

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESI DOCTORAL

**CARACTERÍSTIQUES I IMPLICACIONS DE
LES FORMES FAMILIARS DE LA MALALTIA
INFLAMATÒRIA INTESTINAL**

Doctorand

Carlos González Muñoz

Director

Eugeni Domènech i Morral

Tutor

Eugeni Domènech i Morral

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2025

*A la meva família, nucli i motor de la meva vida.
Als que ja no hi són, però que se'ls recorda,
perquè sé que s'haurien sentit orgullosos.*

AGRAÏMENTS

El que va començar sent una idea innocent fruit d'una nit d'insomni en plena pandèmia mundial, s'ha materialitzat en aquest projecte al llarg dels últims 5 anys. Vull agrair a totes aquelles persones que heu contribuït a que això hagi estat possible:

A l'**Esther**, per haver confiat en mi sempre des d'un bon començament, per haver-me obert les portes al món de la malaltia inflamatòria intestinal, per haver decidit ser la meva mentora, per estimular-me constantment a ser un millor professional, per haver-me animat en aquest projecte, pel seu suport constant al llarg d'aquests anys, per la seva amistat.

A l'**Eugeni** per fer-me de director, pel seu vast coneixement i experiència en el món de la gastroenterologia, per aportar-me les bases científiques necessàries per desenvolupar la present Tesi Doctoral, per la seva vessant docent, per les seves magnífiques i substancials correccions, per la seva paciència amb mi al llarg de tot aquest procés.

A en **Toni Giordano**, pel seu rigor científic, el seu esperit crític i la seva generositat intel·lectual que, tot i no haver estat el meu tutor oficial, ha exercit com a tal amb una implicació constant.

A la **Susana**, per tenir sempre una cadira a punt per escoltar-me, per la seva increïble capacitat organitzativa, pels dijous a la tarda post-consulta on hem solucionat els problemes minúsculs i els de gran envergadura, per fer la meva feina més fàcil.

A la **Cristina Romero**, per saber entendre'ns tan bé sense dir absolutament res, per ensenyar-me i recordar-me quines són les coses importants, per donar-me els millors consells possibles.

Als meus companys del servei de **Patologia Digestiva de l'Hospital de Sant Pau**, per haver-me transmès tants coneixements en les diferents etapes al seu costat, per la seva excel·lència professional constant, per fer-me sentir sempre part del millor equip possible.

A tot el grup de professionals de l'**Hospital Sant Bernabé de Berga** i de l'**Hospital Dos de Maig** que m'han acompanyat en la meva trajectòria mèdica i m'han ajudat a créixer tant a nivell professional com personal. Menció especial a la **Carme Grau** i la **Rosa Munera**, per cuidar-me tant.

A tota la xarxa de professionals que formen part de **GETECCU**, gràcies als quals he pogut dur a terme els projectes que conformen el cos d'aquesta Tesi i que, amb el seu esforç, fan possible que la ciència avanci incessantment. Menció especial als integrants del **Grupo Joven de GETECCU**, del qual en formo part, que són el relleu generacional natural i demostren des de fa anys que la recerca futura de qualitat en malaltia inflammatòria intestinal està garantida.

Als meus *coresidents* de l'hospital **Aina, Alba, Andreu, Conso, Èlia, Idoia, Juan, Nuria**, grans professionals en els seus respectius àmbits, la família que he anat triant amb els anys i que sempre han estat presents per donar-me suport.

A les meves amigues de la facultat de medicina de Bellvitge, **Gemma Melé** i **Marta Caballero**, pels nostres berenars terapèutics, per estar sempre allà quan ho he necessitat.

A l'**Alicia**, per ser una de les persones més brillants que conec, per la seva capacitat de treball i perseverança incombustible, per fer-me veure el got sempre mig ple i confiar incessantment en mi al llarg d'aquest procés.

A l'**Arturo**, per la nostra trajectòria junts de fa més de 20 anys, per la seva curiositat innata vers la vida, per les nostres converses a Irlanda, Rússia, Islàndia, Perú i Argentina imaginant com seria el nostre futur quan "fóssim adults", per la seva habilitat per simplificar coses quan tot sembla complicat.

A la meva germana **Mari Paz**, per haver estat el meu referent d'excel·lència i compromís professional d'ençà que era petit, per transmetre'm la importància de l'educació com a palanca de canvi del món i d'un mateix, per la seva guia i suport en els moments més crítics.

A la meva neboda **Julia**, per la seva paciència en els meus moments d'absència i per la seva infinita curiositat pel meu treball.

Als meus pares, la **Mari Paz** i en **José Antonio**, per brindar-me la millor educació possible, per recolzar-me sense fissures en tot moment, per la seva estima incondicional.

A en **Guillem**, per entendre com d'important era aquest projecte per a mi, per triar-me cada dia.

A tots i totes: gràcies de tot cor.

ABREVIATURES I ACRÒNIMS

5-ASA	Aminosalicilats
Anti-TNF	Fàrmac anti-factor de necrosis tumoral alfa
CU	Colitis ulcerosa
CyA	Ciclosporina A
CCR	Càncer colo-rectal
CCR-MII	Càncer colo-rectal relacionat amb MII
ECCO	European Crohn's and Colitis Organization
ENEIDA	Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales
Et al	<i>Et alii o et alias</i>
FE	Formes esporàdiques
FF	Formes familiars
GETECCU	Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa
IC	Interval de confiança
IBD	Inflammatory bowel disease
IMM	Immunomoduladors
MC	Malaltia de Crohn
MEI	Manifestacions extraintestinals
MII	Malaltia inflamatòria intestinal
RR	Risc relatiu
vs	<i>Versus</i>

ÍNDEX

RESUM.....	10
ABSTRACT	12
1. INTRODUCCIÓ	14
1.1 MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL: MALALTIA DE CROHN I COLITIS ULCEROSA.....	15
1.1.1 <i>Epidemiologia de la malaltia inflamatòria intestinal</i>	16
1.1.2 <i>Fisiopatologia de la malaltia inflamatòria intestinal.....</i>	18
1.1.3 <i>Història natural de la malaltia de Crohn.....</i>	20
1.1.4 <i>Història natural de la colitis ulcerosa</i>	22
1.1.5 <i>Manifestacions extra-intestinals de la malaltia inflamatòria intestinal.....</i>	24
1.1.6 <i>Càncer colorectal a la malaltia inflamatòria intestinal.....</i>	24
1.1.7 <i>Tractament de la malaltia inflamatòria intestinal.....</i>	25
1.1.8 <i>Requeriments terapèutics de la malaltia de Crohn.....</i>	30
1.1.9 <i>Requeriments terapèutics de la colitis ulcerosa</i>	34
1.2 ANTECEDENTS FAMILIARS A LA MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL	37
1.3 EDAT DE DEBUT A LA MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL	39
2. JUSTIFICACIÓ.....	41
3. HIPÒTESIS	43
4. OBJECTIUS	45
5. COMPENDI DE PUBLICACIONS.....	47
5.1 ARTICLE 1	49
5.2 ARTICLE 2	59
6. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS	75
7. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ DELS RESULTATS OBTINGUTS	78
8. CONCLUSIONS	83
9. LÍNIES DE FUTUR.....	85
10. BIBLIOGRAFIA.....	87

RESUM

RESUM

La malaltia inflamatòria intestinal (MII) presenta una etiopatogènia en què es barregen factors genètics i ambientals. Els antecedents familiars de la MII són un dels factors de risc més importants per al seu desenvolupament. Alguns estudis han mostrat que aquests pacients presenten característiques fenotípiques diferencials respecte als que no presenten antecedents familiars. És plausible pensar que les formes familiars puguin presentar uns requeriments mèdics i quirúrgics diferents.

L'objectiu de la present Tesi és avaluar l'ús de teràpies mèdiques i intervencions quirúrgiques en pacients amb MII comparant aquells pacients amb antecedents familiars de MII amb els que no en tenen.

Per això, es realitza un primer estudi retrospectiu observacional de casos i controls multicèntric. Es seleccionen pacients de la base nacional de dades ENEIDA (Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales). S'avalua el fenotipus i els requeriments de tractaments mèdics i quirúrgics de pacients diagnosticats de MII en edat adulta amb antecedents familiars de MII i es compara amb un grup control de MII sense antecedents familiars.

Posteriorment, es realitza un segon estudi retrospectiu observacional de casos i controls multicèntric — també a partir del registre ENEIDA — que avalua els requeriments de tractaments mèdics i quirúrgics de pacients diagnosticats de MII en edat pediàtrica amb antecedents familiars de MII i es compara amb un grup control de MII sense antecedents familiars.

ABSTRACT

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) has an etiopathogenesis involving both genetic and environmental factors. A family history of IBD is one of the most significant risk factors for its development. Some studies have shown that these patients exhibit distinct phenotypic characteristics compared to those without a family history. It is plausible to consider that familial forms of the disease may have different medical and surgical requirements.

The objective of this thesis is to evaluate the influence of a family history of IBD on the use of medical therapies and surgical interventions in patients with IBD.

To achieve this, a first multicenter, retrospective, observational case-control study is conducted. Patients are selected from the national ENEIDA database (Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes Genéticos y Ambientales). The phenotype and the need for medical and surgical treatments are assessed in adult patients diagnosed with IBD who have a family history of the disease and compared to a control group of IBD patients without a family history.

Subsequently, a second multicenter, retrospective, observational case-control study is carried out — also using data from the ENEIDA registry — to evaluate the medical and surgical treatment requirements in pediatric patients diagnosed with IBD who have a family history of the disease. These patients are then compared with a control group of pediatric IBD patients without a family history.

INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Malaltia inflamatòria intestinal: malaltia de Crohn i colitis ulcerosa

La malaltia inflamatòria intestinal (MII) és un conjunt de patologies que engloba principalment dues entitats: la malaltia de Crohn (MC) i la colitis ulcerosa (CU). Ambdues malalties es caracteritzen per ser cròniques, poder presentar-se en forma de brots, tenir una etiopatogènia encara no del tot definida i provocar lesions a nivell de tub digestiu a causa d'una resposta immune anòmla. Actualment, es considera que el seu origen és multifactorial i implica la interacció de factors genètics, ambientals i immunològics, juntament amb alteracions de la microbiota intestinal (1,2).

La MC va ser descrita en un inici al 1932 per Crohn et al (3). Presenta un pic d'incidència habitualment entre els 20 i 30 anys (4) i mostra una lleugera prevalença en dones (5). Es caracteritza per una distribució de les lesions de forma discontinua que poden afectar qualsevol segment gastrointestinal des de la boca fins a l'anus (6). A nivell histològic, presenta usualment una inflamació focal i transmural amb presència de granulomes com a característica distintiva (7). Clínicament es pot manifestar d'una manera heterogènia: en forma de dolor abdominal, diarrea, febre, pèrdua de pes o fatiga i, de manera característica, amb afectació perianal (fissures, fístules, abscessos) (6,8,9).

La CU va ser descrita al 1875 per Wilks i Moxon (10). Presenta un pic d'incidència bimodal amb una manifestació habitual entre els 20 i els 30 anys i, en menor mesura, entre els 60 i els 79 anys (4) amb un lleuger predomini en el sexe masculí (5). Es caracteritza per una distribució contínua de la mucosa des del recte i es limita exclusivament a la mucosa còlica (11). A nivell histològic, presenta usualment una inflamació difusa de la mucosa amb microabscessos críptics i metaplàsia de cèl·lules de Paneth (7). Des del punt de vista clínic, es manifesta habitualment en forma de diarrea amb moc i sang i la presència de símptomes rectals com el tenesme, la urgència o la incontinència (8,11).

Finalment, la colitis inclassificada va ser el terme escollit per l'European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) (12) per a descriure a fins el 5% de casos de pacients amb clínica de colitis cròniques en què l'endoscòpia i la histologia són inconcloents pel diagnòstic de qualsevol de les altres dues entitats (13).

El maneig terapèutic en l'actualitat tant de la MC com de la CU passa per un conjunt d'aproximacions dietètiques, farmacològiques i quirúrgiques. L'objectiu és aconseguir mantenir una qualitat de vida saludable i prevenir la discapacitat del pacient mitjançant la remissió clínica i endoscòpica (14–16).

1.1.1 Epidemiologia de la malaltia inflamatòria intestinal

La incidència global de la MII varia segons les diferents regions geogràfiques. Actualment, s'estima que la incidència en població adulta oscil·la entre 10,5 i 46,1 per 100.000 habitants l'any a Europa i entre 0,2 i 3,7 per 100.000 l'any a Amèrica del Sud (17). A Espanya, segons dades recents, aquesta incidència se situa en 16 per 100.000 habitants l'any (7,5 per 100.000 en la MC i 8 per 100.000 en la CU) (18). Darrerament, s'ha objectivat una tendència a l'alça en països recentment industrialitzats d'Àsia i Amèrica llatina a causa d'una millor detecció dels nous casos així com l'occidentalització dels hàbits de vida de la població. Els països occidentals, en canvi, presenten una estabilització o disminució de les xifres d'incidència (19). Quant a l'edat pediàtrica, la incidència oscil·la entre 11,4 i 13 per 100.000 habitants l'any a Nord Amèrica i 0,47 i 2,16 per 100.000 habitants l'any a Àsia amb un augment global d'incidència tant en poblacions occidentals (20) com orientals (21).

En la MC, la incidència global reportada en edat adulta oscil·la entre 4,1 i 22,8 per 100.000 habitants l'any a Europa i entre 0,04 i 0,6 per 100.000 l'any a Amèrica del Sud segons l'àrea geogràfica estudiada. A nivell pediàtric, la incidència descrita oscil·la entre 6 i 7,9 per 100.000 habitants l'any a Amèrica del Nord i entre 0,19 i 1,53 a Àsia (17) amb una preponderància de la MC respecte a la CU, situant-se la ràtio en la majoria d'estudis aproximadament en 2-3:1 (20).

Quant a la CU, la incidència global reportada en adults oscil·la entre 3 i 23,4 per 100.000 habitants l'any a Europa i entre 0,16 i 3 per 100.000 l'any a Amèrica del Sud segons l'àrea geogràfica estudiada (17). A nivell pediàtric, la incidència descrita se situa entre 4,1 i 4,2 per 100.000 habitants l'any a Nord Amèrica i entre 0,13 i 0,38 per 100.000 l'any a Àsia.

Pel que fa a la mortalitat global atribuïble directament a la malaltia inflamatòria intestinal (MII), un estudi de Wang et al. estima actualment un total de 40.998 morts anuals al món [IC 95%: 34.933–44.661] amb un augment del 68% [IC 95%: 47–94%] entre els anys

1990 i 2019, fet que es correlaciona amb l'increment global de la prevalença de la malaltia. (22). La taxa de mortalitat estandarditzada per edat s'ha reduït en els últims 30 anys, passant de 0,67 a 0,54 per 100.000 habitants l'any en l'actualitat (homes 0,56 vs. dones 0,52) probablement per la millora global de les estratègies de tractament com el major ús de tractament biològics i la instauració de programes de suport de pacients amb MII (22). Quant a l'edat pediàtrica, s'objectiva una disminució global de mortalitat relacionada a la MII entre 1990 i 2019 de fins a un 56% (23).

En comparació amb la població general, diversos estudis escandinaus van reportar un increment significatiu de la mortalitat en adults amb MII, especialment a causa d'esdeveniments cardiovasculars, digestius i lesions malignes (24,25). Dades més recents, també nòrdiques, tot i identificar una tendència similar, no observen una diferència estadísticament significativa (26). Pel que fa als pacients amb MII de debut en edat pediàtrica, la cohort nòrdica d'Olén et al. indica que la mortalitat al llarg de la vida pot arribar a ser fins a 3 vegades superior en comparació amb la població general (27).

La prevalença global de la MII s'ha incrementat amb el pas del temps. En el mateix estudi de Wang et al (22) s'estima que la prevalença mundial de MII ha passat de 3,32 milions de persones [IC 95% 2.9-3.79] l'any 1990 a 4,90 milions [IC 95% 4.35-5.50] l'any 2019, fet que representa un increment del 47% els últims 30 anys. Actualment, la prevalença global se situa en 59 casos per 100.000 habitants. Aquesta prevalença varia entre les diferents regions i edats. En les dues darreres dècades, s'ha estimat en població adulta entre 187 i 832 per 100.000 habitants a Europa i entre 1,8 i 70 per 100.000 habitants a Amèrica del Sud (17). S'estima que en un futur immediat hi haurà un increment de prevalença, sobretot en els països occidentals a causa de l'envelliment de la població ja diagnosticada (19) i podria arribar a representar l'1% de la població en algunes àrees l'any 2030 (19). Quant a la població pediàtrica, la majoria de regions mostren un augment de prevalença en els darrers anys, més notable en el cas de la MC respecte a la CU (20). Segons estimacions de Zhang et al (23), l'any 2019 la prevalença global se situava en 3,28 per 100.000 habitants amb valors que arribaven fins a 26 per 100.000 habitants a Amèrica del Nord.

Quant a la MC, la prevalença global reportada en adults oscil·la entre els 146 i 201 per 100.000 habitants a Amèrica del Nord i entre 1,5 i 60 a Amèrica del Sud segons l'àrea geogràfica estudiada (17). A nivell pediàtric, la prevalença descrita més recentment és a Amèrica del Nord amb entre 19,7 i 28 casos per 100.000 habitants (17).

Quant a la CU, la prevalença global reportada en adults oscil·la entre 202 i 238 casos per 100.000 habitants a Amèrica del Nord i Europa i entre 1,45 i 60 casos per 100.000 habitants a Amèrica del Sud. A nivell pediàtric, la prevalença descrita més recentment és a Amèrica del Nord amb entre 31,6 i 45,9 casos per 100.000 habitants (17).

1.1.2 Fisiopatologia de la malaltia inflammatòria intestinal

Tot i que la fisiopatologia exacta de la MII continua sent desconeguda, s'han descrit múltiples factors associats al seu desenvolupament tals com la susceptibilitat genètica i epigenètica, alteracions immunològiques, factors ambientals i la pròpia microbiota intestinal de l'individu. Probablement, la interacció de tots ells en diferents moments de la malaltia podria ser responsable del desenvolupament i del posterior curs evolutiu de la malaltia.

Factors genètics

La naturalesa familiar de la MII ha estat reportada almenys des de l'any 1909 (28). Aquesta observació ha estat històricament recolzada per la hipòtesi del fenomen d'anticipació genètica — actualment objecte de debat — segons la qual la malaltia apareix de forma més precoç en generacions successives respecte al cas índex (29). Addicionalment, les elevades taxes de formes familiars de MII (30–32) trobades en poblacions amb alta incidència de consanguinitat i endogàmia, com és el cas d'individus d'ètnia gitana o jueva Ashkenazi (33,34), aporten una altre suport a aquest plantejament.

L'existència d'antecedents familiars en la MC s'associa amb un augment significatiu del risc relatiu de desenvolupar MII de fins a set vegades, així com un increment de quatre vegades en el risc relatiu de CU, convertint-se en el principal factor de risc per desenvolupar la malaltia (35). No obstant això, tant la prevalença d'antecedents familiars (entre l'1,5 i el 28% en MC, i entre l'1,5 i el 24% en CU) (30,36,37) com inclús la concordança incompleta entre bessons (entre el 10 i el 50% en MC, i entre el 4 i el 15% en CU) (38) suggereixen la implicació de factors addicionals en l'etiopatogènia de la malaltia.

D'altra banda, múltiples polimorfismes genètics involucrats en la funció barrera de l'epiteli intestinal, la immunitat adaptativa i l'autofàgia s'han associat a un risc augmentat de MII. Els més rellevants a nivell global en la MII inclouen IL-23R, ATG16L1, LRRK2 i IRGM; en la MC destaca la proteïna NOD2, mentre que en la CU són l'HLA i IL-10R

(38,39). S'han descrit fins a 240 polimorfismes de risc diferents, la majoria associats tant amb CU com amb MC, cosa que suggereix una fisiopatologia similar (38). D'aquests, més del 60% s'han associat també amb d'altres malalties immunomediades com l'espondilitis anquilosant, la psoriasis o la malaltia celíaca (38).

Aquestes troballes genètiques han permès no només descriure diferents graus de susceptibilitat a patir la malaltia sinó també una correlació amb formes fenotípiques determinades. En aquest sentit, l'estudi de Cleynen et al planteja trencar amb el binarisme establert clàssic de MC-CU al perfilar genèticament 3 possibles entitats fenotípiques diferents: MC ileal, MC còlica i CU (40).

A nivell epigenètic, les metilacions i modificacions d'histones en alguns gens (DEFA5K o KHDC3L, respectivament) així com canvis en les concentracions d'alguns microRNA (NLRP3) s'han proposat com a factors que podrien també estar implicats en la fisiopatologia de la MII (39).

Alteracions immunològiques

L'augment de la permeabilitat intestinal a nivell de la barrera epitelial que es produeix a la MII (41) incrementa el contacte i activació de les cèl·lules del sistema immune amb antígens luminals (42). Això pot comportar d'una banda l'activació de cèl·lules de la immunitat innata de la làmina pròpia — cèl·lules dendrítiques i macròfags — (43) que poden iniciar el procés inflamatori. D'altra banda, la resposta desmesurada mitjançant limfòcits T a antígens microbians (44), el desequilibri entre els limfòcits T reguladors i efectors (Th1 o Th17) (45) i la secreció de citocines proinflamatòries (IL-17, IL-22, TNF, IFN gamma) poden perpetuar la inflamació en el temps.

Alteracions ambientals

La naturalesa ambiental de la MII ha sigut suggerida tant pel patró geogràfic de la malaltia així com pels estudis realitzats en poblacions immigrants. El risc d'incidència de la malaltia tendeix a incrementar-se quan els pacients migren a àrees de major incidència i viceversa (46). Aquest augment d'incidència, com s'ha comentat abans, és característic en àrees o països que evolucionen cap a models industrialitzats que adquireixen costums culturals, dietètics i d'estil de vida occidental (19). Així doncs, la presència de MII s'ha relacionat a ambients urbans (47), contaminants ambientals com ara metalls pesats, pol·lució de l'aire, industrials i insecticides (48), dieta occidental — rica en greixos i sucres refinats — (49,50), ús d'antibiòtics i estatus socioeconòmic alt (51).

És important destacar l'impacte paradoxal de l'hàbit tabàquic en la MC i la CU. Mentre que en la MC els fumadors actius — especialment caucàsics — tenen fins al doble de risc de desenvolupar la malaltia respecte als no fumadors, en la CU els ex-fumadors presenten un major risc respecte als fumadors o els que no han fumat mai (52).

Alteracions microbiota

La implicació del microbioma en la MII ha estat proposada històricament com a factor etiològic (53). La disbiosi intestinal reportada en pacients amb MII respecte a individus sans es caracteritza per una reducció de la diversitat en la composició de la microbiota intestinal, una menor estabilitat en el temps i una expansió de certs *filum* (*Bacteriodes fragilis*, *Enterobacteriaceae*, *Ruminococcus gnavus* i *Fusobacterium nucleatum*) en detriment d'altres (*Bifidobacterium longum*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*) (54).

Aquesta alteració de l'homeòstasi pels propis microorganismes o la resposta del sistema immune del pacient contra ells podrien desencadenar un dany a la barrera epitelial intestinal i iniciar així la malaltia.

1.1.3 Història natural de la malaltia de Crohn

La MC es caracteritza per una afectació discontinua i transmural de la paret intestinal que pot afectar qualsevol segment del tracte gastrointestinal. La MC es presenta clínicament en forma de brots d'activitat — dolor abdominal, diarrea, pèrdua de pes— seguida de períodes de remissió.

En l'actualitat, la classificació de Montreal és la més utilitzada per a classificar el fenotip de la MC segons l'edat de debut, la localització, el comportament i la presència de malaltia perianal associada (55).

Taula 1. Classificació de Montreal per a la malaltia de Crohn.

A (Age) Edat al debut de la malaltia	A1: inici $\leq$ 16 anys A2: inici entre els 17 i els 40 anys A3: inici $>$ 40 anys
L (Location) Localització	L1: ili distal i cec (afectació per continuïtat) L2: còlon

	L3: ili distal i còlon L4: d'ili proximal fins a boca
B (Behaviour) Comportament	B1: inflamatori (ni estenosat ni penetrant) B2: estenosat B3: penetrant p: s'afegeix a qualsevol dels anteriors si hi ha presència concomitant de malaltia perianal

Al moment del diagnòstic, fins a un 30% dels pacients presenten una afectació ileal, un 30% còlica, un 30% ileocòlica (56) i un 11% afectació perianal (inclosos aquells amb afectació prèvia al diagnòstic) (9,57). A diferència de la CU, la progressió en la localització de la malaltia és infreqüent i s'han reportat canvis de localització ileal o còlica a ileocòlica en menys del 20% dels casos (58). D'altra banda, dades de la cohort europea ECCO-EpiCom mostren que alguns pacients presenten una afectació gastrointestinal alta — per sobre de l'angle de Treitz — ja sigui de forma aïllada (8%) o en presència d'afectació concomitant en un altre territori (14%) (59). Aquesta presentació s'ha associat històricament amb un patró més agressiu caracteritzat per una pitjor resposta a medicació així com uns majors requeriments quirúrgics (60).

Finalment, una presentació amb baixa incidència és la presència de lesions a nivell extraintestinal — habitualment a la pell — coneguda com a MC metastàtica i caracteritzada per lesions eritematoses doloroses amb característiques histològiques similars en la MC (61).

Pel que fa al patró de la malaltia, malgrat que el més habitual és l'inflamatori, entre un 25 i un 41% dels pacients presenten una forma estenosant o penetrant en el moment del diagnòstic, percentatge que pot augmentar fins al 50% després de 10 a 20 anys d'evolució (58). Segons dades de la base francesa EPIMAD, aquest patró inflamatori només és present en el 30% en pacients de debut en edat avançada, mentre que en aquells de debut pediàtric podria suposar més d'un 50% als 15 anys de seguiment (62).

Quant a l'activitat de la malaltia, cohorts europees mostren que aproximadament el 75% dels pacients amb MC es mantenen en remissió clínica a l'any del diagnòstic (59). Malgrat això, hi ha una sèrie de factors (edat jove, malaltia perianal, hàbit tabàquic actiu, complicacions penetrants, manifestacions extraintestinals) que poden empitjorar el pronòstic (58).

La necessitat de resecció intestinal sembla haver disminuït en els darrers anys tant en població adulta (63) com en la pediàtrica (64). Algunes cohorts daneses mostren que els pacients diagnosticats entre els anys 1962 i 1987 tenien un risc del 35% al cap d'un any mentre que aquest risc es reduïa al 12% en aquells diagnosticats entre els anys 2003 i 2004 (56). Aquesta tendència ha estat confirmada en metaanàlisis posteriors (65). A nivell d'Espanya s'han reportat dades similars per Guasch et al al comparar els períodes de 1990-1995 i 2007-2012, coincidint amb la introducció dels primers fàrmacs biològics (63). Tot i així, fins a un 30-40% dels pacients amb MC presenten necessitats de cirurgia al llarg de l'evolució de la seva malaltia (66). A més, aproximadament un 30-60% dels pacients operats presenten recurrència post-quirúrgica simptomàtica als 3-5 anys de la seva cirurgia inicial. D'aquests, fins a un 5% segons les cohorts més recents publicades, requereixen una nova cirurgia (67).

Respecte a la afectació perianal, un 11% dels pacients presenten lesions prèvies o al moment del diagnòstic (9,57), xifra que pot augmentar al llarg del seguiment fins afectar un 10-19% als 5 anys del diagnòstic segons les últimes revisions d'estudis poblacionals de cohorts majoritàriament europees (9,57) o fins a un 40% en algun estudi poblacional oriental (68).

1.1.4 Història natural de la colitis ulcerosa

La CU es caracteritza per una afectació constant a nivell del recte amb més o menys extensió proximal i contínua de la mucosa del còlon. Es defineixen segons la classificació de Montreal tres subgrups segons la longitud de tram de còlon afecte (55).

Taula 2. Classificació de Montreal per a la colitis ulcerosa.

E1 (proctitis ulcerosa)	Afectació limitada al recte
E2 (colitis esquerra)	Afectació més enllà del recte sense superar l'angle esplènic
E3 (colitis extensa o pancolitis)	Afectació proximal a l'angle esplènic

Es considera que al debut de la malaltia entre el 30 i el 60% dels pacients presenten una proctitis, entre el 16 i el 45% una colitis esquerra i entre el 14 i el 35% una colitis extensa (69). Els pacients amb una afectació distal inicial presenten un risc de progressió proximal de la malaltia de fins a un 30% als 10 anys del diagnòstic (69), xifra que pot arribar fins al 48% en aquells de debut pediàtric (70).

A més, segons les sèries reportades, fins a un 75% dels pacients amb afectació distal poden presentar una afectació a nivell cecal i/o l'orifici apendicular ("patch") de pronòstic controvertit (71,72). S'associa segons algun estudi recent amb un major risc de progressió proximal però no a una major necessitat d'escalada terapèutica o resecció quirúrgica (73). D'altra banda, fins a un 20% dels pacients amb una pancolitis poden presentar alteracions lleus a l'ili terminal ("backwash ileitis") associades també amb un curs més tòrpida de la malaltia (74). Al llarg de la seva evolució, els pacients poden desenvolupar canvis estructurals i funcionals a nivell del còlon com estenosis, alteració de la motilitat i disfunció ano-rectal (75). A més a més, el risc de càncer colo-rectal es veu incrementat respecte al de la població general — excepte en el cas de proctitis —, sobretot en pacients amb una malaltia de llarga durada, activitat inflamatòria persistent o presència de colangitis esclerosant primària (76).

