

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA "LA SAPIENZA"
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA



Dottorato di Ricerca in "Fisiopatologia Chirurgica e
Gastroenterologia"

XXIV Ciclo

Titolo Tesi:

"CHIRURGIA PRECOCE
NELLA MALATTIA DI CROHN"

Esperienza dell'UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia
Digestiva Ospedale Sandro Pertini- ASL RM B

Relatore
Prof.ssa Chiara Montesani

Dottorando
Dott. Mario Lucani

Anno Accademico 2011 - 2012

INDICE

| | |
|---------------------------|---------|
| RIASSUNTO..... | PAG. 3 |
| INTRODUZIONE | PAG. 5 |
| MATERIALI E METODI | PAG. 12 |
| RISULTATI | PAG. 18 |
| DISCUSSIONE..... | PAG. 22 |
| FIGURE E TABELLE..... | PAG. 27 |
| BIBLIOGRAFIA..... | PAG. 36 |
| LEGENDA, FIGURE E TABELLE | PAG. 43 |

Premesse dello studio L'attività clinica della Malattia di Crohn (MC) è elevata durante il primo anno di malattia dopo la diagnosi per poi diminuire negli anni successivi. Il 75% dei pazienti con MC necessita di almeno un intervento chirurgico di resezione intestinale nel corso della sua vita. La chirurgia conduce ad una più duratura remissione clinica rispetto a quella ottenuta con l'utilizzo della terapia medica.

Obiettivo dello studio. Determinare il decorso clinico della MC dopo una prima diagnosi di malattia posta mediante intervento di resezione intestinale per addome acuto. In particolare, il nostro studio si propone di determinare se una prima diagnosi di MC intraoperatoria possa influenzare il successivo bisogno di terapia medica e chirurgica nel corso del *follow-up*.

Pazienti e metodi. Le cartelle cliniche di 190 pazienti consecutivi con MC afferenti nella nostra Unità di Gastroenterologia dal 1996 al 2011 sono state revisionate in maniera sistematica e retrospettiva. Tutti i pazienti sono stati classificati sulla base dei criteri di Vienna. Per ciascun paziente sono inoltre stati presi in considerazione le seguenti caratteristiche: sesso, età alla diagnosi, localizzazione e decorso di malattia alla diagnosi, la presenza di una anamnesi familiare positiva per IBD, la presenza di un intervento chirurgico di appendicectomia precedente la diagnosi di MC, l'abitudine al fumo al momento della diagnosi, l'uso di farmaci (salicilati, antibiotici, corticosteroidi, immunosoppressori, anticorpi monoclonali anti-TNF α) durante il periodo di

follow-up. Analisi statistica: curve di sopravvivenza di Kaplan Meier e modello di regressione logistica.

Risultati dello studio. Dei 190 pazienti inclusi nello studio, in 45 la prima diagnosi di MC è stata posta durante un intervento chirurgico di resezione intestinale per addome acuto (“diagnosi chirurgica”) e in 145 sulla base dei criteri clinici, endoscopici, istologici e radiologici convenzionali (“diagnosi non chirurgica”). I pazienti con “diagnosi chirurgica” hanno mostrato un ridotto rischio di un ulteriore intervento chirurgico durante il *follow-up* (Log Rank test $p < 0.001$) e un intervallo di tempo più lungo tra la diagnosi e il primo intervento dopo la diagnosi (10.8 anni vs 5.8 anni, $p < 0.01$). Inoltre i pazienti con “diagnosi chirurgica” hanno mostrato una minore necessità di steroidi ed immunosoppressori rispetto a quelli con “diagnosi non chirurgica” (OR 0.3, $p < 0.0001$ vs OR 0.6, $p < 0.004$, rispettivamente).

Conclusioni dello studio. I pazienti con prima diagnosi di MC posta durante intervento di resezione intestinale per addome acuto presentano un minor rischio di re-intervento e un minor uso di steroidi ed immunosoppressori durante il *follow-up* rispetto a quelli con “diagnosi non chirurgica”. Inoltre i pazienti con prima “diagnosi chirurgica” mostrano un più lungo intervallo di tempo tra la diagnosi ed il primo intervento di resezione intestinale dopo la diagnosi stessa.

