

Malattie infiammatorie croniche intestinali

Enrico Valletta, Martina Fornaro

UO di Pediatria, Ospedale "G.B. Morgagni - L. Pierantoni", AUSL di Forlì

Definizione

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sono patologie multifattoriali complesse, che si sviluppano in soggetti geneticamente predisposti, e sono caratterizzate dalla natura infiammatoria cronica del processo patologico e dalla recidivanza dei sintomi. Lo spettro delle MICI comprende la malattia di Crohn (MC), la colite ulcerosa (CU) e la colite indeterminata (CI).

Epidemiologia

I dati sull'incidenza delle MICI provengono prevalentemente da casistiche del Nord America e del Nord Europa e risentono di alcune difformità nei limiti di età considerati e nei criteri diagnostici adottati. Almeno un quarto (ma in alcune casistiche anche il 40-50%) di tutti i casi di MICI esordisce nel bambino e nell'adolescente. L'incidenza della MC mostra un incremento temporale e attualmente si attesta su 4-4,5/100.000 casi/anno, mentre l'incidenza della CU si mantiene stabile su 2,1-2,2/100.000 casi/anno. In Italia le nuove diagnosi di CU (52%) superano quelle di MC (40%). Esistono differenze etniche, genetiche e geografiche nell'epidemiologia delle MICI. L'incidenza sembra aumentare nei Paesi in via d'industrializzazione e questo suggerisce che i fattori ambientali siano cruciali nel determinare lo sviluppo della malattia.

La distribuzione delle MICI per età ha un andamento bimodale con un picco nella seconda-terza decade e uno nella quinta-sesta decade di vita. Nel bambino circa il 6% di tutte le MICI esordisce prima dei due anni di vita e, mentre la MC mostra un importante aumento della frequenza dai 6 ai 12 anni, la CU e la CI restano costanti dopo i 3 anni di età. Dati italiani dicono che il 57% delle diagnosi di MICI avviene tra i 6 e i 12 anni, il 20% ha i primi sintomi prima dei 6 anni di età e nel 2% dei casi la diagnosi è effettuata prima dei 2 anni di vita. L'età media di presentazione per la CU è 7,5 anni, per la CI 9,5 anni, sensibilmente inferiore rispetto a quella della MC (12,4 anni).

Non sempre la diagnosi è tempestiva: il ritardo diagnostico è di circa 6 mesi per la CU, di 10 mesi per la MC e di 9 mesi per la CI. L'intervallo di tempo tra l'esordio dei sintomi e la corretta diagnosi di MC è maggiore se la malattia interessa l'intestino prossimale e se, tra i sintomi di esordio, manca la diarrea. Contrariamente alla MC, prevalente nel sesso maschile, la CU interessa maschi e femmine con la stessa frequenza. La CI rappresenta circa il 10% di tutte le diagnosi di MICI e non è rara la sua presentazione prima dei 5 anni di età.

Patogenesi

Alla patogenesi delle MICI contribuiscono, in misura variabile e nota solo in piccola parte, elementi di predisposizione genetica e di disregolazione del sistema immunitario in associazione con stimoli antigenici che agirebbero a livello gastrointestinale inducendo lo sviluppo dell'infiammazione cronica.

Il substrato genetico e la familiarità

Una storia familiare di MICI rappresenta il singolo fattore di rischio più rilevante. Un familiare affetto da MICI è presente nel 26-42% dei pazienti e fino al 15% dei pazienti con CU ha un parente di primo grado affetto dalla stessa malattia. Il rischio, per un parente di primo grado di un paziente con CU, è di sviluppare, 6-16 volte, una CU e 2-3 volte una MC. Se il probando ha una MC, il rischio per i familiari è di 3-6 volte per la CU e di 5-35 volte per la MC. Tra i gemelli c'è una concordanza per la CU del 6-19% se monozigoti e dello 0-5% se dizigoti. È una concordanza non fortissima che suggerisce la concomitante azione di fattori ambientali. Sono noti nove loci genetici (IBD 1-9) di interesse. Il gene NOD2/CARD15, localizzato sul cromosoma 16q nel locus IBD1, ha mostrato una forte associazione con la MC. Le mutazioni NOD2 ridurrebbero la degradazione dei batteri intestinali, portando a un accumulo di antigeni batterici predi-

spendente all'attivazione dei linfociti T. Circa il 40% dei pazienti con MC (e solo il 20% dei controlli sani) presenta una mutazione di NOD2 e alcune varianti alleliche possono influenzare il fenotipo della malattia.

Alcuni loci genetici avrebbero un ruolo specifico nella CU: IBD2 (cromosoma 12q), IBD3 (cromosoma 6p), IBD5 (cromosoma 5) e IBD9 (cromosoma 3). Esistono forti evidenze di un ruolo rilevante del sistema HLA (parte dell'IBD3 sul cromosoma 6p) nel determinare la suscettibilità alla CU più ancora che alla MC: in particolare HLA-DR2, HLA DRB1*1502, DRB*0103 e DRB*12, con una peculiare associazione dell'HLA-DRB1*0103 con le forme più gravi di CU e di MC a interessamento colico (associazione di potenziale interesse nel bambino dove prevalgono le forme pancoliche). Inoltre esiste un'associazione tra il locus IBD3 e lo sviluppo di manifestazioni extraintestinali come l'uveite e l'artrite. A oggi, sono stati individuati 71 loci di suscettibilità per la MC, e 47 per la CU, 20 dei quali sono condivisi tra le due malattie.

I fattori ambientali hanno un ruolo?

È verosimile che alla base delle MICI vi siano uno o più fattori ambientali in grado di rompere l'equilibrio tra sistema immune mucosale e flora batterica intestinale in soggetti geneticamente predisposti. I possibili fattori protettivi o predisponenti possono agire precocemente nell'infanzia: tra i primi si segnalano l'allattamento al seno (se prolungato oltre i 3 mesi) e l'appendicectomia precoce, tra i secondi le infezioni ricorrenti e l'uso dei farmaci antinfiammatori non-steroidici. In particolare, le infezioni da salmonelle, shigelle e *Campylobacter* raddoppierebbero il rischio di CU. Non ci sono evidenze certe sul ruolo dello stress psicologico nello scatenare o riattivare una CU. Il fumo di sigaretta, mentre rappresenta un chiaro fattore di rischio per la MC, è invece fattore pro-

Per corrispondenza:

Enrico Valletta

e-mail: e.valletta@ausl.fo.it

formazione a distanza

tettivo nei confronti della CU. Per molti di questi possibili determinanti, le evidenze di letteratura sono ancora contrastanti e non conclusive.

Sistema immunitario e infiammazione

Oltre ai sistemi di difesa passivi (film mucoso e integrità delle giunzioni serrate dell'epitelio), gli elementi dell'immunità innata possono modulare la risposta ad antigeni luminali batterici inducendo o rafforzando la risposta infiammatoria a livello della mucosa. Il pattern prevalente di risposta immune nella MC è di tipo Th1 con produzione di TNF-alfa, mentre nella CU è di tipo Th2 con elevati livelli di citochine IL-5 e IL-13. Una volta che il processo infiammatorio si è attivato, questo viene poi sostenuto da una molteplicità di mediatori non specifici (leucotrieni, eicosanoidi, radicali liberi, IL-1, TNF-alfa) che amplificano ulteriormente l'effetto lesivo sulla mucosa e l'attivazione del sistema immune.

La malattia di Crohn

Quando, dove e come si manifesta la MC

La MC è un processo infiammatorio cronico transmurale, che interessa l'intero sistema gastrointestinale, dalla bocca all'ano, con una distribuzione caratteristicamente segmentale. La malattia limitata all'intestino tenue si riscontra nel 38% dei casi, combinata con la localizzazione colica in un altro 38%, mentre la forma isolata colica si ha solo nel 20% dei casi. Va segnalata l'elevata frequenza (30-80%) delle localizzazioni prossimali (alte vie digestive) della malattia. La recente riclassificazione delle MICI pediatriche (Parigi, 2009) ha posto una maggiore attenzione proprio al criterio di localizzazione della MC con particolare riguardo alle forme a interessamento prossimale all'ileo (*tabella 1*).

La colite isolata è più frequente nelle diagnosi precoci mentre, dopo i 9 anni di età, prevale la localizzazione ileale. Spesso, le MICI a esordio precoce (0-2 anni) riguardano pazienti con un familiare affetto lui stesso da MICI (44% nel gruppo 0-2 anni, vs 19% nel gruppo 3-16 anni) e in questi pazienti l'evoluzione è più impegnativa con un'elevata resistenza alle terapie immunosoppressive. La classificazione di Parigi stratifica i pazienti in relazione all'età di esordio, alla localizzazione della

TABELLA 1: CLASSIFICAZIONI DI MONTREAL E PARIGI PER MALATTIA DI CROHN E COLITE ULCEROSA

	Montreal (2005)	Parigi (2009)
Malattia di Crohn		
Età alla diagnosi	A1: <17 anni A2: 17-40 anni A3: >40 anni	A1a: 0-<10 anni A1b: 10-<17 anni A2: 17-40 anni A3: >40 anni
Localizzazione	L1: limitata all'ileo terminale ± cieco L2: colon L3: ileocolon L4: isolata delle alte vie digestive	L1: 1/3 ileo distale ± limitata malattia cecale L2: colon L3: ileocolon L4a: malattia delle alte vie digestive prossimale al Treitz L4b: malattia delle alte vie digestive distale al Treitz e prossimale al 1/3 distale dell'ileo
Caratteristiche	B1: non stenotante, non penetrante B2: stenotante B3: penetrante P: malattia perianale	B1: non stenotante, non penetrante B2: stenotante B3: penetrante B2B3: penetrante e stenotante, allo stesso tempo o in tempi diversi P: malattia perianale
Crescita	//	G ₀ : nessun ritardo di crescita G ₁ : ritardo di crescita
Colite ulcerosa		
Estensione	E1: proctite ulcerativa E2: colite ulcerosa sinistra (distale alla flessura splenica) E3: estesa (prossimale alla flessura splenica)	E1: proctite ulcerativa E2: colite ulcerosa sinistra (distale alla flessura splenica) E3: estesa (distale alla flessura epatica) E4: pancolite (prossimale alla flessura epatica)
Gravità	S0: remissione clinica S1: malattia lieve S2: malattia mod. S3: malattia grave	S0: mai grave (mai PUCAI ≥ 65) S1: sempre grave (PUCAI ≥ 65)

malattia, all'evoluzione clinica e all'impatto della MC sulla crescita del bambino. Il grado di attività della malattia all'esordio e nelle fasi successive di remissione e riacutizzazione viene valutato calcolando l'indice PCDAI (Pediatric Crohn Disease Activity Index) (*tabella 2*). Un PCDAI < 10 (range 0-100) distingue la remissione clinica dalla malattia attiva, mentre un punteggio > 30 identifica una MC moderata-severa. L'uso sistematico del PCDAI è importante nel guidare le scelte terapeutiche nelle diverse fasi della malattia.