A nivell evolutiu, la malaltia s'acostuma a presentar en forma de brots amb períodes de remissió i de recaiguda. La forma greu en la presentació inicial s'observa en fins a un 15% dels pacients (77). S'ha reportat que entre el 70% i el 85% dels pacients amb CU experimenten almenys un brot de la malaltia durant els primers deu anys posteriors al diagnòstic (78). A més, s'ha descrit que el 50% dels pacients presenta el brot més greu en el moment del diagnòstic, mentre que un terç desenvolupa amb el pas del temps brots successius de gravetat similar (78).

A nivell geogràfic, estudis recents en poblacions orientals recolzen la idea d'una possible evolució més benigna, fet que es tradueix en una menor taxa de cirurgies i hospitalitzacions respecte a poblacions occidentals (79,80) però amb una exposició a teràpies avançades comparable a la de països occidentals (79). Aquest fet planteja la possibilitat d'un curs diferent de la malaltia segons condicionants genètiques o ambientals.

Pel que fa a l'edat de debut, alguns estudis semblen apuntar que aquells pacients que són diagnosticats per sobre dels 60 anys tendeixen a presentar una malaltia més lleu respecte als pacients més joves (81), mentre que aquells amb una malaltia de debut en edat pediàtrica presenten un patró més agressiu respecte als adults — major extensió, necessitat d'immunosupressors i tractaments biològics — (82,83).

Finalment, les taxes de colectomia han anat disminuint en els darrers anys en consonància a un major ús i major disponibilitat de teràpies avançades (immunosupressors selectius), situant-se en l'actualitat al voltant del 15% dels pacients (77).

1.1.5 Manifestacions extra-intestinals de la malaltia inflamatòria intestinal

Les manifestacions extra-intestinals (MEI) poden aparèixer en entre el 16 i el 25% dels casos precedint el diagnòstic (84) i entre el 25 i el 40% dels pacients amb MII (85,86) al llarg de la seva evolució amb una major incidència en edats pediàtriques (84,87). Aquestes afecten principalment a nivell articular, dermatològic, oftalmològic i hepatobiliar amb una major prevalença a MC respecte a CU (86).

L'etiologia de les MEI s'ha proposat com a multifactorial amb una probable interacció entre predisposició genètica, alteracions immunitàries i desequilibris en la microbiota intestinal (88), i s'han descrit alguns polimorfismes genètics compartits: IL23R, NOD2, CARD15, PTGER4, IL8RA, SOCS 1, JAK 2 (88). En aquest sentit, la presència d'antecedents familiars s'ha relacionat de forma independent amb una major incidència de MEI tant en MC (38,89) com en CU (89,90) mentre que d'altres estudis no han trobat diferències (91,92). La concordança en la incidència d'algunes MEI entre pares i fills o grups de germans podria ser de fins a un 80% (38). A més, s'han descrit diferències en la prevalença de les MEI segons l'origen ètnic amb una incidència més elevada en països occidentals respecte als orientals (85). De forma similar, s'ha identificat una tendència no significativa a una major freqüència de MEI en poblacions altament endogàmiques, com ara la població d'ètnia gitana, respecte a la població caucàsica (32).

1.1.6 Càncer colorectal a la malaltia inflamatòria intestinal

Els pacients amb MII amb afectació còlica, excloent aquells amb afectació exclusiva rectal, presenten un risc incrementat — fins a 2-3 vegades respecte a la població general — de desenvolupar càncer colo-rectal (CCR), especialment a partir dels 8 anys des de l'inici de la malaltia (93). A més, el CCR és responsable de fins a un 15% de les morts relacionades amb la MII (94).

Les taxes d'incidència de CCR en MII són variables segons les àrees geogràfiques amb unes taxes més elevades reportades als Estats Units i al Regne Unit i més baixes als països escandinaus i asiàtics (95,96). Un darrer estudi publicat amb base poblacional canadenca ha reportat una disminució progressiva de la incidència de CCR en els pacients amb MII entre els anys 1994 i 2020 a causa de la disminució del CCR en pacients amb CU. Aquesta tendència s'ha atribuït probablement a les millores en el maneig de la MII, la qualitat de la colonoscòpia i una possible reducció de carcinògens ambientals (97).

Els pacients amb MII poden patir tant CCR esporàdic com CCR relacionat amb la MII (CCR-MII). Malgrat compartir mecanismes fisiopatològics comuns (APC, P53, KRAS, MYC) amb el CCR esporàdic, el CCR-MII presenta diferències tant en la cronologia com en la freqüència d'aquests canvis moleculars (98), així com una edat més precoç de presentació, un menor interval entre la presència de displàsia i de carcinoma i una major letalitat (99).

Els factors de risc relacionats amb un major risc de CCR en MII inclouen: l'antecedent de CCR en familiars de primer grau, el sexe masculí, una edat jove al diagnòstic (CU), una major durada i extensió de la malaltia, la inflamació còlica mantinguda, la presència de displàsia, estenosis i pòlips post-inflamatoris i la comorbiditat amb colangitis esclerosant primària (93,94). En canvi, els antecedents familiars de MII no han demostrat un risc incrementat de CCR (100–105).

En pacients amb MII de debut pediàtric, segons dades del registre francès EPIMAD (1988-2011), s'ha reportat un increment del risc general de desenvolupar qualsevol tipus càncer 2,7 vegades superior al de la població general — principalment a causa del CCR — així com una mortalitat 1,7 vegades més elevada respecte a la població general, essent el CCR la primera causa de mortalitat en aquest grup (106). En aquest sentit, un metanàlisis posterior que recull dades de l'estudi previ, així com d'altres registres nacionals escandinaus i canadencs, eleva el risc de mortalitat per CCR fins a 20 cops més respecte a la població general (107).

1.1.7 Tractament de la malaltia inflamatòria intestinal

Els diferents tractaments disponibles per la MII s'han anat incrementant al llarg del temps. Els aminosalicilats (àcid 5-aminoasalicílic, -5-ASA-), ja sigui en forma de mesalazina o com a sulfasalazina — combinació d'una sulfamida amb una aminosalicilat — van començar a utilitzar-se a partir de l'any 1940 en la CU tant per la inducció de la remissió clínica com pel seu manteniment (108). A més a més, s'ha descrit que també podrien ser eficaços en la prevenció del CCR en CU (109). En canvi, el seu paper en la MC és controvertit (110,111) i no es recomana el seu ús en les guies europees actuals (112). El seu mecanisme d'acció inclou, d'una banda, la inhibició de la IL-2 (inhibint la proliferació de limfòcits T), i la disminució de la producció de IL-1 i TNF (108). Les seves presentacions orals i tòpiques (rectals) permeten una via d'administració combinada que incrementa l'eficàcia terapèutica inclús en aquelles formes amb extensió proximal al recte (113).

Posteriorment, la introducció del tractament amb els corticoesteroids des de l'any 1950 pel tractament de la CU i des dels anys 70 per la MC va suposar una nova eina pel tractament de la MII (114). El seu ús se centra principalment en la inducció de la remissió clínica dels brots moderats-greus tant de MC com de CU (112,113). Les seves formes d'administració tòpica, malgrat de menor eficàcia i pitjor perfil de seguretat que els 5-ASA (110), poden utilitzar-se també en formes distals de CU (113). Finalment, la irrupció dels corticoesteroids sintètics (budesonida i beclometasona), de menor eficàcia però amb millor perfil de seguretat, ha permès ampliar el seu ús a formes lleus d'activitat tant en MC ileal com en CU.

El seu mecanisme d'acció mitjançant la modulació de l'expressió gènica de les cèl·lules redueix la producció de múltiples citocines (IL-1 beta, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-alfa, IFN-gamma, GM-CSF) (114).

En contraposició a la seva eficàcia inicial, la seva incapacitat per mantenir la remissió clínica i els múltiples efectes secundaris associats (acne, hipertensió arterial, hiperglucèmia, infeccions, tromboembòlies, osteoporosi) (115) fan desaconsellable l'administració repetida o perllongada de corticoesteroids, la qual cosa requereix l'ús d'altres molècules.

Els immunomoduladors (IMM), entre els quals s'inclouen les tiopurines (azatioprina i mercaptopurina) i el metotrexat són molècules utilitzades en el tractament de la MII des dels anys 1980 (79). Aquests fàrmacs tenen un efecte immunosupressor no selectiu i actuen a diferents nivells. En CU, les tiopurines han estat durant més de tres dècades els fàrmacs d'elecció en el manteniment de la remissió en la CU corticodepenent, pacients intolerants als 5-ASA o com a manteniment després d'un brot greu amb resposta a anti-calcineurínics. En MC, el metotrexat s'ha demostrat eficaç en la inducció de la remissió clínica així com, juntament amb les tiopurines, en el manteniment de remissió (112,113). Un altre escenari on els IMM juguen un paper important encara en l'actualitat és en la teràpia combinada amb fàrmacs anti-TNF per millorar els resultats de remissió lliure de corticoesteroids i per disminuir el risc de pèrdua de resposta per immunogenicitat (117–120).

En el cas de les tiopurines, el seu mecanisme d'acció s'atribueix tant a la seva incorporació als àcids nucleics — que resulta en la inhibició de la proliferació limfocitària — com a la seva participació en la cascada d'apoptosi limfocitària mitjançant la inhibició de Rac 1 en els limfòcits T (116). Pel que fa al metotrexat, aquest actua com a anàleg de l'àcid fòlic, exercint un efecte antineoplàsic a través de la interferència en la síntesi

de purines i pirimidines, i un efecte antiinflamatori mitjançant la inducció de l'apoptosis de limfòcits T i l'increment dels nivells d'adenosina intracel·lular, fet que interfereix en la producció de citocines i altres mediadors pro-inflamatoris (121).

La principal limitació de les tiopurines són els seus efectes secundaris, que poden afectar fins al 26% dels pacients i comporta la seva retirada en aproximadament un 10-20% dels casos (120). Destaquen d'una banda la intolerància digestiva, els símptomes pseudogripals, la mielotoxicitat, l'hepatotoxicitat i la pancreatitis aguda (116,120). D'altra banda, s'ha descrit un increment del risc d'infeccions — particularment víriques — a més de neoplàsies sòlides i hematològiques. En el cas del metotrexat, destaquen la intolerància digestiva, la teratogenicitat i el risc de fibrosi hepàtica i pulmonar (119). També s'han descrit possibles efectes protectors, concretament de les tiopurines, en la prevenció del CCR en pacients amb CU tant en la cohort francesa del registre CESAME (122) com en la espanyola del registre ENEIDA (123) .

Dins el grup dels IMM també s'hi troben els inhibidors de la calcineurina (ciclosporina i tacròlimus). El seu mecanisme d'acció es basa en la inhibició del factor nuclear dels limfòcits T activats, fet que disminueix tant la proliferació i activació dels propis limfòcits T com la producció de interleuquines, TNF-alfa i interferó gamma. Abans de la irrupció dels anticossos monoclonals o agents biològics — era pre-biològica —, la ciclosporina A (CyA) va ser la única alternativa a la colectomia en el brot greu de CU corticorefractària. Malgrat el pas dels anys, el seu ús continua vigent en aquest escenari, atesa l'eficàcia similar que ha presentat en estudis posteriors enfront de fàrmacs biològics com l'infliximab (124). Com a efectes secundaris principals, destaquen la hipertensió arterial, les parestèsies i la nefrotoxicitat. D'altra banda, el tacròlimus ha demostrat eficàcia en la inducció de la remissió en CU i MC perianal i els seus efectes secundaris principals inclouen la tremolor i la nefrotoxicitat (125,126).

L'inici de l'era biològica va començar l'any 1998 amb l'aprovació del primer anticòs monoclonal dirigit contra el factor de necrosi tumoral alfa (anti-TNF): l'infliximab, un anticòs monoclonal quimèric i d'administració endovenosa amb capacitat d'induir i mantenir la remissió clínica en pacients amb MC o CU refractaris o intolerants a tractaments convencionals (127).

Taula 3. Any d'aprovació dels fàrmacs biològics pel tractament MII

Fàrmac	Food and Drug Administration (Estats Units)	European Medicines Agency (Unió Europea)
Infliximab	Agost 1998 (MC) Setembre 2005 (CU)	Agost 1999 (MC) Març 2006 (CU)
Adalimumab	Febrer 2007 (MC) Setembre 2012 (CU)	Juny 2007 (MC) Abril 2012 (CU)
Golimumab	Maig 2013 (CU)	Setembre 2013 (CU)
Vedolizumab	Maig 2014 (CU i MC)	Maig 2014 (CU i MC)
Ustekinumab	Setembre 2016 (MC) Octubre 2019 (CU)	Novembre 2016 (MC) Setembre 2019 (CU)
Risankizumab	Juny 2022 (MC) Juny 2024 (CU)	Novembre 2022 (MC) Abril 2024 (CU)
Mirikizumab	Octubre 2023 (CU) Gener 2025 (MC)	Maig 2023 (CU)

Posteriorment, van aparèixer agents monoclonals humanitzats amb el mateix mecanisme d'acció (adalimumab i golimumab) però d'administració subcutània (127). El seu mecanisme d'acció es basa en la unió tant al TNF alfa soluble com al transmembrana, una citocina central de la resposta immunitària produïda especialment pels macròfags. El TNF alfa es troba elevat en nombroses malalties immunomediades i exerceix un paper central en l'inici i la retroalimentació de la cascada inflamatòria (128). Els seus efectes secundaris més rellevants són les reaccions a la infusió o en el lloc d'injecció, les infeccions — particularment per bacteries intracel·lulars com micobacteris o *Listeria* —, les reaccions immunomediades (lupus induït, psoriasi paradoxal), així com el risc de determinades neoplàsies — particularment el melanoma i, probablement, les hematològiques — (129,130).

Malauradament, entre un 10 i un 40% dels pacients presenten un fracàs primari als anti-TNF. D'entre els pacients que mostren resposta clínica inicial, fins al 50% la perden a un ritme aproximat d'un 5-20% anual, segons les diferents definicions utilitzades en els estudis (131), fet que fa necessari l'ús d'altres tractaments o cirurgia.

L'aprovació de vedolizumab va suposar l'entrada d'un nou mecanisme d'acció (132,133). Es tracta d'un anticòs monoclonal humanitzat que bloqueja la integrina $\alpha 4\beta 7$ i prevé la migració dels leucòcits des del torrent circulatori cap a l'intestí. Els seus efectes

secundaris més freqüentment reportats són la febre, les artràlgies, la cefalea i la nasofaringitis, però en destaquen les infeccions gastrointestinals (130,134).

L'arsenal terapèutic disponible va incrementar-se amb l'entrada de l'ustekinumab. Es tracta d'un anticòs monoclonal humanitzat que impedeix la unió de l'IL12 i l'IL23 al seus receptors sobre les cèl·lules T i NK i presenta eficàcia en la inducció de la remissió i manteniment en MII (135,136). Els seus efectes secundaris més freqüentment reportats són el dolor abdominal i les infeccions (130,134).

Posteriorment al llançament dels primers fàrmacs biològics, un nou grup de petites molècules amb efecte immunosupressor també selectiu va anar obrint-se pas. Es caracteritzen per ser fàrmacs d'administració oral i d'acció ràpida. Segons el seu mecanisme d'acció, en l'actualitat disposem dels inhibidors de les Janus quinases (JAK) i els moduladors S1P1 (130).

Els inhibidors JAK (tofacitinib, filgotinib, upadacitinib) inhibeixen amb diferent selectivitat les diferents JAK (JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2), fet que bloqueja la via pro-inflamatòria STAT. El tofacitinib i el filgotinib van ser aprovats els anys 2018 i 2021 respectivament tant per a la inducció com pel manteniment de la remissió en CU (137,138). L'upadacitinib va ser aprovat l'any 2022 tant per CU com per MC (139,140). Els seus principals efectes secundaris són les infeccions — entre les quals destaca l'herpes zòster — i els fenòmens cardiovasculars i tromboembòlics (130,134).

El primer modulador S1P1, l'ozanimod, es va aprovar l'any 2021. Està indicat per a la inducció i manteniment de la remissió clínica en CU (141). El seu mecanisme d'acció a través de la unió a receptors S1P1 i S1P5 limita la sortida dels limfòcits des dels ganglis limfàtics i disminueix la quantitat de limfòcits circulants. Els seus efectes secundaris reportats, malgrat les escasses dades disponibles al respecte en pràctica clínica, són principalment la hipertensió arterial, les arítmies, les infeccions, la limfopènia i les alteracions d'enzims hepàtics (130,134). Recentment, l'etrasimod, amb el mateix mecanisme d'acció i indicació, també ha sigut aprovat (142).

Els darrers immunosupressors selectius aprovats pel tractament de la MII són els inhibidors selectius d'IL-23. En aquest grup trobem el mirikizumab, aprovat l'any 2023 per la indicació de remissió i manteniment en la CU (143), així com el risankizumab, aprovat l'any 2022 per a la indicació de remissió i manteniment en MC (144,145) i, posteriorment, l'any 2024 per a la CU (146). Tots ells resten pendents d'estudis en vida real que avaluïn la seva eficàcia i seguretat.

Finalment, la nutrició enteral, ja sigui completa o parcial, és un altre dels tractaments utilitzats per induir la remissió en la MC pediàtrica lleu-moderada en forma de monoteràpia (112,147). Presenta resultats similars als corticoesteroids (148) però amb una evidència baixa segons les últimes meta-anàlisis publicades (149,150). El seu mecanisme d'acció no és conegut i s'hipotetitza un efecte anti-inflamatori per via dels àcids grassos administrats o mitjançant la modulació en el microbioma per la seva textura i baix contingut en sal. La seva principal limitació a la pràctica clínica és la difícil adherència a mig i llarg termini per part dels pacients.

1.1.8 Requeriments terapèutics de la malaltia de Crohn

La MC, tal com s'ha comentat anteriorment, pot presentar-se en diverses localitzacions i amb diferents patrons: inflamatori, estenosant, penetrant. Aquests patrons es poden superposar, associar-se amb afectació perianal i evolucionar amb el pas del temps cap a un dany estructural acumulatiu. Aquests diferents escenaris poden anar acompanyats de diferents manifestacions i/o graus de discapacitat i pèrdua de qualitat de vida (151–153), fet que pot comportar abordatges terapèutics i quirúrgics dinàmics en diferents moments de l'evolució de la malaltia.

Els objectius terapèutics en MII també han anat evolucionant. Els més acceptats actualment estan recollits al document de consens STRIDE-II, en què es defineix la remissió clínica, biològica i endoscòpica dels pacients com a objectius terapèutics a curt, mig i llarg termini per tal de prevenir el dany estructural intestinal i la discapacitat així com buscar el restabliment de la qualitat de vida dels pacients (154,155).

L'elecció actual de tractament ve guiada pels fenotipus clínics amb major risc de presentar un curs més agressiu i pel grau d'activitat inflamatòria de la malaltia. Així doncs, els pacients més joves al debut de la MC, fumadors actius, amb afectació ileal o gastrointestinal alta, malaltia extensa, malaltia perianal o aquells amb complicacions estenosants o penetrants (156) són els que clàssicament s'han descrit com a més greus. D'altra banda, per a mesurar el grau d'activitat de la malaltia, poden ser útils els índex clínics com el de Harvey Bradshaw (157) tot i la seva escassa correlació amb l'activitat endoscòpica (158); els marcadors biològics, principalment la calprotectina fecal i la proteïna C reactiva; així com les exploracions endoscòpiques (colonoscòpia i càpsula endoscòpica) i radiològiques (enterografia-RM).

Taula 4. Índex Harvey-Bradshaw d'activitat en MC

Variable	Valor	Puntuació
Estat general	Molt bo	0
	Lleugerament per sota del normal	1
	Dolent	2
	Molt dolent	3
	Terrible	4
Dolor abdominal	Cap	0
	Lleu	1
	Moderat	2
	Greu	3
Nombre de deposicions	Líquides el dia previ	1 / deposició
Massa abdominal	Cap	0
	Dubtosa	1
	Definida	2
	Definida i dolorosa	3
Complicacions	Artràlgia	1
	Uveïtis	1
	Eritema nodós	1
	Aftes orals	1
	Fissura/fístula/abscés perianal	1

Interpretació: ≤ 4 : remissió, 5-7 brot lleu, 8-16 brot moderat, ≥ 17 brot greu

En brots lleus amb afectació ileal o còlon ascendent, la budesonida és el fàrmac d'elecció (14). Els corticoesteroids sistèmics són d'elecció inicial en la majoria de brots d'activitat moderats o greus de MC (14). Malauradament, fracassen fins en un 30% dels pacients (cortico-resistents) i aproximadament un 20% addicional desenvolupen dependència durant el primer any (cortico-dependència). A més, els corticoesteroids no són un tractament de manteniment d'elecció pels seus efectes secundaris (115,159,160).

En aquells pacients amb factors de mal pronòstic o activitat moderada-greu, els IMM i les teràpies avançades com ara immunosupressors selectius — ja siguin agents biològics o molècules petites — són el tractament d'elecció (14). Les tiopurines han demostrat la seva eficàcia enfront del placebo en la remissió clínica de la MC. No obstant

això, a causa del seu inici d'acció lent, s'utilitzen habitualment en casos de corticodependència o com a tractament adjuvant als fàrmacs anti-TNF (116).

Els fàrmacs anti-TNF (adalimumab, infliximab) són l'altra opció quan els tractaments clàssics presentats anteriorment han fracassat o els pacients presenten intolerància a aquests. Els seus règims — ja sigui en monoteràpia o teràpia combinada amb IMM — han demostrat ser una opció eficaç tant per a la inducció de la remissió clínica i endoscòpica com per al seu manteniment (14,118). Malgrat la seva eficàcia, entre el 10% i el 30% dels pacients amb MC presenten fracàs primari — absència de resposta inicial — als agents anti-TNF (161). Dades recents de l'estudi PANTS reporten que aproximadament el 66% dels pacients inicialment responedors perden resposta als 3 anys, essent els primers 12 mesos de tractament el període amb major incidència de pèrdua de resposta (162).

Aquesta situació obre l'escenari a l'ús d'altres molècules. En aquest context i donada l'absència d'estudis *head to head*, el posicionament de nous fàrmacs depèn en molts casos de diversos factors: les característiques del sistema de salut (la disponibilitat dels fàrmacs i els seus costos), les característiques del pacient (l'edat i/o el desig gestacional), les comorbiditats (factors risc cardiovascular, antecedents d'infeccions o neoplàsies prèvies i/o altres malalties immunomediades), el fenotip de la malaltia (malaltia perianal, manifestacions extraintestinals) i les pròpies preferències del pacient (131).

Estudis en vida real, com el publicat per Kapizioni et al recentment basat en dades del registre UK IBD BioResource amb més de 9000 pacients amb MC (163), posen de manifest que després del fracàs de dos anti-TNF no s'objectiven diferències d'eficàcia entre VDZ i UST independentment de la localització de la malaltia. Altres aproximacions com les metaanàlisis en xarxa, en què s'inclouen també noves molècules, posen de manifest com el risankizumab seria el millor tractament per induir remissió clínica en pacients amb MC exposats prèviament a fàrmacs biològics, mentre que l'upadacitinib seria la millor opció per al manteniment d'aquesta remissió (164). Quant a la remissió endoscòpica, estudis de metodologia similar recentment publicats posen de manifest que els inhibidors de JAK1 (filgotinib, upadacitinib) i els anti-IL23p19 (guselkumab, mirikizumab, risankizumab) serien les millors opcions per a la inducció de la remissió endoscòpica en MC —incloent els exposats i no exposats a biològics prèviament— (165).

En paral·lel a l'aparició de noves molècules, també han sorgit noves estratègies al llarg dels anys per intentar canviar la història natural de la malaltia. Un exemple d'aquest fet és la utilització d'estratègies "top-down" tant al debut de la malaltia (166) com en la prevenció de la recurrència post-quirúrgica en MC (167), que prioritzen l'inici de tractament biològic precoç enfront de l'ús esglaonat de tractaments convencionals (168).

En l'actualitat no disposem de biomarcadors o factors predictius suficientment robustos que ens permetin identificar quins pacients es beneficiaran de les diferents opcions de tractament. L'avenç en noves tecnologies liderat per la irrupció de la intel·ligència artificial (IA) ha demostrat ser útil per a ajudar-nos en la presa de decisions i encaminar-nos cap a una medicina personalitzada (169). En l'estudi de Waljee et al, tècniques de *machine learning* van ser capaces de predir quins pacients amb MII en tractament amb tiopurines es mantindrien en remissió (170). El mateix grup d'investigadors va ser capaç de predir gràcies a la IA quins pacients amb CU tractats amb vedolizumab presentarien remissió endoscòpica lliure de corticoesteroids (171), així com de detectar de forma precoç els pacients amb MC no responedors a l'ustekinumab (172). Finalment, el grup de Li et al, mitjançant aquesta tecnologia, també ha sigut capaç de predir la resposta clínica en pacients amb MC a l'inici del tractament amb infliximab (173).

Per acabar, cal recordar el paper de la cirurgia en diferents moments de la malaltia (174). En els estadis inicials de la malaltia, dades recents derivades dels resultats a llarg termini de l'estudi LIRIC posen de manifest el valor d'una estratègia "top-down" quirúrgica en pacients amb MC no estenosant i afectació ileocòlica refractària al tractament IMM. Concretament, la resecció ileocecal precoç mitjançant laparoscòpia ha demostrat ser, com a mínim, igual d'efectiva que el tractament amb fàrmacs biològics pel que fa a la qualitat de vida postoperatòria. Addicionalment, aquesta tècnica es presenta com una opció més cost-efectiva ja que fins a un 42 % dels pacients del grup quirúrgic no van requerir tractament biològic al llarg del seguiment, tot i que van utilitzar IMM (175).

Un altre escenari fonamental de la cirurgia és el maneig de les complicacions associades a la malaltia: estenosis, perforació intestinal, fístules intestinals i/o abscessos. L'estudi de Samimi et al reporta com, malgrat el tractament mèdic, fins a un 64% dels pacients amb estenosis o fístules van requerir finalment abordatge quirúrgic (176). Altres estudis dins el marc de GETECCU reporten l'ús de la cirurgia en el 24-41% dels pacients amb MC fistulitzant (177) o de fins el 69% d'aquells amb fístules entero-cutànies (178).

1.1.9 Requeriments terapèutics de la colitis ulcerosa

En el cas de la CU, els objectius STRIDE-II comentats anteriorment també són aplicables. A més a més, alguns autors proposen criteris més exigents a llarg termini com la curació histològica. Aquest darrer criteri s'ha relacionat en múltiples estudis amb un menor risc de recidiva clínica (179–181), un menor ús de corticoesteroids (182,183), una remissió clínica de major durada (183), menors taxes d'hospitalització (180), menors taxes de colectomia (182,183) i menors taxes de displàsia i càncer colorectal (184).

El tractament mèdic en la CU, a diferència de la MC, es basa en la gravetat del brot amb la introducció de teràpies avançades en els pacients amb una resposta inadequada als corticoesteroids — ja sigui per resistència o dependència —. Per valorar aquest grau d'activitat, s'utilitzen tant l'índex de Walmsley, que avalua l'activitat clínica en malaltia lleu o moderada (185), el Lichtiger, que avalua l'activitat clínica en malaltia greu (181) o el Mayo Score, que avalua l'activitat clínica i endoscòpica (186).

Taula 5. Índex d'activitat en colitis ulcerosa Walmsley

Variable	Valor	Puntuació
Nombre de deposicions	1-3	0
	4-6	1
	7-9	2
	>9	3
Deposicions nocturnes	1-3	1
	4-6	2
Urgència deposicional	No	0
	Immediatesa	1
	Incontinència	2
Sang a la femta	No	0
	Ocasional	1
	Franca	2
Estat general	Bo	0
	Regular	1
	Dolent	2
	Molt dolent	3
Manifestacions extradigestives	Cada manifestació	1

Interpretació: remissió quan la puntuació és menor a 3.

Inicialment, els brots lleus o moderats de CU es tracten amb mesalazina oral i tòpica. Les dosis recomanades actualment per induir remissió són de 2-2,4 g/dia (1g/dia en proctitis), mentre que per al manteniment es recomana una dosi de 1,5 g/dia (113,187). En els no responedors o intolerants als salicilats, una alternativa són els corticoesteroids sintètics com ara la budesonida (9 mg/dia) o la beclometasona (5 mg/24h) (186).

Davant el fracàs de l'estratègia prèvia o en aquells pacients que presentin un brot moderat, s'hauran d'iniciar corticoesteroids orals convencionals com la prednisona, la prednisolona o la metil-prednisolona (1 mg/kg/dia). Estudis en poblacions europees de l'any 2010 corroboren que fins a un 52% dels pacients amb CU havien estat exposats a corticoides en els 5 anys posteriors al diagnòstic i que un 14% d'ells n'havien rebut durant més de 6 mesos consecutius al llarg del seguiment (114). A més, entre un 17% i un 38% dels pacients tractats amb corticoesteroids reuneixen criteris de dependència i precisen IMM o teràpies avançades per mantenir la remissió (188).

