

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICO CHIRURGICHE
GASTROENTEROLOGICHE E DEI TRAPIANTI

Ciclo XXV

Settore Concorsuale di afferenza: 06/B1

Settore Scientifico disciplinare: Med/09

**DECORSO DELLE COLITI SEVERE:
UN CONFRONTO TRA COLITE ULCEROSA E DI CROHN**

Presentata da: Dott.ssa Irene Modesto

Coordinatore Dottorato

Prof. Angelo Stella

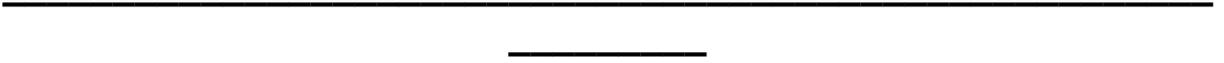
Relatore

Prof. Massimo Campieri

Correlatore

Prof. Mario Cottone

Esame finale anno 2013



INDICE

INTRODUZIONE	pag. 3
METODI	pag. 6
Caratteristiche dei pazienti	pag. 6
Outcome	pag. 12
Analisi statistica	pag. 13
RISULTATI	pag. 15
Colite ulcerosa severa	pag.15
Colite severa di Crohn	pag. 19
Valutazione degli outcome	pag. 23
DISCUSSIONE	pag. 28
BIBLIOGRAFIA	pag. 39
TABELLE E FIGURE	pag. 47
RINGRAZIAMENTI	pag. 54

**Decorso delle coliti severe:
un confronto tra colite ulcerosa e di Crohn**

1. Introduzione

La Malattia di Crohn è una malattia infiammatoria cronica ad eziologia incerta che coinvolge il tratto gastrointestinale. Qualsiasi tratto dell'apparato gastrointestinale, dalla bocca all'ano, può essere coinvolto, anche se è più frequente il coinvolgimento della regione ileocecale. Circa il 60% dei pazienti con Malattia di Crohn presenta un coinvolgimento del colon. Circa la metà di questi pazienti presenta un coinvolgimento sincrono del piccolo intestino, mentre gli altri presentano una malattia limitata al colon. La Malattia di Crohn del colon può coinvolgere tutto il colon (pancolite) o parte del colon (colite segmentale) (1). La colite ulcerosa è, al contrario, una malattia infiammatoria cronica dell'intestino caratterizzata da periodiche riacutizzazioni che coinvolgono esclusivamente la mucosa colica, e che può localizzarsi al rettosigma (proctite e proctosigmoidite ulcerosa) fino a coinvolgere l'intero colon (pancolite) (2).

Attualmente i dati disponibili sul decorso clinico della colite severa di Crohn sono piuttosto scarsi rispetto a quelli inerenti la colite ulcerosa. Circa il 15% dei pazienti con colite ulcerosa nel corso della malattia presenta una riacutizzazione

severa che richiede l'ospedalizzazione e il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa (3). Questo trattamento porta alla remissione in solo il 60% di tali pazienti, mentre i pazienti che non rispondono a tale regime terapeutico vanno incontro alla colectomia totale (4,5). Più di recente, uno studio del gruppo di Oxford (6) ha dimostrato che la colite ulcerosa severa, definita secondo i criteri di Truelove e Witts (7), colpisce fino al 25% di tutti i pazienti con colite ulcerosa, e il 39% dei pazienti con uno o più episodi di riacutizzazione severa vanno incontro alla colectomia, al contrario del 3,4% di quei pazienti che non vengono ospedalizzati ($p < 0,0001$). L'avvento di ciclosporina ed infliximab ha ridotto ma non eliminato del tutto il rischio di colectomia nei pazienti con colite ulcerosa (8-11).

Sebbene le evidenze in merito siano limitate, la colite severa non responsiva al trattamento medico dovrebbe essere trattata, sia nel caso della Malattia di Crohn che della colite ulcerosa, con l'intervento chirurgico, a causa del rischio di perforazione o megacolon tossico.

Lo scopo di questo studio è descrivere il decorso clinico della malattia di Crohn severa del colon o dell'ileo-colon in una coorte di pazienti provenienti da un centro di riferimento terziario, e di confrontarlo con il decorso clinico della colite ulcerosa severa in una coorte di pazienti provenienti dallo stesso centro nello stesso periodo di tempo.

2. Metodi

2.1 Caratteristiche dei pazienti

I pazienti con colite severa di Crohn sono stati identificati retrospettivamente nella nostra coorte di 593 pazienti con Malattia di Crohn ospedalizzati dal gennaio 2003 al maggio 2012 presso l'Unità Operativa Complessa di Medicina Interna del Presidio Ospedaliero "Vincenzo Cervello", attraverso la valutazione del Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (> 400) (12) e Harvey-Bradshaw Index (> 8) (13). La diagnosi di Malattia di Crohn è stata effettuata in accordo ai criteri di Binder (15). E' stato inoltre calcolato nel momento del ricovero lo score di Lichtiger (14), uno score usato nella valutazione della colite ulcerosa severa e che è stato applicato alla Malattia di Crohn. La severità della colite di Crohn è stata valutata anche mediante retto-sigmoidoscopia; la severità endoscopica è stata valutata in base alla presenza o assenza di ulcere profonde nel colon, secondo i criteri del SES-CD (16), e secondo il giudizio complessivo dell'endoscopista.

I pazienti con colite ulcerosa severa sono stati identificati nella nostra coorte di 449 pazienti con colite ulcerosa ospedalizzati dal gennaio 2003 al maggio 2012, presso l'Unità Operativa Complessa di Medicina Interna del Presidio Ospedaliero "Vincenzo Cervello", attraverso la valutazione dello score di

Lichtiger (14) e di Truelove e Witts (7). Anche la severità della colite ulcerosa è stata valutata mediante retto-sigmoidoscopia; la severità endoscopica è stata valutata in base alla presenza o assenza di ulcere profonde nel colon, secondo i criteri della Mayo Clinic (17) e di Baron (18), e secondo il giudizio complessivo dell'endoscopista.

