluppi della ricerca e a nuovi orientamenti normativi che pongono i risultati riferiti dai pazienti (Patient-Reported Outcomes) al centro della valutazione, tali misure stanno assumendo una rilevanza sempre più centrale [41].

Gli individui affetti da patologie croniche come la RCU o il MC descrivono l'affaticamento (*fatigue*) come un'esperienza distinta e qualitativamente molto più intensa rispetto alla normale stanchezza provata dalla popolazione sana [41]. Nonostante la vasta letteratura prodotta nei paesi occidentali, le analisi dettagliate sull'impatto della malattia nelle aree asiatiche sono ancora in una fase preliminare. Ad oggi, i meccanismi fisiopatologici alla base della *fatigue* nelle IBD non sono ancora stati pienamente chiariti [41]. Questa forma di spossatezza risulta mediamente due volte più severa se confrontata con i soggetti sani di controllo, incidendo drasticamente sulla qualità della vita quotidiana [41].

Si è notato che vi è un significativo peggioramento della qualità della vita (QoL) più evidenti nei pazienti con IBD rispetto agli individui sani, con ripercussioni sia sulla salute mentale che su quella fisica ed anche in remissione clinica, la stanchezza persiste: questa osservazione suggerisce che la stanchezza non è solo una conseguenza della malattia in fase attiva, ma un elemento fondamentale del carico di malattia, che richiede un migliore riconoscimento e una migliore gestione [41]. Malgrado la rilevanza del sintomo per il paziente, l'attività di ricerca focalizzata specificamente sulla stanchezza cronica nelle IBD appare ancora insufficiente.

2.2 Metodi per valutare la HRQoL nelle MICI

Abbiamo degli strumenti per valutare e tenere sotto controllo la HRQoL e uno tra gli specifici più consolidati e storicamente utilizzati è l'“Inflammatory Bowel Disease Questionnaire” a 32 item (IBDQ-32).

Questo questionario, ampiamente validato su scala internazionale, esplora l'impatto della malattia nelle ultime due settimane attraverso quattro domini principali: i sintomi intestinali (es. dolore, diarrea), i sintomi sistemici (es. affaticamento, alterazioni del sonno), il funzionamento emozionale (es. depressione, frustrazione) e il funzionamento sociale (es. limitazioni nell'attività lavorativa o nel tempo libero) [60]. Le risposte sono strutturate su una scala Likert a 7 punti, dove i punteggi totali variano da 32 (peggiore qualità della vita) a 224 (migliore qualità della vita). Un punteggio globale superiore a 170 riflette generalmente una condizione di remissione clinica staccata da un severo distress psicologico [61]. Nonostante l'IBDQ-32 rimanga il "gold standard" psicometrico nei trial clinici regolatori per l'approvazione dei nuovi farmaci biologici, la sua lunghezza intrinseca e la complessità nel calcolo del punteggio finale ne limitano fortemente l'applicabilità sistematica nella pratica clinica ambulatoriale quotidiana [60, 62].

Per ovviare a tale limite e rispondere alla necessità di uno screening rapido della HRQoL durante le visite di controllo, è stato sviluppato e validato l'IBD-control-8 (la versione ridotta del questionario IBD-control-32). Questo strumento breve è composto da sole 8 domande focalizzate sulla percezione del controllo della malattia da parte del paziente nelle ultime due settimane, includendo la valutazione del benessere generale, l'impatto sociale, la presenza di sintomi fisici e la necessità di interventi terapeutici non pianificati [62, 63]. L'IBD-control-8 ha dimostrato eccellenti proprietà psicometriche, mostrando una forte correlazione con l'IBDQ-32 e, soprattutto, un'elevata sensibilità nell'intercettare le variazioni dello stato di attività della malattia indotte dal cambio di terapia [63]. Grazie alla rapidità di compilazione (inferiore ai due minuti) e alla facilità di calcolo del punteggio (da 0 a 16), con punteggi superiori o uguali a 13 che indicano un controllo ottimale della malattia, l'IBD-control-8 è raccomandato dalle più recenti linee guida internazionali per l'implementazione dei Value-Based Healthcare pathways, favorendo una medicina di precisione incentrata sul paziente e ottimizzando la comunicazione medico-paziente nel setting ambulatoriale [62, 64].

L'obiettivo di tali strumenti è quello di poter poi seguire il paziente in toto ascoltando le sue necessità fornendo esaustive informazioni e tutti gli strumenti validi per affrontare le sue preoccupazioni e cercare di monitorare la HRQoL per migliorarla il più possibile.

In ultimo, sono da considerare anche le problematiche relative all'uso di tali questionari nei pazienti affetti da IBD, che sono:

- Maggiore attenzione agli aspetti medici delle MICI
- Mancanza di standardizzazione nella modalità di raccolta dati
- Mancanza di tempo adeguato alla raccolta dei dati nel corso della visita medica
- Barriera linguistica qualora sia presente

Questi aspetti possono ostacolare la raccolta dei dati riguardanti la QoL nei pazienti con MICI, che, tuttavia, se effettuata, costruisce un miglior rapporto medico-paziente, che si sente maggiormente compreso e assistito nel trattamento della sua malattia.

2.3 Questionario IBD-control-8

L'IBD-C-8 è stato ideato per valutare come il paziente si è sentito durante le ultime 2 settimane tramite la somministrazione di domande sui sintomi che ha avuto a causa della sua malattia, sul suo stato di benessere generale e su come sia stato il suo umore.

Caratteristiche del questionario e l'importanza dei vari item

IBDC-8, pur essendo uno strumento compatto e monodimensionale nel suo punteggio finale (da 0 a 16 punti), racchiude al suo interno item che esplorano quattro domini principali della Qualità della Vita correlata alla salute: i sintomi intestinali, sintomi sistemici, la sfera emozionale ed il funzionamento sociale.

Ad ogni domanda viene assegnata un punteggio da 0 a 2 in base alla risposta e la somma dei punteggi determina il punteggio finale.

È fondamentale che l'IBD-C-8 non venga letto solo come "punteggio totale", ma analizzato nella discrepanza tra i suoi 8 item in quanto spesso i sintomi sistemici (fatigue) e psicologici spesso restano compromessi anche quando i sintomi intestinali migliorano.

La percezione del paziente (espressa nei parametri sociali/emotivi) diverge frequentemente dalla gravità clinica stimata dal medico, rendendo l'IBDC-8 uno strumento insostituibile per una medicina personalizzata.

La valutazione delle differenze tra questi parametri permette di comprendere quale dimensione patologica incida maggiormente sul vissuto del paziente affetto da MICI.

Il questionario IBD-C-8

- 1) *Ritieni che la tua malattia infiammatoria intestinale (IBD) sia stata ben controllata nelle ultime due settimane?*
 - a) Sì
 - b) No
 - c) Non so

- 2) *Ritieni che il tuo trattamento attuale sia utile per controllare la tua IBD?*
 - a) Sì
 - b) No
 - c) Non so
 - d) Non sto assumendo alcun trattamento

- 3) *Nelle ultime 2 settimane hai saltato qualche attività programmata a causa dell'IBD?*
 - a) Sì
 - b) Non so

- 4) *Nelle ultime 2 settimane ti sei svegliato/a di notte a causa dei sintomi dell'IBD?*
 - a) Sì
 - b) No
 - c) Non so

- 5) *Nelle ultime 2 settimane hai avuto dolore o fastidio significativo?*
 - a) Sì
 - b) No
 - c) Non so

- 6) *Nelle ultime 2 settimane si è sentito particolarmente affaticato?*
 - a) Sì
 - b) No
 - c) Non so

7) Nelle ultime 2 settimane ti sei sentito/a ansioso/a o depresso/a a causa dell'IBD?

- a) Sì
- b) No
- c) Non so

8) Nelle ultime 2 settimane hai pensato di aver bisogno di cambiare trattamento?

- a) Sì
- b) No
- c) Non so

3 STUDIO CLINICO

3.1 Obiettivi dello studio

3.1.1 Obiettivo primario

L'obiettivo primario del nostro studio è stato quello di valutare la prevalenza di una bassa QoL secondo IBD-C-8, ovvero un punteggio dello score < 13 , nei pazienti con rettocolite ulcerosa (RCU) e morbo di Crohn (MC) afferenti all'ambulatorio IBD della Clinica di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche.

3.1.2 Obiettivi secondari

Come obiettivi secondari ci siamo posti quelli di:

- Valutare se vi sia differenza della QoL misurata tramite IBD-C-8 tra:
 - pazienti affetti da RCU e MC
 - pazienti in terapia convenzionale ed in terapia avanzata
- Valutare se vi sia una correlazione tra score ≥ 13 o < 13 e valori laboratoristici indicativi di attività di malattia e/o presenza di manifestazioni extraintestinali
- Valutazione della prevalenza del parametro misurato dalla domanda 6 (Q6) del questionario IBD-C-8 riguardante l'affaticamento (*Nelle ultime 2 settimane ti sei spesso sentito/a senza energie ovvero affaticato/a?*)
- Valutare la concordanza tra risposta alla domanda 8 (Q8) del questionario IBD-C-8 (*Nelle ultime 2 settimane hai pensato di aver bisogno di cambiare trattamento?*) ed effettivo cambio di trattamento proposto

3.2 Materiali e metodi

3.2.1 Disegno dello studio e popolazione corrispondente

Questo è uno studio cross-sectional condotto su dati ricavati da pazienti in follow-up presso l'IBD Unit della Clinica di Gastroenterologia di Ancona con diagnosi di RCU e MC che si sono recati al controllo ambulatoriale di routine nel periodo che va da febbraio a maggio 2026.