Taula 6. Índex d'activitat en colitis ulcerosa Lichtiger

Variable	Valor	Puntuació
Diarrea	0-2	0
	3-4	1
	5-6	2
	7-9	3
	10	4
Diarrea nocturna	No	0
	Si	1
Sang en femta (%)	0	0
	<50%	1
	>50%	2
	100%	3
Incontinència	No	0
	Si	1
Dolor abdominal	Cap	0
	Lleu	1
	Moderat	2
	Greu	3
Estat general	Perfecte	0
	Molt bo	1

	Bo	2
	Acceptable	3
	Dolent	4
	Molt dolent	5
Reacció peritoneal	Cap	0
	Lleu i localitzada	1
	Lleu o moderada i difusa	2
	Greu o rebot	3
Necessitat d'antidiarreic	No	0
	Si	1

Taula 7. Índex d'activitat en colitis ulcerosa Mayo

Freqüència defecatòria	Normal	0
	1 o 2 deposicions més de l'habitual	1
	3 o 4 deposicions més de l'habitual	2
	>4 deposicions de l'habitual	3
Sagnat rectal	Cap	0
	Fils hemàtics a la femta en <50% de les deposicions	1
	Sagnat visible a la femta en >50% de les deposicions	2
	Rectorràgia sense femta	3
Aparença endoscòpica	Normal o inactiva	0
	Lleu (eritema, disminució patró vascular, friabilitat lleu)	1
	Moderada (eritema marcat, desaparició patró vascular, friabilitat, erosions)	2
	Greu (sagnat espontani, ulceracions)	3
Valoració mèdica	Normal	0
	Lleu	1
	Moderada	2
	Greu	3

Interpretació: lleu (3-5 punts), moderat (6-10 punts), greu (>10 punts)

En cas de brot agut greu, el fàrmac d'elecció són els corticoesteroids endovenosos a dosi d'1 mg/Kg/dia. Cal fer una avaluació als 3 dies del seu inici mitjançant els criteris de resposta d'Oxford (189). Fins a un 30 o 40% dels pacients seran considerats no responedors al tractament (corticorefractaris) (114) i podran ser rescatats amb

ciclosporina i/o infliximab en funció de les comorbiditats, la disponibilitat dels fàrmacs i les preferències del facultatiu responsable. Aquesta elecció es fonamenta en l'absència de diferències significatives d'eficàcia entre ambdós tractaments segons evidencien els resultats de dos estudis controlats i aleatoris (124,190). En aquest mateix escenari, dades recents de l'estudi TACOS demostren com l'addició de tofacitinib als corticoesteroids endovenosos és encara més efectiva que l'ús de corticoesteroids en monoteràpia (191). De cara al manteniment, un estudi recent d'Amiot et al posa de manifest com en pacients responedors als corticoesteroids, la combinació d'anti-TNF i AZA és més efectiu que AZA en monoteràpia, fet que planteja la possibilitat que les teràpies avançades puguin indicar-se en aquest context independentment de la resposta als corticoesteroids (192).

Les dades de Mpakogiannis et al posen en rellevància que el tofacitinib podria ser també una opció eficaç tant en primera com en segona línia (rere infliximab o ciclosporina) en pacients corticorefractaris, amb una taxa de colectomia al voltant del 24% i un temps de seguiment d'entre 1 i 14 mesos (193). D'altra banda, Damianos et al han presentat els resultats d'una metaanàlisi en què s'avalua l'ús d'upadacitinib en aquesta situació amb taxes de colectomia als 90 dies al voltant del 16% (194). De fet, atesa l'absència d'estudis de comparació directa entre els tractaments avançats per la CU, diverses metaanàlisis en xarxa han posat de manifest que l'upadacitinib podria ser la opció més eficaç per assolir la remissió clínica, tant en pacients exposats a anti-TNF [RR=0.69; IC 95%: 0.61-0.78] com en no exposats [RR= 0.73; IC 95%: 0.68-0.80], així com per assolir la resposta endoscòpica i mantenir la remissió clínica (195,196).

Malgrat les diferents opcions de tractament prèviament esmentades, revisions recents reporten que entre un 20% i un 50% dels pacients que han patit un brot greu corticorefractari i han rebut teràpia de rescat requereixen finalment una colectomia en els 3 anys posteriors (197).

1.2 Antecedents familiars a la malaltia inflamatòria intestinal

La prevalença d'antecedents familiars de MII varia àmpliament entre el 4 i el 32% segons els diferents estudis publicats, fet que s'explica per les diverses definicions de "formes familiars" (segons els graus de parentiu considerats), les àrees geogràfiques estudiades i la metodologia emprada (35,90,198–204). Estudis basats en registres poblacionals occidentals i orientals situen de forma més acotada aquesta prevalença entre el 2% i el

6% (35,202). Si ens centrem exclusivament en els familiars de primer grau, el risc es redueix al 0,35-4,5% en MC i 0,3-2,7% en CU (30). Les taxes més elevades s'observen en la població jueva ashkenazi (4-7,8% en MC i 2,6-4,5% en CU) (30,205), probablement en relació amb un patró més marcat de polimorfismes genètics predisposants a patir MII (NOD2/CARD15). Aquest fet podria estar en relació amb l'elevada taxa d'endogàmia en aquesta població, tal i com podria passar també en població d'ètnia gitana (33,34). De forma interessant, estudis en població pediàtrica jueva que comparen la prevalença d'antecedents familiars en pacients diagnosticats entre 2010 i 2015 amb els diagnosticats entre 2016 i 2020 posen de manifest un increment del 20 al 31% (206). Quant al grau de concordança entre el tipus de MII del cas índex i el del familiar afecte, els estudis publicats tant en poblacions occidentals com orientals indiquen un grau moderat, amb entre un 76% i un 82% de coincidència (207,208).

Segons l'estudi poblacional danès de Moller et al, el risc relatiu de presentar una MII s'incrementa en presència d'antecedents familiars fins a 7 cops en el cas de la MC i 4 cops en el cas de la CU (35). Un altre estudi en població sueca entre 2003 i 2017 en què es comparen individus sans o amb MII que tinguin antecedents familiars de MII, posa de manifest que el major risc de desenvolupar MII és en aquells individus en els que és la mare la que pateix MII (OR 3,5 en pacients amb MII vs. 0,9 en controls sans). Aquest risc, a més, es modifica al llarg del temps (OR 10 i 8,4 en MC i CU de debut en edat pediàtrica, respectivament enfront d'un OR 1,9 en MII de debut més enllà dels 60 anys), fet que suggereix que la predisposició genètica podria perdre importància en edats més avançades (209). El mateix estudi posa de manifest que el risc de patir una MII també augmenta en paral·lel al nombre de familiars afectats, sobretot en el cas de MC de debut pediàtric, aspecte que ha estat corroborat amb d'altres estudis publicats posteriorment (210). De forma recíproca, Moller et al també han reportat que el risc de desenvolupar la malaltia entre els familiars de primer grau d'un pacient amb MII és especialment alt en aquells menors de 20 anys i decreix progressivament amb l'edat (35). En aquesta línia, Torres et al, també han relacionat el sexe femení, els antecedents d'espondilitis anquilosant i l'ús previ d'antibiòtics amb un major risc de patir MII entre els familiars de primer grau sans d'un pacient amb MII (210).

Les formes familiars (FF) de MII, és a dir, aquells pacients amb algun familiar afecte de MII, s'han relacionat amb diferències fenotípiques de la malaltia respecte a les formes esporàdiques (FE), és a dir, aquells casos sense cap familiar afecte. En estudis realitzats sobre població adulta s'ha vist que les FF es poden relacionar amb una menor edat al diagnòstic (90,198,200,211–213), una major localització ileal de la MC (199) o malaltia

perianal (89,90), major freqüència de patró penetrant (MC) (90,92,203), més manifestacions extraintestinals (89,90,213) i més reservoritis (CU) (214).

D'altra banda, les FF en MII de debut pediàtric s'han relacionat també amb una edat de presentació i diagnòstic precoç (215), majors taxes de reclassificació del tipus de MII (216) i de patró penetrant (MC) (217).

El paper dels antecedents familiars també té un impacte en l'evolució de la malaltia. Així doncs, Henriksen et al assenyalen un major risc de recaiguda clínica en les FF de CU respecte a les FE (94% vs. 77%) durant un seguiment a 5 anys (200). Dades més recents del grup grec de Liava et al, relacionen les FF també amb una major probabilitat d'hospitalització per la pròpia MII en general [65,6% vs. 45,9%, OR 2,25; IC 95%: 1,04-4,87]. En aquest sentit, dades de Kuwahara et al posen de manifest que els pacients amb MC i FF també presenten uns nivells de dependència majors respecte a les FE (202).

Finalment els antecedents familiars també s'han relacionat amb diferents requeriments terapèutics. Boaz et al assenyala que les FF (amb 4 o més familiars afectes) requerien respecte a les FE més cursos de corticoesteroids (80% vs. 54,4%) al llarg del seguiment (167). En aquest sentit, l'estudi espanyol del grup de Ballester et al posen de manifest també un major requeriment d'IMM en pacients amb FF de MC (213). Pel que fa a l'ús de fàrmacs biològics, múltiples estudis posen de manifest un major ús en pacients amb antecedents familiars (89,204,213,219) en contraposició amb d'altres on no s'objectiven diferències (35,201,203,212). Per últim, la necessitat de reseccions intestinals també s'ha reportat com a incrementada en les FF tant per MC (35,213,219) com per CU (204). En aquest cas, també s'han objectivat discrepàncies amb publicacions que no observen aquestes diferències (90,198,200,201).

1.3 Edat de debut a la malaltia inflamatòria intestinal

La MII de debut en edat pediàtrica (< 17-19 anys segons les diferents definicions) ha representat històricament fins a un 25% del total de debuts en pacients d'aquesta malaltia (220,221). Dades més recents publicades disminueixen aquesta xifra fins al 8% aproximadament en algunes poblacions (222,223). L'inici de la malaltia en edats més primerenques és un tret diferenciador donat que s'ha relacionat amb factors de risc específics, diferències epidemiològiques i fenotípiques, així com una història natural i

uns requeriments terapèutics que poden ser diferents respecte aquells que debuten en edat adulta.

Taula 8. Factors de risc de debut de MII en edat pediàtrica.

Polimorfismes en CARD15 i SLC22A4/5 (MC) (221)
Exposició prenatal a tabac o antibiòtics (MII) (224)
Famílies amb només 1 germà (MC) i/o ser el germà petit (MC) (225)
Entorns urbans (MC i CU) (225)
Exposició a ambient tabàquic (MC i CU) (225)
Exposició a antibiòtics abans dels 5 anys de vida (MC) (226)
Hospitalització durant la infància per gastroenteritis (MII) (227)
Otitis mitjana durant la infància (MII) (224)
Apendicectomia (MC) (225)

Quant a la història natural de la malaltia, Kugathasan et al refereixen una major progressió de l'extensió de la MC de debut pediàtric així com un temps més llarg fins a la primera cirurgia respecte els casos d'inici en l'edat adulta. Els mateixos autors descriuen, en canvi, un menor temps fins a la colectomia des del diagnòstic de CU en edat pediàtrica respecte als adults (228).

En els pacients que debuten en edat pediàtrica s'ha descrit un major nombre d'antecedents familiars de MII (82,229–231), un predomini del sexe masculí (82,83,232), un predomini de MC sobre CU (82), una menor alçada i pes en edat adulta (MC) (233), una major extensió de la malaltia (82,83,231,234,235), un patró inflamatori (MC) més freqüent (69) i una major incidència de malaltia perianal (82,234,236) en comparació amb els pacients que debuten en l'edat adulta.

D'altra banda, alguns autors també han reportat necessitats terapèutiques diferents respecte als pacients de debut en edat adulta, tals com un major ús de corticoesteroids (235), IMM, fàrmacs biològics i molècula petita (82,233,234,237), així com una major necessitat de reseccions intestinals (234), tot i que hi ha dades que contravenen parcial o totalment aquestes troballes (82,101,237).

JUSTIFICACIÓ

2. JUSTIFICACIÓ

Els antecedents familiars de malaltia inflamatòria intestinal (MII) es presenten en una proporció rellevant dels pacients amb aquesta patologia, especialment en aquells amb debut en edat pediàtrica. En els darrers anys, s'ha observat un increment progressiu d'aquests casos, considerant-se els antecedents familiars com el principal factor de risc de susceptibilitat per al desenvolupament de la MII. És innegable que els factors genètics juguen un paper en el desenvolupament de la MII i que també poden influir en les característiques fenotípiques i la resposta als tractaments. Tot i això, l'evidència disponible sobre l'impacte d'aquests antecedents en l'evolució clínica de la MII —en termes de requeriments terapèutics i quirúrgics al llarg de la malaltia— continua essent controvertida, particularment en l'era dels immunosupressors selectius.

Els pacients amb debut de la MII en edat pediàtrica constitueixen un subgrup amb una incidència i prevalença creixents, unes característiques fenotípiques diferenciades, una història natural particular i unes necessitats terapèutiques específiques que no poden assimilar-se a les dels pacients amb debut en edat adulta. A més, els factors genètics semblen tenir més rellevància en pacients amb debut pediàtric. Aquesta realitat posa de manifest la necessitat de disposar d'estudis que analitzin de manera específica les diferències entre aquests dos grups.

L'anàlisi de l'impacte dels antecedents familiars en els requeriments terapèutics de la MII, segons l'edat de debut, pot oferir una oportunitat per identificar pacients amb formes potencialment més agressives de la malaltia, optimitzar l'estratègia de monitoratge i tractament, així com oferir un assessorament més personalitzat als pacients i les seves famílies.

HIPÒTESIS

3. HIPÒTESI

La hipòtesi de la qual vam partir per a la realització de la present Tesi Doctoral va ser la següent:

- En la malaltia inflamatòria intestinal de debut en l'edat pediàtrica, les formes familiars presenten respecte a les formes esporàdiques, un major ús de fàrmacs immunosupressors, fàrmacs biològics, resecció intestinal i cirurgia perianal.
- En la malaltia inflamatòria intestinal de debut en l'edat adulta, les formes familiars presenten respecte a les formes esporàdiques, un major ús de fàrmacs immunosupressors, fàrmacs biològics i resecció intestinal.

OBJECTIUS

4. OBJECTIUS

Els objectius principal i secundaris que conformen la present Tesi Doctoral són:

Objectiu principal

- Comparar la supervivència lliure de fàrmacs biològics en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal familiar i esporàdica de debut en edat pediàtrica i adulta.

Objectius secundaris

- Comparar la supervivència lliure de immunosupressors en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal familiar i esporàdica de debut en edat pediàtrica i adulta.
- Comparar la supervivència lliure de reseccions intestinals en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal familiar i esporàdica de debut en edat pediàtrica i adulta.
- Comparar la supervivència lliure de cirurgia perianal en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal familiar i esporàdica de debut en edat pediàtrica.

COMPENDI DE PUBLICACIONS

5. COMPENDI DE PUBLICACIONS

La present Tesi Doctoral compta amb la resolució favorable de la Comissió Acadèmica del programa de doctorat de Medicina per a presentar-la com a compendi de publicacions.

Els articles que conformen la present Tesi Doctoral són els següents:

5.1 Article 1

Carlos González-Muñoz, Margalida Calafat, Javier P. Gisbert, Eva Iglesias, Miguel Mínguez, Beatriz Sicilia, Montserrat Aceituno, Fernando Gomollón, Xavier Calvet, Elena Ricart, Luisa De Castro, Montserrat Rivero, Francisco Mesonero, Lucía Márquez, Pilar Nos, Ainhoa Rodríguez-Pescador, Jordi Guardiola, Mariana Fe García-Sepulcre, Santiago García-López, Rufo H. Lorente-Poyatos, Cristina Alba, Ramon Sánchez-Ocaña, Isabel Vera, Lucía Madero, Sabino Riestra, Mercedes Navarro-Llavat, Jose L. Pérez-Calle, Blau Camps, Manuel Van Domselaar, Alfredo J. Lucendo, Maria Dolores Martín-Arranz, Miguel A. Montoro-Huguet, Mónica Sierra-Ausín, Jordina Llaó, Daniel Carpio, Pilar Varela, Olga Merino, Luis Fernández-Salazar, Marta Piqueras, Eva Sesé, David Busquets, Carlos Tardillo, Nuria Maroto, Joan Riera, Carlos Martínez-Flores, Fernando Muñoz, Jordi Gordillo-Ábalos, Federico Bertoletti, Esther Garcia-Planella, Eugeni Domènech, on behalf of the ENEIDA project of GETECCU.

Influence of familial forms of inflammatory bowel disease on the use of immunosuppressants, biological agents and surgery in the era of biological therapies. Results from the ENEIDA project. Postgraduate Medical Journal. 2024;100(1189):836-844. Doi: 10.1093/postmj/qgae076. Epub:2024 June 24.

PMID: 38913019. Enllaç a publicació digital: <https://academic.oup.com/pmj/article-abstract/100/1189/836/7697907?redirectedFrom=fulltext&login=false>

Influence of familial forms of inflammatory bowel disease on the use of immunosuppressants, biological agents, and surgery in the era of biological therapies. Results from the ENEIDA project

Carlos González-Muñoz^{1,2}, Margalida Calafat³, Javier P. Gisbert⁴, Eva Iglesias⁵, Miguel Mínguez⁶, Beatriz Sicilia⁷, Montserrat Aceituno⁸, Fernando Gomollón⁹, Xavier Calvet¹⁰, Elena Ricart¹¹, Luisa De Castro¹², Montserrat Rivero¹³, Francisco Mesonero¹⁴, Lucía Márquez¹⁵, Pilar Nos¹⁶, Ainhoa Rodríguez-Pescador¹⁷, Jordi Guardiola¹⁸, MarianaFe García-Sepulcre¹⁹, Santiago García-López²⁰, Rufo H. Lorente-Poyatos²¹, Cristina Alba²², Ramon Sánchez-Ocaña²³, Isabel Vera²⁴, Lucía Madero²⁵, Sabino Riestra²⁶, Mercedes Navarro-Llavat²⁷, Jose L. Pérez-Calle²⁸, Blau Camps²⁹, Manuel Van Domselaar³⁰, Alfredo J. Lucendo³¹, Maria Dolores Martín-Arranz³², Miguel A. Montoro-Huguet³³, Mónica Sierra-Ausín³⁴, Jordina Llaó³⁵, Daniel Carpio³⁶, Pilar Varela³⁷, Olga Merino³⁸, LuisI Fernández-Salazar³⁹, Marta Piqueras⁴⁰, Eva Sesé⁴¹, David Busquets⁴², Carlos Tardillo⁴³, Nuria Maroto⁴⁴, Joan Riera⁴⁵, Carlos Martínez-Flores⁴⁶, Fernando Muñoz⁴⁷, Jordi Gordillo-Ábalos¹, Federico Bertoletti¹, Esther Garcia-Planella¹, Eugeni Domènech^{1,2,3,*}, on behalf of the ENEIDA project of GETECCU†

¹H. Santa Creu i Sant Pau (Gastroenterology Department, Barcelona, Spain)

²Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (Barcelona, Spain)

³H. Universitari Germans Trias i Pujol (Gastroenterology Department, Badalona, Spain) and CIBEREHD (Madrid, Spain)

⁴H. de La Princesa (Gastroenterology Department, Madrid) and Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP, Madrid, Spain), Universidad Autónoma de Madrid (UAM, Madrid, Spain) and CIBEREHD (Madrid, Spain)

⁵H. Universitario Reina Sofía (Gastroenterology Department, Córdoba, Spain)

⁶H. Clínico Valencia (Gastroenterology Department, Valencia, Spain)

⁷H. Universitario de Burgos (Gastroenterology Department, Burgos, Spain)

⁸H. Universitari Mútua Terrassa (Gastroenterology Department, Terrassa, Spain) and CIBEREHD (Madrid, Spain)

⁹H. Clínico Universitario Lozano Blesa (Gastroenterology Department, Zaragoza, Spain) and CIBEREHD (Madrid, Spain)

¹⁰H. Parc Taulí (Gastroenterology Department, Sabadell, Spain) and CIBEREHD (Madrid, Spain)

¹¹H. Clínic Barcelona (Gastroenterology Department, Barcelona) and CIBEREHD (Madrid, Spain) and IDIBAPS (Barcelona, Spain)

¹²H. Alvaro Cunqueiro (Gastroenterology Department, Vigo, Spain)

¹³H. Marqués Valdecilla (Gastroenterology Department, Santander, Spain) and IDIVAL (Santander, Spain)

¹⁴H. Universitario Ramón y Cajal (Gastroenterology Department, Madrid, Spain)

¹⁵H. del Mar (Gastroenterology Department, Barcelona, Spain) and IMIM (Barcelona, Spain)

¹⁶H. Universitario y Politécnico La Fe (Gastroenterology Department, Valencia, Spain)

¹⁷H. Universitario Galdakao (Gastroenterology Department, Bilbao, Spain)

¹⁸H. Universitario de Bellvitge (Gastroenterology Department, L'Hospitalet del Llobregat, Spain)

¹⁹H. General Universitario de Elche (Gastroenterology Department, Elche, Spain)

²⁰H. Universitario Miguel Servet (Gastroenterology Department, Zaragoza, Spain)

²¹H. General Universitario Ciudad Real (Gastroenterology Department, Ciudad Real, Spain)

²²H. Clínico San Carlos (Gastroenterology Department, Madrid, Spain)

²³H. Río Hortega (Gastroenterology Department, Valladolid, Spain)

²⁴H. Universitario Puerta Hierro Majadahonda (Gastroenterology Department, Madrid, Spain)

²⁵H. General Universitario Dr. Balmis de Alicante (Gastroenterology Department, Alicante, Spain)

²⁶H. U. Central de Asturias (Gastroenterology Department, Oviedo, Spain) and ISPA (Oviedo, Spain)

²⁷H. Moisés Broggi (Gastroenterology Department, Sant Joan Despí, Spain)

²⁸H. U. Fundación Alcorcón (Gastroenterology Department, Alcorcón, Spain)

²⁹H. General Granollers (Gastroenterology Department, Granollers, Spain)

³⁰H. U. de Torrejón (Gastroenterology Department, Torrejón de Ardoz, Spain)

³¹H. Público General Tomelloso (Gastroenterology Department, Tomelloso, Spain)

³²H. U. La Paz (Gastroenterology Department, Madrid, Spain)

³³H. General San Jorge (Gastroenterology Department, Huesca, Spain)

³⁴Complejo Asistencial Universitario León (Gastroenterology Department, León, Spain)

³⁵Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa (Gastroenterology Department, Manresa, Spain)

³⁶Complejo Hospitalario de Pontevedra (Gastroenterology Department, Pontevedra, Spain)

³⁷H. U. Cabueñes (Gastroenterology Department, Gijón, Spain)

³⁸H. U. Cruces (Gastroenterology Department, Baracaldo, Spain)

³⁹H. Clínico Universitario Valladolid (Gastroenterology Department, Valladolid, Spain)

⁴⁰Consorci Sanitari Terrassa (Gastroenterology Department, Terrassa, Spain)

Received 10 February 2024; revised 26 May 2024; accepted 11 June 2024

© The Author(s) 2024. Published by Oxford University Press on behalf of Fellowship of Postgraduate Medicine. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

- ⁴¹H. U. Arnau Vilanova (Gastroenterology Department, Lleida, Spain)
⁴²H. U. de Girona Doctor Josep Trueta (Gastroenterology Department, Girona, Spain)
⁴³H. U. Nuestra Señora de Candelaria (Gastroenterology Department, Sta. Cruz de Tenerife, Spain)
⁴⁴H. de Manises (Gastroenterology Department, Manises, Spain)
⁴⁵H. U. Son Llàtzer (Gastroenterology Department, Palma de Mallorca, Spain)
⁴⁶Complejo Hospitalario la Mancha Centro (Gastroenterology Department, Alcázar de San Juan, Spain)
⁴⁷H. U. Salamanca (Gastroenterology Department, Salamanca, Spain)

*Corresponding author. Gastroenterology & Hepatology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n. 08916 Badalona, Catalonia, Spain. E-mail: eugenidomenech@gmail.com

†You will find a complete list of the affiliations of the ENEIDA-GETECCU investigators in the Appendix.

Abstract

Background and aims: Familial inflammatory bowel disease (IBD) history is a controversial prognostic factor in IBD. We aimed to evaluate the impact of a familial history of IBD on the use of medical and surgical treatments in the biological era.

Methods: Patients included in the prospectively maintained ENEIDA database and diagnosed with IBD after 2005 were included. Familial forms were defined as those cases with at least one first-degree relative diagnosed with IBD. Disease phenotype, the use of biological agents, or surgical treatments were the main outcomes.

Results: A total of 5263 patients [2627 Crohn's disease (CD); 2636 ulcerative colitis (UC)] were included, with a median follow-up of 31 months. Of these, 507 (10%) corresponded to familial forms. No clinical differences were observed between familial and sporadic IBD forms except a lower age at IBD diagnosis and a higher rate of males in familial forms of UC. In CD, the proportions of patients treated with thiopurines (54.4% vs 46.7%; $P = .015$) and survival time free of thiopurines ($P = .009$) were lower in familial forms. No differences were found regarding the use of biological agents. Concerning surgery, a higher rate of intestinal resections was observed in sporadic CD (14.8% vs 9.9%, $P = .027$). No differences were observed in UC.

Conclusions: In the era of biological therapies, familial and sporadic forms of IBD show similar phenotypes and are managed medically in a similar way; whether these is due to lack of phenotypical differences or an effect of biological therapies is uncertain.

What is already known on this topic:

- IBD's etiopathogenesis points to an interaction between environmental and genetic factors, being familial history a controversial prognostic factor.
- Biological agents use and need for surgery regarding familial or sporadic forms of IBDs present conflicting results.

What this study adds:

- Familial and sporadic forms of IBD have similar phenotypes and are managed medically and surgically in a similar way.

How this study might affect research, practice or policy:

- Familial aggregation should not be considered a factor associated with more aggressive disease.

Keywords: familial history; inflammatory bowel disease; surgery; biologicals

Introduction

Inflammatory bowel diseases (IBDs), Crohn's disease (CD), and ulcerative colitis (UC) have a prevalence of 0.3% and 0.5%, respectively, in different countries in Europe, with a progressive increase in incidence in recent decades, particularly in developing countries [1]. Its etiopathogenesis is not yet well established, though multiple studies point to an interaction between environmental and genetic factors [2–8]. In fact, a 7-fold increase in the relative risk of incidence in CD and a 4-fold increase in UC have been reported in relatives of IBD patients [9]. In population-based studies, between 2% and 6% of IBD patients have a familial history of the disease [9, 10].

Although environmental factors may be strong contributors to IBD susceptibility and course, it is known that some genetic variants are associated, not only with an increased susceptibility to IBD, but also with age at IBD onset, disease location, and behaviour, as well as surgical requirements [11]. Moreover, several genetic polymorphisms have been associated with the response to anti-tumor necrosis factor (TNF) and anti-IL12/23 therapies. Therefore, it is plausible that IBD familial forms might have different treatment requirements and might also show a different response to medical therapies [12]. Finally, it is also important to consider that familial forms of IBD may share not only a genetic background but also some environmental factors such as

diet, geographical location, and lifestyle, which may drive disease behaviour.

The disease characteristics and outcomes of familial IBD have been compared with sporadic forms (with no familial history) of the disease, and differences in age at diagnosis [13–16], disease location [17], disease pattern [18], extraintestinal manifestations [15], clinical relapse rates [14] and level of dependence in daily life [10] have been observed. Disease phenotype may influence therapeutic decision-making, and familial forms might therefore be associated with different therapeutic requirements. The availability of selective immunosuppressive drugs (both biological agents and new small molecules) since the beginning of the 21st century changed the paradigm of the therapeutic approach to these conditions. Despite the widespread use of these drugs, there is scarce literature on their effectiveness regarding familial or sporadic forms of the disease. Early studies that compared familial versus sporadic forms of IBD were performed during the prebiological era [13–15, 18]. Later studies mostly assessed non-European populations with heterogeneous access to biological therapies and led to inconclusive results due to low statistical power [9, 18–21].

Finally, surgical requirements in UC and CD may also be related to the aggressiveness of the disease. The available studies comparing the need for surgery between familial and sporadic forms

Table 1. Characteristics of patients with sporadic and familial forms. Data are expressed in absolute value (frequency) and median (IQR).

	Sporadic (n = 4756)	Familial (n = 507)	P-value
Males			
CD	1245 (52.9)	131 (47.8)	.110
UC	1287 (53.6)	109 (46.8)	.048
Age at diagnosis (years)	42.7 (30–56)	40.1 (28–53)	.022
Follow-up time (months)	31 (7–57)	28 (6–51)	.086
Active smoking habit at diagnosis			
CD	942 (41.5)	105 (40.1)	.650
UC	266 (11.7)	29 (12.9)	.574
CD phenotype			
Ileal/colonic/ileo-colonic	1072/351/841 (47/16/37)	132/42/88 (50/16/34)	.521
Inflammatory/stricturing/penetrating	1742/369/242 (74/16/10)	213/34/23 (79/13/8)	.221
Extensive UC	784 (32.6)	74 (31.8)	.788
Perianal disease during follow-up (fissure, fistulae, abscess)	434 (9.2)	49 (9.8)	.681
Extraintestinal manifestations during follow-up	582 (12.3)	64 (12.6)	.801

obtained conflicting results. In the prebiological era, no significant differences were observed [15, 21], whereas those performed in the biological era showed a trend towards higher surgical requirements in familial forms [9, 18–20].

The aim of the present study is to evaluate the impact of a familial history of IBD on the use of medical and surgical treatments in patients diagnosed with IBD since the availability of biological drugs.

Methods

Study design

This is an observational, retrospective, multicentre, nationwide study. Patients were identified from the ENEIDA project, which is a hospital-based and prospectively maintained database of patients with IBD containing demographic, clinical, and therapeutic data on patients with IBD promoted by the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) [22]. The database was approved by the local Ethics Committees of all participating centres and all patients signed the informed consent form.

Study population, data collection, and definitions

The inclusion criteria were: (i) patients aged 18 years or older at the time of IBD diagnosis; (ii) Caucasian ethnicity and born in Spain; (iii) IBD diagnosis made after December 2004 and followed prospectively at the same centre. Patients whose date of entry into the database exceeded 6 months from the date of IBD diagnosis, patients with indeterminate or unclassified IBD, and those with a change in the diagnosis were excluded. The ENEIDA database includes, among the risk factors for IBD, the existence of familial cases and their degree of kinship. Familial forms of IBD were defined as those cases with at least one first-degree relative diagnosed with IBD. Sporadic forms were defined as those with no family members (of any degree) with IBD. For this reason, patients with a family history of IBD other than first-degree were also excluded from the study.