Al momento del ricovero tutti i pazienti sono stati valutati clinicamente, mediante Rx diretta addome, esami ematochimici (compresa la velocità di sedimentazione eritrocitaria [VES], proteina C-reattiva [PCR] e albumina), emogasanalisi arteriosa, ed ecografia con sonda ad alta frequenza al fine di escludere il megacolon tossico o la perforazione intestinale, e di stabilire approssimativamente l'estensione della colite (19). E' stato inoltre effettuato il rilevamento, nelle biopsie rettali e nel sangue periferico, del citomegalovirus, al fine di escludere l'infezione da citomegalovirus (in presenza di un test positivo il paziente veniva trattato con terapia antivirale prima del trattamento standard). Inoltre in tutti i pazienti sono stati eseguiti l'esame coprocolturale, l'esame coproparassitologico e la ricerca delle tossine del *Clostridium difficile*. Infine, sono stati allertati i pazienti ed i chirurghi del possibile rischio di colectomia.

Al momento del ricovero, i pazienti sono stati trattati con corticosteroidi per via endovenosa, secondo il regime di Oxford (20), antibiotici empirici e nutrizione parenterale totale.

I pazienti steroideo-responsivi (definiti tali in base alla presenza di risposta ad una dose adeguata di steroidi entro 5-7 giorni), sono stati sottoposti a switch con corticosteroidi per os, con concomitante inizio di terapia immunosoppressiva con azatioprina alla dose di 2,5 mg / Kg al giorno e progressiva riduzione della dose dei corticosteroidi stessi. Se si erano verificati precedentemente intolleranza o fallimento della terapia immunosoppressiva, il trattamento di mantenimento con azatioprina veniva escluso a priori.

I pazienti steroideo-resistenti (definiti tali in base alla mancanza di risposta ad una dose adeguata di steroidi entro 5-7 giorni) sono stati trattati con farmaci biologici, utilizzando il regime standard di induzione (infliximab al dosaggio di 5 mg/kg per via endovenosa o adalimumab per via sottocutanea 160 mg, nel caso della Malattia di Crohn), dopo screening convenzionale per infezioni o neoplasie. Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato scritto prima di iniziare entrambi i trattamenti. La scelta del trattamento biologico è stata fondata sul fallimento di precedenti trattamenti biologici, sull'opinione dei medici coinvolti e sulla preferenza dei pazienti. I pazienti che hanno risposto all'infliximab, e senza segni clinici di intolleranza al farmaco, hanno completato la fase di induzione con l'infusione alla settimana 2 e 6, seguita da successive infusioni di mantenimento (5 mg / kg ogni 8 settimane). I pazienti che hanno risposto all'adalimumab, e senza segni clinici di intolleranza al farmaco, hanno completato la fase di induzione mediante somministrazione per via sottocutanea

alla settimana 2 (80 mg), seguita da successive somministrazioni per via sottocutanea di mantenimento (40 mg ogni due settimane). In entrambi i tipi di trattamento con farmaci biologici, il trattamento stesso è stato prorogato fino a un anno. In alcuni di questi pazienti (tolleranti e naive) è stata saggiata, subito dopo l'ultima somministrazione di uno dei due farmaci in fase acuta, l'azatioprina, al dosaggio di 2,5 mg / kg al giorno.

In un paziente con colite ulcerosa refrattaria alla terapia steroidea, non responsivo all'infliximab, è stata altresì saggiata, dopo consulto medico-chirurgico, la ciclosporina per via endovenosa, al dosaggio di 2 mg/kg/die, effettuando un aggiustamento della dose in base ai valori della ciclosporinemia (range terapeutico 200-250 mcg/L). Il paziente che ha risposto alla ciclosporina per via endovenosa, dopo 14 giorni veniva trattato con la formulazione per os (per un periodo massimo di 3 mesi) al dosaggio di 5 mg/Kg/die, di concerto alla terapia di mantenimento con azatioprina.

I pazienti le cui condizioni cliniche si sono progressivamente deteriorate o che non hanno risposto al trattamento medico sono stati sottoposti a colectomia. Nel singolo paziente la possibilità di effettuare la colectomia veniva valutata dopo consulto collegiale tra medici e chirurghi.

2.2 Outcome

L'outcome primario valutato è stato il tasso di colectomia dopo l'episodio acuto e alla fine del follow-up in entrambe le coorti. Gli outcome secondari valutati sono stati la percentuale di infezione da citomegalovirus, la risposta agli steroidi, la risposta alla terapia con farmaci biologici e la percentuale di megacolon nelle due malattie. Tutti i pazienti responsivi alla terapia medica sono stati seguiti nel nostro ambulatorio al fine di monitorare le loro condizioni cliniche, la ricaduta clinica, l'eventuale necessità di nuova ospedalizzazione, o eventuali eventi avversi ai farmaci. Le visite ambulatoriali venivano effettuate a distanza di un mese dalla dimissione e poi ad intervalli di 2 mesi. Ad ogni visita ambulatoriale sono stati valutati e registrati in un file elettronico le condizioni generali, l'esame obiettivo e gli esami bioumorali. Tutti i pazienti hanno riportato un follow-up minimo di 12 mesi.

2.3 Analisi statistica

I dati sono stati analizzati utilizzando il software SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Le variabili continue sono state riportate come media (\pm deviazione standard [SD]) o mediana (range) in base alla loro distribuzione. Le variabili categoriche sono state riportate come frequenza e percentuale. Le differenze

significative sono state calcolate utilizzando il test al chi-quadrato per le variabili categoriche ed il test t di Student per le variabili continue.

Sono state confrontate con il test al chi-quadrato la percentuale di risposta allo steroide, la prevalenza di infezione da citomegalovirus, la percentuale di risposta ai farmaci biologici, la percentuale di megacolon e il tasso di colectomia in acuto ed entro la fine del follow-up.

Il tempo al momento della colectomia è stato riportato mediante una curva di Kaplan-Meier. Le curve attuariali di intervento chirurgico nelle due malattie sono state confrontate con il log-rank test.