Criteri di inclusione

Per essere arruolati nello studio, i pazienti dovevano soddisfare tutti i seguenti criteri:

- Diagnosi accertata di Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale (nello specifico rettocolite ulcerosa o malattia di Crohn);
- Età superiore ai 16 anni;
- Essere presi in carico e in follow-up attivo presso l'IBD Unit della Clinica di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche;
- Avere effettuato una visita ambulatoriale nel periodo di studio (tra febbraio 2026 e maggio 2026) durante la quale sia stato somministrato e completato interamente il questionario IBD-Control-8;
- Disponibilità dei parametri bio-umoral e fecali (PCR, Calprotectina fecale ed Emoglobina) del periodo contestuale alla visita.

Criteri di esclusione

Venivano invece esclusi dall'analisi i pazienti che presentavano anche una sola delle seguenti condizioni:

- Diagnosi di Colite Indeterminata (IBDU) o altre forme di colite non classificabili;
- Età inferiore a 16 anni;
- Mancata compilazione anche parziale dell'intervista o dello score IBD-Control-8 nel corso della visita medica;
- Assenza di dati clinico-laboratoristici essenziali del periodo contestuale alla visita (es. Calprotectina o PCR o Hb);
- Rifiuto del paziente a partecipare alla raccolta dati o impossibilità di tracciare la storia terapeutica/chirurgica pregressa.

3.2.2 Raccolta dati e variabili clinico-laboratoristiche

I dati sono stati ottenuti da una revisione delle visite ambulatoriali effettuate, durante la quale ciascun paziente è stato sottoposto ad un'accurata anamnesi remota e prossima, ha risposto alle domande del questionario IBD-control-8 e ha portato

in visione i più recenti dati laboratoristici ed endoscopico/strumentali.

Per ogni paziente arruolato sono nello specifico state raccolte le seguenti informazioni:

- Tipologia di MICI da cui erano affetti (RCU o MC);
- Tipologia di terapia effettuata al momento della visita dal paziente (standard o avanzata con biologici/SMD);
- Utilizzo di corticosteroidi nei 6 mesi antecedenti la visita;
- I valori laboratoristici di PCR, Calprotectina fecale ed Emoglobina (Hb);
- La presenza di eventuali comorbidità extraintestinali dermatologiche e/o articolari e/o oculari e/o autoimmuni e/o eventuali comorbidità rilevanti;
- La presenza di malattia perianale e la storia di interventi chirurgici effettuati;
- Se è stata consigliata una modifica di trattamento alla visita ambulatoriale.

La scelta dell'analisi di tali dati e variabili risiede nella volontà di verificare se la QoL di questi pazienti abbia correlazione solamente con caratteristiche di malattia e segni oggettivi di una sua attività o se sia legata anche a fattori, più complessi e difficilmente standardizzabili.

I parametri laboratoristici raccolti sono stati quelli maggiormente associati all'attività di malattia infiammatoria cronica intestinale, nello specifico:

- PCR: considerata positiva se $> 0,5$ mg/dl
- calprotectina fecale: considerata positiva se > 200 μ g/g di feci
- emoglobina: in caso di valori di Hb $< 11,5$ g/dl il paziente è stato considerato anemico

La sola alterazione di uno tra PCR e Calprotectina fecale è stata considerata come indicativa di malattia attiva dal punto di vista bioumorale.

Tra gli aspetti che riguardano la storia clinica e il fenotipo di malattia abbiamo posto attenzione su:

- **Malattia perianale attiva o pregressa:** ha una profonda influenza sulla sfera fisica e psicologica del paziente. Tale localizzazione sta spesso ad indicare un fenotipo più aggressivo di malattia, determina una sintomatologia invalidante e spesso imbarazzante. Per di più avere una malattia perianale attiva presuppone spesso la necessità di essere sottoposto a bonifica chirurgica e a dover iniziare un trattamento avanzato.
- **Chirurgia pregressa:** È un fattore cruciale, soprattutto nel MC. Un paziente operato (es. resezione ileo-cecale) potrebbe essere in remissione biologica profonda, ma avere alterazioni della QoL dovute a esiti chirurgici (es. sindrome da intestino corto). Anche nella RCU spesso i pazienti possono aver effettuato una pregressa colectomia totale con pouch che può cambiare la percezione della quotidianità.
- **Manifestazioni extraintestinali:** patologie croniche che coinvolgono altri apparati (articolazioni o cute principalmente) e si aggiungono al versante intestinale; anche queste possono avere periodi di remissione e di riacutizzazione, con sintomi che possono inficiare la QoL

Ognuno di questi tre aspetti può avere un peso aggiuntivo nella QoL del malato, anche indipendentemente dall'attività di malattia intestinale in quel momento, potendo agire come variabile di confondimento.

3.2.3 Modalità di somministrazione dello score IBD-Control-8 e calcolo punteggio

Il questionario è stato somministrato nel corso della visita ambulatoriale di follow up presso l'ambulatorio MICI ai pazienti che rientravano nei criteri di inclusione.

Ognuna delle 8 domande è stata posta al paziente, elencando le risposte possibili ed è stata registrata l'opzione indicata.

In base alla risposta fornita dal paziente è stato assegnato alla domanda un punteggio da 0 a 2 e lo score finale dell'IBD-C-8 è risultato dalla somma dei punteggi di ogni domanda, variando da 0 (punteggio minimo) a 16 (punteggio massimo).

3.2.4 Analisi statistica

Per lo studio delle caratteristiche dei pazienti è stata eseguita un'analisi descrittiva.

Le variabili continue, ovvero i punteggi dell'IBD-control-8, sono state espresse e descritte in termini di mediana e intervallo interquartile (IQR: 25°- 75° percentile), più fedeli nel rappresentare la tendenza centrale del campione rispetto alla media aritmetica. Tali variabili continue sono poi state confrontate.

Invece le variabili categoriche (quali il sesso, il tipo di patologia e la tipologia di trattamento farmacologico) sono state espresse in termini di frequenze assolute (N) e percentuali (%) e confrontate mediante il test χ^2 di Pearson o test esatto di Fisher quando appropriato ovvero quando le frequenze attese erano inferiori a 5.

Tutti i test sono stati utilizzati, secondo appropriatezza e nell'interpretazione dei dati ottenuti un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Il test statistico utilizzato per verificare se ci fosse differenza tra RCU vs MC e tra terapia standard vs terapia avanzata è quello di "Mann-Whitney" ("U-Test) poichè essendo un test non parametrico non richiede la normalità dei dati.

Inoltre l'età dei soggetti in studio e la durata di malattia sono stati analizzati tramite test non parametrico di Mann-Whitney mentre l'attività biologica di malattia è stata valutata tramite Test Esatto di Fisher / Chi-quadrato.

Le analisi statistiche sono state eseguite con MedCalc Statistical Software version 18.9.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgium; 2018).

3.3 Risultati

3.3.1 caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione di studio

Nel periodo oggetto di studio sono stati arruolati 65 pazienti, di cui 28 (43%) affetti da rettocolite ulcerosa. Le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione arruolata sono riassunte nella **(Tabella 5)**.

Caratteristiche dei pazienti	
Età, mediana [IQR]	54 [22]
Durata di malattia, mediana [IQR]	9 [13]
Sesso, N (%)	
- Maschi	44 (67,7%)
- Femmine	21 (32,3%)
Patologia, N (%)	
- RCU	28 (43%)
- MC	37 (57%)
Manifestazioni extra-intestinali, N (%)	
- Articolari	17 (26%)
- Dermatologiche	11 (17%)
- Epatiche	3 (4,6%)
- Oculari	1 (1,5%)
- Altre autoimmuni	1 (1,5%)
Terapia standard o nessuna terapia (indipendentemente dal tipo di IBD), N (%)	38 (60%)
- Terapia con mesalazina N (%)	27 (41,5%)
- Nessuna terapia attiva N (%)	11 (16,9%)
Terapia avanzata in atto (indipendentemente dal tipo di IBD), N (%), di cui	26 (40%)
- Farmaco biologico N (%)	24 (37%)
- SMD N (%)	2 (3 %)
Uso di steroidi negli ultimi 6 mesi, N (%)	12 (18,5%)
Alterazioni bioumorali, N (%)	32 (49,2%)
Nel dettaglio:	
- Calprotectina fecale >200 µg/g e PCR>0,5 mg/dl, N (%)	10 (15,4%)
- Calprotectina fecale >200 µg/g di feci e PCR < 0,5 mg/dl, N (%)	14 (21,5%)
- PCR >0,5 mg/dL e calprotectina fecale < 200 µg/g di feci, N (%)	8 (12,3%)

Anemia, N (%)	10 (15,4%)
Tra questi con anemia mediterranea	2 (3,1%)
Malattia perianale, N (%)	11 (16,9%)
Interventi chirurgici pregressi, N (%)	16 (24,6%)
Comorbidità di maggior rilievo, N (%):	16 (24,6%)
• Carcinoma attuale o pregresso	5 (7,7%)
• Sindrome Depressiva	1 (1,5%)
• BPCO	2 (3,1%)
• Osteoporosi	5 (7,7%)
• Cardiopatia ischemica pregressa	2 (3,1%)

Tabella 5. Riassunto caratteristiche dei pazienti nello studio.

3.3.2 Risultati del questionario IBD-control-8

Tutti i 65 pazienti arruolati hanno risposto ad ogni domanda del questionario IBD-C-8.