Come appare la mucosa, dal punto di vista macroscopico...

Nella MC c'è un marcato assottigliamento della parete intestinale come risultato dell'infiammazione cronica, accompagnato da restringimenti del lume.

Inizialmente le lesioni hanno l'aspetto di ulcere aftoidi, localizzate tipicamente sulle placche di Peyer nell'ileo e sui follicoli linfoidi nel colon. Il processo infiammatorio interessa anche i linfonodi mesenterici e il mesentere.

L'infiammazione transmurale della parete può causare l'adesione di più anse intestinali e la formazione di fistole con altre anse intestinali o con la vescica o la vagina. Il tratto fistoloso può talora terminare a fondo cieco formando un flemmone adiacente al lume intestinale. Come conseguenza dei processi riparativi delle lesioni si ha la formazione di tessuto fibroso che determina la stenosi del lume. Le perforazioni non sono frequenti perché la sierosite induce l'aderenza delle anse adiacenti, attraverso le quali si estende il processo di fissurazione. Le

lesioni infiammatorie e le ulcerazioni sono caratteristicamente interrotte e punteggiate da aree di mucosa sana, determinando il caratteristico aspetto ad acciottolato. Gli pseudopolipi infiammatori sono meno frequenti nella MC rispetto alla CU. Alterazioni moderate e aspecifiche della mucosa nel tratto gastrointestinale alto sono presenti sia nella MC che nella CU, ma anche in questo tratto, la presenza di estese aree di infiammazione, di ulcere serpigginose e l'aspetto ad acciottolato sono tipici della MC.

... e microscopico

Le modificazioni della mucosa sono simili a quelle delle coliti ulcerative o infettive con aspetti di infiltrazione delle cripte da parte dei polimorfonucleati (criptiti o ascessi criptici) e conseguente distorsione dell'architettura delle cripte stesse. Peculiarità della MC sono invece la fibrosi e la proliferazione degli istiociti nella sottomucosa, l'estensione del processo patologico a tutti gli strati della parete intestinale e i granulomi non caseosi.

I principali quadri clinici della MC

Rispetto all'esordio della CU, i sintomi della MC sono più variegati. Nell'80% dei casi la malattia esordisce con dolore addominale, diarrea, riduzione dell'appetito e perdita di peso (tabella 3).

Il dolore addominale è il sintomo isolato più comune, spesso periombelicale ma anche in fossa iliaca destra o ai quadranti addominali inferiori.

La diarrea può non essere presente, soprattutto quando la malattia è limitata al piccolo intestino, ma può diventare ematica se è coinvolto il colon discendente.

Fistole perianali, ragadi, ascessi perianali ricorrenti possono essere segni isolati o associati ai sintomi gastrointestinali classici.

L'arresto della crescita e un concomitante ritardo puberale possono precedere lo sviluppo di sintomi intestinali o dominare l'esordio della malattia. Un arresto della crescita è presente addirittura nel 40% dei pazienti con MICI e, alla diagnosi, oltre la metà dei pazienti con MC riporta una perdita di peso. L'elevata concentrazione di citochine proinfiammatorie contribuisce all'anoressia e determina una resistenza all'ormone della crescita inibendo la produzione dell'IGF-1.

TABELLA 2: SCORE PER LA MALATTIA DI CROHN (PCDAI)

Anamnesi (ultima settimana)		Punteggio		
Dolore addominale				
Assente		0		
Lieve, breve, non interferisce con l'attività		5		
Moderato/grave: di lunga durata, notturno		10		
Scariche/die				
0-1 liquide, non sangue		0		
< 2 semi-formate con poco sangue o 2-5 liquide		5		
≥ 6 liquide, con sangue o diarrea notturna		10		
Valutazione globale (ultima settimana)				
Bene, nessuna limitazione delle attività		0		
Occasionale, limitazione delle attività		5		
Scadente, frequenti limitazioni delle attività		10		
Obiettività				
Peso				
Aumentato o volontariamente stabile/ridotto		0		
Riduzione < 10% o involontariamente stabile		5		
Riduzione ≥ 10%		10		
Altezza				
Alla diagnosi	Riduzione < 1 canale di percentili	0		
	Riduzione di 1-2 canali di percentili	5		
	Riduzione > 2 canali di percentili	10		
Al follow-up	Velocità di crescita ≥ -1 DS	0		
	Velocità di crescita da -1 a -2 DS	5		
	Velocità di crescita ≤ -2 DS	10		
Addome				
Nessuna dolenzia o massa		0		
Dolenzia o massa senza dolenzia		5		
Dolenzia, riflesso di difesa, massa definita		10		
Malattia perianale				
Nessuna, lesioni asintomatiche		0		
1-2 fistole indolenti, scarso drenaggio, non dolenzia		5		
Fistola attiva, drenaggio, dolenzia o ascesso		10		
Manifestazioni extraintestinali (febbre ≥ 38,5 per 3 giorni nell'ultima settimana, artrite, uveite, eritema nodoso, pioderma gangrenoso)				
Nessuna		0		
1 manifestazione		5		
2 manifestazioni		10		
Laboratorio				
Ematocrito	(%) < 10 anni M/F	11-14 anni M		
	> 33	0	≥ 35	0
	28-32	2,5	30-34	2,5
	< 28	5	< 30	5
	11-19 anni F		15-19 anni M	
	≥ 34	0	≥ 37	0
	29-33	2,5	32-36	2,5
	< 29	5	< 32	5
	VES (mm/h)		Albumina (g/dl)	
	< 20	0	≥ 3,5	0
	20-50	2,5	3,1-3,4	5
	> 50	5	≤ 3,0	10
Punteggio totale:				

L'infiammazione del piccolo intestino, soprattutto nelle forme a prevalente localizzazione ileale, è responsabile della riduzione della superficie di assorbimento con deplezione del pool dei sali biliari, malassorbimento dei grassi e, talora, protido-dispersione. Tutto questo si associa a un incremento della spesa energetica basale secondaria all'infiammazione, alla *febbre* e agli *episodi di sepsi*. Microsanguinamenti intestinali sono causa di anemia sideropenica,

La MC al di fuori dell'intestino

Le manifestazioni extraintestinali della MC sono più frequenti nella malattia colica rispetto alla forma esclusivamente digiuno-ileale. L'andamento di queste manifestazioni rispecchia l'attività della infiammazione intestinale, ma in alcuni casi l'evoluzione può essere indipendente e può richiedere una terapia specifica (tabella 3).

Artrite e artralgie costituiscono circa il 15% delle manifestazioni extraintestinali e spesso precedono la comparsa di sintomi gastrointestinali. L'artrite di tipo 1 (già denominata "artrite colitica", associata all'HLA DRB1*0103) coinvolge le grosse articolazioni, ginocchia, anche e caviglie; è espressione del grado di attività della malattia e risponde bene alla terapia senza reliquati. L'artrite di tipo 2 (associata all'HLA-B*44) è una forma simmetrica, sieronegativa, che interessa le piccole articolazioni e non correla con il grado di attività di malattia. Talora l'artrite localizzata alle anche e alle articolazioni sacro-iliache è la prima manifestazione di una spondilite anchilosante giovanile, notoriamente associata alla MC.

L'*eritema nodoso* (8-15%) e il *pioderma gangrenoso* (1-2%) sono le manifestazioni cutanee più frequenti. Il primo è correlato all'attività della malattia intestinale anche se non necessariamente ne riflette la gravità, mentre il secondo tende ad avere un'evoluzione indipendente e richiede trattamento specifico. Il coinvolgimento oculare è meno frequente nel bambino che nell'adulto, ma può comunque determinare *episclerite acuta*, *uveite* e, raramente, *miosite dei muscoli orbitali*.

La *colangite sclerosante primitiva* è associata più spesso alla CU, ma c'è anche nelle forme di MC a localizzazione colica. L'esordio della malattia epatobiliare può precedere la comparsa di sintomi intesti-

TABELLA 3: SINTOMI INTESTINALI ED EXTRAINTESTINALI DELLE MICI (REGISTRO ITALIANO DELLE MICI PEDIATRICHE, 1996-2003)

	Colite ulcerosa (%)	M. di Crohn (%)	Colite indeterminata (%)
Intestinali			
Diarrea ematica	60	27	40
Dolore addominale	50	67	46
Sanguinamento rettale	47	17	50
Diarrea cronica	16	36	18
Tenesmo	10	3	11
Distensione addominale	3	3	5
Vomito	2	9	6
Sangue occulto fecale	2	5	4
Malattia perianale	3	15	5
Afte orali	2	10	2
Stipsi	1	2	1
Addome acuto	0,2	4	2
Fistole	0,4	7	0
Subocclusione	0,2	2	1
Extraintestinali			
Perdita di peso	21	50	17
Anemia	18	24	14
Astenia	6	18	11
Dolore articolare	7	23	7
Febbre	13	41	13
Anoressia	5	20	5
Malattia oculare	1	2	0

nali in circa il 50% dei casi. Sono descritti in alcuni pazienti *stati di ipercoagulabilità* con trombocitosi, iperfibrinogenemia, incremento dei fattori V e VII della coagulazione e riduzione dell'antitrombina III e, tra le complicanze vascolari, la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare e gli incidenti cerebro-vascolari.