Le variabili demografiche e quelle correlate alla malattia sono state correlate all'outcome principale e agli outcome secondari mediante il modello di regressione lineare logistica a 3 e a 12 mesi e mediante il modello di Mantel Cox alla fine del follow-up. In tale analisi sono state considerate le seguenti variabili: età, sesso, abitudine tabagica, familiarità, dose di corticosteroidi assunta al momento del ricovero, utilizzo di immunosoppressori al momento del ricovero, utilizzo di farmaci biologici al momento del ricovero, numero di ospedalizzazioni antecedenti l'episodio acuto, VES, PCR, conta dei globuli bianchi, tasso di emoglobina, albumina e durata della malattia.

3. Risultati

3.1 Colite ulcerosa severa

Nella nostra coorte di 449 pazienti ospedalizzati per colite ulcerosa, 169 pazienti sono stati classificati come presentanti una colite ulcerosa severa (37,6 %). Le caratteristiche dei pazienti al momento del ricovero sono riportate nella tabella 2.

La colite ulcerosa severa è risultata più frequente negli uomini (54,4% vs 45,6%), nei non fumatori (79,3% vs 20,7%). Il 39,1% presentava una pancolite ulcerosa al momento del ricovero, mentre il restante 51,5% presentava una localizzazione più distale della malattia; il 9,4% dei pazienti presentava una malattia all'esordio e per tale motivo non è stato possibile ottenere una valutazione dell'estensione della malattia al momento del ricovero. L'età media all'episodio di colite ulcerosa severa è risultata pari a $43,5 \pm 17,6$ anni e la durata mediana della malattia pari a 48 mesi (range 1-552).

La mediana del Lichtiger score, al momento del ricovero, è risultata pari a 13 (range 10-19).

Nessun paziente (0%) ha riportato una infezione intestinale da *Clostridium difficile*, mentre il citomegalovirus è stato rilevato nelle biopsie rettali e nel sangue periferico in 12 pazienti (7,1%); tali pazienti sono stati trattati con

gancyclovir per via endovenosa, ad eccezione di un paziente, che ha sviluppato un quadro di megacolon tossico, risolto dopo trattamento con valgancyclovir per os (21). Tra i pazienti che hanno riportato un'infezione da citomegalovirus, il 8,3% è andato incontro all'intervento chirurgico.

Nel 3,6% dei pazienti il citomegalovirus è stato riscontrato esclusivamente nelle biopsie rettali, e per tale motivo i pazienti non sono stati sottoposti a nessun trattamento antivirale; tra questi pazienti, un paziente è andato incontro all'intervento chirurgico per insorgenza di megacolon. Centoventiquattro pazienti su 169 (73,4 %) hanno risposto ai corticosteroidi per via endovenosa, evitando così la colectomia totale. Ventisette pazienti su 169 (16%) sono stati trattati con farmaci biologici (infliximab), e tra questi 24 (88,9%) hanno risposto a tale terapia, evitando la colectomia. Inoltre 5 pazienti (3%) sono stati trattati con ciclosporina ev, di cui uno dopo failure dell'infliximab, e di questi 4 hanno risposto, evitando la colectomia. Tredici pazienti su 169 (7,7%) sono stati sottoposti ad intervento chirurgico in acuto (colectomia totale) a causa della refrattarietà alla terapia medica: 2 dopo il fallimento dell'infliximab, 1 dopo il fallimento della ciclosporina, 8 a causa dell'insorgenza di megacolon tossico e 2 per colite fulminante. Alla fine del follow-up dall'evento acuto (media 51 ± 2 mesi): 13 pazienti hanno praticato esclusivamente il regime di induzione con infliximab, mentre 14 sono risultati in mantenimento con infliximab, 28 sono stati trattati con azatioprina o 6-

mercaptopurina dopo la sospensione dei corticosteroidi, 79 sono stati trattati con mesalazina dopo la sospensione degli steroidi (per pregressi intolleranza o fallimento della terapia con azatioprina), e 14 hanno interrotto la terapia biologica (infliximab) a causa del fallimento della terapia stessa, e sono stati sottoposti ad intervento chirurgico, così come un paziente sottoposto a terapia di salvataggio con ciclosporina, e come altri 7 pazienti in terapia di mantenimento con azatioprina, come mostrato in figura 1.

Ventisette pazienti (16 %) hanno sviluppato un quadro di megacolon durante il ricovero, e fra questi 8 sono stati operati in acuto.

Il tasso cumulativo di colectomia in acuto è risultato del 7,7%, mentre il tasso di colectomia alla fine del follow-up è risultato pari al 20,7%. Sedici pazienti (45,7%), fra coloro che sono stati operati, hanno sviluppato una pouchite ad un intervallo di tempo medio di $14,5 \pm 5,9$ mesi, e attualmente risultano in mantenimento con VSL#3. Tre pazienti (1,8%) sono deceduti entro la fine del follow-up, di cui uno a causa di colite fulminante, nel quale l'intervento era stato controindicato a causa dell'età e delle comorbidità. Tra gli eventi avversi e gli effetti collaterali secondari alla terapia con farmaci biologici sono stati riportati: 2 casi di interstiziopatia polmonare, 1 caso di herpes zoster cutaneo, e 9 casi di reazione anafilattica tra la II e la III infusione.

3.2 Colite severa di Crohn

Nella nostra coorte di 593 pazienti ospedalizzati per Malattia di Crohn attiva, 34 pazienti sono stati classificati come presentanti una colite severa di Crohn (5,7%). Le caratteristiche dei pazienti al momento del ricovero sono riportati nella tabella 1.

La colite severa di Crohn è risultata più frequente nelle donne (58,8% vs 41,2%), nei fumatori (64,7% vs 35,3%) e nella malattia di Crohn coinvolgente esclusivamente il colon (61,8% vs 35,3%). L'età mediana all'episodio di colite severa di Crohn è risultata pari a $34,1 \pm 12,8$ anni e la durata media della malattia pari a 36 mesi (range 1-186).

La media del SES-CD, nei pazienti sottoposti a colonscopia, è risultata pari a $31,9 \pm 4,9$. Sei pazienti (17,6%) presentavano una malattia perianale al momento del ricovero.

