

Le malattie infiammatorie croniche intestinali: aspetti clinici

Paolo Quitadamo¹, Daniele De Brasi²

¹UOC Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica, AORN Santobono Pausilipon, Napoli; ²UOSD Genetica Medica, AORN Santobono Pausilipon, Napoli

Questo articolo rappresenta la prima parte della trattazione che sarà completata nel n. 1/2024 di Quaderni acp.

Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) sono malattie croniche del tratto gastrointestinale in costante aumento negli ultimi anni, in particolare nell'età pediatrica. Le manifestazioni cliniche delle IBD si differenziano a seconda delle forme (m. di Crohn, rettocolite ulcerosa, coliti indifferenziate) e si possono distinguere in intestinali ed extra-intestinali. Il laboratorio contribuisce a vari livelli nella diagnostica delle IBD, dall'utilizzo dei marker di infiammazione, a quelli sierologici più usati (ASCA e p-ANCA), a quelli fecali (calprotectina). L'ecografia delle anse intestinali rappresenta a tutt'oggi l'indagine strumentale non invasiva maggiormente raccomandata, grazie alla sua non invasività, sicurezza e basso costo. Il limite maggiore dell'ultrasonografia è rappresentato dalla variabilità operatore-dipendente, anche se recentemente l'utilizzo di nuova tecnica, la SICUS (Small Intestine Contrast Ultrasonography), si è dimostrato in grado di migliorare notevolmente la sensibilità dell'esame e di ridurre la variabilità inter-operatore. L'indagine endoscopica associata all'analisi istologica dei prelievi biotici rappresenta, a oggi, il gold standard per porre diagnosi di IBD, svolgendo un ruolo fondamentale nella diagnosi e nella terapia di queste condizioni. Gli obiettivi primari della terapia delle IBD in età pediatrica sono l'induzione e il mantenimento di una remissione prolungata con prevenzione delle ricadute cliniche, l'ottimizzazione della crescita e dello sviluppo puberale e il miglioramento della qualità di vita del paziente. L'importanza della componente genetica ed epigenetica nell'espressione fenotipiche delle IBD è sempre più ampiamente dimostrato. Tali aspetti saranno oggetto di un prossimo contributo.

Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic diseases of the gastrointestinal tract that have been steadily increasing in recent years, particularly in pediatric age. The clinical manifestations of IBD differ according to the forms (Crohn's m., ulcerative rectocolitis, undifferentiated colitis), and can be distinguished into intestinal and extra-intestinal. The laboratory contributes at various levels in the diagnosis of IBD, from the use of inflammation markers, to the most commonly used serologic markers (ASCA and p-ANCA), to fecal markers (calprotectin). Ultrasonography of the bowel loops is the most recommended noninvasive instrumental investigation to date because of its noninvasiveness, safety, and low cost. The major limitation of ultrasonography is operator-dependent variability, although recently, the use of new technique, SICUS (small intestine contrast ultrasonography), has been shown to greatly improve the sensitivity of the examination and reduce inter-operator variability. Endoscopic investigation coupled with histologic analysis of biopsy specimens is, to date, the gold standard for making a diagnosis of IBD, playing a key role in the diagnosis and therapy of these conditions. The primary

goals of pediatric IBD therapy are to induce and maintain a sustained remission with prevention of clinical relapse, optimize growth and pubertal development, and improve the patient's quality of life. The importance of the genetic and epigenetic component in the phenotypic expression of IBD is increasingly widely demonstrated. These aspects will be the subject of a forthcoming contribution.

Introduzione

Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) sono malattie croniche del tratto gastrointestinale, la cui incidenza è in costante aumento negli ultimi anni, in particolare nell'età pediatrica [1]. A seconda delle loro caratteristiche e del tratto gastrointestinale interessato si suddividono in:

- **rettocolite ulcerosa (RCU):** caratterizzata da un processo infiammatorio superficiale (che interessa solo la mucosa intestinale) localizzato esclusivamente a livello del colon, che parte dal retto e si può estendere in maniera continuativa fino al cieco;
- **malattia di Crohn (MC):** caratterizzata da un processo infiammatorio che può colpire in maniera discontinua tutto il tratto intestinale dalla bocca all'ano e che coinvolge tutti gli strati della parete dell'intestino;
- **colite indeterminata:** termine riservato a quei casi i cui sono presenti aspetti anatomopatologici comuni sia alla rettocolite ulcerosa che alla malattia di Crohn.