I punteggi totali ottenuti dalla somministrazione del questionario IBD-C-8 sono stati i seguenti (**Grafico 1**), con una mediana di 14 (IQR 6).

- 22 pazienti con score di 16 (33,8 %)
- 1 paziente con score di 15 (1,5 %)
- 11 pazienti con score di 14 (16,9 %)
- 1 paziente con score di 13 (1,5 %)
- 1 paziente con score di 12 (1,5 %)
- 1 paziente con score di 11 (1,5 %)
- 9 pazienti con score di 10 (13,8 %)
- 1 paziente con score di 8 (1,5 %)
- 1 paziente con score di 6 (1,5 %)
- 1 paziente con score di 5 (1,5 %)
- 1 paziente con score di 0 (1,5 %)

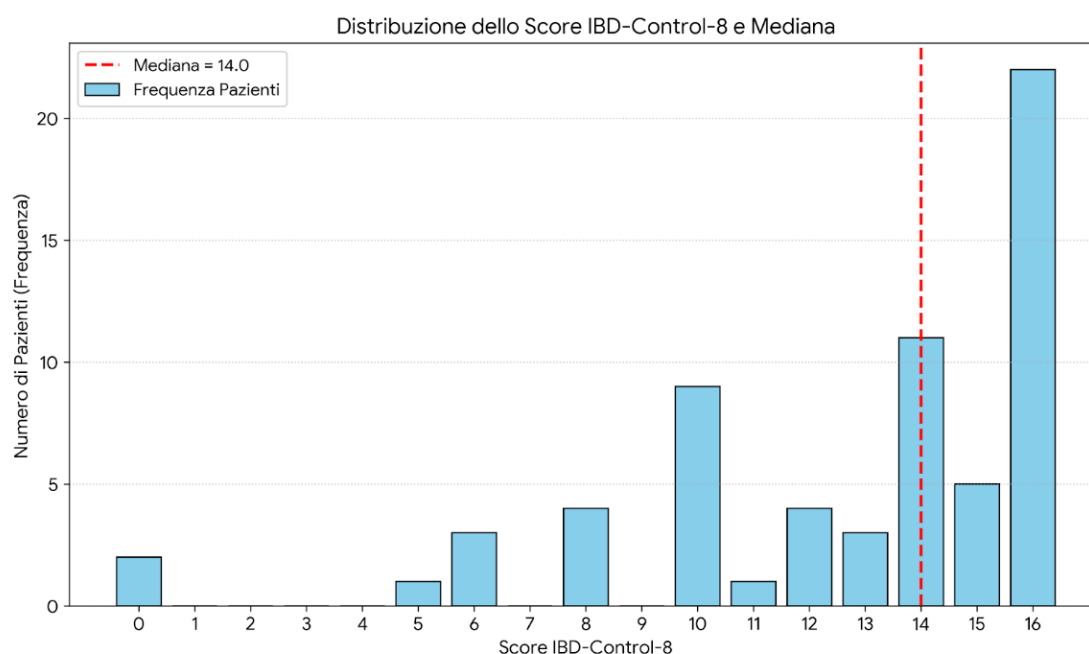


Grafico 1. Istogramma della distribuzione dello score IBD-C8 dei 65 pazienti; linea rossa indica la Mediana. (ottenuta con Python)

Nella **Tabella 6** sono riportate nel dettaglio le risposte ad ogni domanda.

Domande e risposte	N risposte (%)
Q1. Ritieni che la tua IBD sia stata ben controllata nelle ultime 2 settimane? SI NO NON SO	54 (83,1%) 9 (13,8%) 2 (3,1%)
Q2. Ritieni che il tuo trattamento attuale sia utile nel controllare la tua IBD? SI NO Non sto assumendo alcun trattamento attivo Non so	50 (76,9%) 8 (12,3%) 6 (9,2%) 1 (1,5 %)
Q3. Nelle ultime 2 settimane hai saltato attività programmate a causa dell'IBD?	

SI	6 (9,2%)
NO	59 (91%)
Q4. Nelle ultime 2 settimane ti sei svegliato/a di notte per sintomi di IBD?	
SI	12 (18,5%)
NO	53 (81,5%)
Q5. Nelle ultime 2 settimane hai avuto dolore o fastidio significativo?	
SI	13 (20%)
NO	51 (78,5%)
Non so	1 (1,5%)
Q6. Nelle ultime 2 settimane ti sei spesso sentito/a senza energie (affaticato/a)?	
SI	23 (35,4%)
NO	37 (56,9%)
NON SO	5 (7,7%)
Q7. Nelle ultime 2 settimane ti sei sentito/a ansioso/a o depresso/a a causa dell'IBD?	
SI	19 (29,2%)
NO	46 (70,8%)
Q8. Nelle ultime 2 settimane hai pensato di aver bisogno di cambiare trattamento?	
SI	8 (12,3%)
NO	54 (83,1%)
NON SO	3 (4,6%)

Tabella 6: Risposte alle singole domande del questionario IBD-C-8

3.3.3 Risultati obiettivo primario

I questionari IBD-C-8 in cui è stato registrato un punteggio < 13 sono risultati 24 su 65 (37%). 41 pazienti su 65 (63%) hanno invece ottenuto un punteggio ≥ 13 dal questionario IBD-C-8. La prevalenza di una bassa qualità di vita nella popolazione oggetto dello studio è dunque del 37%.

PUNTEGGIO IBD-C-8

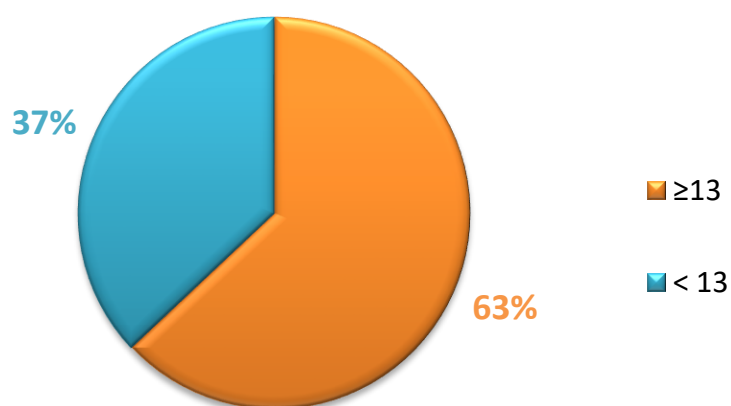


Grafico 2: Risultati del questionario IBD-C8 divisi per risultato dello score $\geq$ o $<$ 13.

Nella **Tabella 7** sono riportate le risposte alle singole domande del questionario IBD-C-8 in base allo score totale ottenuto.

Domande e risposte	Nel gruppo con score < 13 (24 pazienti)	Nel gruppo con score $\geq$ 13 (41 pazienti)
Q1. Ritieni che la tua IBD sia stata ben controllata nelle ultime 2 settimane?		
SI	15 (62,5%)	39 (95,1%)
NO	8 (33,3%)	1 (2,4%)
NON SO	1 (4,2%)	1 (2,4%)
Q2. Ritieni che il tuo trattamento attuale sia utile nel controllare la tua IBD?		
SI	14 (58,3%)	36 (87,8%)
NO	7 (29,2%)	1 (2,4%)
Non sto assumendo alcun trattamento attivo	3 (12,5%)	3 (7,3%)
Non so	0 (0%)	1 (2,4%)
Q3. Nelle ultime 2 settimane hai saltato attività programmate a causa dell'IBD?		

SI	6 (25%)	0 0%
NO	18 (75%)	41 (100%)
Q4. Nelle ultime 2 settimane ti sei svegliato/a di notte per sintomi di IBD?		
SI	11 (45,8%)	1 (2,4%)
NO	13 (54,2%)	40 (97,6%)
Q5. Nelle ultime 2 settimane hai avuto dolore o fastidio significativo?		
SI	11 (45,8%)	2 (4,9%)
NO	12 (50%)	39 (95,1%)
Non so	1 (4,2%)	0 (0%)
Q6. Nelle ultime 2 settimane ti sei spesso sentito/a senza energie (affaticato/a)?		
SI	15 (62,5%)	8 (19,5%)
NO	7 (29,2%)	30 (73,2%)
NON SO	2 (8,3%)	3 (7,3%)
Q7. Nelle ultime 2 settimane ti sei sentito/a ansioso/a o depresso/a a causa dell'IBD?		
SI	19 (79,2%)	0 0%
NO	5 (20,8%)	41 (100%)
Q8. Nelle ultime 2 settimane hai pensato di aver bisogno di cambiare trattamento?		
SI	6 (25%)	2 (4,9%)
NO	15 (62,5%)	39 (95,1%)
NON SO	3 (12,5%)	0 (0%)

Tabella 7: Risposte al questionario divise per score ≥ 13 e <13

I pazienti con buona QoL (score ≥ 13) ritengono di avere un buon controllo di malattia con un 92,7% di risposte SI alla domanda Q1 e non hanno avuto sintomi di rilievo o variazioni negli aspetti della vita quotidiana come dimostrano le seguenti risposte:

- 100% di risposte NO alla domanda Q3 (rimandare attività programmate)
- 97,6% di risposte NO alla domanda Q4 (risveglio per sintomi notturni)

- 95,1% di risposte NO alla domanda Q5 (dolore significativo)
- 100% di risposta NO alla domanda Q7 (ansia o depressione per sintomi IBD-relati)

I pazienti di questo gruppo erano inoltre soddisfatti del proprio trattamento (87,8% di risposte SI alla domanda Q2) e solo un 4,9% avrebbe voluto effettuare un cambiamento (risposta SI alla domanda Q8).