INTRODUZIONE

La Malattia di Crohn (MC) è una malattia infiammatoria cronica intestinale (*inflammatory bowel disease*, IBD), caratterizzata da flogosi granulomatosa cronica transmurale, che può colpire qualsiasi tratto del canale alimentare, dalla bocca all'ano. Il decorso clinico è cronico recidivante, spesso ingravescente, caratterizzato dall'alternarsi di periodi di riacutizzazione della sintomatologia con periodi di remissione (1) (Figura 1,2). Sebbene l'incidenza e la mortalità siano relativamente basse, a causa del suo decorso cronico la MC mostra una relativamente alta prevalenza, alta morbilità, frequente uso di servizi sanitari e alti costi di cura (2-7).

L'eterogeneità clinica della MC ha portato a diversi tentativi di identificare distinti sottogruppi clinici all'interno dei quali i pazienti fossero omogenei, ad esempio, per localizzazione anatomica delle lesioni o decorso clinico. Lo scopo di questi sottogruppi doveva essere quello di identificare *pattern* di malattia diversi per decorso, risposta ai trattamenti e prognosi. La classificazione di Vienna del 1998 considera 3 criteri: l'età alla diagnosi (*age*, *A*) di MC (*A1* per età alla diagnosi inferiore ai 40 anni; *A2* per età alla diagnosi uguale o maggiore ai 40 anni), localizzazione (*location*, *L*) delle lesioni (*L1* ileo terminale; *L2* colon; *L3* ileocolon; *L4* tratto gastrointestinale alto, indipendentemente da qualsiasi altra localizzazione) e decorso (*behaviour*, *B*) di

malattia (*B1* non stenosante non fistolizzante o infiammatorio; *B2* stenosante; *B3* fistolizzante) (8) (Figura 3).

E' stato ampiamente dimostrato che il decorso (*B*) non è uno stato fisso ma in dinamica evoluzione con evidenti cambiamenti nel corso della storia naturale della MC, mentre la localizzazione (*L*) delle lesioni rimane relativamente stabile (9-12).

Durante il Congresso Mondiale di Gastroenterologia di Montreal del 2005 è stata proposta una revisione dei criteri di Vienna ed è stata approvata una nuova classificazione (classificazione di Montreal) (13,14) che non è però ancora stata ampiamente utilizzata nei lavori scientifici. Questa nuova classificazione si differenzia dalla precedente per diverse classi di età alla diagnosi (*A1* se la diagnosi di MC viene posta ad una età inferiore ai 16 anni; *A2* se la diagnosi di MC viene posta ad una età compresa tra i 17 ed i 40 anni; *A3* se l'età alla diagnosi di MC è superiore ai 40 anni). Inoltre mentre nella classificazione di Vienna veniva considerata solo la presenza contemporanea di lesioni *upper* (considerate poco frequenti) e ileali e/o coliche, nella classificazione di Montreal *L4* comprende tutti i pazienti con lesioni *upper* isolate; pazienti con lesioni *upper* e/o ileocoliche saranno definiti *L1-L4*, *L2-L4* o *L3-L4* (Figura 4). L'importanza attribuita alla malattia *upper* si spiega in parte con le maggior possibilità di diagnosticare lesioni alte anche minime grazie alla introduzione della videocapsula endoscopica. Per quanto riguarda il decorso di

malattia, la classificazione di Vienna includeva i pazienti con fistole perianali nella categoria B3: e'ormai dimostrato che non sempre le fistole perianali sono associate a fistole intra-addominali. Quindi è stata creata una sottocategoria definita *p* (*perianal disease*) da aggiungere a quelle esistenti (ad esempio paziente con malattia stenotica più fistole perianali sarà classificato come B2p).

La storia naturale della MC mostra una estrema variabilità. Studi di popolazione hanno infatti dimostrato che nel primo anno dopo la diagnosi circa l'80% dei pazienti con MC presenta una elevata attività di malattia, il 15% una bassa attività e il 5% è stabilmente in remissione (15). In ogni dato momento durante il *follow-up* e dopo il primo anno dalla diagnosi, circa il 10-30% dei pazienti con MC presenta una elevata attività di malattia, il 15-25% una bassa attività e il 55-65% è stabilmente in remissione (Figura 5). Inoltre circa il 13-25% dei pazienti con MC ha una malattia cronicamente attiva, il 53-73% un decorso cronico intermittente e solo il 10-22% rimane stabilmente in remissione per diversi anni (4,5,15). Per valutare lo stato di attività di malattia sono stati creati e validati una serie di indici, tra cui il più diffuso tanto negli studi che nella pratica clinica è il *Crohn's Disease Activity Index (CDAI)*, che considera una serie di parametri soggettivi ed oggettivi (lo stato di benessere generale, numero delle evacuazioni di feci liquide o semiliquide, la presenza e il grado di dolore addominale, la presenza di masse addominali, la presenza di complicanze

intestinali o extraintestinali, l'uso di antidiarroici, l'ematocrito ed il peso del paziente rapportato al peso di riferimento per età e sesso) (Figura 6).