Quali complicanze possiamo aspettarci?

Le stenosi del lume intestinale (il 30% dei pazienti con MC) sono la conseguenza dei processi di riparazione delle lesioni infiammatorie, con evoluzione fibrotica cicatriziale. In circa un terzo dei pazienti con MC si sviluppano ascessi o fistole perianali. Se tra le lesioni perianali consideriamo anche le fissurazioni e le ragadi, la prevalenza di malattia perianale nei pazienti pediatrici si attesta tra il 14% e il 60% in centri di terzo livello. Fissurazioni e ragadi possono anche essere asintomatiche, ma la presenza di lesioni profonde e infiammate, di fistole o ascessi contribuisce significativamente alla morbilità della MC peggiorandone la prognosi.

Alle MICI è spesso associato un difetto di mineralizzazione dell'osso con rischio di osteopenia/osteoporosi. Una ridotta densità ossea è presente nel 10-14% dei

giovani adulti e in oltre un quarto degli adulti con MICI. Le principali cause sono la persistenza dello stato infiammatorio, il ridotto assorbimento intestinale di vitamina D e l'impiego protratto di corticosteroidi. Il monitoraggio della situazione ossea con la densitometria e il trattamento con vitamina D e calcio possono essere utili per limitare ulteriori complicanze a lungo termine.

C'è un rischio neoplastico?

Il rischio di degenerazione neoplastica è aumentato rispetto alla popolazione generale. Per le forme di MC a interessamento colico la possibilità di sviluppare un carcinoma del colon è sovrapponibile a quella della CU, con un'incidenza cumulativa dell'8% a 20 anni dalla diagnosi. La presenza di malattia perianale rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo. L'utilizzo di terapia immunosoppressiva o con farmaci biologici a lungo termine determina un incremento del rischio di sviluppare linfomi.

L'iter diagnostico

La clinica

È necessario indagare la storia clinica, focalizzandosi sulla durata, la localizza-

TABELLA 4: LIVELLI DIAGNOSTICI NEL SOSPETTO DI MICI

Valutazione clinica	Anamnesi familiare e personale, anamnesi alimentare, valutazione della crescita staturò-ponderale, sviluppo puberale
Indagini di prima istanza	Emocromo con formula, VES e PCR, funzione epatica, pancreatico e renale, assetto marziale, albuminemia, immunoglobuline, sierologia per celiachia, sangue occulto fecale, coprocultura e ricerca parassiti fecali, ecografia dell'addome
Indagini di seconda istanza	p-ANCA, ASCA, calprotectina fecale, vitamina D, ricerca della tossina del <i>C. difficile</i> , endoscopia delle alte e basse vie digestive, entero-RM, vedeocapsula

TABELLA 5: DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE COLITI NEL BAMBINO

Coliti croniche	Colite ulcerosa Colite indeterminata Malattia di Crohn Colite linfocitaria Colite collagenosica Colite eosinofila
Infezioni	Batteriche: <i>Campylobacter</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Treponema</i> , <i>Mycobacterium</i> Colite pseudomembranosa associata agli antibiotici: <i>Clostridium difficile</i> Virali: Citomegalovirus, herpes simplex, HIV Parassitosi: <i>Entamoeba histolytica</i>
Vasculiti	Porpora di Schönlein-Henoch S. emolitico-uremica Malattia di Behçet S. di Churg-Strauss Poliarterite nodosa
Varie	Colite ischemica Colite allergica Enterocolite di Hirschsprung Malattia Graft vs Host Disease Enterocolite necrotizzante Colite da chemioterapia o radiazioni Colite da diversione

zione e la qualità dei sintomi, la frequenza e la consistenza dell'alvo, la presenza di sangue nelle feci, di urgenza all'evacuazione, tenesmo e risveglio notturno. Va ricercata la presenza di sintomi sistemici (perdita di peso, febbre, astenia) ed extraintestinali (aftosi del cavo orale, lesioni cutanee, dolori articolari, sintomi oculari). L'esame obiettivo inizia con la registrazione dei dati antropometrici e dello stadio puberale. La valutazione nutrizionale comprende il peso, l'altezza e i relativi Z-score e la velocità di crescita. Va esaminato il cavo orale per l'eventuale presenza di afte. L'esame dell'addome può rilevare dolorabilità, presenza di masse o pastosità nel quadrante inferiore di destra, ricordando che un'obiettività addominale negativa non esclude una MC. Obbligatorie l'ispezione e l'esplorazione rettale per valutare la presenza di ragadi, fistole, fessurazioni, sangue o dolore.

Il laboratorio e la diagnosi differenziale
Le indagini di laboratorio comprendono emocromo con formula, marcatori di flogosi, indici di funzionalità epatica, renale e pancreatica, e la ricerca del sangue occulto fecale. Frequenti reperti sono la leucocitosi neutrofila, l'anemia microcitica (circa nel 70% dei pazienti) da

carenza marziale e/o da perdita cronica, la trombocitosi. VES e PCR possono essere elevate nelle fasi di attività della malattia, ma sono poco sensibili e poco specifiche.

La valutazione dello stato nutrizionale richiede proteinemia, albuminemia, concentrazione della vitamina D, assetto marziale e dosaggio di alcuni micronutrienti tra cui lo zinco. Nella **tabella 4** sono sintetizzati i diversi momenti diagnostici attraverso i quali verificare un sospetto di MICI. La diagnosi differenziale del malassorbimento richiede l'esclusione della celiachia e di altre cause infettive d'infiammazione intestinale cronica con coproculture per *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* enteropatogeno e sierologia per *Yersinia* ed *Entamoeba*. Bisogna inoltre escludere un'infezione tubercolare o da *Schistosoma* (**tabella 5**).

La presenza del *C. difficile* è stata segnalata nel 15-25% dei bambini con MICI e la ricerca della tossina va effettuata in tutti i casi indipendentemente dal precedente utilizzo di antibiotici. La calprotectina fecale è un marcatore poco specifico, ma è in grado di cogliere un'infiammazione mucosale non ancora clinicamente evidente e può essere utile nel follow-up della malattia.

L'utilizzo dei marcatori sierologici è utile per supportare il sospetto di una MICI, orientando la diagnosi tra MC e CU, attraverso la valutazione combinata degli anticorpi perinucleari anti-citoplasma dei neutrofili (p-ANCA) e degli anticorpi per il *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). I p-ANCA si trovano nel 60-80% dei soggetti con CU e solo nel 10-27% di quelli con MC. Gli ASCA sono presenti nel 50-80% dei pazienti con MC e solo nel 2-10% dei pazienti con CU. Nei pazienti con MC la positività degli ASCA sembra correlarsi alla gravità della malattia a localizzazione prevalentemente ileale e con maggiore rischio di forme fistolizzanti e stenosanti; la positività dei p-ANCA si associa invece alle forme di MC a localizzazione prevalentemente colica, a insorgenza tardiva e non stenosanti.

L'endoscopia

È raccomandata una diagnostica completa che comprenda l'endoscopia dell'alto e basso tratto digerente e l'utilizzo di più metodiche di imaging gastrointestinale quali ecografia, enteroclistma, tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM).

In tutti i casi sospetti di MC è indicata l'esecuzione dell'EGDS e della colonoscopia completa con visualizzazione dell'ileo terminale ed esecuzione di biopsie

TABELLA 6: TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA MC

	Malattia attiva	Mantenimento della remissione
Malattia ileale o del piccolo intestino		
Lieve	5-ASA per os (50-100 mg/kg/die fino a 4 g/die)	5-ASA per os: efficacia non provata
Lieve-moderata	Budesonide a rilascio controllato (9 mg/die) per la malattia ileale o del colon destro	
Moderata-grave	Corticosteroidi per os (prednisone 1 mg/kg/die fino a 40-60 mg/die)	6-MP (1,5 mg/kg/die) Azatioprina (1-3 mg/kg/die) Metotrexate
Refrattaria ed estesa	Infliximab 5 mg/kg/dose a 0, 2 e 6 settimane Infliximab 5 mg/kg ogni 8 settimane	
Malattia del colon		
Lieve-moderata	5-ASA per os Sulfasalazina 5-ASA rettale (?) Metronidazolo (10-20 mg/kg/die) Ciprofloxacina (20 mg/kg/die)	L'impiego del 5-ASA o della sulfasalazina non è supportato da evidenze
Moderata-grave	Prednisone (1 mg/kg/die fino a 40-60 mg/die) Metotrexate	6-MP (1,5 mg/kg/die)
Refrattaria	Infliximab (dose come sopra)	
Perianale	Metronidazolo (10-20 mg/kg/die) Ciprofloxacina (20 mg/kg/die) 6-MP/azatioprina Metotrexate Infliximab (5 mg/kg/dose a 0, 2 e 6 settimane)	

multiple. L'EGDS è obbligatoria anche in assenza di sintomi gastrointestinali alti e l'istologia può confermare una diagnosi che altrimenti verrebbe persa nell'11-29% dei casi. La colonscopia è l'esame fondamentale per la diagnosi differenziale tra MC e CU, per la localizzazione e la definizione di estensione del processo infiammatorio. In circa il 10% dei bambini con MC le biopsie mostrano un'infiammazione isolata all'ileo in assenza di alterazioni a carico del colon.

La videocapsula

Esclusa la presenza di tratti substenotici intestinali, l'esame con videocapsula consente di identificare lesioni del piccolo intestino nei tratti non esplorabili con l'endoscopia, soprattutto quando non è stato possibile esplorare l'ileo durante la colonscopia. In pazienti con MC sospetta o già diagnosticata, aiuta a definire l'estensione e la gravità del processo infiammatorio, a valutare la comparsa di recidive post-chirurgiche o il miglioramento delle lesioni dopo terapia medica. Limiti dell'esame sono il suo costo, l'ancora limitata esperienza nel bambino e l'impossibilità di eseguire biopsie. Esiste inoltre un rischio di ritenzione della

capsula che, nei pazienti con MC, è stimato attorno al 5%.