Follow-up time was defined as the interval between IBD diagnosis and the last visit, loss to follow-up, or death, whichever occurred first.

Data recorded included demographic features, age at diagnosis, smoking habit at diagnosis, IBD phenotype according to the Montreal classification [23] (extent, location, disease pattern, perianal disease, and extraintestinal manifestations), use and date of initiation of the first biological agent, use and date of thiopurines during follow-up, and date of the first IBD-related abdominal surgery.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as median and interquartile range (IQR), and Student's t-test was used for comparison. Categorical variables are expressed as absolute values and frequencies, and the Chi-square or Fisher's exact test was used for comparison. Patients with UC and CD were analysed separately to assess whether there was a different impact on the evolution of the two diseases. Kaplan–Meier curves were used to evaluate survival time free of thiopurines, biological agents, and surgery. The log-rank test was used to compare survival curves between familial and sporadic forms.

Results

Among the 68 000 patients included in the ENEIDA project at the time of data extraction (December 2020), 5263 (2627 CD and 2636 UC) met the selection criteria and were included in the analysis. Of these, 507 (10%) corresponded to familial forms [274 (10.4%) CD and 233 (8.8%) UC; $P = .05$].

Overall, a higher proportion of patients with CD were active smokers (41%) at the time of diagnosis compared to those with UC (12%) ($P < .0001$). Extraintestinal manifestations developed in 12.3% of patients during follow-up. Among UC patients, 32.5% presented extensive forms. In CD, the most frequent location was ileal (45.8%), the predominant disease pattern was inflammatory (74.4%), and 18.3% of patients developed perianal disease. No differences were observed in all these parameters between familial and sporadic forms; however, familial forms were diagnosed at a significantly younger age and a lower proportion of males in UC was observed (Table 1).

The median follow-up was similar in both study groups, being 31 months (IQR, 7–57) in sporadic forms and 28 months (IQR,

6–51) in familial forms ($P = .086$). A total of 1409 patients with CD (53.6%) received treatment with thiopurines, compared to 469 (17.9%) of those with UC. Figure 1 shows the cumulative incidence of thiopurine exposure. The cumulative probability of starting thiopurines at 1, 3, and 5 years was 52.5%, 61.5%, and 65.6% for CD and 14.1%, 21.8%, and 25.7% for UC, respectively. In CD, the proportion of patients treated with thiopurines at the end of follow-up (54.4% vs 46.7%; $P = .015$) was significantly lower, and the survival time free of thiopurines ($P = .009$) was significantly longer among the familial forms, but these differences were not observed in UC.

Regarding the use of biological agents, a total of 1598 patients (30.4%) received at least one biological drug during follow-up, with no differences between familial (30.4%) and sporadic forms (29.8%). The cumulative probability of starting biological agents at 1, 3, and 5 years was 32%, 47.5%, and 57.4% for CD and 10.2%, 18.7%, and 24.8% for UC, respectively, with no differences between familial and sporadic forms in either CD and UC (Fig. 2); in fact, the median time for thiopurine introduction and biologic introduction was similar in both study groups (sporadic UC thiopurine/biologic introduction: 17 months (3–42)/10 months (2–30); familial UC thiopurine/biologic introduction: 15 months (3–42)/19 months (6–35); sporadic CD thiopurine/biologic introduction: 4 months (1–19)/7 months (2–22); familial CD thiopurine/biologic introduction: 5 months (2–22)/7 months (2–19)).

A total of 444 individuals (8.4%), 69 with UC (2.6%) and 375 with CD (14.3%), underwent surgery during follow-up. The cumulative probability of abdominal surgery at 1, 3, and 5 years was 10%, 15.8%, and 20% for CD and 1.6%, 3.3%, and 4.3% for UC, respectively. In UC, 65 patients with sporadic forms (2.7%) and four with familial forms (1.7%) underwent surgery. No differences in the rate of colectomy nor in the time to colectomy were observed between both study groups: sporadic/familial UC: 10 months (1–27)/32 months (8–74) ($P = .254$). In an exploratory analysis, no differences in the rate and time to colectomy were observed when only patients with extensive UC were included (data not shown). In CD, a total of 348 patients with sporadic forms (14.8%) and 27 with familial forms (9.9%) underwent intestinal resection ($P = .027$), with a marked trend towards a shorter time to first surgery in the sporadic forms (10.4%, 16.2%, 20.7% at 1, 3, and 5 years) than in familial forms (6.9%, 12%, 13.5%), although this trend did not reach statistical significance ($P = .051$) (Fig. 3).

Discussion

The impact of familial forms of IBD on disease phenotype and therapeutic requirements has been evaluated in a small number of studies with marked methodological differences among them. The definition of familial forms has been particularly heterogeneous among the published studies, having been defined as at least one first-degree relative [14, 17, 21], two relatives of at least second degree [13], one of second degree [10, 19], and even one of third degree [15, 18, 20]. In addition, certain geographical areas and ethnic groups have a particularly high incidence of IBD. All these factors may explain why the prevalence rates of familial forms of IBD range from 2.6% [10] to 16% [21]. The potential relevance of familial forms relies on the weight that genetics has in both the phenotypic presentation of the disease (which will determine the therapeutic approach in most cases) and the response to drugs. In this sense, the present study was designed to include a population as genetically homogeneous as possible. To this end, we only included patients of Caucasian ethnicity who had been born in Spain. On the other hand, to

enhance the potential effect of genetics, we limited the definition of familial forms to those with any first-degree relative diagnosed with IBD and we excluded those patients with second or third-degree relatives diagnosed with IBD. This selection criteria might explain the slightly lower prevalence of familial forms found in our cohort (10%) when compared to those reported in previous studies [13–15, 17, 18, 21].

In line with previous studies, we found a significantly lower age at IBD diagnosis among familial forms. This observation may have different explanations; first, the phenomenon of genetic anticipation [10, 13–15, 18, 20], which was claimed some decades ago when the genetic implication in IBD pathogenesis was only suspected. Moreover, the clinical threshold for suspicion of IBD is lower when there is a family history of IBD and leads to a prompt and targeted diagnostic approach in many cases.

In agreement with similar studies, we did not find differences in UC extent nor in any phenotypic feature of CD between familial and sporadic forms [18, 20]. Conversely, a number of previous studies reported a higher prevalence of ileocolic location [13, 15], penetrating pattern [15], perianal disease, extraintestinal manifestations [15], and complex disease behaviour (stenosing or penetrating) [18]. Many factors related to the design of the available studies may have biased the obtained results, as the definition of familial IBD or the fact that some of these studies were performed in cohorts from referral centres to which more complex cases are referred. Of course, the use of biological agents and the early introduction of thiopurines may also play a role in preventing disease-related complications, particularly in CD. This is the reason why we decided to identify only incident cases diagnosed as of 2005, when anti-TNF agents were widely and uniformly used in Spain for both CD and UC. In fact, we observed that the cumulative probability of being exposed to biological agents within the first 3 years from diagnosis was almost 50% in our CD cohort, confirming that the early introduction of biologicals is becoming more and more common, particularly for CD.

Although the main driver of the therapeutic approach in IBD is disease phenotype, other factors may play a role. In this sense, the fact that a familial history of IBD is the main risk factor for developing the disease may also prompt a more intensive approach by the physician, particularly if the index case followed a complicated course. Although this has been previously assessed in some studies, few of them were performed when biological agents were widely used. Globally, we only found a more frequent use of thiopurines (in contrast to previous reports [18, 20, 21]) and a higher rate of intestinal resection in sporadic forms of CD. We do not have a clear explanation for the higher use of thiopurines in sporadic forms. In fact, given that we observed a higher rate of first intestinal resections in sporadic forms, we assessed whether this could have resulted from the indication of thiopurines for the prevention of postoperative CD recurrence, but this was not the case (data not shown). Therefore, our hypothesis that the familial history of IBD could influence our therapeutic decision must be rejected. Moreover, the fact that familial forms did not show worse clinical outcomes (disease-related complications and surgery) in spite of a similar (or even less intense) therapeutic approach also supports the idea that familial forms are not phenotypically more aggressive. Nevertheless, it cannot be ruled out that the high rate of early introduction of biologicals may change the natural history of the disease.

Regarding the use of biological agents, our findings are in line with a number of previous studies [9, 21], although others found a higher rate of use of anti-TNF agents in familial forms of both CD [19, 20] and UC [19]. However, these were single-centre

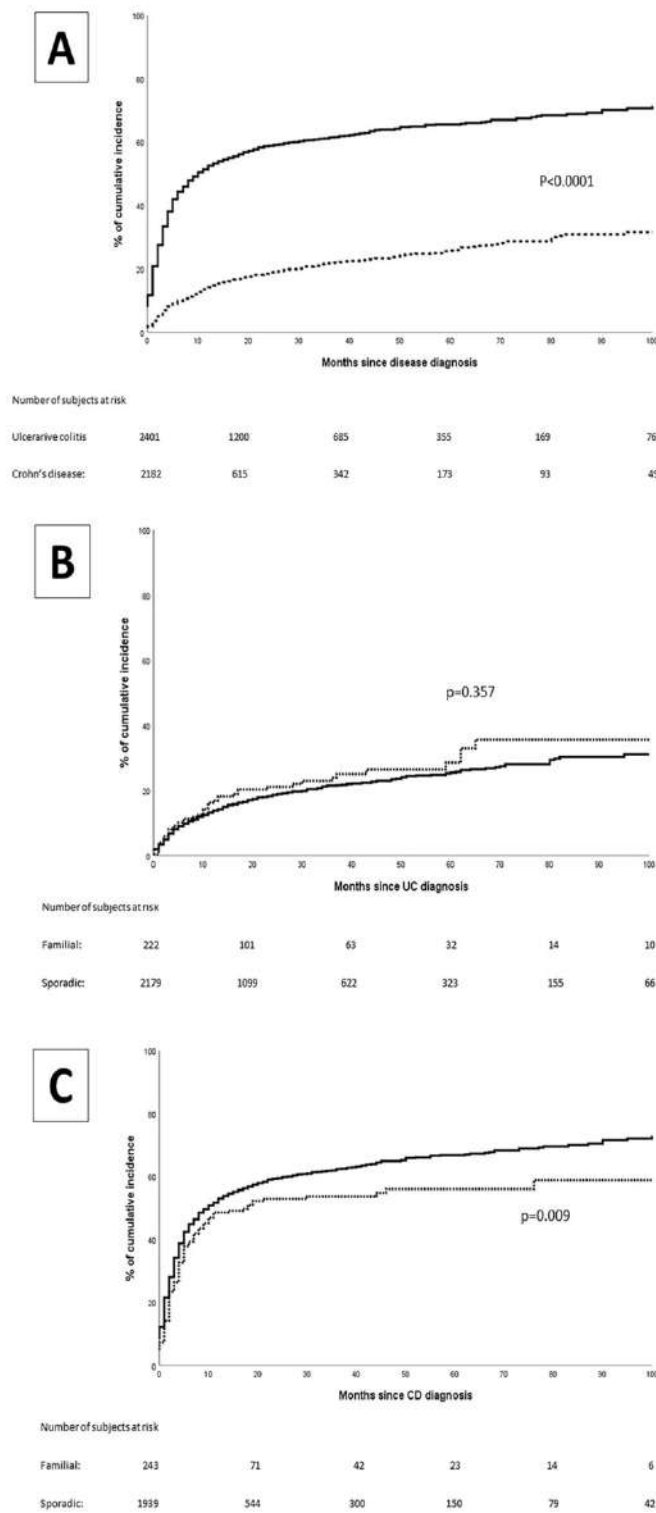


Figure 1 (A) Cumulative incidence of thiopurine exposure in UC (dotted line) and CD (continuous line); (B) cumulative incidence of thiopurine exposure in UC regarding familial forms (dotted line) and sporadic forms (continuous line); (C) cumulative incidence of thiopurine exposure in CD regarding familial forms (dotted line) and sporadic forms (continuous line).

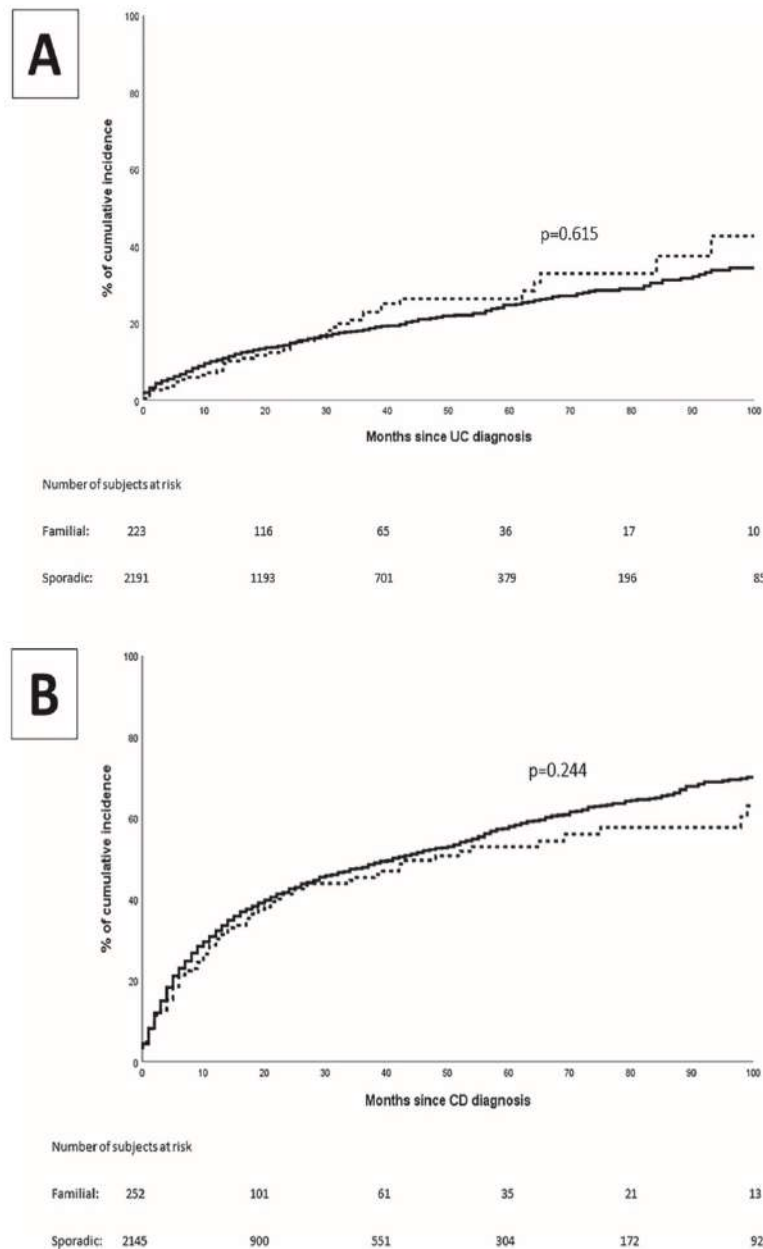


Figure 2 Cumulative incidence of biological agent exposure for familial forms (dotted line) and sporadic forms (continuous line) in UC (A) and in CD (B).

studies from geographical areas with a restricted use of biological drugs. In addition, although familial forms are associated with a younger disease onset and a more intense therapeutic approach is common in paediatric IBD, we excluded those patients with paediatric onset of the disease.

In relation to the need for abdominal surgery, we found a clear trend towards a higher rate of intestinal resections in sporadic forms of CD. The lack of differences in disease phenotype do not support a greater need for surgery except in those patients in whom the diagnosis was not clear, a scenario that is less likely when there is a first-degree relative diagnosed with CD. Older studies did not find differences between familial and sporadic

forms [10, 13–15, 17], but more recent studies reported a higher surgery rate in familial forms of CD [9, 20].

Our study has several strengths, such as the strict criteria for defining familial and sporadic forms, the homogeneity in the genetic background of our cohort, being an incident cohort while biologicals agents were widely and uniformly used, and its prospective follow-up. We are also aware of certain limitations of our study, particularly the follow-up time, which may be too short to evaluate surgical requirements in CD. Although most colectomies for refractory disease in UC are performed within the first 2 years after diagnosis [24], the risk of surgery in CD remains almost constant up to 10 years after diagnosis [25]. In

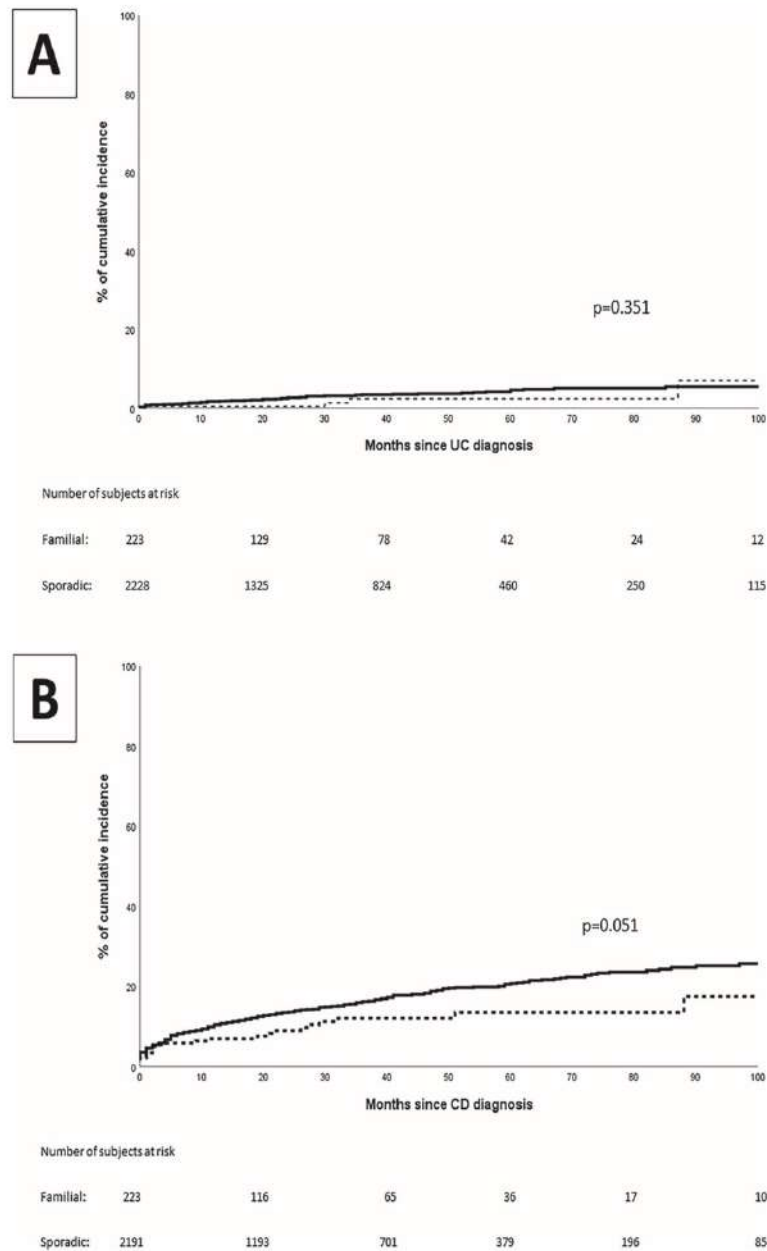


Figure 3 Cumulative incidence of surgery for familial forms (dotted line) and sporadic forms (continuous line) in UC (A) and in CD (B).

fact, a study by Moller *et al.* [9] observed an increase in surgical requirements in familial forms of CD only when patients with more than 2 years of disease duration were selected. Moreover, the use of biologicals in almost half of our CD cohort may also change or delay the need for surgery. In addition, the absence of monitoring the IBD family history status of sporadic cases may have underestimated the familial total number of cases in the cohort. Finally, the exclusion of patients with paediatric onset of IBD, in whom the weight of genetics is likely to be greater, might hamper our findings, though the uneven inclusion of paediatric patients among the participating centres in the database led us to their exclusion.

In conclusion, in the era of biological therapies, familial and sporadic forms of IBD have similar phenotypes and are managed medically and surgically in a similar way; whether this is due to lack of phenotypical differences or an effect of biological therapies is uncertain. Therefore, familial aggregation should not be considered a factor associated with more aggressive disease in the era of biological therapies.

Author contributions

C.G.M., E.G.P., and E.D. designed the study, performed statistical analyses, interpreted the results, and drafted the manuscript. M.C.

and J.G.A. participated in the statistical analysis. The remaining authors included patients in the database and critically reviewed the manuscript. All authors are aware and agree to the contents of the manuscript and accept their authorship.

Conflict of interest statement: The authors declare the following conflicts of interest: Carlos González-Muñoz has received educational funding from Abbvie, Janssen, Kern Pharma, MSD, Tillots Pharma; Javier P. Gisbert has served as speaker, consultant, and advisory member for or has received research funding from MSD, Abbvie, Pfizer, Kern Pharma, Biogen, Mylan, Takeda, Janssen, Roche, Sandoz, Celgene/Bristol Myers, Gilead/Galapagos, Lilly, Ferring, Faes Pharma, Shire Pharmaceuticals, Dr Falk Pharma, Tillots Pharma, Chiesi, Casen Fleet, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Norgine, and Vifor Pharma; Beatriz Sicilia has served as consultant, or has received research or educational funding or advisory fees from Abbvie, FAES, Chiesi, Dr Falk, MSD, Tillots Pharma, Khem Pharma, Janssen, Pfizer, and Takeda; Fernando Gomollón has served as speaker, consultant, or has received research or educational funding or advisory fees from AbbVie, Galapagos, Janssen, MSD, Pfizer, Takeda, Tillots, and Faes Farma; Elena Ricart has provided scientific advice/participated in medical meetings/received research funding from/received payment for presentations and advice from: MSD, Schering-Plough, Ferring, Abbvie, Takeda, Janssen, Fresenius Kabi, Pfizer, Kern Pharma; Luisa Castro have been speaker and/or has received research or education funds from MSD, Abbvie, Kern, Gebro, Pfizer, Takeda, Jansen, Ferring, Shire Pharmaceuticals, Faes Farma, Tillots Pharma, Pfizer; Montserrat Rivero has served as speaker, consultant, and advisory member for Pfizer, Takeda, and Janssen; Francisco Mesonero has served as speaker for and has received consulting fees from MSD, AbbVie, Takeda, Janssen, Pfizer, Ferring, Kern-Pharma, Dr Falk Pharma, Galapagos, Chiesi, and Faes Farma; Lucía Márquez has served as speaker and/or has received research or educational funds from Abbvie, Pfizer, Takeda, Janssen; Santiago García-López has served as speaker, consultant or has received research or educational funding and advisory fees from AbbVie, Janssen, MSD, Pfizer, and Takeda; Rufo Lorente has served as a speaker, or has received research or education funding from Abbvie, Pfizer, Takeda, Janssen; Sabino Riestra has served as speaker, consultant, and advisory member for or has received research funding from MSD, AbbVie, Takeda, Janssen, Pfizer, Kern Pharma, Ferring, Faes Farma, Tillots Pharma, and Adaclyte Therapeutics; Jose L. Pérez-Calle has served as speaker, consultant, or has received research or educational funding or advisory fees from Biogen, Faes Farma, Janssen, and Takeda; Luis Fernández Salazar have received education funding from Faes Farma, Ferring, and Janssen; Esther Garcia-Planella has served as speaker and/or have received research or education funds from MSD, Abbvie, Kern, Gebro, Pfizer, Takeda, Jansen, Ferring, Shire Pharmaceuticals, Faes Farma, Tillots Pharma, Pfizer; Eugeni Domènech has served as speaker, consultant, or has received research or educational funding or advisory fees from AbbVie, Adaclyte Therapeutics, Biogen, Celltrion, Galapagos, Gilead, Imidomics, Janssen, Kern Pharma, MSD, Pfizer, Roche, Samsung, Takeda, and Tillots. The remaining authors declare no conflicts of interest.

Funding

The ENEIDA project is supported by AbbVie, Galápagos, Janssen, Biogen, Takeda, Pfizer.

Data availability

The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author.

Appendix

Complete list of the affiliations of the ENEIDA-GETECCU investigators

González-Muñoz C: H.U. de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona), Departament de Medicina (Universitat Autònoma de Barcelona) and Institut de Recerca Sant Pau (IR SANT PAU); Calafat M: H.U. Germans Trias i Pujol (Badalona; Spain) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Madrid; Spain); Gisbert JP: H. U. de la Princesa (Madrid; Spain), Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid (UAM) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Madrid; Spain); Iglesias E: H.U. Universitario Reina Sofía (Córdoba; Spain); Mínguez M: H. U. Clínico de Valencia (Valencia; Spain); Sicilia B: H. U. de Burgos (Burgos; Spain); Aceituno M: H. U. Mútua Terrassa (Terrassa; Spain) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Madrid; Spain); Gomollón F: H. Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza; Spain) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Madrid; Spain); Calvet X: H. Parc Taulí (Sabadell; Spain) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Madrid; Spain); Ricart E: H. Clínic Barcelona (Barcelona; Spain) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Madrid; Spain) and IDIBAPS; De Castro L: H. Alvaro Cunqueiro (Vigo; Spain); Rivero M: H. Marqués Valdecilla and IDIVAL (Santander; Spain); Mesonero F: H. U. Ramón y Cajal (Madrid; Spain); Márquez L: Servei de Digestiu, H. del Mar (Barcelona; Spain) and IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona); Nos P: H.U. y Politécnico La Fe (Valencia; Spain), Rodríguez-Pescador A: H.U. Galdakao (Bilbao; Spain); Guardiola J: H.U. de Bellvitge (L'Hospitalet del Llobregat; Spain); García-Sepulcre MF: H. General Universitario de Elche (Elche; Spain); García-López S: H.U. Miguel Servet (Zaragoza; Spain); Lorente-Poyatos RH: H. General U. Ciudad Real (Ciudad Real; Spain); Alba C: H. Clínico San Carlos (Madrid; Spain); Sánchez-Ocaña R: H. Río Hortega (Valladolid; Spain); Vera I: H.U. Puerta Hierro Majadahonda (Madrid; Spain); Madero L: H.General U. Dr Balmis de Alicante (Alicante; Spain); Riestra S: H. U. Central de Asturias and ISPA (Oviedo; Spain); Navarro-Llavat M: H. Moisès Broggi (St. Joan Despí; Spain); Pérez-Calle JL: H. U. Fundación Alcorcón (Alcorcón; Spain); Camps B: H. General Granollers (Granollers; Spain); Van Domselaar M: H. U. de Torrejón (Torrejón de Ardoz; Spain); Lucendo AJ: Department of Gastroenterology, Hospital General de Tomelloso and Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Instituto de Investigación Sanitaria de Castilla-La Mancha (IDISCAM) (Tomelloso; Spain), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Madrid; Spain); Martín-Arranz MD: H. U. La Paz (Madrid; Spain); Montoro-Huguet MA: H. General San Jorge (Huesca; Spain); Sierra-Ausin M: Complejo Asistencial Universitario León (León; Spain); Llaó J: Althaia Xarxa Assitencial Universitària de Manresa (Manresa; Spain); Carpio D: Complejo Hospitalario de Pontevedra (Pontevedra; Spain); Varela P: H. U. Cabueñes (Gijón; Spain); Merino O: H. U. Cruces (Baracaldo; Spain); Fernández-Salazar LI: H. Clínico Universitario Valladolid (Valladolid; Spain); Piqueras M: Consorci Sanitari

Terrassa (Terrassa; Spain); Sesé E: H. U. Arnau Vilanova (Lleida; Spain); Busquets D: H. U. Girona Doctor Josep Trueta (Girona; Spain); Tardillo C: H. U. Nuestra Señora de Candelaria (Sta. Cruz de Tenerife; Spain); Maroto N: H. de Manises (Manises; Spain); Riera J: H. H. U. Son Llàtzer (Palma de Mallorca; Spain); Martínez-Flores C: Complejo Hospitalario la Mancha Centro (Alcázar de San Juan; Spain); Muñoz F: H. U. Salamanca (Salamanca; Spain); Gordillo-Ábalos J: H.U. Santa Creu i Sant Pau (Barcelona; Spain); Bertolotti F: H.U. Santa Creu i Sant Pau (Barcelona; Spain); Bermejo F: H. U. Fuenlabrada (Fuenlabrada; Spain); Vega P: Complejo H. U. Ourense (Ourense; Spain); Barreiro-De Acosta M: H. Clínico U. de Santiago (Santiago Compostela; Spain); Ginard D: H. U. Son Espases (Palma Mallorca; Spain); Huguet JM: Consorcio H. General U. Valencia (Valencia; Spain); Bujanda L: (H. U. Donostia; Spain); Menacho M: H. U. Joan XXIII Tarragona (Tarragona; Spain); Ponferrada A: H. Infanta Leonor (Madrid; Spain); Legido J: Complejo Asistencial Segovia (Segovia; Spain); Fernandez H: H. San Pedro (Logroño; Spain); Hernandez-Villalba L: H. Santos Reyes (Aranda de Duero; Spain); Pérez M: H. Comarcal Sant Jaume de Calella (Calella; Spain); Ramírez P: H. U. de Árabia (Árabia; Spain); Martínez P: H. U. Doce de Octubre (Madrid; Spain); Rodríguez C: Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona; Spain); Leal C: Consorci Hospitalari de Vic (Vic; Spain); Pajares R: H. U. de Basurto (Bilbao; Spain); Novella M.T: H. Can Misses (Ibiza; Spain); Almela P: H. General U. Castellón (Castellón; Spain); Robledo P: H. U. de Cáceres (Cáceres; Spain); Argüelles F: H. U. Virgen de la Macarena (Sevilla; Spain); Alcaín G: H. U. Virgen de la Luz (Cuenca; Spain); García-Planella E: H.U. Santa Creu i Sant Pau (Barcelona; Spain); Domènech E: H.U. Germans Trias i Pujol (Badalona; Spain), Universitat Autònoma de Barcelona, and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Madrid; Spain).