L'attuale prevalenza stimata negli USA è di 100-200/100.000 bambini, mentre l'incidenza complessiva in età pediatrica risulta essere di 10/100.000 bambini. Secondo i dati epidemiologici più recenti, circa il 25% dei pazienti riceve una diagnosi di IBD prima dell'età dei 20 anni, il 18% prima dei 10 anni e il 4% prima dei 5 anni [1]. L'esordio in età precoce ha portato alla definizione delle cosiddette IBD a esordio precoce (VEO-IBD), che rappresentano oggi un challenge per il pediatra gastroenterologo, essendo caratterizzate da un fenotipo clinico verosimilmente più severo e da una difficile gestione diagnostico-terapeutica.

Dal punto di vista eziopatogenetico, le IBD sono patologie multifattoriali. Sebbene non del tutto definita, l'ipotesi più verosimile prevede una complessa interazione tra predisposizione genetica, microbiota intestinale e altri fattori ambientali [2]. L'intestino è costantemente stimolato sia da parte di agenti microbici che dagli antigeni assunti con la dieta; in condizioni fisiologiche, tale stimolazione favorisce una risposta infiammatoria controllata e autolimitantesi da parte del sistema immunitario mucosale. Nei pazienti affetti da IBD si assiste alla perdita di questo sistema di autocontrollo che induce un'aberrante e spropositata reazione immunologica, capace di avviare l'iperattivazione e la proliferazione delle cellule immunitarie, con conseguente danno tissutale e sviluppo di uno stato infiammatorio cronico. Si ritiene che il cambiamento dei fattori ambientali avvenuto nella seconda metà del 20° secolo in Nord-America e in Europa possa essere responsabile dell'aumento del numero dei pazienti affetti da IBD. Tra i fattori che determinano tali cambiamenti, sono ritenuti di maggiore importanza la dieta, l'inquinamento atmosferico e dell'acqua, le infezioni, i farmaci e lo stress. Tra i fattori ambientali, anche le più recenti evidenze hanno confermato un'associazione con il fumo che sembra essere protettivo nei confronti della RCU e predisponente per la MC, e con l'appendicectomia, anche questa protettiva per la RCU. Coerentemente con la sempre più accreditata ipotesi igienica, diversi autori hanno riscontrato che l'esposizione precoce a fattori associati a uno stile di vita occidentale possano predisporre all'aumentata incidenza delle IBD, spiegando in questo modo la maggiore prevalenza nei paesi sviluppati rispetto a quelli in via di sviluppo. Ricordiamo tra questi l'esposizione precoce alle terapie antibiotiche, un minor contatto con antigeni virali e batterici, la sostituzione dell'allattamento materno con quello artificiale, gli elevati

livelli di stress della società moderna e la dieta a più elevato contenuto di grassi [3].

Peraltro, numerose evidenze supportano l'importanza della predisposizione genetica nelle IBD. Già dai primi studi nella MC veniva dimostrata una concordanza nei gemelli monozigoti del 50-70% e un rischio relativo di sviluppare la malattia circa 800 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Tale percentuale si riduceva per la RCU, dove la concordanza gemellare si attesta attorno al 15%. Complessivamente si ritiene che il 20% dei bambini affetti da IBD abbia un'anamnesi familiare positiva. Attualmente, se si escludono i fenotipi a esordio precoce, si ritiene che i fattori di predisposizione genetica, in termini di varianti geniche associati alle IBD, influiscano soltanto per il 20% [4].