... e le tecniche di imaging

Lo studio radiologico con contrasto (enteroclistma e/o tenue seriato) è una metodica che ha dei limiti di sensibilità nell'identificare lesioni precoci della mucosa, non consente di studiare l'estensione "transmurale" della malattia e, se ripetuto nel tempo, espone a una significativa dose radiante.

L'ecografia, eseguita da operatore esperto, è un esame dotato di ottima sensibilità nell'individuare gli aspetti caratteristici di ispessimento della parete intestinale, in particolare dell'ultima ansa ileale. Nel bambino si può considerare un esame di screening che, combinato alla valutazione della calprotectina fecale, degli p-ANCA/ASCA, consente di predire o escludere la possibilità di una MICI con un'attendibilità molto elevata. L'ecografia consente, inoltre, di individuare le eventuali complicanze addominali di tipo stenotante oppure fistole o ascessi, mentre è di scarsa utilità nella valutazione della malattia colica. È di recente introduzione la metodica ecografica con mezzo di contrasto (SICUS = small intestine contrast-

enhanced ultrasound) che rispetto all'ecografia tradizionale presenta una maggiore sensibilità e specificità nell'individuare sede ed estensione della malattia.

La TC si è dimostrata efficace per l'individuazione delle localizzazioni intestinali ed extraintestinali della MC, così come nella valutazione di complicanze ascessuali e masse infiammatorie a livello addominale. La RM è, in pediatria, l'esame di scelta per l'assenza di radiazioni e l'ampiezza del campo di studio, che comprende l'ileo, il colon-retto, e i tessuti pelvico-perianali. In fase acuta, l'entero-RM ha un'alta sensibilità (90%) e specificità nell'individuare i tessuti flogistici, valutando anche l'attività di malattia in base al grado di ispessimento parietale e alle caratteristiche contrastografiche. È di grande utilità nello studio delle stenosi intestinali e delle fistole non entero-enteriche (perineali, enterocutanee, enterovesicali, enterovaginali ed enteromesenteriche), mentre l'accuratezza nella valutazione delle fistole entero-enteriche è inferiore rispetto alle tecniche contrastografiche convenzionali. Ottime la sensibilità e la specificità (90-100%) nella localizzazione degli ascessi intra-addominali.

La terapia, i suoi obiettivi, le sue risorse

Gli obiettivi della terapia nella MC mirano a ottenere la remissione clinica “steroid-free” evitando cortico-dipendenza e -resistenza, la remissione “mucosale” con guarigione delle lesioni intestinali, il miglioramento dei sintomi e la ripresa della crescita staturale-ponderale.

Di fondamentale importanza sono la prevenzione e il trattamento delle stenosi e delle fistole per ritardare il più possibile il ricorso alla terapia chirurgica.

L'estensione e il fenotipo della malattia indirizzano le scelte terapeutiche, che vanno rivalutate ed eventualmente modificate in base alla risposta clinica (tabella 6).

La terapia nutrizionale:

una peculiarità dell'età pediatrica

La nutrizione enterale esclusiva è il trattamento di prima scelta per indurre la remissione in bambini e adolescenti con MC. L'efficacia è paragonabile a quella dei corticosteroidi e ne evita gli effetti collaterali di un uso prolungato. La terapia nutrizionale induce la remissione in più del 90% delle forme ileali, nell'80% delle forme ileocoliche e nel 50% delle MC a localizzazione colica. La remissione non è soltanto clinica ma anche mucosale. Il trattamento prevede un periodo di 6-8 settimane di dieta esclusiva con miscele nutrizionali polimeriche o elementari/semielementari (meno palatabili), seguito da circa 3 settimane di dieta con formula polimerica al 40% del fabbisogno calorico giornaliero e, per la restante quota, da una rialimentazione progressivamente libera, fino alla sospensione della nutrizione enterale. La nutrizione enterale ha, inoltre, un ruolo adiuvante anche nella fase di mantenimento della remissione.

I corticosteroidi

I corticosteroidi rappresentano i farmaci tradizionalmente utilizzati nell'induzione della remissione nelle forme acute moderate-gravi di MC all'esordio, mentre non hanno un ruolo nel mantenimento della remissione. A causa dei noti effetti collaterali nell'utilizzo protratto e dei problemi di cortico-dipendenza e cortico-resistenza, le strategie terapeutiche attuali puntano a minimizzarne il più possibile l'impiego. Il prednisone (1-2 mg/kg/die, max 40-60 mg/die) è utilizzato nell'induzione della remissione nelle forme moderate-gravi; il trattamento va proseguito a

dose piena per 2-4 settimane fino al raggiungimento della remissione clinica con progressiva riduzione del dosaggio in 4-8 settimane. La budesonide (9 mg/die) è gravata da minori effetti collaterali ed è indicata nel trattamento delle forme moderate di MC ileale e nei pazienti con precedenti importanti effetti collaterali con gli steroidi tradizionali. La budesonide (6 mg/die per 6 mesi) si è dimostrata efficace anche nel mantenimento della remissione indotta farmacologicamente. Gli steroidi non sono in grado di determinare la guarigione mucosale.

Gli amminosalicilati

Gli amminosalicilati, sulfasalazina e mesalazina (5-ASA), vengono utilizzati nell'induzione della remissione nella MC moderata, ileocolica o colica. Non inducono guarigione mucosale. La sulfasalazina provoca nel 40% dei pazienti effetti collaterali dose-dipendenti come cefalea, nausea, epigastralgia e diarrea. Il 5-ASA è meglio tollerato (15% di effetti collaterali), ma può raramente risultare nefro- ed epato-tossico. L'indicazione è di utilizzare il 5-ASA a dosaggi elevati (50-100 mg/kg/die), monitorando regolarmente la funzionalità renale ed epatica. Attualmente non vi è indicazione circa l'utilizzo degli amminosalicilati per il mantenimento della remissione nella MC.

Gli immunomodulatori

Mediamente a due anni dalla diagnosi, circa il 75% dei pazienti con MC viene trattato con immunomodulatori, farmaci in grado di indurre la remissione clinica e contemporaneamente la guarigione delle lesioni endoscopiche.

L'azatioprina (AZA) e la 6-mercaptopurina (6-MP) sono analoghi delle purine che interferiscono con la sintesi del RNA e del DNA, inibendo la proliferazione dei linfociti T e B. L'azatioprina viene rapidamente trasformata in 6-MP dall'enzima glutatione-S-transferasi. Gli effetti collaterali comprendono mielotossicità con leucopenia e trombocitopenia, infezioni, epatotossicità, pancreatite e reazioni di ipersensibilità. L'azatioprina impiega circa 12-18 settimane per risultare efficace e quindi non ha un ruolo nella terapia delle fasi acute, ma deve essere associata ad altri farmaci “ponte” come lo steroide o la terapia nutrizionale.

Le indicazioni per l'utilizzo dell'AZA e del 6-MP sono le forme di MC moderata-grave, già all'esordio di malattia, in asso-

ciazione al trattamento steroideo o alla terapia nutrizionale. L'AZA è anche indicata nel mantenimento della remissione nei pazienti con steroide-dipendenza o con più di due ricadute all'anno. Il dosaggio consigliato è di 1-1,5 mg/kg/die fino a un massimo di 3 mg/kg/die. Durante il trattamento è necessario controllare emocromo, transaminasi e amilasi, inizialmente con un monitoraggio settimanale, quindi con intervalli maggiori. In caso di riduzione dei leucociti sotto i 3000/mm³, delle piastrine sotto 120.000/mm³ o di aumento delle transaminasi e delle amilasi, sono indicate la sospensione o la riduzione del dosaggio. La sospensione della terapia può essere considerata dopo 4 anni di mantenimento della remissione. Il rischio di neoplasie, in particolare linfomi, sembra aumentato rispetto alla popolazione generale, ma è complessivamente assai remoto. Il metotrexate, antagonista dell'acido folico, ha un'applicazione limitata nella MC. Può essere utilizzato quando la remissione non viene raggiunta con l'AZA o nei pazienti trattati con AZA che abbiano manifestato gravi effetti collaterali. La posologia è di 10-15 mg/m² con un'iniezione sottocutanea settimanale.

La ciclosporina è un macrolide immunosoppressore, il cui utilizzo è estremamente limitato nella MC: a dosaggi elevati e potenzialmente nefrotossici, può trovare indicazione nell'induzione della remissione (ma non nel mantenimento) e nelle forme di MC fistolizzanti refrattarie.

La talidomide è un farmaco dotato di attività antinfiammatoria che si esplica attraverso l'inibizione di citochine, in particolare il TNF-alfa, e un'attività antiangiogenesi. Nell'ambito della MC si è dimostrata efficace sia nell'induzione della remissione clinica, con risparmio di steroide, sia nella fase di mantenimento, in particolare nei pazienti resistenti alle terapie immunosoppressive convenzionali e nelle forme di malattia perianale o fistolizzante.

I farmaci biologici

L'impiego dei farmaci biologici nella MC dell'adulto è ormai ampiamente documentato. In età pediatrica l'esperienza è più recente, ma esistono buone prove sia di efficacia che di sicurezza. L'infliximab (IFX) è un anticorpo monoclonale chimerico (umano-murino) diretto contro il TNF-alfa. IFX ha dimostrato la sua efficacia nell'induzione e nel manteni-

mento della remissione nella MC moderata-grave cortico-resistente o cortico-dipendente, refrattaria alle terapie convenzionali. Inoltre IFX induce la guarigione mucosale nel 30-70% dei pazienti. Lo schema terapeutico dell'induzione prevede la somministrazione a 0, 2 e 6 settimane al dosaggio di 5 mg/kg, seguita da un mantenimento a 5-10 mg/kg ogni 8 settimane. L'utilizzo combinato IFX+AZA sembra essere più efficace rispetto alla monoterapia. Tuttavia l'utilizzo associato di questi due farmaci è controverso per il possibile rischio di sviluppo di linfomi epato-splenicici a cellule T. La tendenza attuale è di utilizzare l'associazione IFX+AZA come terapia "ponte" per 3-6 mesi prima di passare al mantenimento con IFX in monoterapia. La remissione indotta sembra essere più duratura nei pazienti trattati con IFX che hanno una diagnosi di MC recente, inferiore ai 2 anni.