Nella storia naturale della MC, l'intervento chirurgico di resezione intestinale rappresenta una tappa quasi obbligata. Circa il 70-90% dei pazienti con MC richiede almeno un intervento di resezione a 15 anni di *follow-up*, con una probabilità di chirurgia durante il primo anno di malattia del 20-40% (1,2,4,5,15-21) (Figura 7).

Infatti la MC inizia con lesioni infiammatorie intestinali che, dapprima asintomatiche, progrediscono fino allo sviluppo di sintomi e complicanze quali fistole, ascessi e stenosi (Figura 1,2). La presenza delle complicanze rende abitualmente necessario un intervento chirurgico di resezione intestinale. Dei parametri considerati nella classificazione di Vienna, solo la localizzazione ileocolica delle lesioni ed un decorso fistolizzante sono associate in maniera significativa con un aumentato rischio di chirurgia (19-21). L'indicazione all'intervento chirurgico generalmente è determinata dall'insieme di più fattori come il fallimento della terapia medica (33%), la presenza di fistole (24%), l'occlusione (22%) e la presenza di una massa o di un ascesso addominale (21%) (Figura 8).

Qualunque sia stata l'indicazione, l'intervento chirurgico è quasi inesorabilmente seguito dalla recidiva delle lesioni e dei sintomi. Queste, a varia distanza di tempo, ricompaiono nel neo-ileo terminale in prossimità

dell'anastomosi e progrediscono in direzione prossimale. La recidiva post-operatoria della malattia segue abitualmente lo stesso decorso delle lesioni primitive, ripetendo i tempi e i modi della malattia iniziale. Entro 10 anni si rende necessario un nuovo intervento chirurgico in circa la metà dei pazienti (22). La incidenza di recidiva post-operatoria è molto elevata e può essere classificata come endoscopica, clinica o chirurgica.

La recidiva endoscopica indica la ricomparsa di nuove lesioni di Crohn, dimostrate endoscopicamente, dopo un intervento chirurgico di resezione intestinale "radicale" (curativa) cioè di tutto il tratto macroscopicamente malato (sono quindi esclusi altri tipi di chirurgia come il by-pass, la stricturoplastica o la *minimal surgery*). E' presente nel 63-75% dei casi a 3 mesi e nell'85-90% dei casi a 3 anni dall'intervento (Figura 9).

La recidiva clinica è invece la ricomparsa di sintomi dopo intervento di resezione intestinale "radicale" con la presenza documentata della recidiva delle lesioni. E' presente nel 10-20% dei casi a 1 anno e nel 22-59% dei casi a 5 anni dall'intervento.

La recidiva chirurgica indica la necessità di un nuovo intervento di resezione dopo recidiva clinica. E' presente nel 5% dei casi a 1 anno, nel 16-43% dei casi a 5 anni e nel 78% dei casi a 15 anni dall'intervento chirurgico.

L'abitudine al fumo (Figura 10), la localizzazione di malattia così come l'estensione delle lesioni e un decorso fistolizzante sono gli unici fattori

riconosciuti come predittivi di una precoce recidiva postoperatoria (19-27). L'uso di una terapia medica profilattica subito dopo l'intervento di resezione intestinale ha mostrato solo un piccolo vantaggio in termini di riduzione del tasso di recidiva postoperatoria (28-35).

Sebbene non sia curativa e sia inevitabilmente seguita dalla ricomparsa delle lesioni, la chirurgia conduce ad una più duratura remissione rispetto a quella indotta dalla terapia medica ma contribuisce a circa il 44% dei costi di cura durante la vita di un paziente con MC (5) (Figura 11).

Considerando l'aspetto "non curativo" degli interventi di resezione intestinale (per quanto radicali questi possano essere) e gli alti costi della chirurgia, negli ultimi anni si è privilegiata una gestione più "conservativa" dei pazienti con MC, gestione in qualche modo favorita dalla più ampia diffusione dei farmaci immunosoppressori tradizionali e dall'emergere di nuove terapie biologiche. Al momento attuale le più comuni indicazioni all'intervento chirurgico di resezione intestinale nella MC rimangono la comparsa di complicanze stenose o fistolizzanti e/o il fallimento della terapia medica (36-41).