Clinica e diagnostica delle IBD

Le manifestazioni cliniche delle IBD si differenziano a seconda delle forme e possono essere divise in intestinali ed extra-intestinali [Tabella 1]. I sintomi intestinali variano a seconda del tratto interessato dal processo infiammatorio [Figura 1]. Nel caso di interessamento dell'intestino tenue prevalgono i sintomi come diarrea cronica e calo ponderale associati o meno a vomito, distensione addominale e dolori addominali. Nel caso di interessamento del colon, il corredo sintomatologico è caratterizzato principalmente da diarrea e rettorragia. Nei rari casi di interessamento gastrico o duodenale, i sintomi principali possono essere nausea e vomito. Infine, la malattia di Crohn può essere caratterizzata anche da una patologia a livello anale, che si manifesta con la presenza di ragadi, ulcere, fistole, ascessi ed escrescenze carnose. Le IBD possono esordire anche con sintomi esclusivamente extra-intestinali, quali calo ponderale o deflessione della crescita, ritardo puberale, febbre protratta, aftosi orale, eritema nodoso, uveite, artropatia, sacroileite, spondilite anchilosante, colangite sclerosante. La colite indeterminata presenta caratteristiche cliniche aspecifiche con aspetti anatomopatologici comuni sia alla rettocolite ulcerosa che alla malattia di Crohn.

I segni e sintomi clinici e le comorbilità che i medici dovrebbero considerare all'esame fisico iniziale e durante il follow-up sono mostrati nella Figura 2. Le infezioni ricorrenti e atipiche sono comunemente riscontrate nelle IBD monogeniche, dato che una discreta percentuale di patologie sottostanti è costituita da deficienze immunitarie primitive. La presenza di lesioni cutanee specifiche, linfadenopatie ed epatosplenomegalia all'esame fisico dovrebbe far sospettare forme monogeniche di IBD. Peraltro, alcune condizioni monogeniche con sintomatologia e complicanze abbastanza tipiche sono relati-

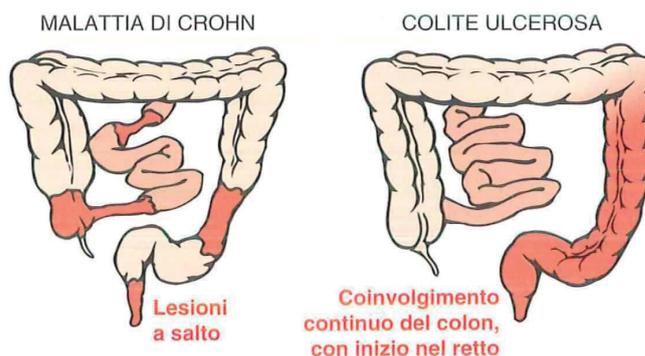


Figura 1. Distribuzione delle lesioni nella malattia di Crohn vs colite ulcerosa.

vamente facili da differenziare. Gravi malattie perianali, follicolite e/o artrite nella prima infanzia suggeriscono infatti la presenza di disturbi da difetti del signalling di IL-10. In caso di manifestazioni extra-intestinali quali anemia autoimmune, diabete mellito di tipo 1, trombocitopenia autoimmune, tiroidite autoimmune, polmonite interstiziale o altre malattie autoimmuni multiorgano, la IBD può costituire uno dei sintomi della sindrome IPEX causata da deficit di *FOXP3* o sindrome IPEX-like, causata da mutazioni in *CTLA4*, *LRBA*, *STAT1*, *STAT3* o *CARMIL2*. Anche la Glicogenosi 1b e la sindrome di Niemann-Pick tipo C possono associare nel loro quadro clinico una IBD, così come ipoglicemia ed epatomegalia possono indicare altre malattie metaboliche della prima infanzia sottostanti, associate a IBD.

La diagnosi di IBD viene posta sulla base di criteri clinici, radiologici, endoscopici e istologici. Nel 2014 sono stati ridefiniti i cosiddetti criteri di Porto per la diagnosi delle IBD pediatriche, che hanno ulteriormente permesso di caratterizzare il fenotipo dalle IBD in età pediatrica [5] [Tabella 1].