Un paziente su 34 (2,9%) ha riportato una infezione intestinale da Clostridium difficile, mentre il citomegalovirus è stato rilevato nelle biopsie rettali e nel sangue periferico in un solo paziente (2,9%), che è stato trattato con valgancyclovir per os prima di iniziare il trattamento biologico con adalimumab (22).

Ventitre pazienti su 34 (67,6%) hanno risposto ai corticosteroidi per via endovenosa, evitando così la colectomia totale. Sette pazienti su 34 pazienti (20,6%) sono stati trattati con farmaci biologici (6 con infliximab, 1 con adalimumab), a causa di fallimento della terapia steroidea, 1 di questi 7 (14,3%)

è andato incontro a colectomia, mentre 3 pazienti (8,8%) sviluppavano il megacolon durante la degenza, di cui uno è stato sottoposto a colectomia.

Sei pazienti su 34 (17,6%) sono stati sottoposti ad intervento chirurgico in acuto (colectomia totale) a causa della refrattarietà alla terapia medica: 4 dopo il fallimento dei corticosteroidi per via endovenosa, 1 dopo il fallimento dell'infliximab e 1 a causa dell'insorgenza di megacolon. Alla fine del follow-up dall'evento acuto (mediana $41,3 \pm 7,3$ mesi) è stato rilevato che: 13 su 28 pazienti non operati in acuto (46,4%) avevano assunto un farmaco biologico come mantenimento (in sei pazienti è stata infatti introdotta la terapia biologica successivamente alla colite severa per l'insorgenza di malattia perianale severa), ma 7 pazienti (25%) hanno interrotto la terapia biologica (infliximab) a causa del fallimento della terapia stessa e sono stati sottoposti ad intervento chirurgico in elezione; 7 (25%) sono stati trattati con azatioprina dopo la sospensione dei corticosteroidi; 8 (28,6%) sono stati trattati con mesalazina dopo la sospensione degli steroidi (per pregressi intolleranza o fallimento della terapia con azatioprina). Il tasso cumulativo di colectomia in acuto è risultato pari al 17,6% mentre il tasso cumulativo alla fine del follow-up è risultato pari al 38,2%. Un paziente (2,9%), tra quelli sottoposti a colectomia totale, è morto per sepsi post-chirurgica secondaria a *Klebsiella pneumoniae*. Non sono stati riportati altri eventi avversi severi o effetti collaterali secondari alla terapia con farmaci biologici.

Tutti i pazienti operati sono stati trattati con acido 5-aminosalicilico come terapia di mantenimento, mentre due pazienti sono stati trattati con Adalimumab.

3.3 Valutazione degli Outcome:

a) Risposta allo steroide

Nella coorte dei pazienti con malattia di Crohn la risposta allo steroide per via endovenosa è risultata sovrapponibile alla risposta riscontrata nei pazienti con colite ulcerosa. Il 73,4% dei pazienti con colite ulcerosa severa ha ottenuto la remissione clinica dopo terapia steroidea per via endovenosa, contro il 67,6 % dei pazienti con colite severa di Crohn. La differenza tra le due popolazioni risulta essere statisticamente non significativa ($p=0.49$).

b) Percentuale di infezione da citomegalovirus

La percentuale di infezione da citomegalovirus risulta essere leggermente superiore nei pazienti con colite ulcerosa severa (7,1 %) rispetto ai pazienti con

colite severa di Crohn (2,9%), tuttavia tale differenza risulta non significativa ($p=0.36$).

c) Risposta alla terapia con farmaci biologici

La risposta ai farmaci biologici risulta essere sovrapponibile nei pazienti affetti da colite ulcerosa severa (88,9%) e nei pazienti affetti da colite severa di Crohn (85,7%), pertanto tale differenza risulta non significativa ($p=0.84$).

d) Percentuale di megacolon

La percentuale di megacolon nelle coliti severe di Crohn risulta essere pari al 8,8%, contro il 16% riscontrato nelle coliti ulcerose severe; tale differenza risulta essere tuttavia statisticamente non significativa ($p=0.28$);

e) Tasso di colectomia

Il tasso di colectomia in acuto risulta essere maggiore nei pazienti affetti da colite severa di Crohn (17,6%) rispetto ai pazienti affetti da colite ulcerosa severa (7,7%), e tale differenza risulta essere ai limiti della significatività statistica (Chi quadrato 3.31, $p=0.069$, OR 0.39).

Il tasso di colectomia, esclusi i pazienti operati in acuto, alla fine del follow-up è risultato pari al 20,6% nella colite severa di Crohn, mentre nella colite ulcerosa severa è risultato pari al 13%, tuttavia tale differenza non risulta statisticamente significativa ($p=0.2$).

Considerando l'intera popolazione di pazienti (sia quelli affetti da Malattia di Crohn che quelli affetti da colite ulcerosa), all'analisi univariata, secondo il modello di regressione lineare, una giovane età alla diagnosi è correlata a un maggiore rischio di colectomia in assoluto ($p=0.024$) ed in elezione ($p=0.022$), ma non in acuto ($p=0.39$), così come una VES elevata è correlata ad un maggiore rischio di colectomia in assoluto ($p=0.014$) e in acuto ($p=0.032$), ma non in elezione ($p=0.24$). Tale correlazione risulta essere altrettanto significativa all'analisi multivariata.

Considerando l'intera popolazione di pazienti, all'analisi univariata secondo il modello di Mantel Cox nessuna variabile risultava essere correlata in maniera statisticamente significativa al rischio di colectomia in assoluto, in acuto ed in elezione.

Nella figura 1 è illustrato il confronto del tasso di colectomia nel tempo fra le due condizioni cliniche: come si può evincere da tale figura, i pazienti affetti da colite ulcerosa presentano un rischio complessivo di colectomia più basso rispetto a quelli affetti da colite di Crohn (Hazard Ratio 0.4, IC 0.23-0.82, $p=0,01$), tuttavia non vi è differenza nel rischio di colectomia, tra le due

patologie, nel sottogruppo di pazienti operati in acuto ($p=0.07$) ed in quello dei pazienti operati in elezione (0.07).