Nonostante ciò, i miglioramenti nelle terapie mediche e l'aumentato uso di immunosoppressori tradizionali (Figura 12), così come dei farmaci biologici, non hanno condotto ad una significativa riduzione della necessità di intervento chirurgico nei pazienti con MC (Figura 13) (42).

L'obiettivo del nostro studio è quello di valutare se, nella nostra coorte, i pazienti nei quali la diagnosi di MC è stata posta al tavolo operatorio dopo un intervento di resezione intestinale per addome acuto presentino un diverso decorso di malattia rispetto a quelli in cui la diagnosi è stata posta in base ai criteri clinici, endoscopici, istologici e radiologici convenzionali. In particolare, il nostro studio si propone di determinare se i pazienti con “diagnosi chirurgica” (che possono quindi essere utilizzati come modello surrogato di chirurgia precoce) presentino durante il *follow-up* un minor rischio di intervento dopo la diagnosi ed una minore necessità di steroidi ed immunosoppressori.

MATERIALI E METODI

E' uno studio di tipo retrospettivo che ha coinvolto la nostra UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva. E' stata effettuata una revisione sistematica delle cartelle ambulatoriali di tutti i pazienti con MC afferenti in maniera consecutiva alla nostra Unità di Gastroenterologia dal 1996 al 2011 e regolarmente seguiti per almeno un anno (*range*: 1-15 anni).

I 190 pazienti identificati per lo studio sono stati classificati in accordo ai criteri di Vienna al momento della diagnosi di MC (8). Per ogni paziente sono stati determinati l'età al momento della diagnosi (*age*, A), la localizzazione delle lesioni intestinali (*location*, L) e il decorso di malattia (*behaviour*, B). Ciascun paziente veniva definito A1 se la diagnosi di malattia era stata posta prima dei 40 anni di età e A2 se era stata posta dai 40 anni di età in poi. La localizzazione delle lesioni veniva definita facendo riferimento alla massima estensione raggiunta dalle stesse prima di qualunque intervento di resezione intestinale: un paziente veniva classificato come L1 se le lesioni erano confinate all'ileo terminale; L2 se interessavano il colon; L3 se era presente un coinvolgimento sia dell'ileo terminale che del colon; L4 se le lesioni interessavano l'alto tratto gastrointestinale (*upper* MC) indipendentemente da qualunque altra localizzazione di malattia. Il decorso di malattia veniva definito come non stenotico-non fistolizzante o infiammatorio (B1) in presenza di lesioni infiammatorie floride in assenza di stenosi e/o fistole; stenotico (B2) in

presenza di stabile riduzione di calibro del lume intestinale in associazione a una dilatazione prestenotica del lume stesso con o senza sintomi e segni di occlusione intestinale; fistolizzante (*B3*) in presenza di fistole intraddominali e/o perianali, masse infiammatorie e/o ascessi. Anche in presenza di ulcere perianali senza fistole/ascessi/masse il paziente veniva considerato *B3* in accordo con i criteri di Vienna. L'età alla diagnosi (*A*) dei pazienti veniva facilmente ricavata mediante la revisione delle cartelle ambulatoriali degli stessi. Per la localizzazione delle lesioni (*L*), si faceva riferimento agli esami endoscopici, istologici e radiologici, così come agli eventuali pezzi operatori o ai *reports* chirurgici. Per il decorso di malattia (*B*) si faceva riferimento agli esami endoscopici e radiologici (includendo radiologia tradizionale con studio seriato dell'intestino tenue con mezzo di contrasto per os, clisma del tenue con impiego di sondino naso-digiunale e clisma a doppio contrasto del colon; ecografia contrastografica delle anse intestinali; ecografia transanale; tomografia computerizzata e risonanza magnetica), così come ai *reports* proctologici e chirurgici.

Oltre alle caratteristiche utili ad inquadrare il paziente secondo i criteri di Vienna, per ogni paziente con MC incluso nello studio sono stati inoltre considerati: il sesso; la presenza di una anamnesi familiare positiva per IBD; la presenza di un intervento chirurgico di appendicectomia precedente la diagnosi di MC; l'abitudine al fumo al momento della diagnosi; la presenza di

manifestazioni extraintestinali di malattia; l'uso di farmaci (salicilati, antibiotici, corticosteroidi, immunosoppressori, anticorpi monoclonali anti-TNF α) e gli interventi chirurgici di resezione intestinale durante il periodo di *follow-up*. Quando i dati erano mancanti o poco chiari, l'osservazione veniva definita come mancante.