Il laboratorio contribuisce a vari livelli nella diagnostica delle IBD. Nella fase pre-diagnostica è indicata l'esecuzione di alcuni esami ematici di routine (VES, PCR, fibrinogeno, emocromo e ferritina). I markers di infiammazione ematica, per quanto solitamente elevati nella fase acuta di malattia, e quindi utili sia al momento della diagnosi che nel follow-up clinico, talvolta possono risultare normali. Dati raccolti dai registri di IBD in età pediatrica indicano che, al momento della diagnosi, il 54% dei pazienti affetti da RCU lieve e il 21% di affetti da MC lieve mostrano esami ematici (Hb, albumina, VES, PCR) nella norma. I markers sierologici più usati continuano a essere

Tabella 1. Principali caratteristiche endoscopiche e anatomico-patologiche delle IBD

	Malattia di Crohn	Rettocolite ulcerosa
Patogenesi	Probabile patogenesi T-linfocito-mediata con ipersensibilità verso antigeni luminali	Probabile patogenesi auto-immune anti-corpo-mediata
Incidenza	7/100.000	11/100.000
Localizzazione	Può essere interessato tutto il tratto gastro-intestinale con distribuzione discontinua delle lesioni (intestino tenue coinvolto nell'80% dei casi)	La malattia è limitata al colon per un'estensione caudo-craniale variabile (retto sempre interessato)
Sintomi	I sintomi più comuni sono diarrea cronica e calo ponderale (la rettorragia è rara)	La rettorragia è il sintomo più comune ed è sempre presente
Aspetto endoscopico	Ulcere aftoidi e serpiginose profonde, aspetto "ad acciottolato", stenosi	Iperemia, erosioni e ulcere superficiali, essudato, psudopolipi
Aspetto microscopico	Infiammazione transmurale (il granuloma è patognomonico ma raramente osservabile)	Infiammazione mucosale con ascessi criptici
Complicanze	È frequente lo sviluppo di stenosi, fistole e ascessi	Megacolon tossico
Interessamento extra-intestinale	Eritema nodoso, uveite, artrite, sacroileite, psoriasi, colangite sclerosante, pancreatite, colelitiasi, nefrolitiasi, pioderma, osteoporosi, episclerite, stomatite, scarsa crescita staturale-ponderale	