Questa osservazione ha indotto a confrontare due diversi approcci terapeutici alla MC: la strategia tradizionale *step-up*, che prevede l'utilizzo di IFX dopo il fallimento delle terapie convenzionali, e la strategia *top-down*, che ne prevede l'utilizzo precoce in pazienti non precedentemente trattati con terapie convenzionali. Pur essendoci evidenze di una maggiore efficacia dell'approccio *top-down* (IFX associato ad AZA come terapia di prima scelta), questa strategia non è ancora raccomandata indistintamente nei pazienti pediatrici con MC. Anche nella malattia fistolizzante e perianale del bambino/adolescente, IFX ha mostrato ottimi risultati.

La terapia con IFX è gravata da un aumentato rischio di infezioni e prima di iniziare il trattamento occorre escludere un'infezione tubercolare, da *C. difficile* e da epatite B. Per la sua natura chimerica l'IFX può determinare la formazione di anticorpi anti-IFX che aumentano il rischio di reazioni avverse durante l'infusione, reazioni di ipersensibilità ritardata e riduzione dell'efficacia. Nei pazienti che diventano resistenti all'IFX o che sviluppano ipersensibilità può essere utilizzato l'adalimumab (ADM), anticorpo ricombinante monoclonale anti-TNF-alfa, totalmente umano. ADM è efficace nell'induzione e nel mantenimento della remissione, anche se l'esperienza in età pediatrica è ancora limitata.

Gli antibiotici

Ciprofloxacina e metronidazolo, da soli o in associazione, sono utilizzati come terapia adiuvante nelle fasi acute di malattia, per migliorare la sintomatologia e indurre la remissione. L'efficacia è dimostrata, in particolare, nelle forme a localizzazione colica, nella malattia perianale o fistolizzante e nelle complicanze settiche.

Altre terapie

La leucocitaferesi, pur dimostrando una maggiore efficacia nella CU, trova indicazione nella MC refrattaria alle altre terapie. Non ci sono evidenze sull'utilizzo dei probiotici e dell'olio di pesce, anche se sembrano avere una qualche efficacia nel mantenimento della remissione.

Quando è necessario consultare il chirurgo?

La chirurgia trova applicazione nel trattamento dei pazienti resistenti alle terapie mediche, nelle complicanze stenotiche, in presenza di fistole, malattia perianale e ascessi. Indicazione specifica dell'età pediatrica-adolescenziale è l'arresto della crescita. Nella MC perianale e nelle sue complicanze, il trattamento mira a essere il più possibile conservativo, cercando di alleviare la sintomatologia e minimizzando gli esiti chirurgici. Nelle stenosi intestinali raggiungibili endoscopicamente, il trattamento con dilatazione pneumatica può risultare un intervento risolutivo oppure palliativo prima della chirurgia. In tutti i casi l'approccio chirurgico della MC stenotante deve essere orientato al massimo risparmio di tessuto intestinale, limitando gli interventi resettivi e preferendo gli interventi di tipo conservativo come la stricturoplastica. Le recidive post-chirurgiche sono frequenti (7%, 36% e 48% rispettivamente a 1, 5 e 10 anni dall'intervento), soprattutto nelle localizzazioni ileocoliche.

Qual è la prognosi per il bambino/adolescente con MC?

La MC che esordisce in età pediatrica ha un decorso più impegnativo e con maggiore frequenza di riacutizzazioni rispetto all'adulto. La storia naturale dipende dall'estensione e dalla localizzazione delle lesioni all'esordio e dal successivo sviluppo delle complicanze stenotiche o fistolizzanti. Circa un terzo dei pazienti presenta una recidiva di malattia entro un anno dalla diagnosi. A 5 anni dall'esordio un terzo dei pazienti è in remissione,

un terzo presenta riesacerbazioni periodiche e un altro terzo ha un'attività di malattia cronica. Il 36% dei pazienti deve ricorrere alla chirurgia entro 5 anni dalla diagnosi. Negli adulti la cui MC si è manifestata nell'infanzia l'altezza finale è spesso inferiore al proprio target.

La Colite Ulcerosa e la Colite Indeterminata

CU e CI: due malattie o una sola?

L'infiammazione della CU si limita classicamente al colon con estensione continua a partire inizialmente dal retto e con interessamento che tende a rimanere confinato alla superficie della mucosa. Topograficamente si distinguono: i) proctite ulcerativa, ii) CU del colon sinistro, iii) CU estesa e iv) pancolite. Il quadro endoscopico è caratterizzato dalla presenza di ulcere, friabilità ed eritema della mucosa, perdita del disegno vascolare, sanguinamento e pseudopolipi. Istologicamente l'infiammazione è limitata alla mucosa con distorsione delle cripte, ascessi criptici, deplezione delle cellule mucipare e talora granulomi mucinosi. Tuttavia nel 50-70% dei casi è possibile rilevare, all'EGDS, alterazioni anche nel tratto digestivo alto.

La definizione di CI è tuttora oggetto di interpretazioni difformi. Nell'accezione più comune e secondo i Criteri di Porto, che nel 2003 hanno definito l'iter diagnostico per le MICI, il termine CI è utilizzato per definire un'infiammazione intestinale cronica e limitata al colon che, dopo una completa valutazione endoscopica (EGDS + colonscopia), istologica e radiologica del tratto digerente, non risponde ai requisiti classificativi né della MC né della CU.

Nella recente classificazione di Montreal (2005) la CI è stata anche definita come una "malattia infiammatoria intestinale non classificata" in pazienti con evidenza di MICI che interessa il colon, senza coinvolgimento del piccolo intestino, in assenza di una definitiva diagnosi istologica di MC o CU. La persistenza delle incertezze classificative rende difficile capire se la CI rappresenti solo una diagnosi transitoria in attesa di un più evidente viraggio verso una delle due forme note di MICI, o piuttosto una specifica entità patologica dal punto di vista fenotipico e, forse, genotipico.

La clinica di CU e CI nel bambino

L'esordio della CU e della CI è caratterizzato dalla presenza per più di due set-

TABELLA 7: SCORE CLINICO PER LA CU (PUCAI)

Segni e sintomi	Punti	Segni e sintomi	Punti
Dolore addominale		Numero delle evacuazioni giornaliere	
Nessuno	0	0-2	0
Può essere ignorato	5	3-5	5
Non può essere ignorato	10	6-8	10
		> 8	15
Sanguinamento rettale		Evacuazioni notturne	
Nessuno	0	No	0
Piccole quantità in meno del 50% delle evacuazioni	10	Sì	10
Piccole quantità nella maggior parte delle evacuazioni	20		
Abbondanti quantità (> 50% del contenuto fecale)	30	Livello di attività	
Consistenza della maggior parte delle evacuazioni		Nessuna limitazione	0
Formate	0	Occasionale limitazione	5
Parzialmente formate	5	Attività compromessa	10
Liquide	10		
Somma totale 0-85			

timane di diarrea ematica, dolore addominale e tenesmo. Meno frequenti sono la perdita di peso (30%), l'anoressia (10%) o l'astenia profonda (10-15%). I dati italiani segnalano un ritardo nella diagnosi di circa 6 mesi per la CU, di 10 mesi per la MC e di 9 mesi per la CI. L'11% dei pazienti presenta una familiarità per MICI. Può esserci dolenzia in fossa iliaca sinistra con segni di anemia o artrite. Se i segni clinici sono più importanti, con un quadro infiammatorio sistemico, febbre, tachicardia, anemia, ipoalbuminemia e tensione addominale, va sospettata una dilatazione tossica del colon che può presentarsi nel 10% dei pazienti con CU. È un quadro grave, con mortalità pari all'1%, che richiede trattamento intensivo e sorveglianza chirurgica. Il solo interessamento rettale, meno frequente nel bambino che nell'adulto, si accompagna generalmente a sangue nelle feci e tenesmo a fronte di un'obiettività generale soddisfacente e modesti segni addominali.

La classificazione di Montreal e la classificazione di Parigi

La recente riclassificazione delle MICI – la cosiddetta classificazione di Parigi (tabella 1) – tiene conto anche per la CU di alcune peculiarità della malattia pediatrica. In primo luogo introduce un criterio di separazione per età, sulla base di un maggiore impegno terapeutico e incidenza delle complicanze nei primi 10 anni di vita. Un'ulteriore stratificazione

viene suggerita per i bambini di 0-2 anni di età che presentano una più elevata familiarità (44% vs 19% nel gruppo 2-16 anni) e un decorso della malattia particolarmente impegnativo. Inoltre vengono identificati quattro fenotipi di estensione (proctite, CU sinistra, CU estesa, pancolite) e due tipi di decorso (grave e non grave).

La stadiazione della gravità della malattia è di grande importanza all'esordio e nelle fasi successive di remissione e riattivazione. A questo scopo è stato validato il Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) che sulla base di un punteggio 0-85 (tabella 7) consente di classificare lo stato di malattia e di definire una riesacerbazione grave se il punteggio è ≥ 65 .

La definizione del punteggio nelle diverse fasi della malattia ha importanti implicazioni terapeutiche e prognostiche.

CU e CI al di fuori dell'intestino

Le manifestazioni extraintestinali possono comparire al follow-up nel 25-35% dei pazienti con MICI. Non sempre correlano con il grado di attività della malattia e possono esordire prima, durante o dopo la comparsa dei sintomi gastrointestinali.

L'artropatia, o anche la semplice artralgia, è frequente (20-25%) anche come sintomo di presentazione della CU (6%) o della CI (4%). È asimmetrica, non deformante, migrante sulle grandi articolazioni se in relazione all'attività della

malattia intestinale. La forma pauciarticolare (meno di cinque articolazioni interessate) si accompagna spesso ad altre manifestazioni extraintestinali come l'uveite e l'eritema nodoso.