Nella tabella 3 e 4 sono illustrate rispettivamente il confronto tra le caratteristiche delle due popolazioni ed il confronto fra gli outcome valutati.

4. Discussione

L'analisi di questa coorte di pazienti con colite severa di Crohn dimostra che il comportamento ed il decorso clinico di questo subset di pazienti risulta in parte diverso da quello della colite ulcerosa severa, sebbene la presentazione clinica delle due malattie sia molto simile.

I nostri dati sono retrospettivi e pertanto vanno interpretati con cautela.

Nella nostra casistica sono state confrontate due coorti di pazienti ricoverati per colite severa in uno stesso periodo di tempo. Il protocollo per la gestione della colite severa previsto dal 2003 ad oggi è stato applicato in modo eguale alla due patologie.

Considerando le variabili cliniche delle due coorti di pazienti, illustrate nella tabella 3, emerge che l'età alla diagnosi e all'episodio di colite severa, l'abitudine tabagica, il trattamento biologico prima del ricovero, la presenza di manifestazioni extra-intestinali e la VES risultano significativamente differenti tra le due popolazioni. Nello specifico: i pazienti con Malattia di Crohn hanno un'età minore alla diagnosi di malattia (29 ± 12.2 vs 37.4 ± 17.1) e all'episodio di colite severa (34.1 ± 12.8 vs 43.5 ± 17.1); sono più spesso fumatori rispetto ai pazienti con colite ulcerosa (64.7% vs 20.7%); hanno con maggiore frequenza una storia di farmaci biologici (26.5% vs 10.1%); presentano più spesso manifestazioni extraintestinali (47.1% vs 22.5%) e tendono ad avere una VES più elevata al ricovero (57.4 ± 29.2 vs 47.2 ± 25.8). La differenza delle suddette variabili nelle due popolazioni risulta essere statisticamente significativa.

Per quanto riguarda i parametri clinici e bioumorali, occorre evidenziare il ruolo della VES, come precedentemente sottolineato, ma non della PCR, nell'essere correlata ad un maggior rischio di colectomia complessivo e in acuto. Tuttavia, nel nostro studio non abbiamo preso in considerazione la correlazione tra i

parametri clinici, endoscopici e bioumorali. Infatti, alcuni studi svolti in passato (23,24) hanno dimostrato che i dati clinici, endoscopici e bioumorali sono scarsamente correlati fra loro nella colite severa di Crohn. Gli autori di tali studi sostenevano che le proteine infiammatorie valutate negli studi stessi venivano prodotte dal fegato, e che la determinazione diretta dei mediatori rilasciati dal tessuto linfoide intestinale, quali linfocine e loro recettori solubili, avrebbe potuto fornire indicazioni nel processo infiammatorio della parete intestinale che ha luogo nella malattia di Crohn (23,25).

Analizzando i risultati emersi dall'analisi statistica possono emergere i dati esposti in seguito.

Per quanto riguarda la risposta agli steroidi per via endovenosa, nella coorte dei pazienti con colite severa di Crohn la risposta allo steroide per via endovenosa risulta essere sovrapponibile alla risposta osservata nella colite ulcerosa. Il 73,4% dei pazienti con colite ulcerosa severa va in remissione contro il 67,6% dei pazienti con Malattia di Crohn.

Questo dato risulta difficile da spiegare anche perché vi sono pochi riferimenti nella letteratura scientifica riguardo alla risposta allo steroide nella colite severa di Crohn. Faubion et al. hanno dimostrato in uno studio prospettico la risposta allo steroide dei pazienti con Malattia di Crohn che richiede la prima somministrazione di steroide; i pazienti inclusi in questo studio presentavano una malattia sia moderata sia severa ed in questo studio la percentuale di

risposta era simile alla colite ulcerosa: non vi è tuttavia una analisi del sottogruppo con la colite severa (26).

Per quanto riguarda la colite ulcerosa, i nostri dati confermano quanto emerso in precedenti studi, in termini di tasso di risposta agli steroidi (4,8,27,28,29); inoltre, Garcia-Planella, et al, hanno evidenziato recentemente che i pazienti con colite ulcerosa che rispondono ad un primo ciclo di steroidi sono esposti ad un più basso rischio di colectomia a lungo termine (30). Studi prospettici più ampi potrebbero confermare l'attendibilità di questi dati.

Pertanto la sovrapponibilità della risposta agli steroidi nelle due malattie potrebbe essere giustificata dal fatto che la Malattia di Crohn del colon potrebbe rappresentare un sottotipo della Malattia di Crohn a sé stante, dotato di peculiari caratteristiche cliniche e prognostiche, che la renderebbero più simile alla colite ulcerosa.

Per quanto riguarda la percentuale di infezione da citomegalovirus, i dati della letteratura riguardano prevalentemente la colite ulcerosa. Il motivo della più frequente localizzazione del citomegalovirus nella mucosa colica dei pazienti con colite ulcerosa potrebbe essere spiegato con un diverso meccanismo di evasione immunologica legato agli antigeni di istocompatibilità, tuttavia tale dato è da verificare (31,32,33). Nella nostra serie la percentuale di citomegalovirus risulta pari a 1 caso su 34 nella coliti severe di Crohn e 12 casi su 169 coliti ulcerose severe. La differenza di prevalenza nelle due popolazioni

risulta essere non significativa (0.36): risulterebbe opportuno analizzare tale dato in un campione più ampio di pazienti con colite severa di Crohn per poter rispondere con certezza al quesito se l'infezione da citomegalovirus risulti più frequente nella colite ulcerosa.

Per quanto riguarda la percentuale di megacolon, la diversa frequenza di megacolon tra le due patologie (più frequente nella colite ulcerosa), seppur non statisticamente significativa, potrebbe essere spiegata dalla maggiore frequenza di infezione da citomegalovirus nella colite ulcerosa severa: vi sono infatti osservazioni che mostrano una maggiore frequenza del citomegalovirus nei pazienti con megacolon, come suggerito dai risultati preliminari di un recente studio caso-controllo, presentato come abstract al Congresso dell'European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) del 2011, che mostrerebbero un nesso causale tra citomegalovirus e megacolon (34-37).