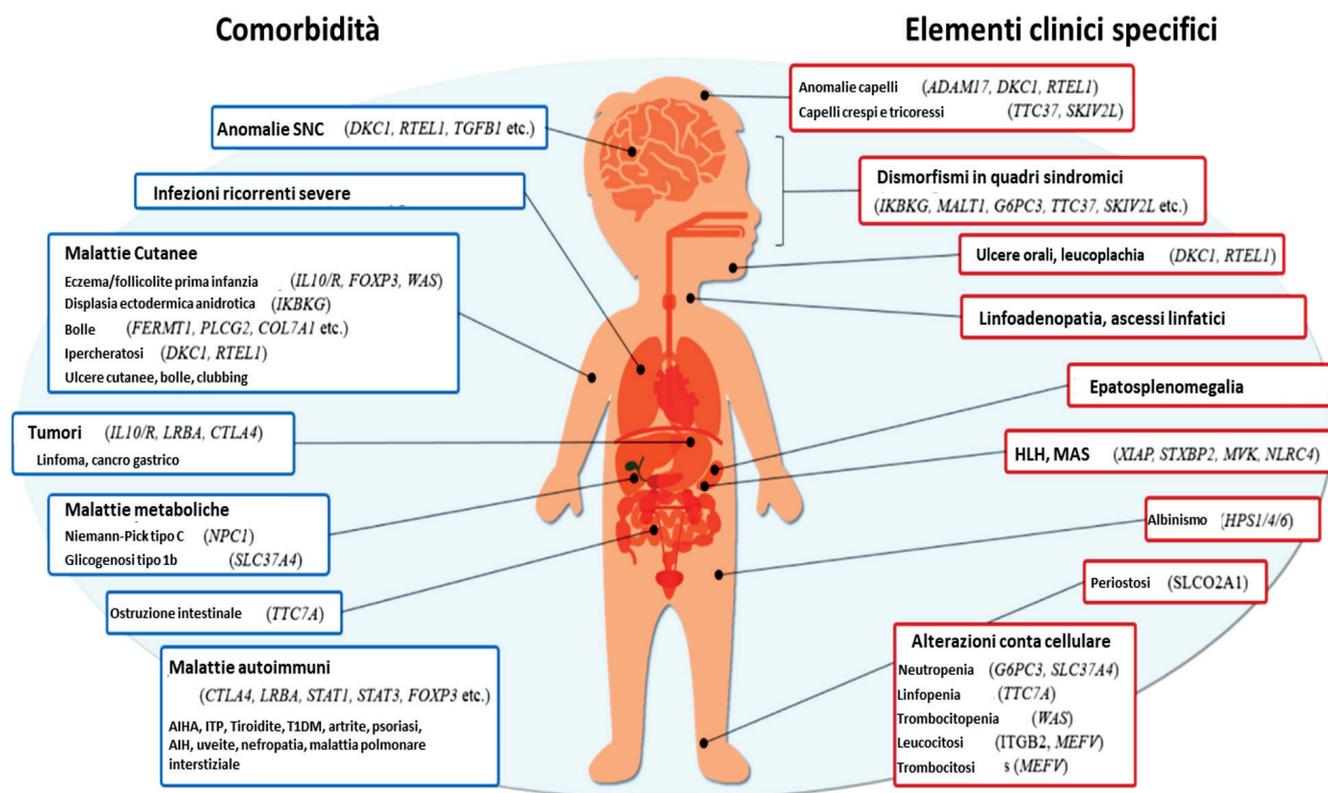


Figura 2. Indicatori-chiave di IBD monogenica nella pratica clinica: caratteristiche cliniche e comorbidità da considerare all'esame fisico iniziale e durante il follow-up [da 19, modificato].

gli anticorpi (Ab) anti-Saccharomyces Cerevisiae (ASCA) e gli Ab anti-citoplasma dei neutrofili (p-ANCA), che possono fornire un supporto nel guidare la diagnosi nei casi di IBD a decorso atipico e aiutare a differenziare tra MC e RCU nei casi di colite indeterminata. La positività degli ASCA è riscontrata maggiormente nella MC (50-70%) rispetto alla RCU (10-15%) e ai controlli sani (<5%). Tuttavia, la sensibilità resta il maggiore limite di queste indagini sierologiche. Un valore negativo di ASCA e ANCA non esclude la diagnosi di IBD [6].

I markers fecali, estremamente sensibili come spie di infiammazione mucosale, non possiedono un'altrettanta elevata specificità nel porre diagnosi di IBD. Il più utilizzato e studiato è la calprotectina fecale. Uno studio prospettico effettuato in 60 pazienti con MC ha mostrato che, al momento della diagnosi, la calprotectina risulta elevata nel 95% dei soggetti. Inoltre, un aumento della calprotectina associato al riscontro di ispessimento dell'ultima ansa ileale all'ecografia, presenta un valore predittivo positivo di circa il 98% nel porre diagnosi di MC [7] [Tabella 1].

Nell'ambito dei test di primo livello, l'ecografia delle anse intestinali rappresenta l'indagine strumentale non invasiva maggiormente raccomandata. Essa viene utilizzata per la sua non invasività, per la sicurezza e il basso costo, associati a una buona sensibilità e specificità. L'esame ecografico in mani esperte possiede un alto valore predittivo negativo per la diagnosi di IBD, in particolar modo per la MC. Le alterazioni ecografiche dell'intestino infiammato possono essere divise in due gruppi: murali ed extra-murali. Le prime si manifestano attraverso l'ispessimento della parete intestinale, che può apparire ipo- o iper-ecogena con perdita di stratificazione e mostrare un aumentato segnale all'eco-color doppler, oltre che riduzione o perdita della peristalsi. I valori di spessore limite per porre il sospetto ecografico di uno stato di infiammazione patologico a livello della parete intestinale sono > 3 mm per l'ileo terminale e > 2 mm per il colon [5]. Le alterazioni extra-murali comprendono l'ispessimento e l'iperecogenicità del ventaglio mesenteriale, le alterazioni del tessuto adiposo peri-intestinale e l'ingrossamento linfonodale di tipo reattivo. La sensibilità

Box 1. Glossario

Autofagia: è un meccanismo cellulare di rimozione selettiva di componenti citoplasmatici danneggiati, che permette la degradazione e il riciclo dei componenti cellulari. Durante questo processo i costituenti citoplasmatici danneggiati sono isolati dal resto della cellula all'interno di una vescicola a doppia membrana nota come autofagosoma.