Durante la revisione sistematica delle cartelle ambulatoriali di tutti i pazienti consecutivi con MC afferenti alla nostra Unità di Gastroenterologia sono stati applicati alcuni criteri di esclusione. In particolare sono stati esclusi dallo studio i pazienti con MC con un *follow-up* di malattia inferiore ad un anno e pazienti per i quali non erano disponibili informazioni complete atte all'inquadramento secondo i criteri di Vienna. L'uso di salicilati veniva considerato come positivo se il paziente aveva ricevuto un dosaggio ottimale del farmaco (almeno 2.4 g/die di mesalazina) per almeno 6 mesi. L'uso degli antibiotici (principalmente ciprofloxacina e metronidazolo) veniva considerato positivo se il paziente aveva ricevuto una dose ottimale della terapia antibiotica per almeno 7-14 giorni. L'uso di corticosteroidi veniva definito come positivo se il paziente aveva effettuato un intero ciclo di terapia con steroidi sistemici (prednisone 1 mg/kg/die o 40 mg/die o equivalenti) per almeno due mesi. L'uso degli immunosoppressori tradizionali veniva definito come positivo se il paziente aveva ricevuto un dosaggio ottimale del farmaco (azatioprina 2-2.5 mg/kg/die o 6-mercaptopurina 1-1.5 mg/kg/die) per almeno 6 mesi. Infine l'uso

di anticorpi monoclonali anti-TNF α (infliximab) veniva considerato positivo se il paziente aveva effettuato almeno un ciclo completo di terapia di induzione (3 infusioni di infliximab, 5 mg/kg, al tempo 0 e a 2 e 6 settimane dalla prima infusione).

I pazienti sono stati classificati in 2 gruppi sulla base del modo in cui è stata posta la diagnosi di MC.

Il GRUPPO 1 (“diagnosi chirurgica”) comprendeva i pazienti in cui la diagnosi di MC era stata posta occasionalmente in sala operatoria come risultato di un intervento di resezione intestinale (con conseguente esame istologico del pezzo operatorio) effettuato in urgenza per un quadro clinico di addome acuto. Di conseguenza prima dell’intervento stesso e quindi della diagnosi i pazienti nel GRUPPO 1 non avevano effettuato nessuna terapia specifica per la MC. Occorre sottolineare che l’intervento chirurgico di resezione alla diagnosi in questo studio non deve essere considerato un trattamento di scelta per la MC (che non era ancora nota) ma solo il logico trattamento per il quadro di addome acuto.

Il GRUPPO 2 (“diagnosi non chirurgica”) includeva i pazienti in cui la diagnosi di MC era stata posta sulla base dei criteri endoscopici, istologici e radiologici convenzionali, dopo una storia di sintomi più o meno lunga. Di conseguenza il primo trattamento ricevuto da questi pazienti dopo la diagnosi di MC è stato esclusivamente medico.

L'outcome primario dello studio era definire la frequenza e il *timing* del “primo intervento chirurgico di resezione intestinale dopo la diagnosi” nei due gruppi di pazienti. Questo intervento corrispondeva al primo intervento chirurgico di resezione intestinale per i pazienti del GRUPPO 2 e al secondo per i pazienti del GRUPPO 1.

L'outcome secondario era definire la necessità di terapia medica (salicilati, antibiotici, corticosteroidi, immunosoppressori e anticorpi monoclonali anti-TNF α) dopo la diagnosi di MC nei due gruppi di pazienti.

ANALISI STATISTICA

Il test del Chi quadro è stato usato nell'analisi univariata per la descrizione delle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti, la necessità di terapia medica e per valutare la presenza di una associazione tra l'*outcome* primario e i fattori di rischio. Un modello di regressione logistica e il test della *likelihood ratio* sono stati utilizzati per definire il rischio del “primo intervento chirurgico di resezione intestinale dopo la diagnosi” nei due gruppi di pazienti. Il modello è stato costruito usando tutte le variabili disponibili: età (*A*) alla diagnosi, sesso, tipo di diagnosi (chirurgica o no); la localizzazione di malattia (*L*) alla diagnosi; il decorso di malattia (*B*) alla diagnosi; la presenza di una anamnesi familiare positiva per IBD; l'abitudine al fumo; la presenza di un intervento chirurgico di appendicectomia precedente la diagnosi di MC; l'