Per ciò che concerne la risposta alla terapia con farmaci biologici, essa risulta eguale nei due gruppi. Il dato confrontabile è in un piccolo numero di pazienti e pertanto va analizzato con cautela.

Non vi sono dati in letteratura sulla risposta ai farmaci biologici nella colite severa di Crohn perché, nei trial registrativi valutanti l'efficacia dei farmaci biologici, il sottogruppo di pazienti con colite severa è di scarsa entità e difficilmente enucleabile (38-43). Per quanto concerne la colite ulcerosa, il nostro studio rivela un'elevata percentuale di risposta alla terapia "di

salvataggio” con farmaci biologici in occasione di un flare severo della malattia (88,9%). Tale dato è sovrapponibile con quanto riportato nella letteratura scientifica, sia nei trial registrativi che negli studi di popolazione, che tuttavia mostrano che anche l’avvento dei farmaci biologici non è riuscito ancora ad azzerare il rischio di colectomia (8,9,10,44,45,46,47,48).

Per quanto riguarda il tasso di colectomia, nei pazienti con colite severa di Crohn risultava essere pari al 38,2% alla fine del follow-up. I nostri dati sono leggermente diversi da quelli provenienti dalla coorte di Hancock (49), dove il tasso di colectomia è risultato pari al 20,7%; tuttavia, nello studio di Hancock et al (49) sono stati valutati anche i pazienti con Malattia di Crohn del colon lieve e moderata, mentre il nostro studio è stato focalizzato solo su pazienti con colite severa di Crohn.

Tali dati sono leggermente diversi da quelli provenienti dalla nostra coorte di pazienti con colite ulcerosa severa, dove il tasso di colectomia entro la fine del follow up risultava essere pari al 20,7%. Il tasso di colectomia nei pazienti affetti da colite ulcerosa severa, in una coorte dove sono stati prevalentemente trattati con infliximab, risulta invece diverso dai risultati emersi da una precedente coorte trattata anche con ciclosporina (11). Questa osservazione, così come è emerso dal recente trial CYSIF (9,10), e così come messo in luce da altri studi su pazienti con colite ulcerosa severa (8,44,46,50,51), conferma infatti come il

rischio di colectomia, anche dopo terapia di salvataggio con farmaci biologici, non sia stato ancora azzerato.

Nella nostra coorte di pazienti con colite severa di Crohn è deceduto un paziente; nella nostra coorte di pazienti con colite ulcerosa severa si sono invece verificati 3 exitus entro la fine del follow-up; tra questi, un solo paziente è morto per colite fulminante, e in tale paziente il consulto medico-chirurgico ha escluso l'intervento, a causa dell'età avanzata e delle comorbidità del paziente stesso, che in occasione di precedenti riacutizzazioni aveva rifiutato l'intervento chirurgico stesso. La nostra opinione è di discutere "a priori" la possibilità di intervento chirurgico con il paziente, sottolineando che un intervento chirurgico ritardato può essere fatale, come in questo caso isolato. I limiti di questo studio sono la natura retrospettiva ed il piccolo numero di pazienti con colite severa di Crohn inclusi nell'analisi finale.

Ad oggi questo è il primo studio che valuta il decorso clinico della colite severa di Crohn e che confronta tale decorso con quello della colite ulcerosa severa. I nostri dati dimostrano che il tasso complessivo di colectomia nella coorte di pazienti con colite severa di Crohn risulta maggiore di quello della nostra coorte di pazienti con colite ulcerosa severa, tuttavia tale dato non risulta essere supportato da una diversa risposta clinica alla terapia steroidea o alla terapia di salvataggio con farmaci biologici nelle due malattie, bensì piuttosto da una

maggiore aggressività biologica della Malattia di Crohn, come dimostrato dalle caratteristiche demografiche e cliniche della nostra coorte di pazienti, verosimilmente per il suo interessamento transmurale del tubo digerente, in confronto alla colite ulcerosa che coinvolge esclusivamente lo strato mucoso del colon.

Il reale decorso clinico della colite severa di Crohn necessita tuttavia di essere chiarito da studi prospettici che includano un maggior numero di pazienti appartenenti a questo sottogruppo della malattia.

Bibliografia

- 1) Mills S, Stamos MJ. Colonic Crohn's Disease. Clin colon rectal surg 2007; 20 (4):309-13.
- 2) Mortensen C, Caspersen S, Christensen NL, Svenningse L, Thorsgaard N, Christensen LA. Treatment of acute ulcerative colitis with infliximab, a retrospective study from three Danish hospitals. Journal of Crohn's and Colitis (2011) 5, 28–33.
- 3) Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis: part 1: short term prognosis. Gut 1963;4:300-8.
- 4) Jarnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. Gastroenterology 1985; 89:1005-13.
- 5) Meyers S, Sachar DB, Goldberg JD, Janowitz HD. Corticotropin versus hydrocortisone in the intravenous treatment of ulcerative colitis: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. Gastroenterology 1983;85:351-7.
- 6) Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Heap G, Cummings F, Warren BF, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. J Crohns Colitis 2010;4:431-7.
- 7) Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955:1041-8 .
- 8) Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö

C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805–11.

- 9) Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Cyclosporin versus infliximab in acute severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a randomized study. *J Crohns Colitis* 2011;1:A12.
- 10) Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Cyclosporin versus infliximab in acute severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a randomized study. *Gastroenterology* 2011;141:S-112.
- 11) Mocciaro F, Renna S, Orlando A, Rizzuto G, Sinagra E, Orlando E, Cottone M. Cyclosporine or Infliximab as rescue therapy in severe refractory ulcerative colitis: Early and long-term data from a retrospective observational study. *J crohns colitis* 2012, Jan 13 [epub ahead of print].
- 12) Best WR, Bectel JM, Singleton JW, et al. Development of Crohn's disease activity index, National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439–44.
- 13) Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980;8:514.
- 14) Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G,

Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994 Jun 30;330(26):1841-5.