Calprotectina fecale: è una proteina della famiglia delle S100 ed è presente in grande quantità nei granulociti neutrofili, e, in minore quantità, nei monociti e nei macrofagi attivati, e presenta attività batteriostatica e micostatica. La presenza di calprotectina è stata riscontrata in diversi materiali biologici umani, siero, saliva, liquido cerebrospinale, urine, ma il suo dosaggio nelle feci offre i maggiori vantaggi nella valutazione del grado di infiammazione dell'intestino, anche per la sua stabilità, rimanendo inalterata anche per più di 7 giorni. Nelle IBD è generalmente molto elevata, mentre nella IBS (Inflammatory Bowel Syndrome), il livello è decisamente inferiore, ma comunque superiore a quello riscontrato nei soggetti sani. Ciò riguarda anche l'età pediatrica. Nel neonato invece, che non possiede ancora una funzione intestinale completamente sviluppata, già l'introduzione del latte materno o di alimenti nei primi giorni di vita determina una risposta infiammatoria che si accompagna a livelli estremamente elevati di calprotectina, che tendono tuttavia a diminuire con il normalizzarsi della mucosa.

Mucosal healing (guarigione mucosale): obiettivo terapeutico che si è andato affermando in misura sempre maggiore nel corso degli ultimi anni, accanto a quelli convenzionali, nel concetto generale di raggiungimento della guarigione.

Approccio terapeutico step-up e top-down: approccio terapeutico per le IBD, che prevede, il primo, l'utilizzo in prima istanza di farmaci con una minore efficacia e un migliore profilo di sicurezza, il secondo, di farmaci biologici come prima linea di terapia.

tà dell'esame ecografico è maggiore per le porzioni terminali dell'ileo, diminuendo in senso prossimale e a livello colonico. Il limite più grande dell'ultrasonografia è rappresentato dalla variabilità operatore-dipendente. Recentemente, l'utilizzo di mezzo di contrasto anecoico (PEG) durante l'esecuzione dell'esame ecografico ha contribuito allo sviluppo di una nuova tecnica, la cosiddetta SICUS (Small Intestine Contrast Ultrasonography). La SICUS si è dimostrata in grado di migliorare notevolmente la sensibilità dell'esame e di ridurre la variabilità inter-operatore [8,9].

L'indagine endoscopica con prelievi bioptici multipli rappresenta, a oggi, il gold standard per porre diagnosi di IBD e svolge un ruolo fondamentale nella diagnosi e nella gestione di queste condizioni, poiché il trattamento e le cure sono strettamente correlati al tipo specifico di IBD e all'estensione e alla severità della malattia. L'esame endoscopico è solitamente indicato nei bambini che presentano sintomi di allarme per una malattia organica, che includono calo ponderale, diarrea profusa, diarrea ematica. L'introduzione di strumenti di dimensioni pediatriche e i recenti progressi tecnologici e anestesilogici hanno permesso una più facile valutazione endoscopica del tratto gastrointestinale, anche nei bambini più piccoli e nei lattanti. Inoltre, l'endoscopia ha acquisito maggiore rilevanza negli ultimi decenni, poiché la comunità IBD ha riconosciuto la guarigione della mucosa come l'endpoint ottimale nel paradigma treat-to-target. Recentemente, il gruppo di studio sulle IBD (Porto Group) della Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGHAN) ha contribuito in modo significativo alla standardizzazione dell'uso dell'endoscopia gastrointestinale nei bambini con IBD [5]. Le principali caratteristiche endoscopiche e istologiche sono riportate nella **Tabella 1**. Esistono alcuni casi di infiammazione del colon con caratteristiche istologiche aspecifiche in cui la distinzione tra MC e RCU non è evidente, che vengono etichettate come IBD-unclassified (IBD-U). Questa condizione è due volte più comune tra i bambini rispetto agli adulti, soprattutto nei più piccoli [10]. La valutazione dell'intestino tenue è spesso impegnativa, poiché esso non è raggiungibile mediante l'endoscopia convenzionale. Per questo motivo, l'identificazione delle lesioni a questo livello nei pazienti affetti da MC è generalmente ritardata [11]. Fino al 70% dei bambini con MC mostra un coinvolgimento dell'intestino tenue e circa il 30% ha presentato una localizzazione dell'infiammazione limitata a questo segmento [12,13]. La corretta definizione dell'estensione della malattia è di fondamentale importanza, poiché la malattia ileale è correlata a un aumentato rischio di recidiva della malattia e complicanze, come stenosi, ritardo della crescita, ritardo puberale e cancro. Pertanto, al fine di stabilire una diagnosi accurata e definire meglio il fenotipo della malattia, la valutazione del piccolo intestino è raccomandata nei pazienti