I pazienti con scarsa QoL (score <13) ritengono di avere un buon controllo di malattia nel 62,5% dei casi (risposta SI alla domanda Q1), ma hanno avuto sintomi di rilievo o variazioni negli aspetti della vita quotidiana come dimostrato dalle seguenti risposte:

- 25% di risposte SI alla domanda Q3 (rimandare attività programmate)
- 45,8% di risposte SI alla domanda Q4 (risveglio per sintomi notturni)
- 45,8% di risposte SI alla domanda Q5 (dolore significativo)
- 79,2% di risposta SI alla domanda Q7 (ansia o depressione per sintomi IBD-relati)

I pazienti di questo gruppo erano soddisfatti del proprio trattamento nel 58,3% dei casi (risposte SI alla domanda Q2) con un 25% che avrebbe voluto effettuare un cambiamento (risposta SI alla domanda Q8).

Il parametro di affaticamento misurato dalla domanda 6 (Q6) è trattato separatamente di seguito.

3.3.4 Risultati obiettivi secondari

Confronto QoL tra RCU e MC

Dei 65 pazienti arruolati, 37 avevano una rettocolite ulcerosa (57%) e 28 una malattia di Crohn (43%). Il punteggio mediano del questionario IBD-C-8 è risultato:

- 14.0 (IQR: 10.0 - 16.0) nei pazienti con RCU
- 13,5 (IQR: 10,0 – 15,5) nei pazienti con MC

Confrontando i due punteggi non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi ovvero è emersa una $p > 0.05$ (**Grafico 3**).

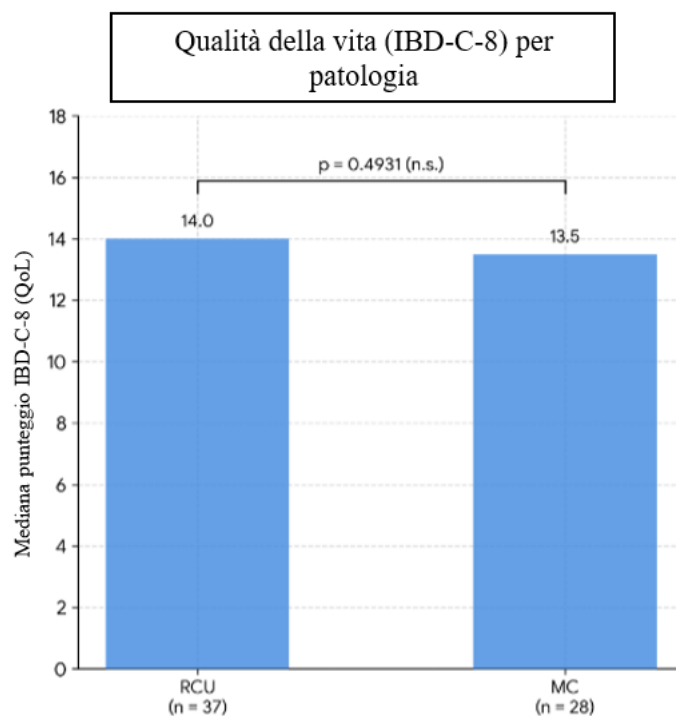


Grafico 3: QoL divisa per patologia (ottenuta con Python)

Confronto QoL tra pazienti in terapia convenzionale e terapia avanzata

Nella popolazione oggetto di studio i pazienti che assumevano una terapia avanzata (biologici/SMD da soli o in combinazione con Mesalazina) erano 27 su 65 (41,5%), mentre i pazienti che erano in terapia standard (solo mesalazina o nessuna terapia) erano 38 su 65 (58,5%).

Nello specifico dei 27 pazienti in terapia avanzata, 17 avevano malattia di Crohn (62,9%) e 10 una RCU (40,7%). I restanti 38 pazienti in terapia standard avevano 11 una MC (28,9%) e 27 una RCU (71,1%). I pazienti affetti da MC sono in terapia con avanzata in percentuale più elevata di casi rispetto ai pazienti con RCU, con una differenza risultata statisticamente significativa ($p = 0.0106$, calcolata con test estratto di Fisher).

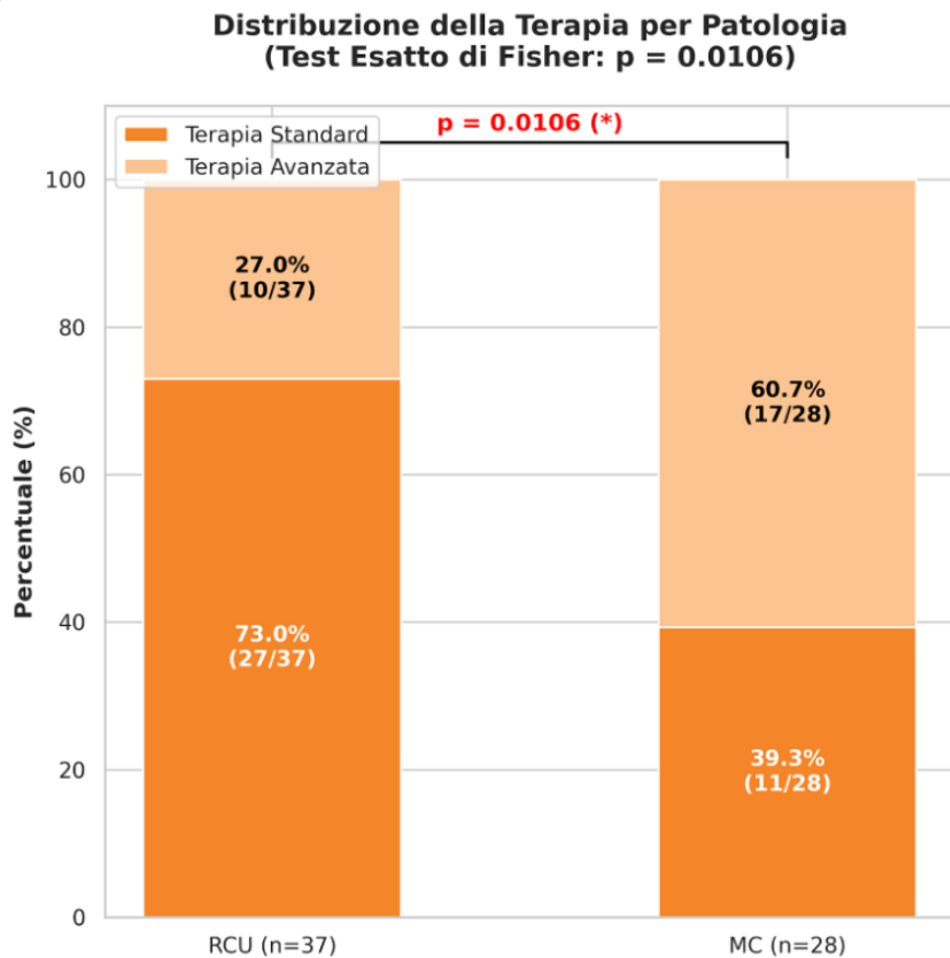


Grafico 4: Tipo di terapia (avanzata o convenzionale) in base alla patologia (ottenuta con Python)

In base al tipo di terapia, la mediana della QoL calcolata tramite IBD-C-8 è risultata di:

- 14.0 (IQR: 10.0 - 16.0) per il gruppo in terapia standard
- 14.0 (IQR: 12.0 - 16.0) per il gruppo in terapia avanzata

Non è presente alcuna differenza statisticamente significativa nel punteggio di QoL tra i due gruppi di trattamento ($p > 0,05$).

Confronto tra punteggio dello score e parametri biologici e clinici dei pazienti

Nella **Tabella 8** sono state divise le caratteristiche biologiche e cliniche dei pazienti in base al cut-off di 13 allo score IBD-C-8.

Caratteristiche pazienti	24 soggetti con IBD-C-8<13	41 soggetti con IBD-C-8 ≥13	P value (test di Fisher)
età mediana (IQR)	56,5 anni [45-62]	51 anni [40,5-63]	
anni età di malattia (IQR)	13 anni [4-15,5]	9 anni [4 – 18]	
uso di corticosteroidi negli ultimi 6 mesi, N (%)	6 (25%)	5 (12,2%)	0,207
Alterazioni bioumorali N (%) nel dettaglio:	11 (45,8%)	21 (51,2%)	0,672 (χ^2 quadrato)
- PCR > 0,5 mg/dl E Calprotectina fecale > 200 µg/g di feci, N (%)	6 (25%) 2 (8,3%)	4 (9,8%) 12 (29,3%)	0,163 0,071
- Solo Calprotectina fecale > 200 µg/g di feci, N (%)	3 (12,5%)	5 (12,2%)	1,000
- Solo PCR> 0,5 mg/dl, N (%)			
Anemia, N (%)	4 (16,7 %)	6 (%)	1,000
Manifestazioni extraintestinali:	13 (54,2%)	11 (26,8%)	
- Solo articolari, N (%)	7 (29,2 %)	5 (12,2%)	0,105
- Solo dermatologiche, N (%)	3 (12,5%)	2 (4,9%)	0,351
- Articolari e dermatologiche, N(%)	1 (4,2%)	3 (7,3%)	1,000
- Articolari, epatiche ed autoimmuni, N (%)	1 (4,2%)	0 (0%)	0,369
- Dermatologiche ed oculari, N (%)	1 (4,2 %)	1 (2,4 %)	1,000
Malattia perianale, N (%)	2 (8,4 %)	8 (19,6 %)	
- Senza alcun intervento, N (%)	1 (4,2 %)	4 (9,8 %)	0,642
- Pregressi interventi, N (%)	1 (4,2 %)	4 (9,8 %)	0,642
Pregressa chirurgia N (%)	5 (20,8 %)	5 (12,2%)	0,467

Tabella 8: Caratteristiche dei pazienti con score ≥ 13 e quelli con score <13

Sotto il profilo demografico, i due gruppi sono risultati ampiamente sovrapponibili: l'età mediana dei soggetti con IBD-C-8 <13 è risultata pari a 56,5 anni [IQR: 45–62], mentre nei soggetti con punteggio ≥ 13 è stata di 51 anni [IQR: 40,5–63]. Anche la durata mediana di malattia (storia naturale dal momento della diagnosi) non ha mostrato discrepanze rilevanti, attestandosi rispettivamente a 13 anni [IQR: 4–15,5] nel primo gruppo e a 9 anni [IQR: 4–18] nel secondo.