15) Binder V, Hendriksen C, Kreiner S. Prognosis in Crohn's disease – based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985;26:146-150.

16) Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease:the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004 Oct;60(4):505-12.

17) Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Eng J Med* 1987;317:1625-1629.

18) Baron JH, Connel AM, Lennard-Jones J. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J* 1964;1:89-92.

19) Prantera C, Lorenzetti R, Cerro P, et al. The plain abdominal film accurately estimates extent of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13:231–4.

20) Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974;1:1067–70.

21) Criscuoli V, Plano S, Aragona E, Cottone M. Oral valganciclovir for colonic dilatation in ulcerative colitis associated with human cytomegalovirus infection. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(5):727-8.

- 22) [Sinagra E](#), [Renna S](#), [Mocciaro F](#), [Olivo M](#), [Cottone M](#), [Orlando A](#). Early postoperative recurrence of severe Crohn's disease, with colonic involvement and associated human cytomegalovirus infection, treated with oral valganciclovir and adalimumab. Inflamm Bowel Dis. 2011 Jun;17(6):E43-4.
- 23) Cellier C, Sahmoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. *Gut* 1994;35:231-235.
- 24) Beck IT. Laboratory assessment of inflammatory bowel disease. *DigDisSci* 1987; 32 (suppl): 26-41.
- 25) Mueller Ch, Knoflach P, Zielinski C. T-cell activation in Crohn's disease: Increased levels of soluble interleukin-2 receptors in serum and in supernatants of stimulated peripheral blood mononuclear cells. *Gastroenterology* 1990; 98:639-46.
- 26) Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121(2):255-260.
- 27) Aratari A, Papi C, Clemente V, Moretti A, Luchetti R, Koch M. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era. *Digestive and Liver Disease* 40 (2008) 821-826.
- 28) Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of

inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(Suppl. V):1–16.

29) Meyers S, Lerer PK, Feuer EJ, Johnson JW, Janowitz HD. Predicting the outcome of corticoid therapy for acute ulcerative colitis. Results of a prospective, randomized, double blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:50–4.

30) Garcia-Planella E, Mañosa M, Van Domselaar M, Gordillo J, Zabana Y, Cabré E, et al. Long-term outcome of ulcerative colitis in patients who achieve clinical remission with a first course of corticosteroids. *Digestive and Liver Disease* 44 (2012) 206– 210.

31) Froberg, MK. Review: CMV escape! *Ann Clin Lab Sci* 2004;34:123-30.

32) Hengel H, Brune W, Koszinowsky UH. Immune evasion by citomegalovirus – serviva strategies of a highly adapted opportunist. *Trends Microbiol* 1998;6:190-7.

33) Michelson S. Human citomegalovirus escape from immune detection. *Intervirology* 1999;42:301-7.

34) Machens A, Bloechle C, Achilles EG, et al. Toxic megacolon caused by citomegalovirus colitis in a multiply injured patient. *Trauma* 1996;40:644-646.

35) Orloff JJ, Saito R, Lasky S, et al. Toxic megacolon in citomegalovirus colitis . *Am J Gastroenterol* 1989;84:794-797.

36) Beaugerie L, Ngo Y, Goujard F, et al. Etiology and management of toxic megacolon in patients with human immunodeficiency virus infection.

Gastroenterology 1994;107:858-863.

37) Criscuoli V, Rizzuto MR, Gallo E, Cottone M. Toxic megacolon and human cytomegalovirus in a series of severe ulcerative colitis patients. *J Crohn's and Colitis* 2012;6:S90.

38) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002, 359:1541-49.

39) Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 9.

40) Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.

41) Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232-9.

42) Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.

43) Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with

infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-38.

44) Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis: 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32: 984–9.

45) Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:83–8.

46) Sjöberg M, Walch A, Meshkat M, Gustavsson A, Järnerot G, Vogelsang H, et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Mar 15 doi:10.1002/ibd.21680. [Epub ahead of print].

47) Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Cappello M, Biancone L, Orlando A, et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:747–56.

48) Paul Rutgeerts, William J. Sandborn, Brian G. Feagan, Walter Reinisch, Allan Olson, Jewel Johanns. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.

49) Hancock L, Beckly J, Geremia A, Cooney R, Cummings F, et al. Clinical and molecular characteristics of isolated colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(12):1667-1677.

- 50) Croft AR, Walsh A, Doecke J, Cooley R, Radford-Smith GL. Outcomes of salvage therapy for acute severe ulcerative colitis: cyclosporin versus infliximab. *Inflammatory bowel disease, clinical. J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:A316.
- 51) Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:760–5.

TABELLA 1. Caratteristiche dei pazienti con colite severa di Crohn (n=34)

Variabile	Risultato
Età media alla diagnosi (\pm SD)	29,1 \pm 12,2
Età media alla colite severa (\pm SD)	34,1 \pm 12,8
Sesso (%)	
- Maschi	14 (41,2%)
- Femmine	20 (58,8%)
Manifestazioni extraintestinali (%)	16 (47,1%)
- Articolari	13 (81,2%)
- Eritema nodoso	3 (18,8%)
Emoglobina all'ingresso (\pm SD)	10.9 \pm 1.8
Albumina all'ingresso (\pm SD)	2.96 \pm 0.54
Fumatori (%)	22 (64.7%)
Malattia perianale (%)	6 (17.6%)
Pattern della malattia (%)	
- Infiammatorio "puro"	28 (82,4%)
- Stenosante	3 (8,8%)
- Fistolizzante	2 (5,9%)
- Prima diagnosi	1 (2,9%)
Sede (%)	
- Ileocolica	12 (35.3%)
- Colica	21 (61.8%)
- Prima diagnosi	1 (2,9%)
Ricadute/anno	1 (0-4)
Durata di malattia	36 (1-186)
Numero ospedalizzazioni pre-ricovero	4 (0-18)
Numero ospedalizzazioni post-ricovero	-21 non sono più stati ricoverati - 6: 1 solo ricovero - 7: \geq 2 ricoveri
Primo episodio di colite / ricaduta	9 (26.5%) / 25 (73.5%)
Dose steroide pre-ricovero (mg)	- 14 assumevano < 12.5 mg - 20 assumevano > 12.5 mg
AZA/6MP pre-ricovero	10 (29.4%)