Box 2. Punti chiave

Le IBD (malattie infiammatorie croniche intestinali) sono in costante aumento negli ultimi anni, in particolare nell'età pediatrica, verosimilmente in funzione del cambiamento di fattori ambientali quali la dieta a più elevato contenuto di grassi, la sostituzione dell'allattamento materno con quello artificiale, l'inquinamento atmosferico e dell'acqua, un minor contatto con antigeni virali e batterici, l'utilizzo di farmaci e lo stress. Le IBD possono manifestarsi con sintomi e segni intestinali ed extra-intestinali: la conoscenza accurata dei segni e sintomi clinici e le comorbilità ne indirizza la diagnosi, e conseguentemente l'approccio diagnostico e terapeutico. La maggior parte dei pazienti con malattia attiva è inizialmente trattata con farmaci corticosteroidi. Tuttavia, la somministrazione precoce di farmaci immunomodulatori e di agenti biologici per mantenere la remissione e rallentare la progressione della malattia si è dimostrata efficace in molti casi di IBD.

con MC, colite indeterminata e con caratteristiche atipiche di RCU [5]. I diversi strumenti disponibili per la valutazione dell'intestino tenue sono l'enterografia a risonanza magnetica, l'endoscopia con capsula wireless e l'ecografia con mezzo di contrasto, i quali hanno mostrato sensibilità e specificità simili nei bambini [14].

Aspetti terapeutici

Gli obiettivi primari della terapia delle IBD in età pediatrica sono: l'induzione e il mantenimento di una remissione prolungata con prevenzione delle ricadute cliniche, l'ottimizzazione della crescita e dello sviluppo puberale e il miglioramento della qualità di vita del paziente. Accanto a questi obiettivi convenzionali, nel corso degli ultimi anni si è andato affermando in misura sempre maggiore il concetto di *mucosal healing*, ovvero il raggiungimento della guarigione mucosale.

La terapia convenzionale si basa sul cosiddetto approccio *step-up*, che prevede l'utilizzo in prima istanza di farmaci con una minore efficacia e un migliore profilo di sicurezza. Tale approccio non può essere attuato laddove la malattia si presenti con caratteristiche di severità già alla diagnosi. In questi casi viene praticato il metodo dello *step-up* accelerato, in cui i farmaci immunosoppressori vengono utilizzati fin dall'inizio in associazione agli steroidi. Entrambi gli approcci non sembrano modificare la storia naturale della patologia. Per raggiungere questo obiettivo, di recente è stato proposto di attuare un approccio più aggressivo, definito *top-down*, utilizzando i farmaci biologici come prima linea di terapia. Attualmente la maggior parte dei pazienti con malattia attiva è inizialmente trattata con farmaci corticosteroidi. Sebbene questo approccio sia generalmente efficace per il controllo dei sintomi, molti pazienti necessitano di ripetuti cicli terapeutici o diventano resistenti o dipendenti dai corticosteroidi, essendo esposti alle numerose complicanze che tali molecole comportano. Anche per questa ragione, negli ultimi 2 decenni sono stati proposti algoritmi terapeutici che tendono a ridurre l'uso dei corticosteroidi, privilegiando l'uso precoce di farmaci convenzionalmente utilizzati come seconda o terza linea di trattamento (immunosoppressori e agenti biologici). Infatti, il trattamento dei casi da moderati a gravi di IBD ha beneficiato del recente sviluppo di farmaci biologici mirati alle citochine (TNF o IL-12-IL-23) o ai recettori del traffico leucocitario (integrina $\alpha4\beta7$).