Il ricorso alla terapia steroidea sistemica negli ultimi 6 mesi rappresenta un surrogato clinico di riacutizzazione recente o in corso: nel gruppo con scarsa QoL (<13) ben il 25% dei pazienti (6 su 24) ha assunto steroidi e, di questi, il 50% (3 pazienti) presentava alla visita valori alterati di PCR e Calprotectina fecale, indicativi di probabile persistenza di infiammazione attiva. Al contrario, nel gruppo con buon controllo della QoL (≥ 13), la percentuale di pazienti che ha necessitato di terapia steroidea negli ultimi sei mesi scende all'12,2% (5 su 41), con soli 2 soggetti che mostravano persistenza di flogosi bio-umorale e fecale alla visita.

Gli score bioumorali sono risultati alterati in maggior percentuale di casi nei pazienti che hanno IBD-C-8 score ≥ 13 (51,2% nei pz con score ≥ 13 vs 41,8% nei pz con score < 13). Il parametro che maggiormente si discosta è l'incremento isolato della calprotectina fecale, alterata nel 29,3% dei pazienti con buona QoL contro l'8,3% dei pazienti con QoL < 13.

Per quanto concerne le manifestazioni extraintestinali (MEI), queste risultano maggiormente frequenti nel gruppo con bassa QoL (54,2 % nei pz con IBD-C-8 < 13 vs 26,8% nei pz con score ≥ 13). Se analizziamo le comorbilità isolate (solo articolari o solo dermatologiche), le frequenze tra i due gruppi rimangono stabili, mentre vi è una differenza nei quadri clinici complessi e multisistemici, i quali si concentrano quasi esclusivamente nel gruppo con basso score (<13).

La malattia perianale era presente in maggior percentuale nel gruppo con buona QoL (19,6% vs 8,4% nei pz con score < 13). La metà dei pazienti in ciascuno dei due gruppi era stato sottoposto in passato ad un intervento chirurgico per il trattamento della

patologia perianale. Nel gruppo con score ≥ 13 e malattia perianale, 7 pazienti su 8 erano in terapia avanzata con farmaco biologico.

Di contro, la sola storia chirurgica addominale mostra una prevalenza analoga tra i due gruppi (5 pazienti in entrambi i bracci).

Valutazione della domanda Q6 riguardo l'affaticamento

23 pazienti su 65 (35,4%) hanno risposto SI alla domanda Q6 riguardante la presenza di facile affaticabilità e stanchezza nel corso della giornata (**Tabella 8**), mentre 8% ha risposto NON SO ed il restante 57% NO. Anche nel gruppo con score ≥ 13 è segnalata nel 19,5% dei soggetti, mentre risulta presente nel 62,5% dei pazienti con bassa QoL (score < 13).

In particolare, nel gruppo con score ≥ 13 , 19 pazienti (46,3% di tale gruppo) non raggiungono il punteggio massimo di 16 punti poichè 8 hanno risposto in modo affermativo (Si) e 3 hanno risposto “non so” a tale domanda, mentre i restanti 7 non raggiungono massimo score totale possibile a causa di altre domande che ne abbassano punteggio.

Solo in 4 dei 23 pazienti era presente anemia, di cui 2 appartengono al gruppo con score ≥ 13 ed altri 2 a quello < 13 .

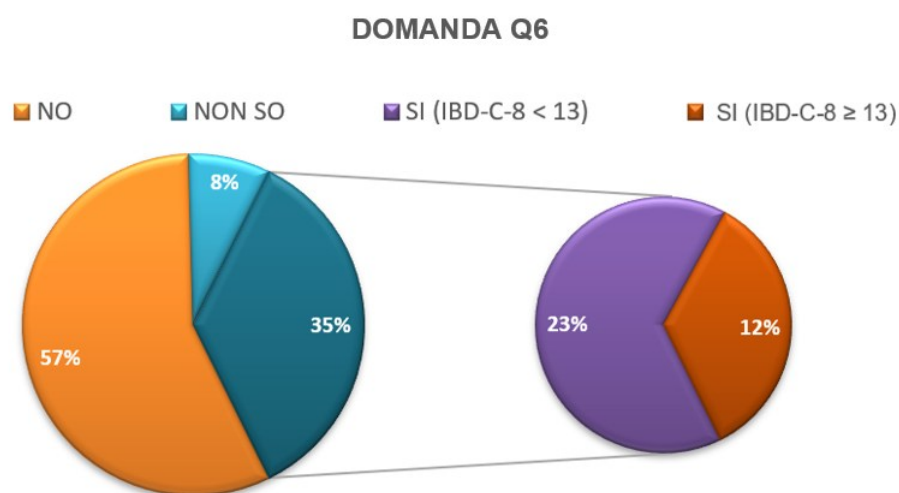


Grafico 5: Analisi delle risposte alla domanda Q6 (ottenuta con Excel)

Concordanza tra risposta alla domanda 8 e modifiche terapeutiche alla visita ambulatoriale

Alla domanda Q8, 8 pazienti (12,3%) hanno risposto SI, poiché ritenevano necessaria una modifica della terapia in atto per il controllo della propria IBD, mentre 2 (3,1%) hanno risposto NON SO. In tutti questi 10 pazienti alla visita è stata effettuata una modifica della terapia, con una concordanza del 100%.

Di questi 10 pazienti con risposta SI o NON SO alla domanda Q8, 2 appartenevano al gruppo con buona QoL, mentre 8 appartenevano al gruppo con score < 13 (6 con risposta SI e 2 con risposto NON SO).

Nella **Tabella 9** sono riportati i dati dei pazienti sopra citati in base alla terapia in corso

Caratteristiche pazienti	24 soggetti con IBD-C-8 <13	41 soggetti con IBD-C-8 ≥13
Consigliata modifica di terapia alla visita, N (%)	8 (33,4%)	2 (4,8%)
di questi:		
Non in terapia	4 (16,7%)	1 (2,4%)
Terapia standard	4 (16,7%)	1 (2,4%)
Terapia avanzata	0 (0%)	0 (0%)

Tabella 9: Tipo di terapia nei pazienti con score ≥ 13 e quelli con score <13

3.4 Limiti dello studio

Il limite principale dello studio risiede nella dimensione limitata del campione: Il campione analizzato comprende un totale di 65 pazienti. Una numerosità campionaria relativamente ridotta limita il potere statistico dello studio, rendendo più difficile identificare come statisticamente significative alcune differenze intergruppo (come i confronti della QoL tra RCU e MC, o tra terapia standard e avanzata) e riduce la possibilità di generalizzare i risultati (rappresentatività della popolazione generale con IBD).

Altri fattori limitanti da considerare sono:

- **Natura trasversale dello studio (Disegno dello studio):** Trattandosi di uno studio osservazionale trasversale (cross-sectional), i dati sono stati raccolti in un unico punto temporale (da febbraio a maggio 2026). Questo disegno sperimentale impedisce di stabilire un rapporto di causalità temporale o di valutare la traiettoria e le variazioni della qualità della vita (QoL) a lungo termine nello stesso paziente in base ai cambiamenti terapeutici o all'andamento della patologia.
- **Monocentricità dello studio:** Tutti i dati provengono esclusivamente dai pazienti afferenti all'IBD Unit dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche di Ancona. La gestione clinica, i protocolli terapeutici locali o le caratteristiche socio-demografiche di un singolo centro potrebbero introdurre un bias di selezione, non riflettendo necessariamente la realtà di altre strutture sanitarie regionali o nazionali.
- **Fattori di confondimento non misurabili o non inclusi:** Sebbene siano state considerate molteplici variabili cliniche (anemia, MEL, chirurgia, ecc.), lo studio non include o non approfondisce fattori socio-economici, il livello di istruzione, lo stato occupazionale, il supporto psicologico strutturato o lo stile di vita (es. l'attività fisica o l'aderenza a specifici regimi alimentari), elementi che la letteratura internazionale dimostra essere fortemente impattanti sulla percezione della qualità della vita (HRQoL).
- **Caratteristiche intrinseche dello strumento (IBD-Control-8):** Pur essendo uno strumento ultra-breve, validato e di rapidissima compilazione ideale per il setting ambulatoriale, le sue risposte categoriche (Sì/No/Non so) non permettendo di quantificare con precisione l'intensità o la sfumatura di sintomi complessi come l'ansia o la *fatigue*.