abitudine al fumo al momento della diagnosi; l'uso di farmaci (salicilati, antibiotici, corticosteroidi, immunosoppressori, anticorpi monoclonali anti-TNF α) durante il periodo di *follow-up*. Nessuna variabile è stata inclusa a priori. Per determinare l'effetto del tempo dalla diagnosi sulla incidenza del “primo intervento chirurgico di resezione intestinale dopo la diagnosi” è stata costruita una curva di Kaplan Meier. Le *persons-years* a rischio sono state definite considerando come inizio il giorno della diagnosi e termine il giorno dell'ultima visita di *follow-up*. I pazienti per cui era impossibile recuperare tutti i dati necessari dalle cartelle cliniche sono stati esclusi dall'analisi di sopravvivenza finale.

I valori di probabilità (*p values*) e gli intervalli di confidenza (CI) sono stati calcolati a un livello del 95%. Un *p value* < 0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

Tutti i dati sono stati analizzati attraverso l'uso del *software* STATA, versione 8.0 (StataCorp, Texas, USA).

RISULTATI

In base alla revisione sistematica di tutte le cartelle ambulatoriali sono stati inclusi nello studio 190 pazienti consecutivi con diagnosi certa di MC, afferenti alla nostra Unità di Gastroenterologia dal 1 gennaio 1996 al 31 dicembre 2011, con un *follow-up* di almeno un anno.

Questi 190 pazienti con diagnosi certa di MC sono stati suddivisi in due gruppi: il GRUPPO 1 comprendeva i 45 pazienti con “diagnosi chirurgica” di MC con un *follow-up* medio di 167.8 mesi (*range* 12-468) mentre il GRUPPO 2 comprendeva i rimanenti 145 pazienti con “diagnosi non chirurgica” di MC con un *follow-up* medio di 103.8 mesi (*range* 12-540).

Le caratteristiche cliniche e demografiche dei 190 pazienti arruolati nello studio sono rappresentati nella Tabella 1.

Dall’ analisi univariata dei dati emersi dai due gruppi di pazienti, tre caratteristiche sono risultate essere fattori di rischio (associazione significativa) di esordio acuto di malattia (addome acuto) e conseguente resezione intestinale con “diagnosi chirurgica” di MC: la localizzazione ileale (73.9% nel GRUPPO 1 vs 54.4% nel GRUPPO 2; OR 2.3, 95% CI 1.4-3.7, $p < 0.0003$), il decorso stenotico (77.4% nel GRUPPO 1 vs 47.4% nel GRUPPO 2; OR 3.7, 95% CI 2.3-6.1, $p < 0.0001$) e il decorso fistolizzante (20% nel GRUPPO 1 vs 12.3% nel GRUPPO 2; OR 1.7, 95% CI 1.0-3.1, $p < 0.04$).

La localizzazione colica (1.7% nel GRUPPO 1 vs 13.9% nel GRUPPO 2; OR 0.1, 95% CI 0-0.4, $p < 0.0001$) e il decorso infiammatorio (2.6% nel GRUPPO 1 vs 40.3% nel GRUPPO 2; OR 0.03, 95% CI 0-0.1, $p < 0.0003$) sono invece risultati essere fattori protettivi verso l'esordio acuto di malattia (addome acuto) e la conseguente resezione intestinale con "diagnosi chirurgica" di MC.

Inoltre fattori come l'età alla diagnosi ($< o \geq 40$ anni), il fumo, la familiarità e il pregresso intervento di appendicectomia non sono risultati significativamente associati con l'esordio acuto di MC.

Dall' analisi multivariata dei dati ricavati dalla nostra coorte di pazienti, quattro caratteristiche sono risultate essere fattori di rischio indipendenti di un "primo intervento chirurgico di resezione intestinale dopo la diagnosi" (il secondo intervento per i pazienti del GRUPPO 1 e il primo intervento per i pazienti del GRUPPO 2): il decorso stenotico (OR 4.4, 95% CI 2.1-9.0, $p < 0.0001$), il decorso fistolizzante (OR 5.4, 95% CI 2.7-9.7, $p < 0.0001$), l'assunzione di steroidi (OR 6.1, 95% CI 3.5-10.6, $p < 0.0001$) e la localizzazione ileale (OR 2.8, 95% CI 1.1-7.6, $p < 0.03$) (Tabella 2). Il modo in cui veniva effettuata la diagnosi (chirurgica nel GRUPPO 1 o non chirurgica nel GRUPPO 2) non è risultato essere un fattore di rischio di un "primo intervento chirurgico di resezione intestinale dopo la diagnosi", anche se tra i due gruppi di pazienti è stata osservata una differente incidenza dell'evento.