References

- Ng SC, Shi HY, Hamidi N. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017;**390**: 2769–78.
- Ordás I, Eckmann L, Talamini M. et al. Ulcerative colitis. *The Lancet Elsevier BV* 2012;**380**(9853):1606–19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0).
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *The Lancet Elsevier BV* 2012;**380**(9853):1590–605. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60026-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9).
- Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;**126**:1504–17.
- Jostins L, Ripke S, Weersma RK. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;**491**:119–24.
- Gevers D, Kugathasan S, Denson LA. et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014;**15**:382–92.
- Pinsk V, Lemberg DA, Grewal K. et al. Inflammatory bowel disease in the south Asian pediatric population of British Columbia. *Am J Gastroenterol* 2007;**102**:1077–83.
- Peeters M, Nevens H, Baert F. et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996;**111**:597–603.
- Møller FT, Andersen V, Wohlfahrt J. et al. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977–2011. *Am J Gastroenterol* 2015;**110**:564–71.
- Kuwahara E, Asakura K, Nishiwaki Y. et al. Effects of family history on inflammatory bowel disease characteristics in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2012;**47**:961–8.
- Cleynen I, Boucher G, Jostins L. et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet* 2016;**387**:156–67.
- Lauro R, Mannino F, Irrera N. et al. Pharmacogenetics of biological agents used in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Biomedicine* 2021;**9**:12. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9121748>.
- Carbonnel F, Macaigne G, Beaugerie L. et al. Crohn's disease severity in familial and sporadic cases. *Gut* 1999;**44**(1):91–5. <http://doi.org/10.1136/gut.44.1.91>.
- Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I. et al. Are there any differences in phenotype or disease course between familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease? Results of a population-based follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2007;**102**: 1955–63.
- Andreu M, Márquez L, Domènech E. et al. Disease severity in familial cases of IBD. *J Crohn's Colitis* 2014;**8**:234–9.
- Colombel JF, Grandbastien B, Gower-Rousseau C. et al. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. *Gastroenterology* 1996;**111**:604–7.
- Halme L, Turunen U, Heliö T. et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population. *Scand J Gastroenterol* 2022;**37**(6):692–8.
- Borren NZ, Conway G, Garber JJ. et al. Differences in clinical course, genetics, and the microbiome between familial and sporadic inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis* 2018;**12**: 525–31.
- Banerjee R, Pal P, Hutfless S. et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in India: prevalence, risks and impact on disease behavior. *Intest Res* 2019;**17**:486–95.
- Hwang SW, Kwak MS, Kim WS. et al. Influence of a positive family history on the clinical course of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2016;**10**:1024–32.
- Ben-Horin S, Avidan B, Yanai H. et al. Familial clustering of Crohn's disease in Israel: prevalence and association with disease severity. *Inflamm Bowel Dis* 2009;**15**:171–5.
- Zabana Y, Panés J, Nos P. et al. The ENEIDA registry (Nationwide study on genetic and environmental determinants of inflammatory bowel disease) by GETECCU: design, monitoring and functions. *Gastroenterol Hepatol* 2020;**43**:551–8. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.05.007>.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal world congress of gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;**19** Suppl A:5A–36A.
- Hoie O, Wolters FL, Riis L. et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007;**132**:507–15.
- Guasch M, Cañete F, Ordás I. et al. Changes in the requirement for early surgery in inflammatory bowel disease in the era of biological agents. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;**35**: 2080–7.

5.2 Article 2

Carlos González-Muñoz , Antonio Giordano, Elena Ricart, Pilar Nos, Eva Iglesias, Javier P. Gisbert, Santiago García-López, Francisco Mesonero, Isabel Pascual, Carlos Tardillo, Montserrat Rivero, Sabino Riestra, Míriam Mañosa, Yamile Zabana, Fernando Gomollón, Xavier Calvet, Mariana Fe García-Sepulcre, Ana Gutiérrez 5,29 Jose Lázaro Pérez-Calle, Mónica Sierra-Ausín, Fernando Bermejo, Lara Arias, Manuel Barreiro-de Acosta, Jesús Barrio, Rufo Lorente, Jordi Guardiola, Pilar Varela, Ángel Ponferrada-Díaz, Ignacio Marín-Jiménez, Cristina Martínez Pascual, Esther Garcia-Planella and Eugeni Domènech on behalf of the ENEIDA registry of GETECCU.

Influence of Familial Inflammatory Bowel Disease History on the Use of Immunosuppressants, Biological Agents and Surgery in Patients with Pediatric-Onset of the Disease in the Era of Biological Therapies: Results from the ENEIDA Registry. Journal of Clinical Medicine 2025; 14(10): 3352. Doi: 10.3390/jcm14103352. Enllaç a publicació digital: <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/10/3352>.

Article

Influence of Familial Inflammatory Bowel Disease History on the Use of Immunosuppressants, Biological Agents and Surgery in Patients with Pediatric-Onset of the Disease in the Era of Biological Therapies: Results from the ENEIDA Registry

Carlos González-Muñoz^{1,2,*}, Antonio Giordano^{1,2}, Elena Ricart^{3,4,5}, Pilar Nos^{6,7}, Eva Iglesias^{8,9}, Javier P. Gisbert^{5,10,11,12}, Santiago García-López^{13,14}, Francisco Mesonero¹⁵, Isabel Pascual¹⁶, Carlos Tardillo¹⁷, Montserrat Rivero^{18,19}, Sabino Riestra^{20,21}, Míriam Mañosa^{5,22}, Yamile Zabana^{5,23,24}, Fernando Gomollón^{5,14,25}, Xavier Calvet^{2,5,26,27}, Mariana Fe García-Sepulcre²⁸, Ana Gutiérrez^{5,29}, Jose Lázaro Pérez-Calle³⁰, Mónica Sierra-Ausín³¹, Fernando Bermejo³², Lara Arias³³, Manuel Barreiro-de Acosta³⁴, Jesús Barrio³⁵, Rufo Lorente³⁶, Jordi Guardiola³⁷, Pilar Varela³⁸, Ángel Ponferrada-Díaz³⁹, Ignacio Marín-Jiménez^{40,41,42}, Cristina Martínez Pascual⁴³, Esther Garcia-Planella^{1,2} and Eugeni Domènech^{2,5,22,*} on behalf of the ENEIDA registry of GETECCU



Academic Editor: Jun Kato

Received: 1 April 2025

Revised: 30 April 2025

Accepted: 2 May 2025

Published: 12 May 2025

Citation: González-Muñoz, C.; Giordano, A.; Ricart, E.; Nos, P.; Iglesias, E.; Gisbert, J.P.; García-López, S.; Mesonero, F.; Pascual, I.; Tardillo, C.; et al. Influence of Familial Inflammatory Bowel Disease History on the Use of Immunosuppressants, Biological Agents and Surgery in Patients with Pediatric-Onset of the Disease in the Era of Biological Therapies: Results from the ENEIDA Registry. *J. Clin. Med.* **2025**, *14*, 3352. <https://doi.org/10.3390/jcm14103352>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ Gastroenterology Department, Hospital Santa Creu i Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain
- ² Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Cerdanyola del Vallès, Spain
- ³ Gastroenterology Department, Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain
- ⁴ Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), 08036 Barcelona, Spain
- ⁵ Centro de Investigación Biomédica en RED (CIBEREHD), 28029 Madrid, Spain
- ⁶ Gastroenterology Department, Hospital Uniersitari i Politècnic La fe, 46026 València, Spain
- ⁷ II-S La Fe, 46026 Valencia, Spain
- ⁸ Gastroenterology Department, Hospital Reina Sofía, 14004 Córdoba, Spain
- ⁹ IMIBIC, 14004 Córdoba, Spain
- ¹⁰ Gastroenterology Department, Hospital Universitario de La Princesa, 28006 Madrid, Spain
- ¹¹ Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), 28006 Madrid, Spain
- ¹² Universidad Autónoma de Madrid (UAM), 28049 Madrid, Spain
- ¹³ Gastroenterology Department, Hospital Universitario Miguel Servet, 50009 Zaragoza, Spain
- ¹⁴ Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS), 50009 Zaragoza, Spain
- ¹⁵ Gastroenterology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, 28034 Madrid, Spain
- ¹⁶ Gastroenterology Department, Hospital Clínico de Valencia, 46010 Valencia, Spain
- ¹⁷ Gastroenterology Department, Hospital Universitario Nuestra Sra. De la Candelaria, 38010 Santa Cruz de Tenerife, Spain
- ¹⁸ Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), 39011 Santander, Spain
- ¹⁹ Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, 39008 Santander, Spain
- ²⁰ Gastroenterology Department, Hospital Universitario Central de Asturias, 33011 Oviedo, Spain
- ²¹ Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), 33011 Oviedo, Spain
- ²² Gastroenterology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, 08916 Badalona, Spain
- ²³ Gastroenterology Department, Hospital Universitari Mútua Terrassa, 08221 Terrassa, Spain
- ²⁴ University of Barcelona, 08007 Barcelona, Spain
- ²⁵ Gastroenterology Department, Hospital Clínico Lozano Blesa, 50009 Zaragoza, Spain
- ²⁶ Gastroenterology Department, Parc Taulí, Hospital Universitari, 08208 Sabadell, Spain
- ²⁷ Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí, 08208 Sabadell, Spain
- ²⁸ Gastroenterology Department, Hospital General Universitario de Elche, 03203 Elche, Spain
- ²⁹ Gastroenterology Department, Hospital General Universitario Dr Balmis, ISABIAL, 03010 Alicante, Spain
- ³⁰ Gastroenterology Department, Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, 28922 Alcorcón, Spain
- ³¹ Gastroenterology Department, Complejo Asistencial Universitario de León, 24008 León, Spain
- ³² Gastroenterology Department, Hospital de Fuenlabrada, 28942 Fuenlabrada, Spain
- ³³ Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Burgos, 09006 Burgos, Spain
- ³⁴ Gastroenterology Department, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, 15706 Santiago Compostela, Spain
- ³⁵ Gastroenterology Department, Hospital Río Hortega, 47012 Valladolid, Spain
- ³⁶ Gastroenterology Department, Hospital General Universitario de Ciudad Real, 13005 Ciudad Real, Spain
- ³⁷ Gastroenterology Department, Hospital Universitari Bellvitge, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain
- ³⁸ Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Cabueñes, 33394 Gijón, Spain

³⁹ Gastroenterology Department, Hospital Universitario Infanta Leonor, 28031 Madrid, Spain⁴⁰ IISGM, 28009 Madrid, Spain⁴¹ Gastroenterology Department, Hospital Gregorio Marañón, 28007 Madrid, Spain⁴² Medicine Faculty, Complutense University Madrid, 28040 Madrid, Spain⁴³ Gastroenterology Department, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 El Palmar, Spain

* Correspondence: cgonzalezm@santpau.cat (C.G.-M.); eugenidomenech@gmail.com (E.D.)

† You will find a complete list of the affiliations of the ENEIDA-GETECCU investigators in Acknowledgments.

Abstract: Background: Pediatric-onset familial inflammatory bowel disease (IBD) may differ from sporadic pediatric-onset IBD in its genetic and environmental background and may have distinct clinical and therapeutic implications. **Objective:** To evaluate the influence of a positive family history of IBD on the use of medical therapies and surgical interventions in adult patients with pediatric-onset IBD. **Methods:** Retrospective case–control study using the Spanish ENEIDA registry, including adults diagnosed with pediatric-onset IBD since 2006. Familial forms (FFs) (defined by a first-degree relative with IBD) and sporadic forms (SF) (with no relatives of any grade with IBD) were matched 1:4 by type of IBD, sex, age at IBD diagnosis, disease location, disease pattern, development of perianal disease and smoking status at diagnosis. The study outcomes were the use of immunomodulators, biological therapies, intestinal surgery, and perianal surgery during follow-up. **Results:** Six-hundred and fifty-five Crohn’s disease (CD) (131 FF) and 440 ulcerative colitis (UC) (88 FF) patients were included. Immunomodulators, biological therapy, and intestinal surgery were used evenly among FF and SF patients for both UC and CD. However, a higher requirement for perianal surgery among FF-CD patients (18.3% vs. 10.5%, $p = 0.014$), together with a shorter time to perianal surgery (11 vs. 20 months, log-rank $p = 0.004$), was observed. **Conclusions:** Patients with FF of pediatric-onset IBD do not exhibit an increased use of immunomodulators, biological agents, or intestinal surgery, but do exhibit a higher need for perianal surgery, as compared to patients with SF pediatric-onset IBD.

Keywords: pediatric; familial history; inflammatory bowel disease; surgery; biologicals

1. Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD), including Crohn’s disease (CD) and ulcerative colitis (UC), shows a stable incidence across Western countries, with an increasing prevalence over recent decades [1]. These trends partially resemble those reported in the pediatric population, in which increasing incidence rates are still observed in some Western countries [1–4]. In addition, an increase in prevalence of 4.6% in Western populations [5] and an up to ten-fold increase in Eastern countries [6] have been reported. These trends are probably related to multiple environmental factors such as urbanization, industrialization, exposure to antibiotics during childhood, as well as dietary changes [7].

The etiology of IBD remains poorly understood, but current hypotheses pose an interaction between environmental and genetic factors [8,9]. Familial forms (FFs) of IBD represent the intersection of these two major factors, with some studies showing their association with pediatric-onset IBD [10,11], particularly in very-early onset forms of the disease [12,13]. Historically, pediatric-onset IBD was estimated to account for up to 25% of newly diagnosed cases of IBD [14,15]. However, more recent data suggest that this percentage may be lowered to approximately 8% in some populations [16,17]. Genetic factors may play a predominant role over environmental factors in pediatric-onset IBD. Likewise, a higher prevalence of certain genetic polymorphisms has been reported in patients with pediatric-onset IBD compared to adult-onset forms of the disease [18]. This genetic burden may explain, at least in part, some of the phenotypic differences observed

in pediatric-onset IBD, such as higher rates of a familial history of IBD [19–21], male predominance [22], predominance of CD over UC [22], greater disease extent [21], a higher incidence of perianal disease [22], as well as an increased use of immunomodulators (IMM) and biological agents [22]. Even among patients with pediatric-onset IBD, those presenting before the age of six (very early-onset IBD) [23] show a higher rate of familial history of IBD [6], unclassified colitis [24,25], colonic location [6], and higher rates of infliximab discontinuation and surgery rates [26].

Some differences have been reported between pediatric-onset and familial forms of IBD when compared to sporadic forms (SF) of pediatric-onset IBD, including earlier age at clinical presentation and diagnosis [27], higher rates of reclassification of the IBD type [28], proximal progression (UC) [29], penetrating pattern (CD) [30] and higher enteral nutrition requirements [30]. Most of these studies were conducted before the widespread use of biological agents in pediatrics [29,31] and involved non-European populations [30] or single-center cohorts [32,33]. Studies comparing pediatric-onset FF and SF reported controversial results regarding surgical requirements, with no differences in the pre-biological era [27,29,31] but higher surgical requirements in FF in the biological era [34], particularly in UC. However, subsequent single-center and smaller studies with short follow-up periods found no differences [30,32,35,36].

Recently, our group compared FF and SF of adult-onset IBD patients observing similar phenotypes and showing no significant differences in medical or surgical management [37]. However, due to the previously reported phenotypic differences as well as a different therapeutic management [22], data on adult-onset IBD cannot be extrapolated to pediatric-onset IBD. The aim of this study is to evaluate the influence of a positive family history of IBD on the use of medical therapies and surgical interventions in adult patients with pediatric-onset IBD.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This is an observational, retrospective, multicenter, case-control study. Patients were identified from the ENEIDA registry, which is a prospectively maintained registry set up in 2006, containing demographic, clinical, and treatment-related data of patients with IBD, promoted by the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) [38]. The registry was approved by the local Ethics Committees of all the participating centers, and all patients signed the informed consent form.

2.2. Study Population, Data Collection, and Definitions

The inclusion criteria were the following: (1) patients aged 17 years or younger at the time of IBD diagnosis; (2) Caucasian ethnicity and born in Spain; (3) IBD diagnosis made after December 2005 and followed up prospectively at the same center. Patients with indeterminate or unclassified IBD were excluded.

The ENEIDA registry includes the familial history of IBD and the degree of kinship with the index case. FF patients were defined as those with at least one first-degree relative diagnosed with IBD. SF patients were defined as those with no family members (of any degree) with IBD. Patients with a family history of IBD other than first-degree relatives were excluded from the study. Each patient with pediatric-onset FF of IBD was matched with four pediatric-onset SF patients using a propensity score (nearest value method, tolerance of 0.01) by type of disease, sex, age at diagnosis, disease location, disease pattern (according to the Montreal classification) [23], perianal disease at any time (CD), and smoking habit at IBD diagnosis.

Follow-up was defined as the time between IBD diagnosis and the last visit, loss to follow-up, or death, whichever occurred first.

Data recorded included demographic features, date of IBD diagnosis, age at diagnosis, smoking habit at diagnosis, IBD phenotype and location according to the maximum extent of the disease using the Montreal classification, perianal disease and extraintestinal manifestations, use and date of initiation of the first IMM, use and date of the first biological agent during follow-up, date of the first IBD-related abdominal and perianal surgery, and date of last appointment.

2.3. Statistical Analysis

The Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the normality of the distribution of continuous variables. Variables with a normal distribution were expressed as mean and 95% confidence interval (CI) and compared using Student's *t*-test. Variables with a non-normal distribution were expressed as median and interquartile range (IQR) and compared using the Mann–Whitney U test. Categorical variables are expressed as absolute values and frequencies, and the Chi-square or Fisher's exact test was used for comparisons. In case of statistically significant differences between groups, a binary logistic regression analysis was used to measure the effect size. Patients with UC and CD were analyzed separately to assess whether there was a different impact on the management of the two diseases. Kaplan–Meier curves were used to evaluate survival time free of immunomodulators, biological agents, and surgery. The log-rank test was used to compare survival curves between FF and SF. *p*-Values < 0.05 were considered statistically significant.

3. Results

Among the 79,696 patients included in the ENEIDA registry at the time of data extraction (October 2024), 1693 (989 CD and 704 UC) met the selection criteria. After matching, 655 CD (131 FF and 524 SF) and 440 UC (88 FF and 352 SF) patients were included in the analysis (Tables 1 and 2).

Table 1. Characteristics of patients with ulcerative colitis according to sporadic and familial forms. Data are expressed in absolute value (frequency) and median (IQR).

	Sporadic (<i>n</i> = 352)	Familial (<i>n</i> = 88)	<i>p</i> -Value
Male sex	151 (42.9)	39 (44.3)	0.810
Age at diagnosis (<i>years</i>)	14 (11–16)	14 (12–16)	0.829
Very early onset disease (0–5 <i>years</i>)	16 (4.5)	4 (4.6)	0.901
Follow-up time (<i>months</i>)	99.5 (55–148)	109 (39–150)	0.721
Active smoking at diagnosis	8 (2.3)	2 (2.3)	0.777
Maximal disease extent			
Proctitis	44 (12)	10 (11)	0.789
Left-sided	94 (27)	21 (24)	
Extensive	214 (61)	57 (65)	
Perianal disease ever (fissure, fistulae, abscess)	10 (2.9)	5 (5.7)	0.196
Extraintestinal manifestations ever	51 (14.9)	8 (9.2)	0.227

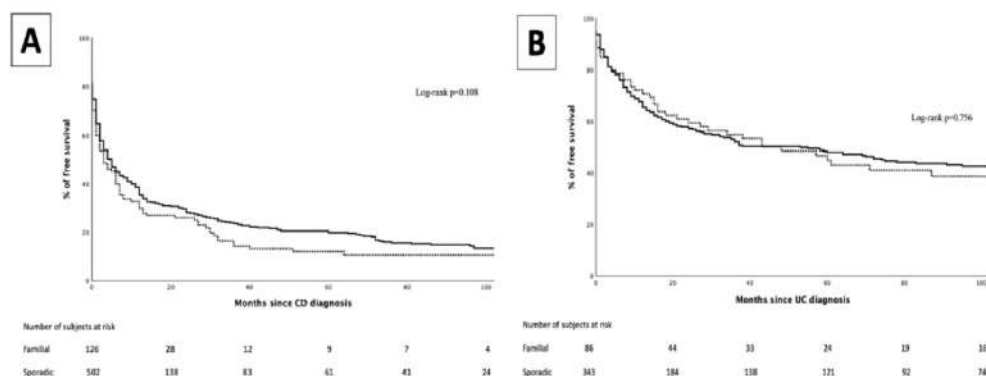
Table 2. Characteristics of patients with Crohn’s disease according to sporadic and familial forms. Data are expressed in absolute value (frequency) and median (IQR).

	Sporadic (n = 524)	Familial (n = 131)	p-Value
Male sex	337 (64.3)	80 (61.1)	0.490
Age at diagnosis (years)	14 (12–15)	14 (12–16)	0.397
Very early onset disease (0–5 years)	18 (3.4)	6 (4.6)	0.131
Follow-up time (months)	98 (54–147)	102 (56–157)	0.558
Active smoking at diagnosis	32 (6.1)	9 (6.9)	0.578
Disease location ileal/colonic/ileo-colonic/isolated upper-GI	223/54/242/5 (43/10/46/1)	55/14/61/1 (42/11/46/1)	0.995
Disease behavior inflammatory/stricturing/penetrating	418/54/52 (80/10/10)	102/15/14 (78/11/11)	0.887
Upper GI involvement	149 (31.7)	38 (34.9)	0.525
Perianal disease ever	158 (30.2)	39 (29.8)	0.932

The median time of follow-up was 100 months (99.5 months [54–148] for CD and 102 [50.3–148] months for UC). Overall, compared to UC, a higher proportion of CD patients were males (63.7% vs. 43.2%, $p < 0.0001$), active smokers at diagnosis (6.3% vs. 2.3%, $p = 0.0044$), developed perianal disease along the disease course (30.1% vs. 4.6%, $p < 0.0001$), and changed the diagnosis of IBD type (3.5% vs. 1.1%, $p = 0.026$). Extraintestinal manifestations developed in 16.1% of patients during follow-up. Among UC patients, the most frequent extent was extensive UC (61%). In CD, the most frequent location was ileo-colonic (46.3%), and the most frequent disease behavior at the end of follow-up was the inflammatory pattern (79.4%). Regarding FF and SF, no differences were found in baseline characteristics.

3.1. Immunomodulators

In the CD group, 537 patients (82%) were exposed to IMM. No differences were observed in the proportion of patients exposed to IMM between FF and SF (83.2% vs. 79.7%, $p = 0.684$), nor in the median time to IMM introduction (two months [0–7] vs. two months [0–12], $p = 0.271$) (Figure 1).

**Figure 1.** Immunosuppressant-free survival curve for familial forms (dotted line) and sporadic forms (continuous line) in Crohn’s disease (A) and in ulcerative colitis (B).

Of all UC patients, 239 (54.3%) were exposed to IMM. No differences were observed in the proportion of patients exposed to IMM between FF and SF (53.4% vs. 54.5%, $p = 0.848$), nor in the median time to IMM introduction (11 months [IQR 1–35] vs. 8 months [IQR 2–22], $p = 0.641$) (Figure 1).

3.2. Biological Therapy

In the CD group, 511 patients (78%) were exposed to at least one biological agent (46% adalimumab, 50.1% infliximab, 2.2% ustekinumab, 0.2% certolizumab, 0.2% vedolizumab, others 0.6%). No differences were observed between FF and SF in the type of biological agent used ($p = 0.238$). No differences were observed between FF and SF in the proportion of patients exposed to biological agents (78.2% vs. 77.1%, $p = 0.777$), or in the median time to the introduction of the first biological agent (12 months [IQR 3–45] vs. 12 months [IQR 4–36], $p = 0.795$) (Figure 2).

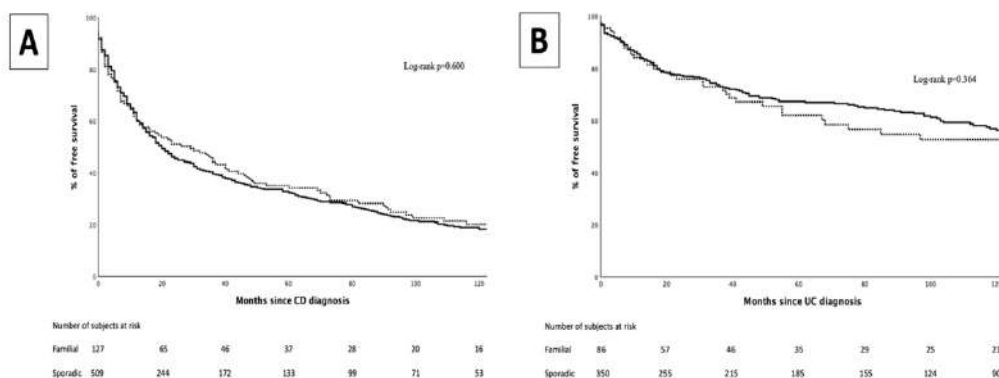


Figure 2. Biological-free survival curve for familial forms (dotted line) and sporadic forms (continuous line) in Crohn's disease (A) and in ulcerative colitis (B).

In the UC group, 182 patients (41.4%) were exposed to at least one biological agent (23.1% adalimumab, 66% infliximab, 7.7% golimumab, 3.3% vedolizumab). No differences were observed between FF and SF in the type of biological agent used ($p = 0.934$). No differences were observed between FF and SF in the proportion of patients exposed to biological agents (44.3% vs. 40.6%, $p = 0.529$), nor in the median time to the introduction of the first biological agent (27 months [IQR 7–67] vs. 19 months [IQR 7–56], $p = 0.596$) (Figure 2).

3.3. Intestinal Surgeries

In the CD group, 114 patients (17.4%) underwent intestinal resection. No differences were observed between FF and SF in the proportion of patients undergoing intestinal resection (17.6% vs. 17.4%, $p = 0.959$), nor in the median time to first intestinal surgery (30 months [IQR 6–90] vs. 42 months [11–78], $p = 0.604$) (Figure 3).

In the UC group, 22 patients (5%) underwent total or segmentary colectomies. No differences were observed between FF and SF in the proportion of patients that underwent total or segmentary colectomies (5.1% vs. 4.5%, $p = 1$), nor in the median time to colonic surgery (28 months [IQR 0–56] vs. 37 months [IQR 7–76], $p = 0.412$) (Figure 3).

Neither were the differences observed between FF and SF when only more aggressive forms of IBD were analyzed, such as extensive UC or ileal CD.

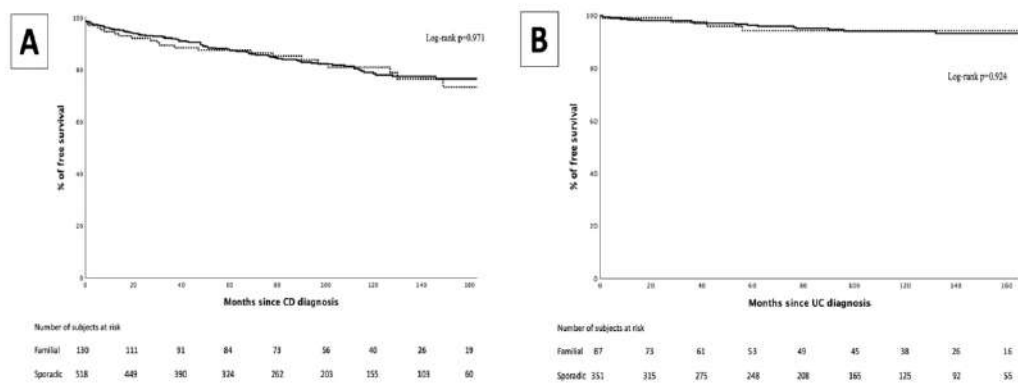


Figure 3. Intestinal resection-free survival curve for familial forms (dotted line) and sporadic forms (continuous line) in Crohn's disease (A) and in ulcerative colitis (B).

3.4. Perianal Surgeries

In the CD group, 79 patients (12.1%) required perianal surgery (abscess drainage, fistulotomy, seton placement). Between FF and SF, FF showed a higher perianal surgery requirement (18.3%) compared with SF (10.5%) (OR 1.91 [CI 95%: 1.13–3.23]; $p = 0.014$). Additionally, a significant difference was observed in the results of the time-to-event analysis (log-rank $p = 0.004$) (Figure 4).

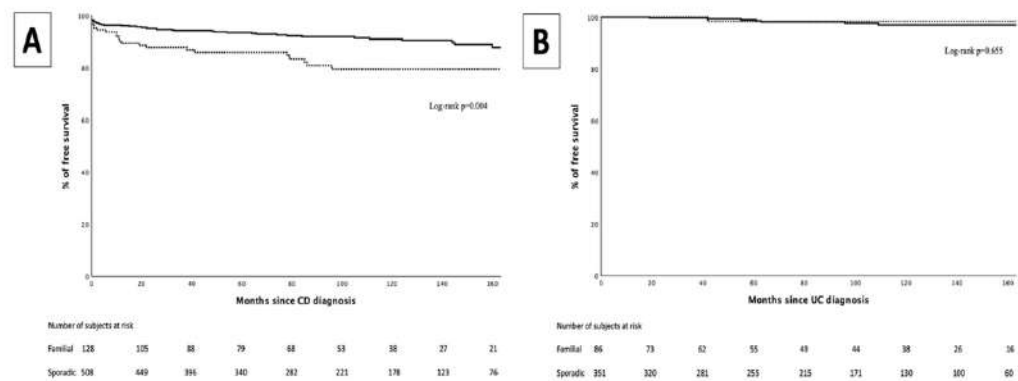


Figure 4. Perianal surgery-free survival curve for familial forms (dotted line) and Sporadic forms (continuous line) in Crohn's disease (A) and in ulcerative colitis (B).