La *spondilite anchilosante* e la *sacroileite* affliggono l'1-4% dei pazienti, generalmente HLA-B27 positivi.

Il *pidoderma gangrenoso* e l'*eritema nodoso* sono le più frequenti manifestazioni cutanee e possono precedere i sintomi intestinali. Il primo si osserva più spesso nella MC che nella CU, mentre il secondo è più caratteristico della CU, anche se piuttosto raro nel bambino.

Episclerite e *uveite* si incontrano nell'1-3% dei pazienti. L'episclerite può essere asintomatica mentre l'uveite esordisce con dolore, fotofobia e cefalea, e viene diagnosticata con l'esame con lampada a fessura.

Un *aumento delle transaminasi* è abbastanza comune nella CU e può essere in relazione con l'attività della malattia, con i farmaci utilizzati o con infezioni virali intercorrenti; se persistente, può suggerire una *colangite sclerosante primitiva* o un'*epatite cronica autoimmune*. Dirimono i dubbi diagnostici la colangio-RM, la biopsia epatica e la sierologia. Nel 3% dei casi l'epatopatia è già presente all'esordio della malattia. Nel corso del follow-up il 3-5% dei bambini con CU svilupperà una colangite sclerosante e meno dell'1% un'epatite autoimmune. Nei pazienti con colangite sclero-

sante e CU il rischio di cancro del colon e di colangiocarcinoma è maggiore.

Incidenti tromboembolici (trombosi venose profonde ed embolia polmonare) sono possibili soprattutto prima dei 40 anni; rare sono le segnalazioni di trombocitopenie autoimmuni e anemie emolitiche autoimmuni.

L'osteopenia e l'osteoporosi possono intervenire secondariamente a trattamenti corticosteroidi protratti.

Due complicanze importanti: il megacolon tossico e la neoplasia

Il megacolon tossico, la perforazione del colon e l'emorragia possono verificarsi nel decorso della malattia a qualsiasi età. Il *megacolon tossico*, complicanza grave, si manifesta con dilatazione del colon (> 55 mm nell'adulto e nel bambino > 11 anni; > 40 mm nel bambino più piccolo), febbre, tachicardia e distensione addominale. Non è frequente in età pediatrica ma ha un rischio complessivo del 5% nella CU. In questo caso l'infiammazione tende a estendersi a tutta la parete del colon. Aumentano il rischio di megacolon i farmaci che riducono la motilità intestinale, gli anticolinergici, gli antidiarroidici, gli antidepressivi e la rapida sospensione del 5-ASA o dei corticosteroidi.

La valutazione della gravità si basa su: numero di scariche, febbre, tachicardia, ematocrito, albuminemia e PCR. Il trattamento è intensivo con valutazione chirurgica, ricerca della tossina del *Clostridium difficile*, mantenimento dell'equilibrio idroelettrolitico e terapia steroidea ad alte dosi.

Il monitoraggio deve essere costante nel corso della giornata con periodici (ogni 8-12 ore) Rx dell'addome per valutare la dilatazione colica ed escludere la perforazione. Può essere mantenuta una prudente nutrizione enterale, che comporta meno rischi di una via parenterale; gli antibiotici (ampicillina, gentamicina, metronidazolo) sono di dubbia efficacia. L'impiego di IFX, ciclosporina o tacrolimus va valutato con estrema cautela e non è raccomandato. La colectomia in urgenza resta la soluzione estrema per i pazienti che non mostrano alcun miglioramento nell'arco di 48 ore o che vanno incontro a perforazione o emorragia.

Il rischio di *degenerazione neoplastica* nella CU è stato confermato con un'incidenza cumulativa di cancro del colon pari al 2% a 10 anni, 8% a 20 anni e 18% a 30 anni dalla diagnosi. Oltre alla durata della malattia, altri fattori di rischio sono l'estensione (rischio più elevato nella pancolite), la colangite sclerosante primitiva, la familiarità per cancro del colon, il coinvolgimento dell'ileo, il grado di infiammazione cronica e gli

pseudopolipi infiammatori. La sorveglianza endoscopica dovrebbe iniziare nella CU con un interessamento superiore ai due/terzi del colon dopo 8-10 anni dalla diagnosi (15-20 anni se è coinvolto solo il colon sinistro) con colonscopie che vanno ripetute ogni 1-2 anni regolarmente in assenza di displasia o neoplasia. Le CU esordite in età pediatrica dovrebbero seguire il medesimo schema preventivo. Le biopsie endoscopiche saranno numerose (oltre 30 a intervalli di 10 cm). L'atteggiamento nei confronti della displasia di alto grado e a maggior ragione delle lesioni cancerose sarà aggressivo, contemplando la colectomia; le displasie di basso grado potranno giovare, in casi selezionati, di un trattamento di escissione endoscopica e di un'intensificazione della sorveglianza.

Diagnosticare la CU, ma soprattutto distinguerla da MC e CI

La diagnosi di CU emerge da una valutazione che include elementi clinici, anamnestici, laboratoristici, endoscopici e istologici. Occorre anzitutto escludere processi infettivi concomitanti e, se di MICI si tratta, distinguere a quale delle tre forme – CU, CI o MC – ci si trova di fronte. Oltre alla storia personale, vanno indagati l'anamnesi familiare, lo sviluppo puberale, un eventuale difetto di crescita e la presenza di malattia perianale (quest'ultima più indicativa di MC). Importante la registrazione di peso, altezza e velocità di crescita. La diarrea ematica con addominalgia è fortemente indicativa di infiammazione colica mentre il sanguinamento rettale senza dolore indica più probabilmente un polipo, un'anomalia vascolare, un diverticolo di Meckel, un'invaginazione o un'ischemia intestinale. Sanguinamento con emissione di feci compatte può suggerire la presenza di ragadi anali. L'età del bambino è rilevante: nel bambino piccolo occorre considerare l'enterite necrotizzante, l'enterocolite da Hirschsprung e la colite allergica. Nel bambino più grande e nell'adolescente sono più frequenti le enterocoliti infettive da *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Aeromonas*, alcuni ceppi di *E. coli*, *Giardia lamblia* ed *Entamoeba histolytica* e, comunque, una coprocoltura positiva non deve fare escludere la concomitante presenza di una MICI. Anche la tubercolosi va considerata nella diagnosi differenziale.

Come orientarsi tra indici di infiammazione, p-ANCA e ASCA?

L'iniziale valutazione di laboratorio include esami ematochimici e coprocolture. Frequenti la leucocitosi neutrofila, l'anemia microcitica sideropenica e la

trombocitosi. VES e PCR possono essere elevate nelle fasi di attività della malattia, ma sono poco sensibili e presenti anche in altre forme infettive virali o batteriche. La loro normalità non esclude la presenza di una significativa infiammazione della mucosa. Nel 60% dei bambini con CU si rileva un incremento della PCR (100% nella MC) e nel 23% un'elevazione della VES (85% nella MC).

La ricerca della tossina del *C. difficile* va fatta in tutti i casi indipendentemente dall'utilizzo di antibiotici. L'utilizzo della calprotectina fecale è un segno relativamente aspecifico di infiammazione intestinale, ma è in grado di cogliere un'infiammazione mucosale non ancora clinicamente evidente e può essere utile nel follow-up della malattia. Gli anticorpi perinucleari anticitoplasma dei neutrofili (p-ANCA) si ritrovano nel 40-80% dei soggetti con CU e solo nel 10-27% di quelli con MC. Nel bambino la sensibilità per CU è del 57% e la specificità del 92%. Sono esami in grado di orientare la diagnosi ma non sono in assoluto sufficienti a discriminare tra CU e MC. Non sono invece molto utili nella CI perché il 50% dei pazienti con CI è negativo sia per p-ANCA che per ASCA non solo alla diagnosi, ma anche a distanza di anni. Tra quelli positivi per p-ANCA l'evoluzione è più probabilmente (63%) verso una CU; se la positività è per l'ASCA, l'evoluzione sarà tendenzialmente (80%) verso una MC. La positività per p-ANCA e/o ASCA può precedere anche di tre anni l'esordio di una MICI. L'uso combinato di calprotectina fecale, p-ANCA/ASCA e valutazione ecografica dell'ultima ansa ileale consente di predire o escludere la possibilità di una MICI con un'attendibilità superiore al 99%.

Anche nella CU, endoscopia e imaging radiologico si integrano

La diagnostica strumentale è più semplice che nella MC poiché il tratto interessato – il colon – è completamente esplorabile endoscopicamente e la lesione istologica, limitata alla mucosa e sottomucosa, completamente tipizzabile con le biopsie endoscopiche. Le tecniche radiologiche (Rx, TAC, entero-RM, ecografia) hanno un ruolo di approfondimento o sono in alternativa alla colonoscopia quando sia controindicata nelle fasi iperacute.

Il quadro endoscopico mostra un'infiammazione continua che risale dal retto fino a coinvolgere tutto il colon nei casi più gravi con ulcerazioni, emorragia, edema e aspetti rigenerativi della mucosa con pseudopolipi solitamente sessili. L'esplorazione deve includere tutto il colon e l'ileo terminale. Più raramente l'aspetto delle lesioni può apparire "patchy" con zone interessate intervallate a zone rispar-

miate. Anche l'austratura del colon può essere ridotta fino ad assumere l'aspetto a "tubo rigido". A differenza dell'adulto dove la CU è tendenzialmente localizzata nel colon sinistro, solo il 5-10% dei bambini ha una proctite isolata, il 20% ha una malattia del colon sinistro e il 43-90% una pancolite. Nel corso degli anni si assiste a una estensione prossimale dell'interessamento colico nel 29-60% dei pazienti. Il retto può essere relativamente risparmiato nel 4% dei casi.