Il numero dei pazienti con MC che sono stati sottoposti ad almeno un intervento chirurgico di resezione intestinale durante il loro *follow-up* era simile nei due gruppi: 34.8% nel GRUPPO 1 e 35.2 % nel GRUPPO 2.

La probabilità cumulativa di “avere un intervento chirurgico di resezione intestinale dopo la diagnosi” (outcome primario) era più bassa nei pazienti con MC del GRUPPO 1 rispetto a quelli del GRUPPO 2. La probabilità cumulativa di “non avere un intervento chirurgico di resezione intestinale dopo la diagnosi” è risultata essere statisticamente differente nei due gruppi di pazienti con MC (Log Rank test $p < 0.001$): a 5 e a 10 anni dalla diagnosi la probabilità era rispettivamente dell’86% e del 70% nel GRUPPO 1 e del 70% e del 56% nel GRUPPO 2 (Figura 14).

Inoltre l’intervallo di tempo tra la diagnosi e il “primo intervento chirurgico di resezione intestinale dopo la diagnosi” era più lungo nei pazienti del GRUPPO 1 rispetto a quelli del GRUPPO 2 (10.8 vs 5.8 anni, $p < 0.01$).

Per quanto riguarda l’uso dei farmaci durante il *follow-up* (outcome secondario), è emerso che i salicilati (OR 0.03, 95% CI 0-0.6, $p < 0.002$), gli steroidi (OR 0.3, 95% CI 0.2-0.5, $p < 0.0001$) e gli immunosoppressori (OR 0.6, 95% CI 0.3-0.9, $p < 0.04$) erano assunti meno frequentemente dai pazienti del GRUPPO 1 rispetto a quelli del GRUPPO 2 (Tabella 3). Non sono risultate differenze nell’uso degli antibiotici e dell’infliximab nei due gruppi.

Infine, il tasso di mortalità non è risultato statisticamente diverso nei due gruppi di pazienti con MC: 4 (3.5%) pazienti sono morti nel GRUPPO 1 e 3 (0.8%) nel GRUPPO 2.

DISCUSSIONE

L'intervento chirurgico di resezione intestinale è una tappa pressochè obbligata nella storia naturale della MC.

Nella MC le principali indicazioni per l'intervento chirurgico di resezione intestinale (chirurgia radicale) sono la comparsa di complicanze (stenosanti e/o fistolizzanti) e/o il fallimento della terapia medica (36-41).

Dopo l'intervento di resezione intestinale le lesioni e i sintomi di MC inevitabilmente ricorrono (22) con un intervallo di tempo medio al secondo intervento chirurgico di circa 10 anni. Sebbene l'intervento chirurgico non sia curativo, la chirurgia è in grado di indurre una remissione molto più duratura di quella indotta dalla terapia medica (5).

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare se i pazienti con MC esordita in modo acuto (addome acuto), quindi sottoposti ad intervento chirurgico di resezione intestinale e “diagnosi chirurgica” di malattia, presentavano un rischio diverso di re-intervento e/o un differente fabbisogno di terapia medica durante il *follow-up* rispetto ai pazienti con “diagnosi non chirurgica” di MC.

I 190 pazienti arruolati nel nostro studio sono stati suddivisi in due gruppi: il GRUPPO 1 includeva i 45 pazienti con esordio acuto e “diagnosi chirurgica” di MC dopo intervento chirurgico di resezione intestinale mentre il GRUPPO 2 comprendeva i rimanenti 145 pazienti con “diagnosi non chirurgica”

di MC. Va sottolineato che i pazienti del GRUPPO 1 non avevano mai ricevuto terapia medica specifica per la MC prima della diagnosi e che l'intervento chirurgico a cui erano stati sottoposti non può essere considerato un trattamento di scelta ma piuttosto la logica conseguenza della modalità di presentazione clinica della patologia di base cioè l'addome acuto.