4 Discussione e conclusione

4.1 Discussione

Il presente lavoro di tesi si è posto l'obiettivo di valutare la Qualità della Vita correlata alla

salute (HRQoL) in una coorte reale di 65 pazienti affetti da Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) afferenti all'IBD Unit di Ancona, utilizzando lo strumento standardizzato e ultra-breve IBD-Control-8. L'integrazione dei Patient-Reported Outcomes (PROs) nella routine clinica ambulatoriale rappresenta oggi una raccomandazione prioritaria delle linee guida internazionali (ECCO, STRIDE-II), volta a superare i limiti di una gestione puramente clinica, bio-umorale o endoscopica. L'analisi dettagliata dei nostri risultati clinici, biochimici e psicometrici offre molteplici spunti di riflessione fisiopatologica e metodologica.

Dalla nostra analisi, eseguita su 65 pazienti afferenti all'ambulatorio MICI per la visita periodica di follow-up, è emersa una prevalenza di scarsa qualità di vita, rappresentata da uno score totale dell'IBD-control-8 < 13 , del 37%. Più della metà dei pazienti (67%) ha mostrato uno score ≥ 13 e quindi nonostante la natura cronica della patologia intestinale, non vi è un impatto significativo sui vari aspetti della vita quotidiana e di relazione.

Un peggioramento della QoL non sembrerebbe essere correlato né al tipo di malattia né al tipo di terapia in atto, poiché non sono state riscontrate differenze nei punteggi dello score tra pazienti con RCU e pazienti con MC (Mediana del IBD-Control-8 pari a 14.0 per la RCU e 13.5 per la MC) e nei pazienti in terapia avanzata o standard (mediana IBD-Control-8 identica e pari a 14.0 in entrambi i gruppi). Dalla nostra analisi, dunque, sembra emergere come il carico complessivo della patologia sul vissuto quotidiano sia indipendente dal tipo di malattia e dalla terapia effettuata.

Quest'ultimo aspetto (mancata differenza tra pazienti in terapia biologica e pazienti in terapia convenzionale) potrebbe essere spiegato dal fatto che la terapia avanzata con biologici o SMD, spesso prescritta per fenotipi più aggressivi di MICI, vada a svolgere un "effetto livellatore" e garantisca, anche nelle patologie a decorso più sfavorevole e con andamento cronicamente attivo o maggiormente invalidante, il raggiungimento di una buona percezione di qualità di vita. In maniera statisticamente significativa, vi è una prevalenza maggiore nell'utilizzo di tali terapie nella MC: il 60,7 % dei pazienti era in trattamento con farmaci biologici avanzati o Small Molecule Drugs (SMDs), a fronte di

appena il 27.0% della coorte affetta da RCU ($p = 0.0106$). Questo dato riflette le raccomandazioni attuali di trattamento, il comportamento biologico intrinseco e differente delle due patologie e la risposta alle terapie prescrittibili. Se infatti nella RCU, la flogosi di mucosa beneficia parecchio della terapia con mesalazina, che nelle forme lievi-moderate riesce a indurre e mantenere la remissione, la flogosi trasmurale, segmentaria e potenzialmente penetrante/stenosante della malattia di Crohn richiede spesso un approccio terapeutico precoce e aggressivo (top-down) per prevenire danni strutturali irreversibili. In questo fenotipo di MICI, poter effettuare una terapia avanzata anche nelle fasi iniziali, soprattutto nei pazienti con particolari fattori di rischio associati ad una prognosi peggiore (giovane età alla diagnosi, ricorso alla chirurgia, necessità di steroidi all'esordio, fumo di sigaretta), permette un miglior controllo dello stormo citochinico-infiammatorio a livello intestinale e sistemico, e sembra consentire al paziente, anche nelle patologie più invalidanti o steroide-dipendenti e/o refrattarie, di riappropriarsi della propria dimensione relazionale, lavorativa e personale, al pari di patologie più indolenti trattate con soli aminosalicilati.

Un altro dei nostri obiettivi è stato quello di valutare se vi fossero differenze riguardo il punteggio dello score associato ad una bassa di qualità di vita e le caratteristiche clinico-bioumorali dei pazienti.

Dall'analisi dei risultati è emerso che i due gruppi distinti in base alla qualità di vita (QoL) non presentano differenze statisticamente significative né in termini di età anagrafica (56,5 anni nel gruppo con score < 13 VS 51 nel gruppo con score ≥ 13) né di durata della malattia (13 anni nel gruppo con score < 13 VS 9 nel gruppo con score ≥ 13). Tale omogeneità delle caratteristiche demografiche e cliniche di base suggerisce che questi parametri, considerati isolatamente, non rappresentino determinanti principali della riduzione della qualità di vita nei pazienti affetti da IBD. L'attenzione si concentra pertanto su fattori maggiormente correlati all'attività di malattia e al burden infiammatorio.

Tra questi siamo andati a valutare la necessità d'impiego di corticosteroidi nei sei mesi precedenti, poiché questo di solito è indicativo di una recente riacutizzazione e quindi di un controllo non ottimale della malattia. La necessità di impiegare steroidi è risultato più frequente nel gruppo con peggiore qualità di vita (25% vs 12,2%). Questo dato supporta l'ipotesi che la persistenza o la riattivazione dell'attività infiammatoria con i suoi sintomi annessi, non adeguatamente controllata dalla terapia, eserciti un impatto negativo

significativo sulla quotidianità del paziente e sul benessere percepito, contribuendo alla riduzione della QoL.

Per quanto riguarda invece i biomarcatori infiammatori, la calprotectina fecale, considerata un indicatore sensibile e relativamente specifico di infiammazione mucosale intestinale, ha mostrato una alterazione più frequente nel gruppo con punteggio IBD-C-8 ≥ 13 rispetto al gruppo con punteggio < 13 (29,3% vs 8,3%), spesso non in associazione con il valore di PCR. Questo dato suggerisce che una quota non trascurabile di pazienti con una qualità di vita apparentemente soddisfacente possa avere una persistente attività infiammatoria subclinica, che tuttavia non sia ancora tale da influenzare significativamente la percezione del proprio stato di salute. Tale osservazione, che conferma la possibile dissociazione tra remissione clinica e remissione biochimica, e sottolinea come il benessere soggettivo del paziente non coincida necessariamente con la completa risoluzione dell'infiammazione mucosale. Tuttavia, dal momento che in letteratura è noto che un controllo più completo dello stato infiammatorio è associato ad un minor rischio di riacutizzazione e di complicanze nel breve e lungo termine, l'obiettivo del medico deve essere quello di non fermarsi solo sulla valutazione clinica del paziente nel prendere le proprie decisioni terapeutiche, ma di utilizzare più strumenti.

Il marker infiammatorio della PCR, meno specifico per il tratto intestinale rispetto alla calprotectina fecale, ha mostrato una distribuzione sovrapponibile nei due gruppi quando considerata isolatamente (12,5% vs 12,2%). Tale dato potrebbe riflettere l'influenza anche di condizioni infiammatorie extra-intestinali o di una risposta infiammatoria sovrapposta e acuta non direttamente correlata all'attività intestinale (es. sindrome influenzale concomitante). In questo contesto, la presenza nel gruppo con QoL migliore di comorbidità articolari e dermatologiche (7,3%) potrebbe contribuire a spiegare l'incremento isolato della PCR in assenza di una significativa attività mucosale intestinale.

La contemporanea alterazione di PCR e calprotectina fecale è risultata più frequente nel gruppo con peggiore qualità di vita (25% vs 9,8%). Questo risultato suggerisce che la presenza concomitante di infiammazione intestinale e sistemica sia associata a una maggiore compromissione dello stato di salute percepito, evidenziando come un più elevato burden infiammatorio possa tradursi in un impatto clinicamente rilevante sulla QoL.

In entrambi i gruppi sono presenti in maniera sovrapponibile, delle manifestazioni extraintestinali (MEI), a volte come entità singola, alle volte combinate tra loro. I quadri multisistemici complessi sono più frequentemente presenti nei pazienti con punteggio IBD-C-8 <13. Questo andamento suggerisce che la compromissione della qualità di vita possa dipendere dal coinvolgimento simultaneo di più organi e apparati, con peso tanto maggiore quante più MEI sono presenti.

Due ulteriori aspetti che abbiamo considerato in questi pazienti sono la presenza di patologia perianale o la necessità di ricorso a chirurgia. La malattia perianale era presente in maggior percentuale nei pazienti con alta QoL (4.2% nel gruppo <13 vs 9.8% nel gruppo ≥ 13). La maggior parte di questi pazienti aveva subito un intervento chirurgico a causa di tale localizzazione ed era in terapia con farmaco biotecnologico. Tale risultato, che potrebbe sembrare paradossale, visto l'impatto che tale localizzazione ha sul paziente per sintomatologia e per decorso prognostico, potrebbe essere spiegato con l'utilizzo di una terapia avanzata. Quindi la terapia avanzata permette un buon controllo sintomatologico, anche nei casi di localizzazione invalidante come la perianale, permettendo una gestione della sintomatologia, la prevenzione della riacutizzazioni e il ricorso alla chirurgia.

La QoL non sembra essere invece influenzata nel nostro studio da una pregressa storia di chirurgia addominale: infatti una volta superata la fase acuta e stabilizzata la malattia, nei pazienti operati non sembra essere riscontrato un deterioramento della qualità della vita, in quanto ben il 12,2% dei pazienti con score ≥ 13 ha effettuato un intervento in precedenza.

Per di più dall'analisi singola dei vari item affrontati dal questionario, si evince come vi sia una stretta associazione tra la percezione di inefficacia terapeutica (Q2) e una ridotta qualità di vita. Tra i 24 pazienti con punteggio <13, 7 soggetti ritenevano il trattamento inefficace, rispetto a 1 solo paziente nel gruppo con punteggio ≥ 13 (41 pazienti). Tale osservazione suggerisce come la percezione soggettiva della risposta terapeutica

rappresenti un importante indicatore dello stato di benessere globale del paziente.