Ugualmente, nell'80% delle CI l'interessamento è pancolitico, ma il retto è risparmiato nel 50% dei pazienti. Nonostante la CU sia malattia del colon, nel 15-20% dei soggetti con pancolite si ha una risalita non specifica dell'infiammazione fino all'ileo: la cosiddetta *bachwash ileitis*. Le anomalie endoscopiche dello stomaco e duodeno non sono infrequenti sia nella CU (25-75%) che nella CI (40%) ed è opportuno che qualsiasi nuova diagnosi abbia una completa valutazione con l'endoscopia delle alte e basse vie digestive. Anche dal punto di vista istologico, lesioni infiammatorie esofago-gastro-duodenali possono essere presenti nella CU e non debbono essere considerate indicative della sola MC. Nel caso di un esordio acuto grave, gli accertamenti endoscopici, in prima istanza, saranno limitati a una rettosigmoidoscopia per l'elevato rischio di una pancolonoscopia in questo contesto. L'aspetto istologico della mucosa colica nella CU si caratterizza per la presenza di un'infiammazione continua acuta e cronica con diffusa infiltrazione di leucociti polimorfonucleati e mononucleati, distorsione architetturale e riduzione del numero delle cripte, atrofia ghiandolare e grave deplezione mucipara.

Nel caso di malattia del colon distale con chiare caratteristiche istologiche di CU lo studio radiologico del tenue non è ritenuto necessario. Di quasi nessuna utilità è il clisma opaco, mentre la scintigrafia con leucociti marcati e l'ecodoppler possono essere utili per monitorare lo stato dell'infiammazione della mucosa in alternativa a ripetute colonoscopie.

Iter diagnostico nella CI

La diagnosi di CI interviene quando l'endoscopia è priva di elementi caratteristici, il retto appare risparmiato con lesioni ad andamento segmentario pur in presenza di ulcere, la flogosi è transmurale, la distorsione ghiandolare è minima e intervallata con aree di mucosa normale e l'infiltrato linfo-plasmacellulare è modesto e discontinuo.

La diagnosi di CI richiede un esame approfondito delle biopsie ottenute in tutto il colon e uno studio radiologico (enteroclisma o RM) del piccolo intesti-

no. I dati disponibili nel bambino indicano che la CI è una forma di MICI probabilmente distinta da CU e MC con un esordio particolarmente aggressivo e un andamento piuttosto impegnativo.

La valutazione endoscopica deve tenere presenti alcune peculiarità: all'esordio della malattia l'infiammazione della mucosa è "patchy" nel 21% dei casi e risparmia il retto nel 26% soprattutto in bambini < 10 anni di età. L'indagine con capsula endoscopica può essere utile per identificare lesioni del piccolo intestino che siano sfuggite al clisma del tenue o all'entero-RM e per dirimere una diagnosi dubbia tra CU e MC.

Il trattamento di CU e CI

Gli obiettivi del trattamento sono l'induzione e il mantenimento della remissione, la prevenzione delle riesacerbazioni, il mantenimento di un regolare ritmo di crescita e la sorveglianza delle possibili complicanze. Il trattamento della CI non differisce da quello della CU. La gravità e l'estensione della malattia guidano il livello e l'intensità della terapia.

Rispetto alla malattia nell'adulto, la CU del bambino è maggiormente aggressiva, con più frequenti riesacerbazioni e minore risposta al trattamento corticosteroidico. Importante, soprattutto nelle riesacerbazioni della malattia, è oggettivare la gravità del quadro clinico con l'utilizzo dello score PUCAI che potrà guidare attraverso i successivi passaggi terapeutici.

Gli aminosalicilati

Sulfasalazina e 5-ASA sono i farmaci più utilizzati per l'induzione e il mantenimento della remissione nella CU lieve-moderata. Scarsa efficacia hanno invece nel trattamento intensivo delle forme acute gravi. Il 5-ASA è significativamente superiore al placebo nel trattamento della fase acuta per dosaggi tra 50 e 100 mg/kg/die. In presenza di malattia distale, la mesalazina topica (supposte, clismi, schiume) in combinazione con il 5-ASA per via orale è superiore al trattamento corticosteroidico topico. Gli aminosalicilati costituiscono la terapia di mantenimento della CU in remissione ed è possibile prendere in considerazione la loro sospensione solo nelle CU lievi e distali dopo almeno 2 anni di remissione. Gli antinfiammatori non steroidei vanno usati con cautela per il rischio di riaccutizzazione della malattia.

I corticosteroidi

I corticosteroidi trovano indicazione nelle forme più impegnative di malattia o non responsive ai 5-ASA, ma non hanno un ruolo nel mantenimento della remissione.

Gli effetti collaterali a lungo termine (sulla crescita e sull'osso) sono noti e l'impostazione della terapia ha tra gli obiettivi più rilevanti un utilizzo prudente dei corticosteroidi.

Il prednisone (1-2 mg/kg/die, max 40 mg/die) è efficace nell'indurre la remissione nelle forme medio-gravi di CU/CI nell'80% dei bambini trattati all'esordio. La terapia va protratta a dosaggio pieno per 2-4 settimane e successivamente scalata di 5 mg/kg/die alla settimana, non appena è raggiunta la remissione per un totale di 12-14 settimane di trattamento. Nelle riacutizzazioni gravi è consigliato l'uso endovenoso del metilprednisolone 1-1,5 mg/kg/die fino a un massimo di 60 mg con una risposta favorevole nel 70% di coloro che non avevano risposto al corticosteroido per os. Circa il 15-30% dei pazienti con CU sviluppa successivamente corticoresistenza, intesa come mancata risposta ad alte dosi di corticosteroidi entro 10 giorni dall'inizio della terapia endovenosa o entro 30 giorni di terapia orale. La corticodipendenza individua invece quei pazienti che richiedono ripetuti cicli per indurre la remissione con rapida ripresa dei sintomi dopo riduzione della dose o sospensione della terapia. L'uso topico della budesonide può essere tentato nei casi di malattia distale non responsiva alla mesalazina; il suo uso per os non è invece indicato nella CU.

Gli immunosoppressori

Sono utilizzati per mantenere la remissione soprattutto nei pazienti che richiedono frequente uso dei corticosteroidi. AZA e 6-MP hanno un ruolo nei casi non responsivi dopo 6 mesi di trattamento o steroide-dipendenti con 2 o più riesacerbazioni/anno ai tentativi di sospensione. Nel bambino inducono la remissione nel 60-75% dei casi, e sono in grado di mantenerla, consentendo la riduzione o la sospensione del corticosteroido dopo 3-4,5 mesi di terapia. Il lungo tempo necessario perché si dispieghi appieno il loro effetto non li rende utilizzabili come monoterapia per le fasi acute, ma sempre in associazione iniziale con altri farmaci "ponte".

La durata del trattamento non è definita, ma si pensa debba superare il periodo puberale. Opportuno il monitoraggio periodico dell'emocromo e della funzione epatica per tutta la durata della terapia. La dose iniziale è di 1-1,5 mg/kg/die fino a un massimo di 3 mg/kg/die. Il rischio di riaccensione della malattia è elevato alla sospensione dell'azatioprina/6-MP e un tentativo di svezamento dal farmaco può essere fatto dopo 3-4 anni di remissione.

Non ci sono dati convincenti sull'utilità del MTX nella CU del bambino. Nelle

gravi riacutizzazioni, la ciclosporina si è dimostrata efficace nelle fasi acute della malattia nell'80% dei bambini trattati, ma solo il 39% ha evitato la colectomia nel lungo periodo. Anche il tacrolimus appare efficace in una buona percentuale (69%) di pazienti, ma anche in questo caso una parte di loro andrà a colectomia nell'arco di un anno e comunque la risposta si mantiene nel lungo termine in non più del 20% dei soggetti. L'esperienza sulla talidomide nella CU del bambino è molto ridotta e l'utilizzo del farmaco è sottoposto a rigide regole di controllo e di sorveglianza.

L'uso routinario di antibiotici non è sostenuto da evidenze di letteratura tranne che nella pouchite; cionondimeno, nel sospetto di una riacutizzazione da cause infettive e nel megacolon, vengono spesso utilizzati.

Negli esordi acuti di malattia nei quali è stata isolata la tossina del *C. difficile* nelle feci andrà utilizzata la vancomicina per os o il metronidazolo per via parenterale come seconda scelta.

I farmaci biologici

Nell'adulto, l'IFX ha guadagnato un ruolo di provata efficacia nel trattamento della CU moderata-grave resistente ai più comuni approcci terapeutici. A 8 settimane dall'inizio della terapia la risposta è positiva in oltre i due/terzi dei pazienti e dopo un anno di trattamento regolare quasi metà resta in remissione. Nel bambino l'esperienza è meno consistente, ma il trattamento appare efficace nel 75% dei soggetti con malattia acuta nel breve termine e nel 65% a più lunga distanza.

La necessità di colectomia sembra ridursi dopo l'introduzione dell'IFX. Diversi altri farmaci biologici sono in sperimentazione clinica, anche se l'esperienza disponibile è sostanzialmente confinata all'adulto: adalimumab (IgG1 anti-TNF), alicaforsen (inibitore delle molecole di adesione ICAM-1), MLN02 (anticorpo verso l'integrina), visilizumab (anticorpo anti-CD3), daclizumab (anticorpo anti-CD25), basiliximab (anticorpo anti-IL-2R).

I farmaci biologici, considerata la loro natura immunosoppressiva, sono gravati da un elevato rischio di effetti collaterali anche importanti: la sepsi, la slatentizzazione di un'infezione tubercolare, il linfoma T epatosplenico (soprattutto per adalimumab e per l'associazione IFX-

AZA) e la neurotossicità. Altri trattamenti meno frequentemente utilizzati o di ancora incerta efficacia sono la leucocitafesi, l'impiego di probiotici, delle larve di *Trichuris suis* o della fitoterapia.

Quando e perché ricorrere al chirurgo?