In the UC group, nine patients (3.4%) required perianal surgery (abscess drainage, fistulotomy, seton placement). No differences were observed in the proportion of patients that required perianal surgery between FF and SF (2.3% vs. 2%, $p = 0.655$), or in the median time to perianal surgery (42 months [IQR 42–42] vs. 61 months [IQR 42–96], $p = 0.500$) (Figure 4).

4. Discussion

Genetic factors, which are believed to be implicated in familial and, particularly, in pediatric-onset forms of IBD, may play a pivotal role in both the phenotypic manifestations of diseases (which predominantly drive therapeutic strategies) and in response to drug therapy. To the best of our knowledge, this is the largest cohort of pediatric-onset IBD patients in which the impact (FF) on the use of IMM, biological agents, and surgery has

been assessed. After long-term follow-up, we found no differences between FF and SF in the use of these treatments or the need for intestinal surgery, for both CD and UC, except for a higher rate of perianal surgeries in FF of CD.

Previous studies showed inconsistent results, likely due to methodological differences—particularly in how FF was defined. While some included only first-degree relatives [29,32,33,35,36], others considered up to third-degree relatives [25,28], and some lacked clear criteria [31,34], resulting in reported FF prevalence rates from 8.5% to 30%. To reduce variability and recall bias, we defined FF strictly as patients with first-degree relatives affected by IBD, excluding second- or third-degree cases, consistent with our previous adult-onset IBD study [37]. To ensure genetic homogeneity, only Caucasian patients born in Spain were included.

Because certain phenotypic traits associated with FF—such as earlier onset [27] or more extensive disease [29]—may influence treatment, we matched FF and SF groups for potential confounders like age at diagnosis, disease pattern, extent, and smoking. As in other pediatric-onset cohorts [27], we found no significant differences in phenotypic features relevant to treatment, such as perianal disease or extraintestinal manifestations.

Our study stands out for having a longer follow-up period than previously published studies [24,27–31,33–36], enhancing the accuracy of our findings, particularly regarding certain events such as surgery that often take years to be required. Additionally, all our patients were diagnosed with IBD after 2005, when biological agents were already widely used, to ensure a homogeneous cohort with broad access to contemporary guideline-recommended treatments [39–41], reinforcing the applicability of our results to current clinical practice.

As with other European cohorts [42,43], we observed a high and prompt introduction of IMM, as recommended in current European pediatric guidelines in UC [39,40]. In CD, their use had been recommended for maintenance therapy after exclusive enteral nutrition or steroids, as well as in combination with anti-TNF drugs [41]. Our results are in line with a similar Greek study [27] and some other small-scale studies [44].

Several studies did not observe differences in the use of biological agents between FF and SF [27,30,33]. Conversely, some studies in non-Caucasian populations of adult-onset IBD suggested an increased exposure to biological agents among FF [45–49]. However, many of these studies had methodological limitations such as short follow-up in SF [48], a study population of Ashkenazi Jewish origin (with a high familial aggregation) [45], being small-sized, single-center studies [46,49,50], or from geographical areas with restricted access to biological drugs [46,47]. The fact that we did not find differences in the time to biological introduction is unsurprising in CD, given that active inflammation is usually the indication for starting these therapies as soon as possible.

Similarly, no differences were found regarding the rate of intestinal resections between FF and SF of pediatric-onset IBD in several studies [27,29–32,35,36]. Conversely, in a study derived from the American PediIBDC Database [34], patients with UC and a first-degree relative with UC had an almost two-fold increased risk of colectomy. In contrast to intestinal surgery, FF of pediatric-onset CD had an increased rate (OR 1.91) and earlier requirement (log-rank $p = 0.004$) of perianal surgeries in our study. Due to the propensity score used, this cannot be explained by differences in disease location or pattern, though there are some plausible explanations for our findings. First, some genetic polymorphisms share an increased susceptibility to developing FF of IBD [27,51] and perianal disease [51,52]. Second, some polymorphisms have been associated with a worse response of perianal disease to antibiotics [53], potentially leading to an increased need for perianal surgery. Unfortunately, genetic data were not available in our study.

Our study has several strengths, such as its sample size, a strict definition of FF and SF, the homogeneous genetic background of the cohort, the matching of FF and SF by means of the phenotypic features that may drive therapy, and being an incident cohort at the time biological agents were already widely used. We are also aware of some limitations of our study. First, the ENEIDA registry includes mostly adult patients with IBD, and pediatric-onset IBD is likely to be underrepresented in the registry while patients are still under the age of 18. However, once the transition to adult IBD units is completed, these patients are introduced into the registry retrospectively and followed up prospectively. That may explain the exceedingly low number of patients diagnosed before the age of six. In addition, given the genetically homogeneous background of the cohort, our results may not be generalizable to non-Caucasian cohorts. Finally, the lack of genetic polymorphism data may also limit our results.

In conclusion, FF of pediatric-onset IBD is not associated with an increased use of IMM, biological agents, and intestinal resections, but is associated with a higher risk of perianal surgery. Having a family history of IBD in children with IBD should not be a criterion for changing the treatment algorithm or for anticipating a worse prognosis.

Author Contributions: C.G.-M., E.G.-P. and E.D. designed the study, performed statistical analyses, interpreted the results, and drafted the manuscript. A.G. participated in the statistical analysis and critically reviewed the manuscript. The remaining authors included patients in the database and critically reviewed the manuscript. All authors are aware of and agree to the contents of the manuscript and accept their authorship. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of Hospital Clínic of Barcelona (3155/2006) for studies involving humans.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author.

Acknowledgments: The ENEIDA project is supported by AbbVie, Galápagos, Janssen, Biogen, Takeda, and Pfizer. Complete List of the Affiliations of the ENEIDA-GETECCU Investigators: Carlos González-Muñoz: Gastroenterology Department, Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) and Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (Barcelona); Antonio Giordano: Gastroenterology Department, Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) and Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (Barcelona); Elena Ricart: Gastroenterology Department, Hospital Clínic (Barcelona) and Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) and Centro de Investigación Biomédica en RED (CIBEREHD) (Madrid); Pilar Nos: Gastroenterology Department, Hospital Universitari i Politècnic La fe (València) and IIS-La Fe; Eva Iglesias: Gastroenterology Department, Hospital Reina Sofía (Córdoba); Javier P. Gisbert: Gastroenterology Department, Hospital Universitario de La Princesa (Madrid) and Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa) and Universidad Autónoma de Madrid (UAM) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) (Madrid); Luisa De Castro: Gastroenterology Department, Hospital Álvaro Cunqueiro (Vigo); María D. Martín-Arranz: Department of Gastroenterology of La Paz University Hospital. School of Medicine. Universidad Autónoma de Madrid. Hospital La Paz Institute for Health Research, La Paz Hospital, Madrid, Spain; Santiago García-López: Gastroenterology Department, Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza) and Instituto de investigación sanitaria de Aragón (IIS); Francisco Mesonero: Gastroenterology Department. Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid); Isabel Pascual: Gastroenterology Department, Hospital Clínic de Valencia (Valencia); Carlos Tardillo: Gastroenterology Department, Hospital Universitario Nuestra Sra. de la Candelaria (Santa Cruz de Tenerife); Montserrat Rivero: Grupo de

Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander); Sabino Riestra: Gastroenterology Department, Hospital Universitario Central de Asturias and Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA) (Oviedo); Míriam Mañosa: Gastroenterology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) (Madrid); Yamile Zabana: Gastroenterology Department, Hospital Universitari Mútua Terrassa (Terrassa), University of Barcelona and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) (Madrid); Fernando Gomollón: Gastroenterology Department, Hospital Clínico Lozano Blesa (Zaragoza), Instituto de investigación sanitaria de Aragón (IIS) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) (Madrid); Xavier Calvet: Gastroenterology Department, Parc Taulí, Hospital Universitari (Sabadell), Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) (Madrid); Mariana Fe García-Sepulcre: Gastroenterology Department, Hospital General Universitario de Elche (Elche); Ana Gutiérrez: Gastroenterology Department, Hospital General Universitario Dr Balmis, ISABIAL (Alicante) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) (Madrid); José Lázaro Pérez-Calle: Gastroenterology Department, Hospital Universitario Fundación de Alcorcón (Alcorcón); Mónica Sierra-Ausín: Gastroenterology Department, Complejo Asistencial Universitario de León (León); Fernando Bermejo: Gastroenterology Department, Hospital de Fuenlabrada (Fuenlabrada); Lara Arias: Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Burgos (Burgos); Isabel Vera: Gastroenterology Department, Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda); Daniel Carpio: Gastroenterology Department, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra (Pontevedra); Manuel Barreiro-de Acosta: Gastroenterology Department, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (Santiago Compostela); Jesús Barrio: Gastroenterology Department, Hospital Río Hortega (Valladolid); Rufo Lorente: Gastroenterology Department, Hospital General Universitario de Ciudad Real (Ciudad Real); Jordi Guardiola: Gastroenterology Department, Hospital Universitari Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat); Pilar Varela: Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Cabueñes (Gijón); Pablo Vega: Gastroenterology Department, Complejo H. Universitario de Ourense (Ourense); Ángel Ponferrada-Díaz: Gastroenterology Department, Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid); Ignacio Marín-Jiménez: Gastroenterology Department, IISGM, Hospital Gregorio Marañón (Madrid) and Medicine Faculty, Complutense University Madrid; Raquel Camargo Camero: Gastroenterology Department, Hospital Virgen de la Victoria (Málaga); Cristina Martínez Pascual: Gastroenterology Department, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia); Iago Rodríguez Lago: Gastroenterology Department, Hospital de Galdakao (Galdakao); Cristina Alba: Gastroenterology Department, Hospital Clínico San Carlos and Instituto de Investigación del Hospital Clínico San Carlos [IdISSC] (Madrid); Margarita Menacho: Gastroenterology Department, Hospital Joan XXIII (Tarragona); Victor M. Navas-López: Pediatric Gastroenterology and Nutrition Section, Hospital Regional Universitario de Málaga (Málaga); Carmen Muñoz-Vilafranca: Gastroenterology Department, Hospital de Basurto (Basurto); Carlos Martínez-Flores: Gastroenterology Department, Hospital General La Mancha Centro (Alcázar de San Juan); Gisela Torres: Gastroenterology Department, Hospital General de Granollers (Granollers); Pilar Robledo Andrés: Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Cáceres (Cáceres); Laura Ramos: Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Canarias (La Laguna); Marta Piqueras: Gastroenterology Department, Consorci Sanitari de Terrassa (Terrassa); Luis I. Fernández-Salazar: Gastroenterology Department, Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Valladolid); Jordi Gordillo-Ábalos: Gastroenterology Department, Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) and Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (Barcelona); Federico Bertoletti: Gastroenterology Department, Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) and Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (Barcelona); Alfredo J Lucendo: Gastroenterology Department, Hospital General de Tomelloso. Instituto de Investigación Sanitaria de Castilla-La Mancha (IDISCAM) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) (Madrid); Olga Merino: Gastroenterology Department, Hospital de Cruces (Bilbao); Elena Betoré: Gastroenterology Department, Hospital San Jorge (Huesca); Joan Riera: Gastroenterology Department, Hospital Son Llàtzer (Manacor); Eva Sesé: Gastroenterology

Department, Hospital Universitari Arnau de Vilanova (Lleida); Ana Fuentes: Gastroenterology Department, Complejo Asistencial de Zamora (Zamora); Óscar Moralejo: Gastroenterology Department, Hospital de Toledo (Toledo); Lucía Márquez: Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Barcelona. IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), (Barcelona); Jose M. Huguet: Gastroenterology Department, Hospital General Universitario de Valencia (Valencia); Empar Sainz: Gastroenterology Department, Althaia Xarxa Assistencial Universitaria de Manresa (Manresa); Merce Navarro-Llavat: Gastroenterology Department, Hospital Moisès Broggi (Sant Joan Despí); Cristina Rodríguez-Gutiérrez: Gastroenterology Department, Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona); Yago Gonzalez: Gastroenterology Department, Hospital 12 de Octubre (Madrid); Luís Bujanda: Gastroenterology Department, Biodonostia Health Research Institute, Universidad del País Vasco (UPV/EHU) (San Sebastián) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) (Madrid); Patricia Ramírez: Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Álava (Álava); Manuela J. Sampedro: Gastroenterology Department, Hospital de Mataró (Mataró); Manuel Van Domselaar: Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Torrejón (Torrejón de Ardoz) and Universidad Francisco de Vitoria (Madrid); Ramón Pajares: Gastroenterology Department, Hospital Universitario Infanta Sofía (San Sebastián de los Reyes); Eduardo Iyo: Gastroenterology Department, Hospital de Inca (Inca); Pedro G. Delgado-Guillena: Gastroenterology Department, Hospital de Mérida (Badajoz); Martín Irabien: Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Alfredo Espinosa- Urduliz (Urduliz); Núria Maroto: Gastroenterology Department, Hospital de Manises (Valencia); Fernando Muñoz: Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca); Pedro Almela: Gastroenterology Department, Hospital General de Castelló (Castelló); Federico Argüelles-Arias: Gastroenterology Department, H. Universitario Virgen Macarena (Sevilla) and Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla (Sevilla); Lidia Buendía: Gastroenterology Department, Hospital Vega Baja (Orihuela); Daniel Ginard: Gastroenterology Department, Hospital Son Espases (Palma de Mallorca); Luís Hernández: Gastroenterology Department, Hospital Santos Reyes (Aranda del Duero); Teresa Martínez: Gastroenterology Department, Hospital Virgen de la Luz (Cuenca); María Calvo: Gastroenterology Department, Hospital San Pedro (Logroño); Isabel Nicolás: Gastroenterology Department, Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia); Daniel Martín: Gastroenterology Department, Hospital Universitario Infanta Cristina (Parla); María T. Diz-Lois: Gastroenterology Department, Hospital A Coruña (A Coruña); Elena Peña: Gastroenterology Department, Hospital Royo Villanova (Zaragoza), Paloma Bebia: Gastroenterology Department, Hospital Santa Lucía (Cartagena); David Busquets: Gastroenterology Department, Hospital Dr. Josep Trueta (Girona); Antonio García: Gastroenterology Department, Hospital Marina Baixa (Villajoyosa); Marta Garmendia: Gastroenterology Department, Hospital General Virgen de la Salud (Elda); Ana M. Trapero: FEA Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Jaén (Jaén); Javier Martín de Carpi: Gastroenterology Department, Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona); Pau Gilibert: Gastroenterology Department, Hospital de Viladecans (Viladecans); Maria T. Novella: Gastroenterology Department, Hospital Ca Mises (Eivissa); Maria I. Bernal: Gastroenterology Department, Hospital Comarcal de Blanes; Jesús Legido: Gastroenterology Department, Complejo Asistencial de Segovia (Segovia); Javier Santos: Gastroenterology Department, Complejo Hospitalario de Palencia (Palencia); Mara Charro: Gastroenterology Department, Hospital de Barbastro (Barbastro); Aurora Talavera: Gastroenterology Department, Hospital Infanta Elena (Valdemoro); Rosa A. Muñoz: Gastroenterology Department, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Madrid); Santiago Frago: Gastroenterology Department, Santa Bárbara (Soria); Carles Leal: Gastroenterology Department, Consorci Hospitalari de Vic (Vic) and Universitat de Vic-UCC (Barcelona); Paula García: Gastroenterology Department, Hospital de Laredo (Laredo); Francia C. Díaz: Gastroenterology Department, Hospital de la Ribera (Alzira); Daniel Ceballos: Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (Las Palmas); Alejandro Viejo: Gastroenterology Department, Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz); Carla Tafur: Gastroenterology Department, Hospital de Medina del Campo (Medina del Campo); Silvia Álvarez: Gastroenterology Department, Hospital del Bierzo (Ponferrada); Edel Berroa: Gastroenterology Department, Hospital Nuestra Señora del Prado (Talavera de la Reina); Laura García: Gastroenterology Department, Hospital Sierrallana (Torrelavega); José M. Paredes: Gastroenterology Department, Hospital Universitario Dr. Peset (Valencia); Patricia Camo: Gastroenterology Department, Hospital General de la Defensa (Zaragoza); Ramiro C. González:

Gastroenterology Department, Hospital de Mollet (Mollet del Vallés); Jordi Gordillo-Ábalos: Gastroenterology Department, Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) and Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (Barcelona); Federico Bertoletti: Gastroenterology Department, Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) and Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (Barcelona); Esther Garcia-Planella E: Gastroenterology Department, Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) and Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (Barcelona); Eugeni Domènech: Gastroenterology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) (Madrid).

Conflicts of Interest: The authors declare the following conflicts of interest: CGM has received educational funding or served as a consultant from Abbvie, Janssen, Kern Pharma, MSD, Tillots Pharma and Galapagos; AG has received educational funds and/or travel grants from Janssen, Dr. Falk, Ferring, Galápagos, Alfasigma España, and Pfizer; JPG has served as speaker, consultant, and advisory member for or has received research funding from MSD, Abbvie, Pfizer, Kern Pharma, Biogen, Mylan, Takeda, Janssen, Roche, Sandoz, Celgene/Bristol Myers, Gilead/Galapagos/Alfasigma, Lilly, Sanofi, STADA, Teva, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Falk Pharma, Tillotts Pharma, Chiesi, Casen Fleet, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Norgine, Italfarmaco, and Vifor Pharma; APF has served as consultant to Janssen, Ferring and Abbvie and as speaker for Abbvie, Janssen, Takeda, Lilly and Galapagos; ED has served as a speaker, or has received research or education funding or advisory fees from AbbVie, Adacyte Therapeutics, Biogen, Celltrion, Ferring, Galapagos, Gilead, GoodGut, Imidomics, Janssen, Kern Pharma, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Samsung, Takeda, Tillots. The remaining authors declare no conflicts of interest.

Abbreviations

The following abbreviations are used in this manuscript:

IBD	Inflammatory bowel disease
FF	Familial forms
SF	Sporadic forms
CD	Crohn's disease
UC	Ulcerative colitis
IMM	Immunomodulators
GETECCU	Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis

References

1. Kaplan, G.G.; Windsor, J.W. The Four Epidemiological Stages in the Global Evolution of Inflammatory Bowel Disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *18*, 56–66. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Kuenzig, M.E.; Fung, S.G.; Marderfeld, L.; Mak, J.W.Y.; Kaplan, G.G.; Ng, S.C.; Wilson, D.C.; Cameron, F.; Henderson, P.; Kotze, P.G.; et al. Twenty-First Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology* **2022**, *162*, 1147–1159.e4. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Lopez, R.N.; Appleton, L.; Gearry, R.B.; Day, A.S. Rising Incidence of Paediatric Inflammatory Bowel Disease in Canterbury, New Zealand, 1996–2015. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2018**, *66*, e45–e50. [\[CrossRef\]](#)
4. Ashton, J.J.; Barakat, F.M.; Barnes, C.; Coelho, T.A.F.; Batra, A.; Afzal, N.A.; Beattie, R.M. Incidence and Prevalence of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Continues to Increase in the South of England. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2022**, *75*, E20–E24. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Benchimol, E.I.; Bernstein, C.N.; Bitton, A.; Carroll, M.W.; Singh, H.; Otley, A.R.; Vutcovici, M.; El-Matary, W.; Nguyen, G.C.; Griffiths, A.M.; et al. Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases. *Am. J. Gastroenterol.* **2017**, *112*, 1120–1134. [\[CrossRef\]](#)
6. Al-Hussaini, A.; El Mouzan, M.; Hasosah, M.; Al-Mehaidib, A.; Alsaleem, K.; Saadah, O.I.; Al-Edreesi, M. Clinical Pattern of Early-Onset Inflammatory Bowel Disease in Saudi Arabia: A Multicenter National Study. *Inflamm. Bowel Dis.* **2016**, *22*, 1961–1970. [\[CrossRef\]](#)
7. Borowitz, S.M. The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Clues to Pathogenesis? *Front. Pediatr.* **2023**, *10*, 1103713. [\[CrossRef\]](#)

8. Agrawal, M.; Sabino, J.; Frias-Gomes, C.; Hillenbrand, C.M.; Soudant, C.; Axelrad, J.E.; Shah, S.C.; Ribeiro-Mourão, F.; Lambin, T.; Peter, L.; et al. Early Life Exposures and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analyses. *EClinicalMedicine* **2021**, *36*, 100884. [\[CrossRef\]](#)
9. Moller, F.T.; Andersen, V.; Wohlfahrt, J.; Jess, T. Familial Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study 1977–2011. *Am. J. Gastroenterol.* **2015**, *110*, 564–571. [\[CrossRef\]](#)
10. Amre, D.K.; Lambrette, P.; Law, L.; Krupoves, A.; Chotard, V.; Costea, F.; Grimard, G.; Israel, D.; Mack, D.; Seidman, E.G. Investigating the Hygiene Hypothesis as a Risk Factor in Pediatric Onset Crohn's Disease: A Case-Control Study. *Am. J. Gastroenterol.* **2006**, *101*, 1005–1011. [\[CrossRef\]](#)
11. Joachim, G.; Hassall, E. Familial Inflammatory Bowel Disease in a Paediatric Population. *J. Adv. Nurs.* **1992**, *17*, 1310–1315. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Gupta, N.; Bostrom, A.G.; Ph, D.; Kirschner, B.S.; Cohen, A.; Abramson, O.; Ferry, G.D.; Gold, B.D.; Winter, H.S.; Baldassano, R.N.; et al. Presentation and disease course in early- compared to later-onset pediatric Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* **2012**, *103*, 2092–2098. [\[CrossRef\]](#)
13. Paul, T.; Birnbaum, A.; Pal, D.K.; Pittman, N.; Ceballos, C.; Leleiko, N.S.; Benkov, K. Distinct Phenotype of Early Childhood Inflammatory Bowel Disease. *J. Clin. Gastroenterol.* **2006**, *40*, 583–586. [\[CrossRef\]](#)
14. Binder, V. Epidemiology of IBD during the Twentieth Century: An Integrated View. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **2004**, *18*, 463–479. [\[CrossRef\]](#)
15. Martín-de-Carpi, J.; Rodríguez, A.; Ramos, E.; Jiménez, S.; Martínez-Gómez, M.J.; Medina, E.; Serrano, J.; Ricart, E.; Sánchez-Valverde, F.; Peña-Quintana, L.; et al. Increasing Incidence of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Spain (1996–2009): The SPIRIT Registry. *Inflamm. Bowel Dis.* **2013**, *19*, 73–80. [\[CrossRef\]](#)
16. Ghione, S.; Sarter, H.; Fumery, M.; Armengol-Debeir, L.; Savoye, G.; Ley, D.; Spyckerelle, C.; Pariente, B.; Peyrin-Biroulet, L.; Turck, D.; et al. Dramatic Increase in Incidence of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease (1988–2011): A Population-Based Study of French Adolescents. *Am. J. Gastroenterol.* **2018**, *113*, 265–272. [\[CrossRef\]](#)
17. Burgess, C.J.; Henderson, P.; Jones, G.R.; Lees, C.W.; Wilson, D.C. Paediatric Patients (Less Than Age of 17 Years) Account for Less Than 1.5% of All Prevalent Inflammatory Bowel Disease Cases. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2020**, *71*, 521–523. [\[CrossRef\]](#)
18. De Ridder, L.; Weersma, R.K.; Dijkstra, G.; Van Der Steege, G.; Benninga, M.A.; Nolte, I.M.; Taminiau, J.A.J.M.; Hommes, D.W.; Stokkers, P.C.F. Genetic Susceptibility Has a More Important Role in Pediatric-Onset Crohn's Disease than in Adult-Onset Crohn's Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2007**, *13*, 1083–1092. [\[CrossRef\]](#)
19. Duricova, D.; Sarter, H.; Savoye, G.; Leroyer, A.; Pariente, B.; Armengol-Debeir, L.; Bouguen, G.; Ley, D.; Turck, D.; Templier, C.; et al. Impact of Extra-Intestinal Manifestations at Diagnosis on Disease Outcome in Pediatric- and Elderly-Onset Crohn's Disease: A French Population-Based Study. *Inflamm. Bowel Dis.* **2019**, *25*, 394–402. [\[CrossRef\]](#)
20. Heyman, M.B.; Kirschner, B.S.; Gold, B.D.; Ferry, G.; Baldassano, R.; Cohen, S.A.; Winter, H.S.; Fain, P.; King, C.; Smith, T.; et al. Children with Early-Onset Inflammatory Bowel Disease (IBD): Analysis of a Pediatric IBD Consortium Registry. *J. Pediatr.* **2005**, *146*, 35–40. [\[CrossRef\]](#)
21. Ishige, T.; Tomomasa, T.; Takebayashi, T.; Asakura, K.; Watanabe, M.; Suzuki, T.; Miyazawa, R.; Arakawa, H. Inflammatory Bowel Disease in Children: Epidemiological Analysis of the Nationwide IBD Registry in Japan. *J. Gastroenterol.* **2010**, *45*, 911–917. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Chaparro, M.; Garre, A.; Ricart, E.; Iglesias-Flores, E.; Taxonera, C.; Domènech, E.; Gisbert, J.P.; Mañosa, M.; Vera Mendoza, I.; Mínguez, M.; et al. Differences between Childhood- and Adulthood-Onset Inflammatory Bowel Disease: The CAROUSEL Study from GETECCU. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2019**, *49*, 419–428. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Levine, A.; Griffiths, A.; Markowitz, J.; Wilson, D.C.; Turner, D.; Russell, R.K.; Fell, J.; Ruemmele, F.M.; Walters, T.; Sherlock, M.; et al. Pediatric Modification of the Montreal Classification for Inflammatory Bowel Disease: The Paris Classification. *Inflamm. Bowel Dis.* **2011**, *17*, 1314–1321. [\[CrossRef\]](#)
24. Aloï, M.; Lionetti, P.; Barabino, A.; Guariso, G.; Costa, S.; Fontana, M.; Romano, C.; Lombardi, G.; Miele, E.; Alvisi, P.; et al. Phenotype and Disease Course of Early-Onset Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2014**, *20*, 597–605. [\[CrossRef\]](#)
25. Castro, M.; Papadatou, B.; Baldassare, M.; Balli, F.; Barabino, A.; Barbera, C.; Barca, S.; Barera, G.; Bascietto, F.; Canani, R.B.; et al. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents in Italy: Data from the Pediatric National IBD Register (1996–2003). *Inflamm. Bowel Dis.* **2008**, *14*, 1246–1252. [\[CrossRef\]](#)
26. Arai, K. Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Challenging Field for Pediatric Gastroenterologists. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* **2020**, *23*, 411–422. [\[CrossRef\]](#)
27. Roma, E.S.; Panayiotou, J.; Pachoula, J.; Constantinidou, C.; Polyzos, A.; Zellos, A.; Lagona, E.; Mantzaris, G.J.; Syriopoulou, V.P. Inflammatory Bowel Disease in Children: The Role of a Positive Family History. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2010**, *22*, 710–715. [\[CrossRef\]](#)