La riduzione della qualità di vita nei pazienti appare inoltre correlata alla variazione di aspetti della vita quotidiana che riguardano la vita di relazione per via della sintomatologia intestinale non attesa. Nel gruppo con punteggio <13, quasi il 50% dei pazienti riferiva disturbi del sonno, mentre il 25% riportava la necessità di annullare impegni sociali programmati nelle due settimane precedenti, rispetto allo 0% del gruppo con QoL migliore. Questi dati evidenziano il significativo impatto della malattia sulla sfera relazionale e sociale, aspetti che contribuiscono in maniera sostanziale alla percezione globale dello stato di salute.

Analogamente, il dolore o il fastidio di entità rilevante risultavano significativamente più frequenti nei pazienti con QoL compromessa (45,8% vs 4,9%), confermando il ruolo centrale della sintomatologia dolorosa nella determinazione del benessere percepito.

Particolare attenzione merita il sintomo della fatigue, che emerge come uno dei principali determinanti della riduzione del punteggio IBD-C-8. La stanchezza è risultata presente trasversalmente in entrambi i gruppi, interessando non solo i pazienti con punteggio <13 (15 pazienti su 24) ma anche quelli con punteggio ≥ 13 (8 pazienti su 41). Questo dato suggerisce che la fatigue rappresenti una dimensione clinica in parte indipendente dalla sintomatologia intestinale e dal controllo apparente della malattia, probabilmente correlata a meccanismi infiammatori sistemici persistenti, anche in maniera indipendente a markers laboratoristici di attività. La sua presenza anche nei pazienti considerati clinicamente controllati evidenzia come le IBD possano continuare a influenzare significativamente la qualità di vita nonostante una buona gestione della malattia dal punto di vista strettamente clinico.

Si è cercato anche di capire se la presenza di fatigue fosse correlata alla presenza di anemia: dei 10 pazienti anemici sui 65 totali, solo 4 su 10 riferiscono di “sentirsi senza energia” (Q6) e di questi 2 appartengono al gruppo con score ≥ 13 ed altri 2 a quello <13; per cui i restanti 19 hanno risposto in modo affermativo pur avendo valore nel range di normalità dell’emoglobina per sesso ed età

Un ulteriore elemento di rilievo riguarda la sfera psicologica. Nel gruppo con punteggio IBD-C-8 <13, il 79,2% dei pazienti riferiva una significativa sofferenza emotiva correlata alla malattia, rispetto allo 0% del gruppo con punteggio ≥ 13 . Questo risultato conferma che l'esperienza della malattia infiammatoria cronica intestinale non può essere interpretata esclusivamente attraverso la valutazione dei sintomi intestinali o dei biomarcatori di infiammazione. Ansia, preoccupazione e disagio psicologico rappresentano componenti fondamentali del burden di malattia e sembrano amplificare l'impatto clinico soprattutto nei soggetti caratterizzati da quadri più complessi o da manifestazioni extraintestinali multiple.

Un ultimo dato interessante riguarda l'osservazione di come in entrambi i gruppi sia stata riscontrata una concordanza del 100% tra la percezione soggettiva della necessità di modificare la terapia e la successiva valutazione clinica che ne confermava l'effettiva utilità. Tale dato suggerisce che il paziente rappresenti spesso un osservatore particolarmente sensibile delle variazioni del proprio stato di salute e che la sua percezione sia sicuramente utile nel processo decisionale clinico.

Per concludere, la valutazione del nostro obiettivo primario ha portato alla luce che più della metà dei pazienti seguiti presso l'ambulatorio MICI riferisca una buona percezione della Qualità di vita (63% dei pazienti hanno IBD-C-8 ≥ 13). Questo dato potrebbe derivare anche dalla modalità di gestione ambulatoriale periodica di questi pazienti.

L'istituzione e la frequenza di un ambulatorio dedicato alle MICI rappresentano un pilastro fondamentale per garantire una gestione assistenziale specialistica e continuativa. All'interno del percorso ambulatoriale il paziente si sente assistito e seguito in tutte le problematiche che si potrebbero presentare, anche se queste dovessero essere riacutizzazioni sintomatologiche, previste o meno, con conseguente influsso positivo sulla sua QoL.

All'interno di questo setting, inoltre la programmazione di un follow-up periodico e strutturato è alla base della moderna strategia terapeutica del "Treat-to-Target" ovvero un modello dinamico e proattivo prevede il monitoraggio longitudinale costante dei

parametri clinici e bio-umoral (come la Calprotectina fecale e la PCR), permettendo di aggiustare e ottimizzare tempestivamente la terapia medica qualora i target prefissati non vengano raggiunti. L'implementazione di tale approccio non mira soltanto a spegnere la flogosi subclinica, ma è strettamente interconnessa alla capacità di massimizzare l'efficacia terapeutica a lungo termine e, di conseguenza, di produrre un significativo e duraturo miglioramento della qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) del paziente nella sua interezza.

Limiti dello studio e prospettive future per un'assistenza globale

Il limite principale del presente lavoro risiede nella dimensione ridotta del campione analizzato (65 pazienti), una numerosità che ha ristretto il potere statistico dello studio e ha impedito il raggiungimento di risultati formalmente significativi dal punto di vista statistico in alcune delle correlazioni intergruppo. Ciononostante, i trend clinici emersi appaiono estremamente chiari e coerenti, evidenziando la necessità imperativa di proseguire ed estendere nel tempo la raccolta dei dati per ampliare la casistica e identificare migliori correlazioni bio-cliniche. Risulta infatti fondamentale dare continuità a questa ricerca per strutturare un modello di assistenza globale e olistica. Questo approccio non deve limitarsi alla sola valutazione dell'attività biologica o d'organo della malattia in sé, ma deve prendere attivamente in considerazione le complesse dimensioni relazionali, psicologiche e sociali che impattano sul vissuto quotidiano del malato cronico.

4.2 Conclusioni

I risultati scientifici ed epidemiologici emersi dal presente lavoro di tesi, seppur con i propri limiti, permettono di trarre alcune conclusioni per la gestione delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali.

In primo luogo, lo studio convalida l'efficacia e l'affidabilità dello score IBD-Control-8 come strumento di screening rapido e standardizzato all'interno delle visite ambulatoriali di routine. Grazie alla sua rapidità di compilazione e alla sua sensibilità psicometrica, il

questionario si è dimostrato capace di riflettere fedelmente la complessità bio-clinica del paziente: un punteggio inferiore alla soglia critica di 13 si correla in modo coerente a riacutizzazioni recenti richiedenti variazioni della terapia prescritta, ed è spesso associata all'uso di corticosteroidi, alla persistenza di uno stato infiammatorio sistemico e locale, e alla presenza di manifestazioni extraintestinali .

In secondo luogo, la ricerca evidenzia la necessità di superare l'univoca attenzione verso la sintomatologia intestinale del paziente con MICI, come sola determinante di una ridotta qualità di vita. Sintomi trasversali come la *fatigue* cronica invalidante e il distress psicologico (ansia e depressione) si configurano come manifestazioni sistemiche universali che colpiscono i pazienti in modo indipendente dal fenotipo di appartenenza (RCU o MC), agendo da principali driver nel decadimento della HRQoL e richiedendo un approccio assistenziale olistico, multidisciplinare e personalizzato.

Infine, l'evidenza di una quota significativa di pazienti che, a fronte di un'ottima percezione soggettiva del proprio stato di salute (≥ 13), presenta una persistenza di flogosi intestinale subclinica (alterazione isolata o in zona grigia della calprotectina fecale), impone una riflessione cautelativa. Il benessere clinico non può essere considerato dal medico come sinonimo assoluto di guarigione biologica. Pertanto, l'implementazione sistematica dei Patient-Reported Outcomes nella routine medica non deve essere intesa come un'alternativa ai biomarcatori, bensì come un pilastro complementare e insostituibile. Solo l'integrazione sinergica tra l'ascolto strutturato del vissuto del paziente, il monitoraggio bioumorale e le strategie di *Treat-to-Target* consentirà lo sviluppo di una vera medicina di precisione, capace di migliorare l'aderenza terapeutica, prevenire le complicanze strutturali e salvaguardare, nel lungo termine, la qualità della vita dei pazienti affetti da MICI.