La colectomia può rappresentare un approccio chirurgico necessario all'esordio della malattia così come nel corso del follow-up. Le indicazioni più frequenti sono la colite fulminante, l'emorragia, la perforazione, la stenosi, il megacolon tossico, il fallimento della terapia medica, la steroide-dipendenza, la degenerazione displasica. Anche un consistente ritardo di crescita e dello sviluppo puberale associato a una malattia poco responsiva al trattamento può fare propendere per la colectomia. A seconda dell'estensione e della gravità della CU, a 5 anni dalla diagnosi il rischio di colectomia va dall'8 al 26%. Prima di procedere alla colectomia è necessario escludere la possibilità di una MC al di là di ogni possibile dubbio per il rischio di successive recidive in altra sede. L'intervento di scelta nel bambino è la colectomia subtotala con ileostomia e successivo confezionamento di una pouch (*reservoir*) (figura 1).

Le complicanze post-chirurgiche interessano fino al 50% dei bambini operati (ascesso, deiscenza, stenosi) con recidiva dell'infiammazione nel residuo ileale che funge da *reservoir* (pouchite) in quasi un terzo dei bambini operati.

Qual è l'approccio terapeutico dell'attacco acuto grave?

L'attacco acuto di CU può manifestarsi all'esordio della malattia o come riesacerbazione in corso di trattamento cronico. Più di 5 scariche diarroidiche ed ematiche al giorno identificano un attacco grave che assume carattere di estrema gravità (colite fulminante) se accompagnato da febbre, tachicardia, Ht < 30% e ipoalbuminemia (< 3 g/dl). Uno score PUCAI > 65 conferma il quadro di malattia grave. In questi casi è necessario il ricovero con monitoraggio costante e pronta individuazione delle possibili complicanze.

Il trattamento è aggressivo – nutrizione parenterale o enterale prudente, correzione degli squilibri elettrolitici, antibiotici e metilprednisolone per via endovenosa, trasfusioni di eritrociti concentrati e di albumina – e volto a scongiurare l'eventualità di una colectomia.

Le complicanze più temibili sono il megacolon tossico, il sanguinamento massivo e la perforazione colica. Se non c'è miglioramento nell'arco di 5-7 giorni con il corticosteroide endovena, la rivalutazione frequente dello score PUCAI guiderà all'introduzione del *rescue treatment* (ciclosporina, tacrolimus o IFX) che andrà preventivato per un PUCAI > 45 al terzo giorno di trattamento corticosteroideo e prontamente attuato per un PUCAI > 65-70 al quinto giorno.

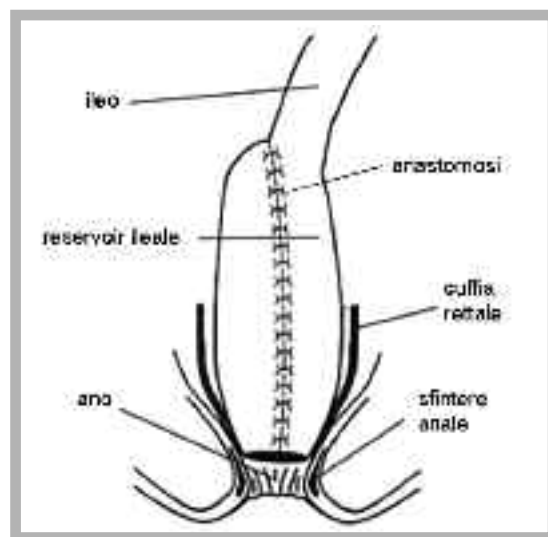
Non c'è l'evidenza che un trattamento immunosoppressore sia significativamente meglio dell'altro; il successo a breve termine è per tutti attorno all'80%, ma l'IFX ha forse un migliore effetto sull'outcome a lungo termine (64% vs 39% per la ciclosporina). La cessazione della diarrea mucoematica sancisce l'efficacia del trattamento.

La colectomia d'urgenza con preservazione del retto e ileostomia temporanea va intrapresa senza indugio di fronte a un peggioramento del quadro clinico.

Qual è la prognosi per il bambino/adolescente con CU/CI?

Il 70% dei bambini con CU entra in remissione entro 3 mesi dalla diagnosi e

FIGURA 1: ILEO-ANASTOMOSI SU "POUCH"



nel 50% si registrano casi quiescenti per tutto il primo anno. Nel lungo termine il 55% resta in remissione, il 40% ha riascerbazioni periodiche e il 5-10% ha sintomi subcontinui.

Il 5% dei bambini con CU va incontro a colectomia nel primo anno e poco meno del 20% circa entro 5 anni dalla diagnosi. Tra coloro che hanno solo la proctite, il 92% è asintomatico a 6 mesi e l'8% resta sintomatico nonostante la terapia. Nel 30-70% dei casi si assiste a una progressiva estensione prossimale della malattia, cosa che rende indispensabile una rivalutazione endoscopica periodica. Il 20-64% dei bambini con CI verrà successivamente riclassificato nel corso del follow-up evolvendo verso una CU o una MC. I dati nell'adulto parlano dell'80% di riclassificazione entro 8 anni con una netta prevalenza di evoluzione verso la CU.

Considerazioni generali sulla gestione del bambino/adolescente con MICI

Le MICI costituiscono un importante problema di salute per il bambino/adolescente che ne è affetto e per la sua famiglia e richiedono un altrettanto rilevante impegno terapeutico e assistenziale per il pediatra e il gastroenterologo pediatrico che ne condividono la presa in carico. La cronicità della malattia, l'andamento alternante tra periodi di benessere e momenti di riacutizzazione, la necessità di controlli clinici regolari, di ricoveri e terapie prolungati e impegnativi, la prospettiva non remota di complicanze anche gravi e di interventi chirurgici ripetuti, demolitivi e talora invalidanti sono elementi che vanno considerati.

Nelle MICI del bambino, a differenza che nell'adulto, oltre al controllo delle riacutizzazioni e al mantenimento della remissione con il minimo di effetti collaterali, il pediatra deve garantire una crescita adeguata e un regolare sviluppo puberale.

Il calendario vaccinale sarà quanto più completo ed esteso possibile, avendo come unica precauzione l'esclusione dei vaccini con microrganismi vivi-attenuati (tubercolosi, morbillo-parotite-rosolia, varicella e febbre gialla) in corso di terapie con immunosoppressori e per almeno tre mesi dopo la loro sospensione o in condizioni cliniche particolarmente critiche.

L'accettazione della malattia, soprattutto nell'adolescente, deve fare i conti con le

limitazioni sociali legate alle fasi di riacutizzazione, alla perdita di giorni di scuola, alle fasi di nutrizione enterale o di dieta controllata, e con le limitazioni fisiche causate da momenti di debilitazione, complicanze o interventi chirurgici. È bene prevedere un adeguato sostegno psicologico per accompagnare il decorso della malattia, favorire la convivenza e migliorare la compliance ai trattamenti proposti.

L'équipe che si prende cura del bambino/adolescente con MICI sarà quindi multidisciplinare e includerà il pediatra, il gastroenterologo e il chirurgo pediatrico, il dietista e lo psicologo come figure di base. Particolarmente delicato è l'affidamento dell'adolescente o del giovane al gastroenterologo dell'adulto, momento che andrà preparato attentamente per dare continuità alla fase assistenziale e non creare interruzioni nel ragionamento terapeutico. ♦

Bibliografia essenziale

- Baumgart DC, Sanborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380:1590-605. Published online August 20, 2012.
- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(1):423-39. doi: 10.1002/ibd.21349.
- Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a Working Group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:653-74.
- Castro M, Papadatou B, Baldassare M, 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(9):1246-52. doi: 10.1002/ibd.20470.
- Chatu S, Pilcher J, Saxena SK, et al. Diagnostic accuracy of small intestine ultrasonography using an oral contrast agent in Crohn's disease: comparative study from UK. *Clin Radiol* 2012;67(6):553-9. doi: 10.1016/j.crad.2011.11.005.
- Croft NM. Ulcerative and Indeterminate colitis. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, et al. Walker's pediatric gastrointestinal diseases. People's medical Publishing House - USA Shelton, CT, 2008:545-57.
- Fell JME. Update of the management of inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2012;97(1):78-83. doi: 10.1136/adc.2010.195222
- Glick SR, Carvalho RS. Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Rev* 2011;32(1):14-25. doi: 10.1542/pir.32-1-14.
- Griffiths AM, Hugot JP. Crohn's Disease. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Milei-Vergani G, et al. Walker's Pediatric Gastrointestinal Diseases. People's medical Publishing House - USA Shelton, CT, 2008:519-40.
- Henderson P, Wilson DC. The rising incidence of paediatric-onset inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2012;97(7):585-6.

Hyams J, Markowitz J, Otley A, et al. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(4):416-21.

IBD Working Group of European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis - The Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(1):1-7.

Kim MJ, Lee JS, Lee JH, et al. Inliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing "top down" and "step-up" strategies. *Acta Paediatr* 2011;100(3):451-5.

Levine A, Griffiths AM, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(6):1314-21. doi: 10.1002/ibd.21493.

Ordás I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380:1606-19. Published online August 20, 2012.

Orlando A, Armuzzi A, Papi C, et al. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2011;43(1):1-20. doi: 10.1016/j.dld.2010.07.010.

Pigneur B, Seksik P, Viola S, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood-and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(6):953-61. doi: 10.1002/ibd.21152.

Romano C, Famiiani A, Gallizzi R, et al. Indeterminate colitis: a distinctive clinical pattern of inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics* 2008;122(6):e1278-81. doi: 10.1542/peds.2008-2306.

Sandhu BK, Fell JME, Beattie RM, et al. Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(1):S1-S13. doi:10.1097/MPG.0b013e3181c92c53.

Schmidt S, Mellström D, Norjavaara E, et al. Low bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a population-based study from Western Sweden. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(12):1844-50. doi: 10.1002/ibd.20962.

SIGENP. Consensus Statement. Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali in età pediatrica. Milano: Area Qualità s.r.l. Editore, 2008.

Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(1):440-9. doi: 10.1002/ibd.21383.

Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation and evaluation of a pediatric ulcerative colitis Activity Index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133(2):423-32.

Turner D, Trevis SPL, Griffiths AM, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):574-88. doi: 10.1038/ajg.2010.481.

Wilson DC, Thomas AG, Croft NM, et al. Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(2):S14-S34.