28. Rinawi, F.; Assa, A.; Eliakim, R.; Mozer-Glassberg, Y.; Nachmias Friedler, V.; Niv, Y.; Rosenbach, Y.; Silbermintz, A.; Zevit, N.; Shamir, R. The Natural History of Pediatric-Onset IBD-Unclassified and Prediction of Crohn's Disease Reclassification: A 27-Year Study. *Scand. J. Gastroenterol.* **2017**, *52*, 558–563. [\[CrossRef\]](#)
29. Gower-Rousseau, C.; Dauchet, L.; Vernier-Massouille, G.; Tilloy, E.; Brazier, F.; Merle, V.; Dupas, J.L.; Savoye, G.; Baldé, M.; Marti, R.; et al. The Natural History of Pediatric Ulcerative Colitis: A Population-Based Cohort Study. *Am. J. Gastroenterol.* **2009**, *104*, 2080–2088. [\[CrossRef\]](#)
30. Ruban, M.; Slavick, A.; Amir, A.; Ben-Tov, A.; Moran-Lev, H.; Weintraub, Y.; Anafy, A.; Cohen, S.; Yerushalmy-Feler, A. Increasing Rate of a Positive Family History of Inflammatory Bowel Disease (IBD) in Pediatric IBD Patients. *Eur. J. Pediatr.* **2022**, *181*, 745–751. [\[CrossRef\]](#)
31. Falcone, R.A.; Lewis, L.G.; Warner, B.W. Predicting the Need for Colectomy in Pediatric Patients with Ulcerative Colitis. *J. Gastrointest. Surg.* **2000**, *4*, 201–206. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Aloï, M.; D'Arcangelo, G.; Capponi, M.; Nuti, F.; Vassallo, F.; Civitelli, F.; Oliva, S.; Pagliaro, G.; Cucchiara, S. Managing Paediatric Acute Severe Ulcerative Colitis According to the 2011 ECCO-ESPGHAN Guidelines: Efficacy of Infliximab as a Rescue Therapy. *Dig. Liver Dis.* **2015**, *47*, 455–459. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Buczyńska, A.; Grzybowska-Chlebowczyk, U. Prognostic Factors of Biologic Therapy in Pediatric IBD. *Children* **2022**, *9*, 1558. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Kelley-Quon, L.I.; Jen, H.C.; Ziring, D.A.; Gupta, N.; Kirschner, B.S.; Ferry, G.D.; Cohen, S.A.; Winter, H.S.; Heyman, M.B.; Gold, B.D.; et al. Predictors of Proctocolectomy in Children with Ulcerative Colitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2012**, *55*, 534–540. [\[CrossRef\]](#)
35. Aloï, M.; D'Arcangelo, G.; Pofi, F.; Vassallo, F.; Rizzo, V.; Nuti, F.; Di Nardo, G.; Pierdomenico, M.; Viola, F.; Cucchiara, S. Presenting Features and Disease Course of Pediatric Ulcerative Colitis. *J. Crohns Colitis* **2013**, *7*, e509–e515. [\[CrossRef\]](#)
36. Rinawi, F.; Assa, A.; Eliakim, R.; Mozer-Glassberg, Y.; Nachmias-Friedler, V.; Niv, Y.; Rosenbach, Y.; Silbermintz, A.; Zevit, N.; Shamir, R. Risk of Colectomy in Patients with Pediatric-Onset Ulcerative Colitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2017**, *65*, 410–415. [\[CrossRef\]](#)
37. González-Muñoz, C.; Calafat, M.; Gisbert, J.P.; Iglesias, E.; Mínguez, M.; Sicilia, B.; Aceituno, M.; Gomollón, F.; Calvet, X.; Ricart, E.; et al. Influence of Familial Forms of Inflammatory Bowel Disease on the Use of Immunosuppressants, Biological Agents, and Surgery in the Era of Biological Therapies. Results from the ENEIDA Project. *Postgrad. Med. J.* **2024**, *100*, 836–844. [\[CrossRef\]](#)
38. Zabana, Y.; Panés, J.; Nos, P.; Gomollón, F.; Esteve, M.; García-Sánchez, V.; Gisbert, J.P.; Barreiro-de-Acosta, M.; Domènech, E. The ENEIDA Registry (Nationwide Study on Genetic and Environmental Determinants of Inflammatory Bowel Disease) by GETECCU: Design, Monitoring and Functions. *Gastroenterol. Hepatol.* **2020**, *43*, 551–558. [\[CrossRef\]](#)
39. Turner, D.; Ruemmele, F.M.; Orlanski-Meyer, E.; Griffiths, A.M.; De Carpi, J.M.; Bronsky, J.; Veres, G.; Aloï, M.; Strisciuglio, C.; Braegger, C.P.; et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care—An Evidence-Based Guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2018**, *67*, 257–291. [\[CrossRef\]](#)
40. Turner, D.; Ruemmele, F.M.; Orlanski-Meyer, E.; Griffiths, A.M.; De Carpi, J.M.; Bronsky, J.; Veres, G.; Aloï, M.; Strisciuglio, C.; Braegger, C.P.; et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis—An Evidence-Based Consensus Guideline from the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2018**, *67*, 292–310. [\[CrossRef\]](#)
41. Van Rheenen, P.F.; Aloï, M.; Assa, A.; Bronsky, J.; Escher, J.C.; Fagerberg, U.L.; Gasparetto, M.; Gerasimidis, K.; Griffiths, A.; Henderson, P.; et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J. Crohns Colitis* **2021**, *15*, 171–194. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Ivković, L.; Hojsak, I.; Trivić, I.; Sila, S.; Hrbač, P.; Konjik, V.; Senečić-Čala, I.; Palčevski, G.; Despot, R.; Žaja, O.; et al. IBD Phenotype at Diagnosis, and Early Disease-Course in Pediatric Patients in Croatia: Data from the Croatian National Registry. *Pediatr. Res.* **2020**, *88*, 950–956. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Müller, K.E.; Lakatos, P.L.; Arató, A.; Kovács, J.B.; Várkonyi, Á.; Szucs, D.; Szakos, E.; Solyom, E.; Kovács, M.; Polgár, M.; et al. Incidence, Paris Classification, and Follow-up in a Nationwide Incident Cohort of Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2013**, *57*, 576–582. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Saberzadeh-Ardestani, B.; Anushiravani, A.; Mansour-Ghanaei, F.; Fakheri, H.; Vahedi, H.; Sheikhesmaeili, F.; Yazdanbod, A.; Moosavy, S.H.; Vosoghina, H.; Maleki, I.; et al. Clinical Phenotype and Disease Course of Inflammatory Bowel Disease: A Comparison Between Sporadic and Familial Cases. *Inflamm. Bowel Dis.* **2022**, *28*, 1004–1011. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Boaz, E.; Bar-Gil Shitrit, A.; Schechter, M.; Goldin, E.; Reissman, P.; Yellinek, S.; Koslowsky, B. Inflammatory Bowel Disease in Families with Four or More Affected First-Degree Relatives. *Scand. J. Gastroenterol.* **2023**, *58*, 20–24. [\[CrossRef\]](#)
46. Chung, S.H.; Park, S.J.; Lee, H.S.; Hong, S.P.; Cheon, J.H.; Kim, T.I.; Kim, W.H. Similar Clinical Characteristics of Familial and Sporadic Inflammatory Bowel Disease in South Korea. *World J. Gastroenterol.* **2014**, *20*, 17120–17126. [\[CrossRef\]](#)

47. Banerjee, R.; Pal, P.; Hutfless, S.; Ganesh, B.G.; Reddy, D.N. Familial Aggregation of Inflammatory Bowel Disease in India: Prevalence, Risks and Impact on Disease Behavior. *Intest. Res.* **2019**, *17*, 486–495. [\[CrossRef\]](#)
48. Hwang, S.W.; Kwak, M.S.; Kim, W.S.; Lee, J.M.; Park, S.H.; Lee, H.S.; Yang, D.H.; Kim, K.J.; Ye, B.D.; Byeon, J.S.; et al. Influence of a Positive Family History on the Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease. *J. Crohns Colitis* **2016**, *10*, 1024–1032. [\[CrossRef\]](#)
49. Ballester, M.P.; Martí, D.; Tosca, J.; Bosca-Watts, M.M.; Sanahuja, A.; Navarro, P.; Pascual, I.; Antón, R.; Mora, F.; Mínguez, M. Disease Severity and Treatment Requirements in Familial Inflammatory Bowel Disease. *Int. J. Color. Dis.* **2017**, *32*, 1197–1205. [\[CrossRef\]](#)
50. Boaz, E.; Ariella, B.G.S.; Menachem, S.; Eran, G.; Petachia, R.; Shlomo, Y.; Koslowsky, B. P670 Familial Inflammatory Bowel Disease Is Associated with a More Adverse Disease Compared to Sporadic Cases. *J. Crohns Colitis* **2022**, *16*, i578. [\[CrossRef\]](#)
51. Schnitzler, F.; Friedrich, M.; Wolf, C.; Stallhofer, J.; Angelberger, M.; Diegelmann, J.; Olszak, T.; Tillack, C.; Beigel, F.; Göke, B.; et al. The NOD2 Single Nucleotide Polymorphism Rs72796353 (IVS4+10 A>C) Is a Predictor for Perianal Fistulas in Patients with Crohn's Disease in the Absence of Other NOD2 Mutations. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0116044. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Simovic, I.; Hilmi, I.; Ng, R.T.; Chew, K.S.; Wong, S.Y.; Lee, W.S.; Riordan, S.; Castaño-Rodríguez, N. ATG16L1 Rs2241880/T300A Increases Susceptibility to Perianal Crohn's Disease: An Updated Meta-Analysis on Inflammatory Bowel Disease Risk and Clinical Outcomes. *United Eur. Gastroenterol. J.* **2024**, *12*, 103–121. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Braithwaite, G.C.; Lee, M.J.; Hind, D.; Brown, S.R. Prognostic Factors Affecting Outcomes in Fistulating Perianal Crohn's Disease: A Systematic Review. *Tech. Coloproctol.* **2017**, *21*, 501–519. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

RESUM GLOBAL DELS RESULTATS

6. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS

Els resultats més rellevants dels dos estudis que conformen la present Tesi Doctoral són els següents:

Per avaluar els patrons fenotípics i els requeriments terapèutics i quirúrgics entre les formes familiars i esporàdiques de MII de debut en edat adulta es va realitzar un estudi retrospectiu i multicèntric. Es van incloure 5263 pacients diagnosticats de MII des de 2005, registrats a la base de dades ENEIDA que havien debutat amb 18 anys o més de la seva malaltia. D'aquests, un 10% corresponia a formes familiars (507 pacients).

Quant a les característiques fenotípiques, es va objectivar que les formes familiars es diagnosticaven a una edat més jove (40,1 vs. 42,7, $P=0.022$) i en el cas de la CU presentaven un percentatge menor d'homes (46,8% vs. 53,6%, $P=0.048$).

En relació a l'ús de les tiopurines, les FF de MC va mostrar una menor exposició acumulada a les tiopurines (46,7% vs. 54,4%, $P=0.015$) i un temps lliure de tractament més llarg ($P=0.009$). Aquestes diferències no es van observar en pacients amb CU.

Quant a l'ús d'agents biològics, el 30,4% del total dels pacients en va rebre en algun moment del seguiment sense diferències entre les FF i les FE ni en MC ni en CU.

Referent als requeriments quirúrgics, les FF de MC van mostrar una menor necessitat de reseccions intestinals (9,9% vs. 14,8%, $P=0.027$). Aquestes diferències no es van observar en pacients amb CU.

Posteriorment, per avaluar els requeriments terapèutics i quirúrgics en pacients amb antecedents familiars de MII i debut en edat pediàtrica, es va realitzar un segon estudi retrospectiu multicèntric que només inclou pacients que havien estat diagnosticats d'una MII amb 17 anys o menys a partir de l'any 2006. Es van incloure 655 pacients amb MC (131 familiars) i 440 amb CU (88 familiars) aparellats usant un *propensity score* per tipus de malaltia, sexe, edat al diagnòstic, localització de la malaltia i patró, presència de malaltia perianal (MC) i hàbit tabàquic al diagnòstic.

En relació als requeriments d'IMM, no es van objectivar diferències entre les FF i les FE tant de CU com de MC, ni pel que fa a la proporció ni al temps fins a la introducció del tractament.

Quant als requeriments d'agents biològics, tampoc es van objectivar diferències significatives entre les FF i les FE tant de CU com de MC, ni pel que fa a la proporció ni al temps fins a la introducció del tractament.

Referent a la necessitat de reseccions intestinals, no es van observar diferències entre les FF i les FE de MC i CU.

Finalment, es va objectivar un major requeriment de cirurgia perianal (drenatge d'abscessos, fistulotomia, col·locació de setons) en les FF de MC respecte a les FE (18,3% vs. 10,5%, OR 1,91, IC 95%: 1,13-3,23; P=0,014). Així mateix, les FF de MC van presentar un menor temps fins a l'event (*log-rank* p=0,004). En canvi, en la CU no es van objectivar diferències entre els dos grups.

RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ DELS RESULTATS OBTINGUTS

7. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ DELS RESULTATS OBTINGUTS

La present Tesi Doctoral pretén analitzar la influència de patir una forma familiar de MII — en què el pes de la genètica és superior que en les formes esporàdiques — en els requeriments terapèutics i quirúrgics dels pacients diagnosticats en dos etapes de la vida totalment diferents: l'edat pediàtrica i l'edat adulta.

Inicialment es van avaluar tant les característiques fenotípiques com els requeriments terapèutics i quirúrgics dels pacients amb FF de MII respecte a les FE, diagnosticats en l'etapa adulta.

Pel que fa a les característiques fenotípiques, els pacients amb FF de MII són diagnosticats a una edat més precoç respecte a les FE, en línia amb el que s'ha reportat en estudis previs, tant en població adulta (90,91,198,200,202,203,219) com en població pediàtrica (238). Aquest fet probablement es deu a una major sospita clínica quan ja hi ha antecedents a la família, fet que condueix a un diagnòstic més primerenc. L'anticipació genètica com a una altra explicació potencial — desenvolupament de la malaltia a edats més precoces en generacions posteriors al cas índex — ha estat qüestionada donat que estudis fets en una mateixa generació (germans) no mostren diferències en l'edat d'inici dels símptomes (30). D'altra banda, la presència d'una preponderància del sexe femení en les FF a nivell global també ha estat descrit en estudis recentment publicats (89).

En consonància amb estudis similars, no s'han objectivat altres diferències fenotípiques com una major extensió de la CU o la localització i patró de la MC entre FF i FE (203,219). En canvi, estudis previs sí que han reportat una major prevalença de localització ileocòlica (90,198), patró penetrant (90), malaltia perianal (90) i manifestacions extraintestinals (89,90) en les FF. Múltiples factors en relació amb el disseny d'aquests estudis han pogut esbiaixar els resultats com ara la definició de FF o el fet que alguns s'hagin realitzat en centres de referència, on sovint es concentren formes més complexes de la malaltia, fet que en limita la seva generalització. A més a més, el fet d'haver seleccionat pacients diagnosticats a partir de l'any 2005, un cop introduïts els agents biològics, pot també haver jugat un paper en la prevenció de complicacions relacionades amb la malaltia, especialment en MC.

Quant a l'ús de tiopurines, s'han objectivat menors taxes d'ús en el grup de MC amb FF i un major temps fins a l'inici del tractament respecte a les FE. Aquestes troballes no han estat reportades en estudis previs (201,203,219). Tampoc responen ni a diferències fenotípiques, com s'ha comentat abans, ni a majors requeriments de fàrmacs biològics o reseccions intestinals en alguns dels grups que hagi pogut intervenir en els resultats. Una explicació podria ser que les FF presenten una edat de debut lleugerament més jove, fet que podria haver portat el facultatiu a ponderar com a major el risc d'efectes secundaris. A més, l'antecedent d'efectes secundaris per aquests fàrmacs en altres membres de la família també podria haver disminuït l'acceptació del tractament per part dels pacients, tot i que aquest supòsit no es va poder comprovar.

Quant a l'ús de fàrmacs biològics, els nostres resultats no mostren diferències entre les FF i les FE, tal com recullen estudis similars (35,201) malgrat que altres investigacions sí que han reportat un major ús en les FF, tant en MC (204,213,219,237,239) com en CU (204,239). Tot i això, molts d'aquests estudis provenien d'un sol centre, es basaven en població no caucàsica i, en alguns casos, procedien de països amb accés restringit als fàrmacs biològics. L'estudi més rellevant — tant pel nombre de malalts com pel seu disseny poblacional (Moller et al) — no va trobar inicialment tampoc diferències, però aquestes van aparèixer a favor d'un major ús de fàrmacs biològics en FF de MC després de la realització d'una subanàlisi no prevista en el disseny inicial.

Finalment, pel que fa als requeriments quirúrgics, s'objectiva un major nombre de reseccions intestinals en les FE de MC respecte a les FF. Aquests resultats podrien tenir relació amb una menor edat dels individus amb FF que podria haver influït en la decisió del seu facultatiu a l'hora d'indicar la cirurgia, un elevat ús de tractaments biològics en la cohort de MC que podria haver modulats la necessitat i/o moment de la cirurgia, així com un temps de seguiment escàs que infravalori el paper dels antecedents familiars. En aquest sentit, altres estudis amb temps de seguiment més llargs detecten un augment de requeriments de cirurgies en les FF de MC a partir del primer o segon any del diagnòstic (219,239). Estudis recents també recolzen un major nombre de procediments relacionats amb la MII en individus amb FF (89,213). En canvi, estudis més antics, la majoria en era pre-biològica, no reporten diferències entre els dos grups (36,90,198,200,202).

Valorant la possibilitat que el component genètic tingui un major pes (donat un menor temps d'exposició a factors ambientals al moment del debut), les diferències fenotípiques àmpliament reportades en les formes de debut pediàtrica respecte a les

adultes i un maneig terapèutic diferent, posteriorment es va avaluar els requeriments terapèutics i quirúrgics dels pacients amb FF de MII respecte als FE, diagnosticats en edat pediàtrica.

Donat que les FF de debut en edat pediàtrica s'han relacionat amb una malaltia més extensa o un fenotip penetrant (MC) que podrien condicionar el maneig dels pacients, es va optar per un disseny d'aparellament per potencials factors de confusió mitjançant un *propensity score*.

Pel que fa a l'ús de IMM, la nostra cohort en mostra un ús elevat i precoç, tal com recomanen les guies actuals (240–242), així com en línia amb estudis previs (101,238). Tanmateix, no s'observen diferències en el seu ús entre les FF i les FE ni en MC ni en CU, en concordança amb estudis similars recents de menor volum mostral (206).

Quant a l'ús de fàrmacs biològics, tampoc se s'han detectat diferències entre les FF i les FE ni en MC ni en CU, en línia amb el que recullen altres estudis realitzats en població de debut en edat pediàtrica (tot i que de menor volum mostral), fet que reforça la validesa dels nostres resultats (206,238,243).

De forma similar, tampoc no es van objectivar diferències en els requeriments de resecció intestinal entre les FF i les FE de debut pediàtric de MII, tant en MC com en CU, en línia amb el que han reportat altres estudis (206,216,217,238,244–246). En canvi, altres treballs han observat un risc incrementant exclusivament en CU (247).

De forma rellevant, sí que s'ha observat un major requeriment de cirurgia perianal en les FF de MC respecte a les FE i de forma més precoç. Es tracta del primer estudi que reporta dades sobre l'impacte dels antecedents familiars sobre la cirurgia perianal. Aquests resultats podrien suggerir una predisposició genètica que podria augmentar tant la susceptibilitat a patir la pròpia MII com a presentar formes perianals més complexes (248,249) o a mostrar una resposta inadequada al tractament amb antibiòtics o anti-TNF (250–252). Aquests resultats són d'especial interès atès que diversos estudis ja han evidenciat que la MC perianal greu en població pediàtrica és més freqüent que en l'adult, i actua com a predictor d'una evolució complicada de la MII, malgrat un major ús d'agents biològics o IMM. En aquest context, la presència de FF podria ser un altre factor rellevant a considerar a l'hora de definir estratègies terapèutiques diferents per a aquest subgrup de pacients (236).

Els estudis que conformen la present Tesi Doctoral presenten una sèrie de limitacions a tenir en compte. En primer lloc, es tracta de dos estudis retrospectius basats en el registre ENEIDA. Malgrat que el manteniment del registre es fa de forma prospectiva, la recollida de dades inicial al moment de la inclusió ha comportat una disminució d'informació d'interès — com ara l'exposició a factors de risc, tals com entorns urbans, ús d'antibiòtics o hospitalitzacions prèvies —, així com la data d'inici dels símptomes o els requeriments de nutrició enteral, amb especial impacte en el segon estudi, en què els pacients van debutar en edat pediàtrica però van ser inclosos en l'etapa adulta.

Una altra limitació present en ambdós estudis és l'absència de monitoratge de l'estatus d'antecedents familiars de MII en aquells casos que inicialment no en presentaven (FE), fet que podria haver comportat la infraestimació dels efectes dels antecedents familiars.

Finalment, haver disposat de les dades genètiques dels individus que conformen els estudis hagués aportat informació addicional sobre la presència de polimorfismes que recolzessin, per exemple, les troballes d'uns majors requeriments de cirurgia perianal en les FF de MC amb debut en edat pediàtrica.

Tot i les limitacions esmentades, ambdós estudis aporten una àmplia representativitat de pacients procedents de més de 70 centres de referència de tot l'estat espanyol, amb criteris estrictes per a la definició dels antecedents familiars i dins d'un context genètic homogeni, en plena era dels fàrmacs biològics. Cal destacar, a més, que el nostre estudi constitueix la sèrie més extensa publicada fins al moment sobre l'impacte dels antecedents familiars en pacients amb debut en edat pediàtrica, un subgrup de població en creixement i amb característiques pròpies que cal considerar específicament en la pràctica clínica i en la recerca futura.

CONCLUSIONS

8. CONCLUSIONS

Amb tot l'anteriorment exposat i, tenint en compte la hipòtesi i els objectius de la present Tesi Doctoral, es pot concloure que:

- 1) Es rebutja la hipòtesi que els pacients amb malaltia inflammatòria intestinal que debuten en edat adulta i tenen antecedents familiars presenten majors requeriments mèdics i quirúrgics que els pacients sense antecedents familiars.
- 2) Els pacients amb malaltia inflammatòria intestinal que debuten en edat pediàtrica i tenen antecedents familiars no presenten majors requeriments mèdics i reseccions intestinals que els pacients sense antecedents familiars, però presenten un risc més elevat de cirurgia perianal.

LÍNIES DE FUTUR

9. LÍNIES DE FUTUR

Amb els resultats de la present Tesi Doctoral, les futures línies d'investigació obertes se centrarien en els següents escenaris:

- Estudi dels factors ambientals compartits entre famílies amb alta prevalença de MII.
- Estudi del perfil genètic específic i/o biomarcadors que puguin relacionar-se amb un major requeriment de cirurgia perianal a la malaltia de Crohn de debut en edat pediàtrica.
- Estudi sobre abordatge terapèutic més precoç en pacients amb malaltia de Crohn de debut en edat pediàtrica amb antecedents familiars.

BIBLIOGRAFIA

10. BIBLIOGRAFIA

1. Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2014;27(4):294-303.
2. Foppa C, Rizkala T, Repici A, Hassan C, Spinelli A. Microbiota and IBD: Current knowledge and future perspectives. *Dig Liver Dis* 2024;56(6):911-922.
3. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis; a pathologic and clinical entity. *Am J Med* 1952;13(5):583-90.
4. Hammer T, Langholz E. The epidemiology of inflammatory bowel disease: balance between East and West? A narrative review. *Dig Med Res* 2020;3:48.
5. Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(1):1-20.
6. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-1755.
7. Kellermann L, Riis LB. A close view on histopathological changes in inflammatory bowel disease, a narrative review. *Dig Med Res* 2021;4:3.
8. Perler B, Ungaro R, Baird G, Mallette M, Bright R, Shah S, et al. Presenting symptoms in inflammatory bowel disease: Descriptive analysis of a community-based inception cohort. *BMC Gastroenterol* 2019;19(1):47.
9. Tsai L, McCurdy JD, Ma C, Jairath V, Singh S. Epidemiology and Natural History of Perianal Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2022;28(10):1477–84.
10. Wilks S, Moxon W. *Lectures on pathological anatomy*. 2nd ed. Philadelphia: Lindsay and Blakiston; 1875.
11. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *Lancet* 2023;402(10401):571-584.
12. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827–51.
13. Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol* 2003;16(4):347-58.
14. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2024;18(10):1531-1555.

15. Adamina M, Minozzi S, Warusavitarne J, Buskens CJ, Chaparro M, Verstockt B, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis* 2024;18(10):1556-1582.
16. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16(1):2–17.
17. Caron B, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease across the Ages in the Era of Advanced Therapies. *J Crohns Colitis* 2024;18(Supplement_2):ii3-ii15.
18. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, clinical characteristics and management of inflammatory bowel disease in Spain: Large-scale epidemiological study. *J Clin Med* 2021;10(13):2885.
19. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18(1):56-66.
20. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWY, Kaplan GG, Ng SC, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology* 2022;162(4):1147-1159.e4.
21. Al-Hussaini A, El Mouzan M, Hasosah M, Al-Mehaidib A, Alsaleem K, Saadah OI, et al. Clinical Pattern of Early-Onset Inflammatory Bowel Disease in Saudi Arabia: A Multicenter National Study. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(8):1961–70.
22. Wang R, Li Z, Liu S, Zhang D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: A systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open* 2023;13(3):e065186.
23. Zhang Z mian, Lin Z li, He B xiang, Yan W tian, Zhang X yan, Zhang Z han, et al. Epidemiological analysis reveals a surge in inflammatory bowel disease among children and adolescents: A global, regional, and national perspective from 1990 to 2019 – insights from the China study. *J Glob Health* 2023;13:04174.
24. Olén O, Askling J, Sachs MC, Neovius M, Smedby KE, Ekblom A, et al. Mortality in adult-onset and elderly-onset IBD: a nationwide register-based cohort study 1964-2014. *Gut* 2020;69(3):453–61.
25. Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, Färkkilä MA. Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide register study in Finland. *J Crohns Colitis* 2014;8(9):1088–96.

26. Follin-Arbelet B, Cvancarova Småstuen M, Hovde Ø, Jelsness-Jørgensen LP, Moum B. Mortality in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from 30 Years of Follow-up in a Norwegian Inception Cohort (the IBSEN study). *J Crohns Colitis* 2023;17(4):497–503.
27. Olén O, Askling J, Sachs MC, Frumento P, Neovius M, Smedby KE, et al. Increased Mortality of Patients With Childhood-Onset Inflammatory Bowel Diseases, Compared With the General Population. *Gastroenterology* 2019;156(3):614–22.
28. Allchin WH. A Discussion on "Ulcerative Colitis.": Introductory Address. *Proc R Soc Med* 1909;2(Med Sect):59-75.
29. Colombel JF, Laharie D, Grandbastien B. Anticipating the onset of inflammatory bowel disease. *Gut* 1999;44(6):773-4.
30. Santos MPC, Gomes C, Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2018;31(1):14-23.
31. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993;34(4):517-24.
32. Cabré E, Mañosa M, Marín I, Martín-Mateos R, Iglesias-Flores E, Barreiro-de-Acosta M, et al. Characteristics of inflammatory bowel disease in patients of Roma/Gypsy ethnicity. A case-control study. *Dig Liver Dis* 2019;51(5):669–74.
33. Assal S, Susanszky E, Czeizel A. High consanguinity rate in Hungarian gipsy communities. *Acta Paediatr Hung* 1991;31(3):299-304.
34. Cohen T, Vardi-Saliternik R, Friedlander Y. Consanguinity, intracommunity and intercommunity marriages in a population sample of Israeli Jews. *Ann Hum Biol* 2004;31(1):38–48.
35. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol* 2015;110(4):564-71.
36. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(23):3668-72.
37. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B, Mi GJ. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29(7):990-6.
38. El Hadad J, Schreiner P, Vavricka SR, Greuter T. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Mol Diagn Ther* 2024;28(1):27-35.

39. Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Genes* 2022;13(12):2388.
40. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: A genetic association study. *The Lancet* 2016;387(10014):156–67.
41. Chauhan G, Rieder F. The Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Surg Clin North Am* 2025;105(2):201-215.
42. Clayburgh DR, Barrett TA, Tang Y, Meddings JB, Van Eldik LJ, Watterson DM, et al. Epithelial myosin light chain kinase-dependent barrier dysfunction mediates T cell activation-induced diarrhea in vivo. *J Clin Invest* 2005;115(10):2702–15.
43. Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P, et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med* 2010;16(1):90–7.
44. Castellanos JG, Woo V, Viladomiu M, Putzel G, Lima S, Diehl GE, et al. Microbiota-Induced TNF-like Ligand 1A Drives Group 3 Innate Lymphoid Cell-Mediated Barrier Protection and Intestinal T Cell Activation during Colitis. *Immunity* 2018;49(6):1077-1089.e5.
45. Chao K, Zhang S, Yao J, He Y, Chen B, Zeng Z, et al. Imbalances of CD4+ T-cell subgroups in Crohn's disease and their relationship with disease activity and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(10):1808–14.
46. Borowitz SM. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis? *Front Pediatr* 2023;10:1103713.
47. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2012;12:51.
48. Estevinho MM, Midya V, Cohen-Mekelburg S, Allin KH, Fumery M, Pinho SS, et al. Emerging role of environmental pollutants in inflammatory bowel disease risk, outcomes and underlying mechanisms. *Gut* 2025;74(3):477-86.
49. Rizzello F, Spisni E, Giovanardi E, Imbesi V, Salice M, Alvisi P, et al. Implications of the westernized diet in the onset and progression of IBD. *Nutrients* 2019;11(5):1033.
50. Zhang Y, Xun L, Qiao R, Jin S, Zhang B, Luo M, et al. Advances in research on the role of high carbohydrate diet in the process of inflammatory bowel disease (IBD). *Front Immunol* 2024;15:1478374.
51. Thacker N, Duncanson K, Eslick GD, Dutt S, O'Loughlin E V., Hoedt EC, et al. Antibiotics, passive smoking, high socioeconomic status and sweetened foods

- contribute to the risk of paediatric inflammatory bowel disease: A systematic review with meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2024;79(3):610-21.
52. Chhibba T, Gros B, King JA, Windsor JW, Gorospe J, Leibovitz H, et al. Environmental risk factors of inflammatory bowel disease: Toward a strategy of preventative health. *J Crohns Colitis* 2025;19(4):jjaf042.
 53. R B Sartor. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 1997;92(12 Suppl):5S-11S.
 54. Foppa C, Rizkala T, Repici A, Hassan C, Spinelli A. Microbiota and IBD: Current knowledge and future perspectives. *Dig Liver Dis* 2024;56(6):911-22.
 55. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A.
 56. Weimers P, Munkholm P. The Natural History of IBD: Lessons Learned. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018;16(1):101–11.
 57. Everhov ÅH, Eberhardson M, Söderling J, Nordenvall C, Halfvarson J, Ludvigsson JF, et al. Cumulative incidence and prevalence of perianal diseases in patients with inflammatory bowel disease and in the population: a nationwide Swedish study. *Scand J Gastroenterol* 2025; 60(4):349-354.
 58. Cosnes J, Gowerrousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140(6):1785-94.
 59. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Turk N, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe: The ECCO-EpiCom cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(1):36–46.
 60. Freeman HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014;20(1):31–6.
 61. Ickrath F, Stoevesandt J, Schulmeyer L, Glatzel C, Goebeler M, Kerstan A. Metastatic Crohn's disease: an underestimated entity. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(7):973-982.
 62. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis* 2013;45(2): 89–94.
 63. Guasch M, Cañete F, Ordás I, Iglesias-Flores E, Clos A, Gisbert JP, et al. Changes in the requirement for early surgery in inflammatory bowel disease in the era of biological agents. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35(12):2080–7.