5 Bibliografia e sitografia

1. Ng SC, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease. *Lancet*. 2017.
2. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021.
3. Molodecky NA, et al. Increasing incidence and prevalence of IBD. *Gastroenterology*. 2012.
4. de Lange KM, Barrett JC. Understanding IBD via GWAS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015.
5. Mahid SS, et al. Smoking and inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc*. 2006.
6. Ananthakrishnan AN. Environmental risk factors for IBD. *Gastroenterology*. 2015.
7. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function. *Nat Rev Immunol*. 2009.
8. Ni J, et al. Gut microbiota and IBD. *World J Gastroenterol*. 2017.
9. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014.
10. Risk factors of inflammatory bowel disease (IBD). IBD may arise from a complex interplay among environmental triggers, individual genetic susceptibility, dysbiosis of gut microbiota, and aberrant immune responses
11. M. Barbuscia et Al. Morbo di Crohn: diagnosi e trattamento, G. Chirurgia Volume 24 n. 11/12 p. 428 (2003)
12. Robbins e Cotran, “Le basi patologiche delle malattie”, volume 2

13. K. Geboes e G. De Hertogh Indeterminate colitis, *Inflammatory Bowel Disease* (Settembre 2003) doi: 10.1097/00054725-200309000-00007.
14. *Harrison Gastroenterology and Hepatology*, Dan Longo and Anthony Fauci, Mac Grav Hill, 2010
15. Livia, B. & Francesco, P. *Manuale di Gastroenterologia - UniGastro*. (2010).
16. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:205–17.
17. D.N. Frank et Al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases (2007)
18. Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:968–84.
19. Jess T, Simonsen J, Nielsen NM, Jørgensen KT, Bager P, Ethelberg S, Frisch M. Enteric Salmonella or Campylobacter infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2011 Mar;60(3):318-24. doi: 10.1136/gut.2010.223396. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21193449.
20. Dignass, A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* (2012) doi:10.1016/j.crohns.2012.09.003.
21. Tian C, Ranasinghe IR, Hsu R. Crohn Disease. 2025 Dec 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan–. PMID: 28613792.
22. Sample endoscopic images of ulcerative colitis using the Mayo endoscopic subscore (49) and the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (41). (Images courtesy of

David T. Rubin, MD.)- ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults

23. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:580–6.
24. .Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:524– 34.
25. Martin J, Radeke HH, Dignass A, Stein J. Current evaluation and management of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:19–32.
26. Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy* 2003;35:1004–8.
27. Langner C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R, Geboes K; European Society of Pathology; European Crohn's and Colitis Foundation. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch.* 2014 May;464(5):511-27. doi: 10.1007/s00428-014-1543-4. Epub 2014 Feb 1. PMID: 24487791.
28. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987 Dec 24;317(26):1625-9 with permission from Massachusetts Medical Society
29. <https://digestivedashboard.nl/2020/05/29/mayo-colitis-ulcerosa/>
30. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041–8.

31. Andreas Sturm, Christian Maaser, Emma Calabrese, Vito Annese, Gionata Fiorino, Torsten Kucharzik, Stephan R Vavricka, Bram Verstockt, Patrick van Rheenen, Damian Tolan, Stuart A Taylor, Jordi Rimola, Florian Rieder, Jimmy K Limdi, Andrea Laghi, Eduards Krustiņš, Paulo G Kotze, Uri Kopylov, Konstantinos Katsanos, Steve Halligan, Hannah Gordon, Yago González Lama, Pierre Ellul, Rami Eliakim, Fabiana Castiglione, Johan Burisch, Paula Borralho Nunes, Dominik Bettenworth, Daniel C Baumgart, Jaap Stoker, ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 13, Issue 3, March 2019, Pages 273–284;
32. Kornbluth A, Sachar DB, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;
33. Annunziato L., *Trattato di Farmacologia*, in AA
34. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Aug 17;117(33-34):564-574. doi: 10.3238/arztebl.2020.0564. PMID: 33148393; PMCID: PMC8171548
35. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974;4:627–30.
36. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011. doi: 10.1038/ajg.2011.70.
37. Kaenkumchorn T, Wahbeh G. “Ulcerative colitis: making the diagnosis”. *Gastroenterology Clinics of North America*, vol. 49, pp. 655-669, (2020)

38. Portela F, Ministro P, De Deus J, et al. "Health-related quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis: surgical intervention versus immunomodulatory therapy". *Digestion*, vol. 101, pp. 631-637, (2020)
39. Yarlas A, Maher S, DiBonaventura MD. "The inflammatory bowel disease questionnaire in randomized controlled trials of treatment for ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis". *Journal of Patient-Centered Research and Reviews*, vol. 7, pp. 189-205, (2020)
40. Valutazione farmacologica della sicurezza di prodotti biofarmaceutici Hamid R. Amouzadeh, Michael J. Engwall e Hugo M. Vargas
41. Abdulla M, Mohammed N, AlQamish J, Sawaf B. Quality of Life and Fatigue in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Healthcare (Basel)*. 2025 Sep 3;13(17):2203. doi: 10.3390/healthcare13172203. PMID: 40941555; PMCID: PMC12427836.
42. Hoekman, D. R., et al. (2016). Case report of cheilitis granulomatosa and joint complaints as presentation of Crohn's disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 9(4), 216-220.
43. Jung AL, et al. Development of Spinal Tuberculosis in an Adolescent With Crohn's Disease After Infliximab Therapy: A Case Report With Literature Review. *Front Pediatr*. 2021;9:646274. doi:10.3389/fped.2021.646274.
44. Lamb CA, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
45. Magro F, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017.

46. Satsangi J, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-750.
47. Annese V, et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013.
48. 2016 Wilkens et al. "Impatto dell'ecografia intestinale sulla classificazione e la gestione dei pazienti con malattia di Crohn con colonscopia inconcludente". *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*
49. Panés J, et al. 2nd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;7(1):1-33. (Riferimento fondamentale per l'uso dell'imaging nelle IBD).
50. Pallotta N, et al. Small intestine contrast ultrasonography (SICUS) for the detection of small bowel complications in Crohn's disease: a prospective comparison with computed tomography enteroclysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012;18(11):2088-2095.
51. Fraquelli M, et al. Reproducibility of bowel wall thickness and vascularity measurement in inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43(6):445-451.
52. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031

53. Srinivasan AR. Treat to target in Crohn's disease: A practical guide for clinicians. *World J Gastroenterol*. 2024;30(1):50-69. doi:10.3748/wjg.v30.i1.50
54. Centanni L, Cicerone C, Fanizzi F, et al. Advancing Therapeutic Targets in IBD: Emerging Goals and Precision Medicine Approaches. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025;18(1):78. doi:10.3390/ph18010078
55. Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, et al. Comparative Efficacy of Advanced Therapies for Management of Moderate-to-Severe Crohn's Disease: 2025 AGA Evidence Synthesis. *Gastroenterology*. 2025;168(2):412-428. doi:10.1053/j.gastro.2024.11.020
56. Lamb CA, et al. The 2026 IBD UK Standards of healthcare service design and delivery for adults and children living with Crohn's disease and ulcerative colitis. *BMJ Open Gastroenterol*. 2026;13(1):e002227. doi:10.1136/bmjgast-2026-002227
57. Al-Bawardy B, et al. Novel and emerging advanced therapies in Crohn's disease: moving towards selective pathways and combination strategies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2025;10(3):245-258. doi:10.1016/S2468-1253(24)00381-2
58. Greco S, et al. Discontinuation of advanced therapy in inflammatory bowel disease: Updated evidence, guidelines, and personalized decision-making one year later. *World J Clin Cases*. 2026;14(1):112-124. doi:10.12998/wjcc.v14.i1.112
59. Barberio B, Zingone F, Facchin S, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Global Assessment and Future Perspectives. *Nutrients*. 2024;16(3):392. doi:10.3390/nu16030392
60. Knowlton L, de Silva S, Heetun A, et al. Measuring What Matters: A Comprehensive Review of Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) for Quality of Life Assessment in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2025;19(2):284-297. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae142

61. Jelsness-Jørgensen LP, Moum B, Grimstad T, et al. The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ-32) Revisited: Psychometric Properties and Clinical Thresholds in a Modern European Cohort. *Quality of Life Research*. 2024;33(5):1201-1212. doi:10.1007/s11136-024-03610-w
62. de Jong MJ, van der Meulen-de Jong AE, Romberg-Camps MJ, et al. Integrating Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) into Routine IBD Care: A Consensus Statement on Behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2025;10(4):312-325. doi:10.1016/S2468-1253(24)00405-2
63. Bodger K, Ormerod C, Shackcloth D, et al. Validation of the IBD-CONTROL Questionnaire in Routine Clinical Practice: A Rapid and Reliable Tool for Assessing Patient-Reported Disease Control. *Gut*. 2024;73(7):1089-1098. doi:10.1136/gutjnl-2023-331204
64. Santis C, et al. Implementing IBD-CONTROL-8 in digital health platforms for remote monitoring of inflammatory bowel disease: Real-world feasibility and clinical utility. *Digital Health*. 2026;12:20552076261423890. doi:10.1177/20552076261423890
65. Marafini I, Marafini S, Monteleone G. Optimizing Drug Positioning in IBD: Clinical Predictors, Biomarkers, and Practical Approaches to Personalized Therapy. *Journal of Personalized Medicine / PMC Veterinary & Human Advanced Therapies*, 2026 Jan;16(1):12838568. Available from: PubMed Central (PMC12838568).
66. Ishida, N., Higuchi, T., Miyazu, T., Tamura, S., Tani, S., Yamade, M., Iwaizumi, M., Hamaya, Y., Osawa, S., Furuta, T., & Sugimoto, K. (2021). C-reactive protein is superior to fecal biomarkers for evaluating colon-wide active inflammation in ulcerative colitis. *Scientific Reports*, 11(1), 10955.

67. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. "Selecting therapeutic target in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target". *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 110, pp. 1324-38, (2015)
68. Ungaro R, Colombel JF, Lissos T, et al. "A treat-to-target update in ulcerative colitis: a systematic review". *The American Journal of Gastroenterology*, vol 114, pp. 874- 883, (2019)
69. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, Warusavitarne J, Agrawal M, Allocca M, Atreya R, Battat R, Bettenworth D, Bislenghi G, Brown SR, Burisch J, Casanova MJ, Czuber-Dochan W, de Groof J, El-Hussuna A, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gisbert JP, Sabino JG, Hanzel J. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2024 Oct 15;18(10):1531-1555. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae091.
70. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan IR, Abreu MT, Dignass A; International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases (IOIBD). STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570-1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031. PMID: 33359090.