Le caratteristiche cliniche e demografiche dei 190 pazienti erano simili nei due gruppi considerati, come mostrato nella Tabella 1, ma l'analisi univariata dei dati ha evidenziato che la localizzazione ileale, il decorso stenotico e quello fistolizzante erano fattori di rischio (associazione significativa) di esordio acuto di malattia (addome acuto) e conseguente resezione intestinale con "diagnosi chirurgica" di MC mentre la localizzazione colica e il decorso infiammatorio erano fattori protettivi.

Il numero dei pazienti con MC sottoposti ad almeno un intervento chirurgico di resezione intestinale durante il *follow-up* era simile nei due gruppi, ma la probabilità cumulativa di "avere un intervento chirurgico di resezione intestinale dopo la diagnosi" era più bassa nei pazienti con MC del GRUPPO 1 rispetto a quelli del GRUPPO 2. La probabilità cumulativa di "non avere un intervento chirurgico di resezione intestinale dopo la diagnosi" a 5, 10 e 15 anni dopo la diagnosi era rispettivamente dell'86%, 70% e 57% per i pazienti del GRUPPO 1 e del 70%, 56% e 45% per quelli del GRUPPO 2 (Figura 14).

Inoltre dai nostri dati emerge che la chirurgia determina una più duratura remissione clinica rispetto alla terapia medica. L'intervallo di tempo tra la diagnosi e il "primo intervento chirurgico di resezione intestinale dopo la diagnosi" è infatti più lungo nei pazienti del GRUPPO 1 rispetto a quelli del GRUPPO 2 (10.8 vs 5.8 anni). Inoltre l'assunzione di steroidi e immunosoppressori è significativamente meno frequente nei pazienti del GRUPPO 1 rispetto a quelli del GRUPPO 2 (Tabella 3).

I nostri dati hanno un impatto clinico ancora più forte se si considera che i pazienti del GRUPPO 1, che avevano una malattia molto più aggressiva (stenosante e/o fistolizzante) rispetto a quelli del GRUPPO 2 (come dimostrato dai dati dell'analisi univariata), mostrano un *outcome* migliore.

Una possibile critica al nostro studio potrebbe riguardare il carattere retrospettivo dello stesso. Bisogna ricordare che studi clinici in grado di valutare il possibile impatto di un intervento chirurgico precoce (di cui l'intervento alla diagnosi può rappresentare un modello surrogato) sulla storia naturale della MC sono non solo inesistenti ma oltretutto molto difficili da realizzare. Inoltre, per valutare il possibile impatto di un intervento chirurgico precoce sulla storia naturale della MC è necessario un lungo periodo di osservazione, cosa che uno studio retrospettivo ben condotto può offrire. Infine a testimonianza dell'omogeneità di trattamento dei pazienti inclusi nello studio, occorre ricordare che i 190 pazienti sono stati seguiti nella nostra unità di

Gastroenterologia da un ristretto numero di medici che hanno usato nella gestione della malattia linee guida piuttosto omogenee.

Negli ultimi anni lo sviluppo e la diffusione di un gran numero di farmaci, incluse le terapie biologiche, hanno indotto ad una gestione più conservativa della MC, volta a ritardare quanto più possibile l'intervento chirurgico.

Attualmente, tra i vari farmaci disponibili, solamente gli immunosoppressori e più recentemente gli anticorpi monoclonali anti-TNF α sono risultati efficaci nell'induzione e nel mantenimento della remissione della MC in fase attiva (20-21) ma nessuno di questi si è dimostrato utile nel ridurre il rischio di chirurgia durante un lungo periodo di *follow-up* (42).

Le principali indicazioni per l'uso degli immunosoppressori e delle terapie biologiche nei pazienti con MC sono la comparsa di complicanze intestinali (malattia stenotica e/o fistolizzante) e/o il fallimento della terapia medica: queste indicazioni coincidono con quelle per l'intervento chirurgico nella MC.

Di recente, partendo dall'idea che le terapie biologiche possano indurre la guarigione delle lesioni, è stato suggerito l'uso degli anticorpi anti-TNF α come efficace strategia *top-down* nei pazienti con MC naive e di nuova diagnosi (43-47).

Il nostro studio, in parte confermando quanto già descritto in precedenza (48), sembra suggerire che l'intervento chirurgico di resezione intestinale alla diagnosi, come conseguenza di una MC ad esordio acuto, possa indurre un

risparmio di terapia steroidea e immunosoppressiva durante il *follow-up* di malattia.

Concludendo, una strategia chirurgica *top-down* potrebbe essere considerata una valida opzione terapeutica nei pazienti con MC che presentano alla diagnosi una malattia severa e/o complicata.