Alcune recenti evidenze scientifiche supportano l'efficacia della somministrazione precoce di farmaci immunomodulatori e di agenti biologici (terapia *top-down*) per mantenere la remissione e rallentare la progressione della malattia [15]. Tuttavia, tali evidenze sono limitate dalla natura retrospettiva degli studi da cui principalmente derivano. Le valutazioni prospettiche mediante trials clinici randomizzati (RCT) che hanno confrontato i risultati della terapia *top-down* paragonati all'approccio *step-up* classico sono attualmente scarse e hanno mostrato risultati contrastanti [16,17]. Inoltre, sebbene questi RCT abbiano mostrato un'elevata validità interna, loro la validità nei diversi setting della pratica clinica non è stata ancora pienamente valutata. In conclusione, nonostante l'approccio terapeutico "*top-down*" possa risultare maggiormente efficace per talune tipologie di pazienti, sono necessari ulteriori e più robuste evidenze affinché possa essere utilizzato come algoritmo universale nei pazienti affetti da IBD. ■

Una review completa sui diversi aspetti delle IBD è oggetto di una FAD recente [18] (<https://acp.it/it/2021/07/le-malattie-infiammatorie-croniche-intestinali-oltre-lintestino.html>).

La bibliografia di questo articolo è consultabile online.

Bibliografia

1. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr* 2015;169:1053-60
2. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology* 2017;152:327-39
3. Strisciuglio C, Giugliano F, Martinelli M et al. Impact of Environmental and Familial Factors in a Cohort of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(4):569-77
4. Bianco AM, Girardelli M, Tommasini A. Genetics of inflammatory bowel disease from multifactorial to monogenic forms. *World J Gastroenterol* 2015;21:12296-310
5. Levine A, Koletzko S, Turner D et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:795-806
6. Markowitz J. Early inflammatory bowel disease: different treatment response to specific or all medications? *Dig Dis* 2009;27:358-65
7. Shaoul R, Sladek M, Turner D et al. ESPGHAN Porto IBD Group. Limitations of fecal calprotectin at diagnosis in untreated pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1493-7
8. Bremner AR, Griffiths M, Argent JD et al. Sonographic evaluation of inflammatory bowel disease: a prospective, blinded, comparative study. *Pediatr Radiol* 2006;36:947-53
9. Pallotta N, Civitelli F, Di Nardo G et al. Small intestine contrast ultrasonography in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr* 2013;163:778-84
10. Prenzel, F, Uhlig, H.H. Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD-a metaanalysis. *J Crohns Colitis* 2009;3:277-81
11. Pimentel M, Chang M, Chow EJ et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3458-62
12. Halligan S, Nicholls S, Bartram CI, Walker-Smith JA. The distribution of small bowel Crohn's disease in children compared to adults. *Clin. Radiol* 1994;49:314-6
13. Cuffari C, Dubinsky M, Darbari A. Crohn's jejunoileitis: the pediatrician's perspective on diagnosis and management. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:696-704
14. Aloï M, Di Nardo G, Romano G et al. Magnetic resonance enterography, small-intestine contrast US, and capsule endoscopy to evaluate the small bowel in pediatric Crohn's disease: a prospective, blinded, comparison study. *Gastrointest. Endosc* 2015;81(2):420-7
15. Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O et al. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatrics patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:831-42
16. D'Haens G, Baert F, van Assche G et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-7
17. Khanna R, Bressler B, Levesque BG et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1825-34
18. Fornaro M, Valletta E. Le malattie infiammatorie croniche intestinali "oltre l'intestino". *Quaderni acp* 2021;28:151-7 DOI: 10.53141/QACP.2021.151-157
19. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S et al. COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014;147:990-1007