64. Ley D, Leroyer A, Dupont C, Sarter H, Bertrand V, Spyckerelle C, et al. New therapeutic strategies have changed the natural history of paediatric Crohn's disease: a two-decade population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20(11):2588-2597.e1.
65. Tsai L, Ma C, Dulai PS, Prokop LJ, Eisenstein S, Ramamoorthy SL, et al. Contemporary Risk of Surgery in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(10):2031-2045.e11.
66. Ferrari L, Krane MK, Fichera A. Inflammatory bowel disease surgery in the biologic era. *World J Gastrointest Surg* 2016;8(5):363-70.
67. Bachour SP, Click BH. Clinical Update on the Prevention and Management of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. *Curr Gastroenterol Rep* 2024;26(2):41-52.
68. Song EM, Lee HS, Kim YJ, Oh EH, Ham NS, Kim J, et al. Incidence and Outcomes of Perianal Disease in an Asian Population with Crohn's Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Dig Dis Sci* 2020;65(4):1189–96.
69. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(3):573-83.
70. Tal N, Tzivinikos C, Gasparetto M, Serban DE, Zifman E, Hojsak I, et al. Clinical Features and Natural History of Paediatric Patients with Ulcerative Proctitis: A Multicentre Study from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis* 2023;17(12):1939–48.
71. Rubin DT, Rothe JA. The peri-appendiceal red patch in ulcerative colitis: Review of the University of Chicago experience. *Dig Dis Sci* 2010;55(12):3495–501.
72. Park SH, Yang SK, Park SK, Kim JW, Yang DH, Jung KW, et al. Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28(3):125–30.
73. Albayrak NE, Polydorides AD. Characteristics and Outcomes of Left-sided Ulcerative Colitis With a Cecal/Periappendiceal Patch of Inflammation. *Am J Surg Pathol* 2022;46(8):1116–25.
74. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(12):982–1018.
75. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis as a progressive disease: The forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(7):1356-63.

76. Choi CHR, Rutter MD, Askari A, Lee GH, Warusavitarne J, Moorghen M, et al. Forty-year analysis of colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis: An updated overview. *Am J Gastroenterol* 2015;110(7):1022-34.
77. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389(10080):1756-1770.
78. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: Results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009;44(4):431–40.
79. Wan J, Shen J, Zhong J, Ge W, Miao Y, Zhang X, et al. Natural course of ulcerative colitis in China: Differences from the West? *United European Gastroenterol J* 2024;12(9):1167-78.
80. Song EM, Yang SK. Natural history of inflammatory bowel disease: a comparison between the East and the West. *Intest Res* 2022;20(4):418–30.
81. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberenne JE, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Gut* 2014;63(3):423–32.
82. Chaparro M, Garre A, Ricart E, Iglesias-Flores E, Taxonera C, Domènech E, et al. Differences between childhood- and adulthood-onset inflammatory bowel disease: the CAROUSEL study from GETECCU. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49(4):419–28.
83. Ravikumara M, Sandhu BK. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in childhood. *Indian J Pediatr* 2006;73(8):717-21.
84. Vergara Espitia AV, Mora Quintero DV, De la Hoz Valle JA, Castañeda Figueroa AM, Sarmiento Quintero F. Más allá del intestino: manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños y adolescentes. *Rev Colomb Gastroenterol* 2024;39(2):166–75.
85. Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FKL, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: A systematic review *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(8):1266-80.
86. Kilic Y, Kamal S, Jaffar F, Sriranganathan D, Quraishi MN, Segal JP. Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2024;30(2):230–9.
87. Jose FA, Heyman MB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(2):124–33.

88. Faggiani I, Fanizza J, D'Amico F, Allocca M, Zilli A, Parigi TL, et al. Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: From Pathophysiology to Treatment Biomedicines. 2024;12(8):1839.
89. Liava C, Chourmouzi D, Sinakos E, Dimitroulas T, Navrozidou C, Akriviadis E. Prevalence, Clinical Features, and Extraintestinal Manifestations in Patients with Familial Inflammatory Bowel Diseases. Dig Dis Sci 2025;70(4):1467-76.
90. Andreu M, Márquez L, Domènech E, Gisbert JP, García V, Marín-Jiménez I, et al. Disease severity in familial cases of IBD. J Crohns Colitis 2014;8(3):234–9.
91. Childers RE, Eluri S, Vazquez C, Weise RM, Bayless TM, Hutfless S. Family history of inflammatory bowel disease among patients with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis 2014;8(11):1480–97.
92. Dong S, Xiang X, Zhang Y, Liu R, Ye L, Cao Q. Differences of clinical phenotype between familial and sporadic Crohn's disease in East China. Int J Colorectal Dis 2024;39(1):107.
93. Fanizza J, Bencardino S, Allocca M, Furfaro F, Zilli A, Parigi TL, et al. Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer. Cancers 2024;16(17):2943.
94. Murthy SK, Kuenzig ME, Windsor JW, Matthews P, Tandon P, Benchimol EI, et al. The 2023 Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada: Cancer and IBD. J Can Assoc Gastroenterol 2023;6(Suppl 2):S83–96.
95. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 2001;48(4):526-35.
96. Zhang Q, Sha S, Xu B, Liang S, Wu K. Prevalence of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: A retrospective, monocenter study in China. J Cancer Res Ther 2015;11(4):899–903.
97. Murthy SK, Tandon P, Matthews P, Ahmed F, Pugliese M, Taljaard M, et al. A Population-Based Matched Cohort Study of Digestive System Cancer Incidence and Mortality in Individuals With and Without Inflammatory Bowel Disease. Am J Gastroenterol 2024;119(11):2275-87.
98. Sato Y, Tsujinaka S, Miura T, Kitamura Y, Suzuki H, Shibata C. Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer: Epidemiology, Etiology, Surveillance, and Management. Cancers 2023;15(16):4154.
99. Wang K, Olén O, Emilsson L, Khalili H, Halfvarson J, Song M, et al. Association of inflammatory bowel disease in first-degree relatives with risk of colorectal cancer: A nationwide case-control study in Sweden. Int J Cancer 2023;152(11):2303–13.

100. Askling J, Dickman PW, Karlén P, Broström O, Lapidus A, Löfberg R, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;120(6):1356–62.
101. Saberzadeh-Ardestani B, Anushiravani A, Mansour-Ghanaei F, Fakheri H, Vahedi H, Sheikhesmaeili F, et al. Clinical Phenotype and Disease Course of Inflammatory Bowel Disease: A Comparison Between Sporadic and Familial Cases. *Inflamm Bowel Dis* 2022;28(7):1004–11.
102. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(2):145-53.
103. Connelly TM, Berg AS, Harris LR, Brinton DL, Hegarty JP, Deiling SM, et al. Ulcerative colitis neoplasia is not associated with common inflammatory bowel disease single-nucleotide polymorphisms. *Surgery* 2014;156(2):253-62.
104. Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, Langmark F, Clausen OPF, Aadland E, et al. Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(1):46–55.
105. Bergeron V, Vienne A, Sokol H, Seksik P, Nion-Larmurier I, Ruskone-Fourmestraux A, et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105(11):2405–11.
106. Dupont-Lucas C, Leroyer A, Ley D, Spyckerelle C, Bertrand V, Turck D, et al. Increased Risk of Cancer and Mortality in a Large French Population-Based Paediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease Retrospective Cohort. *J Crohns Colitis* 2023;17(4):524–34.
107. Elmahdi R, Lemser CE, Thomsen SB, Allin KH, Agrawal M, Jess T. Development of Cancer among Patients with Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis of Population-Based Studies. *JAMA Netw Open* 2022;5(3):e220595.
108. Ham M, Moss AC. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5(2):113-23.
109. Dan WY, Zhou GZ, Peng LH, Pan F. Update and latest advances in mechanisms and management of colitis-associated colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2023;15(8):1317-31.
110. Ham M, Moss AC. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012;5(2):113-23.

111. Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, Clement F, McBrien K, Holmes R, et al. Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(3):461–72.
112. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2024;18(10):1531-55.
113. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2–17.
114. Dorrington AM, Selinger CP, Parkes GC, Smith M, Pollok RC, Raine T. The historical role and contemporary use of corticosteroids in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2020;14(9):1316–29.
115. Grennan D, Wang S. Steroid Side Effects. *JAMA*. 2019;322(3):282.
116. Bär F, Sina C, Fellermann K. Thiopurines in inflammatory bowel disease revisited. *World J Gastroenterol* 2013;19(11):1699–706.
117. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146(2):392-400.e3.
118. Frédéric Colombel J, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-95.
119. Gomollón F, Rubio S, Charro M, García-López S, Muñoz F, Gisbert JP, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de metotrexato en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2015;38(1):24–30.
120. Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Domènech E, Echarri A, García-Planella E, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of tiopurines in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41(3):205-21.
121. Hanauer SB. The Current Role of Methotrexate in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2020;16(1):43-46.
122. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145(1):166-175.e8.

123. Gordillo J, Cabré E, Garcia-Planella E, Ricart E, Ber-Nieto Y, Márquez L, et al. Thiopurine Therapy Reduces the Incidence of Colorectal Neoplasia in Patients with Ulcerative Colitis. Data from the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis* 2015;9(12):1063–70.
124. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A parallel, open-label randomised controlled trial. *The Lancet* 2012;380(9857):1909–15.
125. Komaki Y, Komaki F, Ido A, Sakurabaa A. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for active ulcerative colitis; a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2016;10(4):484–94.
126. McSharry K, Dalzell AM, Leiper K, El-Matary W. Systematic review: The role of tacrolimus in the management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(11-12):1282-94.
127. M Noor N, Bourke A, Subramanian S. Review article: Novel therapies in inflammatory bowel disease - An update for clinicians. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(11-12):1282-94.
128. Cessak G, Kuzawińska O, Burda A, Lis K, Wojnar M, Mirowska-Guzel D, et al. TNF inhibitors - Mechanisms of action, approved and off-label indications *Pharmacol Rep* 2014;66(5):836-44.
129. D'Amico F, Parigi TL, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Long-term safety of approved biologics for ulcerative colitis *Expert Opin Drug Saf* 2020;19(7):807-816.
130. Manrai M, Jha AA, Dawra S, Pachisia AV. Biologics, Small Molecules and More in Inflammatory Bowel Disease: The Present and the Future. *Future Pharmacol* 2024;4(1):279–316.
131. Marsal J, Barreiro-de Acosta M, Blumenstein I, Cappello M, Bazin T, Sebastian S. Management of Non-response and Loss of Response to Anti-tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Front Med* 2022;9:897936.
132. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2013;369(8):711–21.
133. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2013;369(8):699–710.

134. Chang S, Murphy M, Malter L. A Review of Available Medical Therapies to Treat Moderate-to-Severe Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2024;119(1):55-80.
135. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019;381(13):1201–14.
136. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016;375(20):1946–60.
137. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017;376(18):1723–36.
138. Feagan BG, Danese S, Loftus E V., Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;397(10292):2372–84.
139. Loftus E V., Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2023;388(21):1966–80.
140. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet* 2022;399(10341):2113–28.
141. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2021;385(14):1280–91.
142. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *Lancet* 2023;401(10383):1159–71.
143. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J, et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2023;388(26):2444–55.
144. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet* 2022;399(10340):2015–30.

145. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet* 2022;399(10340):2031–46.
146. Louis E, Schreiber S, Panaccione R, Bossuyt P, Biedermann L, Colombel JF, et al. Risankizumab for Ulcerative Colitis: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2024;332(11):881-897.
147. Hashash JG, Elkins J, Lewis JD, Binion DG. AGA Clinical Practice Update on Diet and Nutritional Therapies in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. *Gastroenterology* 2024;166(3):521–32.
148. Yu Y, Chen KC, Chen J. Exclusive enteral nutrition versus corticosteroids for treatment of pediatric Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Pediatr* 2019;15(1):26–36.
149. Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4(4):CD000542.
150. Limketkai BN, Godoy-Brewer G, Parian AM, Noorian S, Krishna M, Shah ND, et al. Dietary Interventions for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 21, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21(10) 2508-2525.e10.
151. Allen PB, Gower-Rousseau C, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Preventing disability in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2017;10(11):865–76.
152. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses - Part i. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(4):742–51.
153. Knowles SR, Keefer L, Wilding H, Hewitt C, Graff LA, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses - Part II. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(5):966–76.
154. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, 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):1570–83.
155. Casellas F, Barreiro De Acosta M, Iglesias M, Robles V, Nos P, Aguas M, et al. Mucosal healing restores normal health and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(7):762–9.

156. Temido MJ, Honap S, Jairath V, Vermeire S, Danese S, Portela F, et al. Overcoming the challenges of overtreating and undertreating inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2025;10(5):462-74.
157. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;1(8167):514.
158. Gomes P, Du Boulay C, Smith CL, Holdstock G. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut* 1986;27(1):92-5.
159. Faubion WA, Loftus E V., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology* 2001;121(2):255–60.
160. Irving PM, Gearry RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: Appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(3):313-29.
161. Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis* 2010;4(4):355-66.
162. Chanchlani N, Lin S, Bewshea C, Hamilton B, Thomas A, Smith R, et al. Mechanisms and management of loss of response to anti-TNF therapy for patients with Crohn's disease: 3-year data from the prospective, multicentre PANTS cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9(6):521-38.
163. Revés J, Torres J. Real-world Positioning and Effectiveness of First- and Second-Line Biological Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis* 2024;18(6):787-789.
164. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: Systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2023;72(2):264-274.
165. Vuyyuru SK, Nguyen TM, Murad MH, Narula N, Bessissow T, Zou G, et al. Comparative Efficacy of Advanced Therapies for Achieving Endoscopic Outcomes in Crohn's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22(6):1190-1199.e15.
166. Noor NM, Lee JC, Bond S, Dowling F, Brezina B, Patel K V., et al. A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9(5):415-27.

167. Buisson A, Blanco L, Manlay L, Reymond M, Dapoigny M, Rouquette O, et al. Top-down Versus Step-up Strategies to Prevent Postoperative Recurrence in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2023;29(2):185-94.
168. Salahudeen M. A review of current evidence allied to step-up and top-down medication therapy in inflammatory bowel disease. *Drugs Today* 2019;55(6):385-405.
169. Da Rio L, Spadaccini M, Parigi TL, Gabbiadini R, Buono AD, Busacca A, et al. Artificial intelligence and inflammatory bowel disease: Where are we going? *World J Gastroenterol* 2023;29(3):508-520.
170. Waljee AK, Sauder K, Patel A, Segar S, Liu B, Zhang Y, et al. Machine learning algorithms for objective remission and clinical outcomes with thiopurines. *J Crohns Colitis* 2017;11(7):801–10.
171. Waljee AK, Liu B, Sauder K, Zhu J, Govani SM, Stidham RW, et al. Predicting corticosteroid-free endoscopic remission with vedolizumab in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(6):763–72.
172. Waljee AK, Wallace BI, Cohen-Mekelburg S, Liu Y, Liu B, Sauder K, et al. Development and validation of machine learning models in prediction of remission in patients with moderate to severe Crohn disease. *JAMA Netw Open* 2019;2(5):e193721.
173. Li Y, Pan J, Zhou N, Fu D, Lian G, Yi J, et al. A random forest model predicts responses to infliximab in Crohn's disease based on clinical and serological parameters. *Scand J Gastroenterol* 2021;56(9):1030–9.
174. Carvello M, Danese S, Spinelli A. Surgery versus Medical Therapy in Luminal Ileocecal Crohn's Disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2022;35(1):72–7.
175. Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR, Buskens CJ, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIRIC trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(10):900–7.
176. Samimi R, Flasar MH, Kavic S, Tracy K, Cross RK. Outcome of medical treatment of stricturing and penetrating Crohn's disease: A retrospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(7):1187–94.
177. Barreiro-De Acosta M, Fernández-Clotet A, Mesonero F, García-Alonso FJ, Casanova MJ, Fernández-De La Varga M, et al. Long-Term Outcomes of Biological Therapy in Crohn's Disease Complicated with Internal Fistulizing Disease: BIOSCOPE Study from GETECCU. *Am J Gastroenterol* 2023;118(6):1036-1046.

178. De Acosta MB, Riestra S, Calafat M, Soto MP, Calvo M, Rodríguez ES, et al. Management and Long-term Outcomes of Crohn's Disease Complicated with Enterocutaneous Fistula: ECUFIT Study from GETECCU. *J Crohns Colitis* 2022;16(7):1049–58.
179. Yoon H, Jangi S, Dulai PS, Boland BS, Prokop LJ, Jairath V, et al. Incremental Benefit of Achieving Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020;159(4):1262-1275.e7.
180. Jangi S, Yoon H, Dulai PS, Valasek M, Boland BS, Jairath V, et al. Predictors and outcomes of histological remission in ulcerative colitis treated to endoscopic healing. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(6):1008–16.
181. Liang RF, Lin H, Chau CY, Lim WC. Histologic healing and clinical outcomes in ulcerative colitis. *Intest Res* 2025;23(2):182-192.
182. Park S, Abdi T, Gentry M, Laine L. Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse among Patients with Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2016;111(12):1692-1701.
183. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(9):1245-1255.e8.
184. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of Inflammation Is a Risk Factor for Colorectal Neoplasia in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2004;126(2):451–9.
185. Walmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998;43(1):29-32.
186. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology* 2013;145(5):987–95.
187. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. GETECCU 2020 guidelines for the treatment of ulcerative colitis. Developed using the GRADE approach. *Gastroenterol Hepatol* 2020;43Suppl 1:1-57.
188. Khan HMW, Mehmood F, Khan N. Optimal management of steroid-dependent ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol* 2015;8:293-302.
189. Travis SPL, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen M, Kettlewell MGW, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38(6):905-10.
190. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, Arnott I, Clement C, Cohen D, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis

- (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(1):15–24.
191. Singh A, Goyal MK, Midha V, Mahajan R, Kaur K, Gupta YK, et al. Tofacitinib in Acute Severe Ulcerative Colitis (TACOS): A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2024;119(7):1365–72.
 192. Amiot A, Seksik P, Meyer A, Stefanescu C, Wils P, Altwegg R, et al. Top-down infliximab plus azathioprine versus azathioprine alone in patients with acute severe ulcerative colitis responsive to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial, the ACTIVE trial. *Gut* 2025;74(2):197–205.
 193. Mpakogiannis K, Fousekis FS, Christodoulou DK, Katsanos KH, Narula N. The current role of Tofacitinib in acute severe ulcerative colitis in adult patients: A systematic review. *Dig Liver Dis* 2023;55(10):1311-17.
 194. Damianos JA, Osikoya O, Brennan G. Upadacitinib for Acute Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis* 2025;31(4):1145-1149.
 195. Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2022;71(10):1976–87.
 196. Zhang W, Zhao S, Li J, Sun Y, Wang X. Network meta-analysis of efficacy and safety of drugs for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis. *Front Pharmacol* 2025;15:1481678.
 197. Festa S, Scribano ML, Pugliese D, Bezzio C, Principi M, Ribaldone DG, et al. Long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis in the rescue therapy era: A multicentre cohort study. *United European Gastroenterol J* 2021;9(4):507–16.
 198. Carbonnel F, Macaigne G, Beaugier L, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease severity in familial and sporadic cases. *Gut* 1999;44(1):91-5.
 199. Halme L, Turunen U, Heliö T, Paavola P, Walle T, Miettinen A, et al. Familial and Sporadic Inflammatory Bowel Disease Comparison of Clinical Features and Serological Markers in a Genetically Homogeneous Population. *Scand J Gastroenterol* 2002;37(6):692-8.
 200. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Vatn MH, Moum B. Are there any differences in phenotype or disease course between familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease? Results of a population-based follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9):1955–63.
 201. Ben-Horin S, Avidan B, Yanai H, Lang A, Chowers Y, Bar-Meir S. Familial clustering of Crohn's disease in Israel: Prevalence and association with disease severity. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(2):171–5.

202. Kuwahara E, Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Watanabe M, Hibi T, et al. Effects of family history on inflammatory bowel disease characteristics in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2012;47(9):961–8.
203. Borren NZ, Conway G, Garber JJ, Khalili H, Budree S, Mallick H, et al. Differences in clinical course, genetics, and the microbiome between familial and sporadic inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2018;12(5):525–31.
204. Banerjee R, Pal P, Hutfless S, Ganesh BG, Reddy DN. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in India: Prevalence, risks and impact on disease behavior. *Intest Res* 2019;17(4):486–95.
205. Yang H, Mcelree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993;34(4):517–24.
206. Ruban M, Slavick A, Amir A, Ben-Tov A, Moran-Lev H, Weintraub Y, et al. Increasing rate of a positive family history of inflammatory bowel disease (IBD) in pediatric IBD patients. *Eur J Pediatr* 2022;181(2):745–51.
207. Park SH, Hwang SW, Ye BD, Noh S, Park JC, Kim JY, et al. Concordance regarding disease type and phenotypic characteristics among patients with familial inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35(6):988–93.
208. Cabré E, Mañosa M, García-Sánchez V, Gutiérrez A, Ricart E, Esteve M, et al. Phenotypic concordance in familial inflammatory bowel disease (IBD). Results of a nationwide IBD Spanish database. *J Crohns Colitis* 2014;8(7):654–61.
209. Halfvarson J, Ludvigsson JF, Bresso F, Askling J, Sachs MC, Olén O. Age determines the risk of familial inflammatory bowel disease—A nationwide study. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56(3):491–500.
210. Torres J, Gomes C, Jensen CB, Agrawal M, Ribeiro-Mourão F, Jess T, et al. Risk Factors for Developing Inflammatory Bowel Disease within and across Families with a Family History of IBD. *J Crohns Colitis* 2023;17(1):30–6.
211. Colombel JF, Grandbastien B, Gower-Rousseau C, Plegat S, Evrard P, Dupas JL, et al. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. *Gastroenterology* 1996;111(3):604–7.
212. González-Muñoz C, Calafat M, Gisbert JP, Iglesias E, Mínguez M, Sicilia B, et al. Influence of familial forms of inflammatory bowel disease on the use of immunosuppressants, biological agents, and surgery in the era of biological therapies. Results from the ENEIDA project. *Postgrad Med J* 2024;100(1189):836–44.

213. Ballester MP, Martí D, Tosca J, Bosca-Watts MM, Sanahuja A, Navarro P, et al. Disease severity and treatment requirements in familial inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(8):1197–205.
214. Barnes EL, Dunn MS, Ashburn J, Barto A, Bloomfeld R, Cairns A, et al. Extraintestinal Manifestations and Family History of Inflammatory Bowel Disease Increase the Risk of Pouchitis in a State-Level Epidemiology Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2024;15(2):e00670.
215. Rinawi F, Assa A, Eliakim R, Mozer-Glassberg Y, Nachmias Friedler V, Niv Y, et al. The natural history of pediatric-onset IBD-unclassified and prediction of Crohn's disease reclassification: a 27-year study. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(5):558-63.
216. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: A population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2009;104(8):2080–8.
217. Falcone RA, Lewis LG, Warner BW. Predicting the Need for Colectomy in Pediatric Patients with Ulcerative Colitis. *J Gastrointest Surg* 2000;4(2):201–6.
218. Boaz E, Bar-Gil Shitrit A, Schechter M, Goldin E, Reissman P, Yellinek S, et al. Inflammatory bowel disease in families with four or more affected first-degree relatives. *Scand J Gastroenterol* 2023;58(1):20–4.
219. Hwang SW, Kwak MS, Kim WS, Lee JM, Park SH, Lee HS, et al. Influence of a positive family history on the clinical course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10(9):1024–32.
220. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, et al. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): The SPIRIT registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(1):73–80.
221. De Ridder L, Weersma RK, Dijkstra G, Van Der Steege G, Benninga MA, Nolte IM, et al. Genetic susceptibility has a more important role in pediatric-onset Crohn's disease than in adult-onset Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(9):1083–92.
222. Ghione S, Sarter H, Fumery M, Armengol-Debeir L, Savoye G, Ley D, et al. Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease (1988-2011): A population-based study of French adolescents. *Am J Gastroenterol* 2018;113(2):265–72.
223. Burgess CJ, Henderson P, Jones GR, Lees CW, Wilson DC. Paediatric Patients (Less Than Age of 17 Years) Account for Less Than 1.5% of All Prevalent Inflammatory Bowel Disease Cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71(4):521–3.

224. Agrawal M, Sabino J, Frias-Gomes C, Hillenbrand CM, Soudant C, Axelrad JE, et al. Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses. *EClinicalMedicine* 2021;36:100884.
225. Aujnarain A, Mack DR, Benchimol EI. The role of the environment in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15(6):326.
226. Jawad AB, Jansson S, Wewer V, Malham M. Early Life Oral Antibiotics Are Associated With Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease-A Nationwide Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023;77(3):366–72.
227. Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, Snapper SB, Li W, Mojaverian N, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014;147(4):803-813.e7.
228. Kugathasan S, Cohen S. Searching for New Clues in Inflammatory Bowel Disease: Tell Tales From Pediatric IBD Natural History Studies. *Gastroenterology* 2008;135(4):1038–41.
229. Duricova D, Sarter H, Savoye G, Leroyer A, Pariente B, Armengol-Debeir L, et al. Impact of Extra-Intestinal Manifestations at Diagnosis on Disease Outcome in Pediatric- and Elderly-Onset Crohn's Disease: A French Population-Based Study. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(2):394–402.
230. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): Analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* 2005;146(1):35–40.
231. Ishige T, Tomomasa T, Takebayashi T, Asakura K, Watanabe M, Suzuki T, et al. Inflammatory bowel disease in children: Epidemiological analysis of the nationwide IBD registry in Japan. *J Gastroenterol* 2010;45(9):911–7.
232. Denise Herzog, Patrick Buehr, Rebekka Koller, Vanessa Rueger, Klaas Heyland, Andreas Nydegger, et al. Gender Differences in Paediatric Patients of the Swiss inflammatory bowel disease cohort study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014;17(3):147–54.
233. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugier L, Girardet JP, et al. Natural history of Crohn's disease: Comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(6):953–61.
234. Granot M, Kopylov U, Loberman-Nachum N, Krauthammer A, Abitbol CM, Ben-Horin S, et al. Differences in disease characteristics and treatment exposures between paediatric and adult-onset inflammatory bowel disease using a registry-based cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2024;60(10):1435-46.

235. Jakobsen C, Bartek J, Wewer V, Vind I, Munkholm P, Groen R, et al. Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease-a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(10):1217–24.
236. Atia O, Focht G, Lujan R, Ledder O, Greenfeld S, Kariv R, et al. Perianal Crohn Disease Is More Common in Children and Is Associated With Complicated Disease Course Despite Higher Utilization of Biologics: A Population-based Study From The epidemiology group of the Israeli IBD Research Nucleus (epiIRN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;74(6):788–93.
237. Chung SH, Park SJ, Lee HS, Hong SP, Cheon JH, Kim T II, et al. Similar clinical characteristics of familial and sporadic inflammatory bowel disease in South Korea. *World J Gastroenterol* 2014;20(45):17120–6.
238. Roma ES, Panayiotou J, Pachoula J, Constantinidou C, Polyzos A, Zellos A, et al. Inflammatory bowel disease in children: The role of a positive family history. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22(6):710–5.
239. Trier Moller F, Andersen V, Andersson M, Jess T. Hospital Admissions, Biological Therapy, and Surgery in Familial and Sporadic Cases of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study 1977-2011. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(12):2825–32.
240. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, De Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67(2):257–91.
241. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, De Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 2: Acute severe colitis - An evidence-based consensus guideline from the european Crohn's and colitis organization and the european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67(2):292–310.
242. Van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis* 2021;15(2):171–94.
243. Buczyńska A, Grzybowska-Chlebowczyk U. Prognostic Factors of Biologic Therapy in Pediatric IBD. *Children*. 2022;9(10):1558.
244. Rinawi F, Assa A, Eliakim R, Mozer-Glassberg Y, Nachmias-Friedler V, Niv Y, et al. Risk of Colectomy in Patients with Pediatric-onset Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65(4):410–5.

245. Aloï M, D'Arcangelo G, Pofi F, Vassallo F, Rizzo V, Nuti F, et al. Presenting features and disease course of pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2013;7(11):e509-15.
246. Aloï M, D'Arcangelo G, Capponi M, Nuti F, Vassallo F, Civitelli F, et al. Managing paediatric acute severe ulcerative colitis according to the 2011 ECCO-ESPGHAN guidelines: Efficacy of infliximab as a rescue therapy. *Dig Liver Dis* 2015;47(6):455–9.
247. Lorraine I. Kelley-Quon, Howard C. Jen, David A. Ziring, Neera Gupta, Barbara S. Kirschner, George D. Ferry, Stanley A. Cohen, Harland S. Winter, Melvin B. Heyman, Benjamin D. Gold and SBS. Predictors of Proctocolectomy in Children with Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(5):534–40.
248. Schnitzler F, Friedrich M, Wolf C, Stallhofer J, Angelberger M, Diegelmann J, et al. The NOD2 single nucleotide polymorphism rs72796353 (IVS4+10 A>C) is a predictor for perianal fistulas in patients with Crohn's disease in the absence of other NOD2 mutations. *PLoS One* 2015;10(7):e0116044.
249. Simovic I, Hilmi I, Ng RT, Chew KS, Wong SY, Lee WS, et al. ATG16L1 rs2241880/T300A increases susceptibility to perianal Crohn's disease: An updated meta-analysis on inflammatory bowel disease risk and clinical outcomes. *United European Gastroenterol J* 2024;12(1):103–21.
250. Braithwaite GC, Lee MJ, Hind D, Brown SR. Prognostic factors affecting outcomes in fistulating perianal Crohn's disease: a systematic review. *Tech Coloproctol* 2017;21(7):501-519.
251. Freire P, Portela F, Donato MM, Ferreira M, Andrade P, Sofia C. CARD15 mutations and perianal fistulating Crohn's disease: Correlation and predictive value of antibiotic response. *Dig Dis Sci* 2011;56(3):853–9.
252. Zapata-Cobo P, Salvador-Martín S, Velasco M, Palomino LM, Clemente S, Segarra O, et al. Polymorphisms indicating risk of inflammatory bowel disease or antigenicity to anti-TNF drugs as biomarkers of response in children. *Pharmacol Res* 2023;194:106859.