Biologico pre-ricovero	9 (26.5%)
Follow up in giorni	1238±217.9
Pazienti che hanno necessitato di emotrasfusioni	4 (11.8%)
SES – CD	31.9±4.9

TABELLA 2. Caratteristiche dei pazienti con colite ulcerosa severa (n=169)

Variabile	Risultato
Età media alla diagnosi (\pm SD)	37,4 \pm 17,1
Età media alla colite severa (\pm SD)	43,5 \pm 17,6
Sesso (%)	
- Maschi	92 (54,4%)
- Femmine	77 (45,6%)
Manifestazioni extraintestinali (%)	38 (22,5%)
- Articolari	16 (42,1%)
- Eritema nodoso	6 (15,8%)
- Pioderma gangrenoso	4 (10,5%)
- Colangite sclerosante	2 (5,3%)
- Ipertransaminasemia di ndd	1 (2,6%)
- Trombosi venosa profonda	4 (10,5%)
- Sarcoidosi	2 (5,3%)
- Uveite	3 (7,9%)
Emoglobina all'ingresso (\pm SD)	11.6 \pm 2.3
Albumina all'ingresso (\pm SD)	2.8 \pm 0.5
Fumatori (%)	35 (20.7%)
Malattia perianale (%)	2 (1,2%)
Sede della malattia	
- Pancolite	39%
- Colite sinistra	51,5 %
- Prima diagnosi	9,4%
Ricadute/anno	2 (0-9)
Durata di malattia	48 (1-552)
Numero ospedalizzazioni pre-ricovero	1 (0-20)
Numero ospedalizzazioni post-ricovero	-114 non sono stati più ospedalizzati - 32: 1 solo ricovero - 23: \geq 2 ricoveri
Primo episodio / ricaduta	30 (17.8%) / 139 (82.2%)
Dose steroide pre-ricovero (mg)	- 42 assumevano < 12.5 mg

	- 127 assumevano > 12.5 mg
AZA/6MP pre-ricovero	58 (34.3%)
Biologico pre-ricovero	17 (10.1%)
Follow up in giorni	1530±73.9
Pazienti che hanno necessitato di emotrasfusioni	20 (11.8%)

Tabella 3. Confronto tra le variabili cliniche delle due popolazioni

NB. Le variabili in scala sono state confrontate con il test *t* di Student, mentre le variabili nominali sono state confrontate con il test al Chi-quadrato

Variabile	Colite severa di Crohn	Colite ulcerosa severa	P value
Età alla diagnosi	29±12.2	37.4±17.1	0.007
Età alla colite severa	34.1±12.8	43.5±17.6	0.004
Sesso Maschile	14/34	92/169	ns
Fumo	23/34	35/169	< 0.001
Storia di terapia immunosoppressiva	10/34	58/169	Ns
Storia di terapia con biologici	9/34	17/169	< 0.001
Albumina	2.9±0.5	2.8±0.5	ns
Emoglobina	10.9±1.8	11.6±2.3	ns
VES	57.4±29.2	47.2±25.8	<0.001

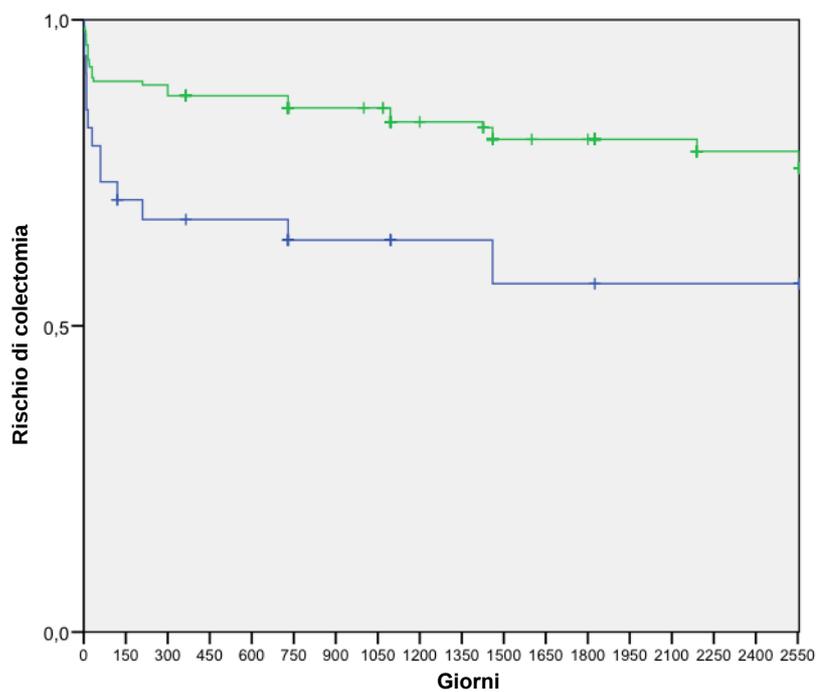
Tabella 4. Valutazione degli outcome, confrontati con il test al Chi-quadrato

	Colite severa di Crohn (N=34)	Colite ulcerosa severa (N=169)	P-value

PCR	18.7±9.6	11.4±5.4	ns
Risposta agli steroidi (N)	23/34 (67,6%)	124/169 (73,4%)	ns
Infezione da citomegalovirus (N)	1/34 (2,9%)	12/169 (7,1%)	ns
Risposta ai farmaci biologici (N)	6/7 (85,7%)	24/27 (88,9%)	ns
Megacolon (N)	3/34 (8,8%)	27/169 (16%)	ns
Tasso di colectomia in acuto (N)	6/34 (17,6%)	13/169 (7,7%)	ns
Tasso di colectomia al follow up (N)	7/34 (20,6%)	22/169 (13%)	ns

Figura 1

Curva attuariale di confronto del tasso di colectomia nella colite severa di Crohn e nella colite ulcerosa severa



- Crohn
- Colite ulcerosa
- + Crohn troncata
- + Colite ulcerosa troncata