

IL PEDIATRA E LA MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE (MICI)

La Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale (MICI), la cui patogenesi rappresenta tuttora uno dei misteri della medicina, viene considerata classicamente una patologia di scarso interesse per il pediatra. Ci sono, peraltro, almeno tre buone ragioni perché il pediatra approfondisca le sue conoscenze su questa patologia (classicamente identificata con la rettocolite ulcerosa e il morbo di Crohn). La prima è di ordine epidemiologico. Infatti, come sottolineato nell'articolo di Lionetti e coll., almeno per quel che riguarda il morbo di Crohn, c'è stato negli ultimi anni un significativo aumento dei casi ad esordio precoce, durante tutta l'età pediatrica. La seconda è relativa alla presentazione clinica di queste malattie (spesso aspecifica e confondibile con quella di altre sindromi infiammatorie o "nascosta" dentro una febbre di origine indeterminata) e

all'usuale ritardo con cui viene posta la diagnosi. In questo ambito, appare particolarmente importante che il pediatra impari a utilizzare tempestivamente test di screening estremamente sensibili e poco o nulla invasivi come l'ecografia e l'immunoscintigrafia. Infine, va particolarmente sottolineato quello che è l'aspetto peculiare della malattia infiammatoria cronica intestinale ad esordio pediatrico (in particolare del morbo di Crohn): il rallentamento/arresto della crescita. È quindi proprio per i pazienti pediatriche che la terapia nutrizionale assume un'importanza particolare. A questo proposito, in questo focus, possiamo vantare il prestigioso contributo di Dominique Belli che, tra i primissimi, ha dato prova sperimentale della efficacia della terapia nutrizionale per correggere il difetto di crescita nei bambini affetti da malattia di Crohn.

Malattia di Crohn: fra epidemiologia e patogenesi

PAOLO LIONETTI, MARINELLA VELTRONI, ANNA PAZZAGLIA, MARIA MORIONDO E ALBERTO VIERUCCI
 III Clinica Pediatrica dell'Università di Firenze

La Malattia di Crohn (MC) è una malattia infiammatoria cronica intestinale, la cui origine è idiopatica. Un'iperattivazione dell'immunità cellulo-mediata mucosale svolge un ruolo preminente nello sviluppo delle lesioni istopatologiche e probabilmente media alcune delle manifestazioni sistemiche della malattia. L'andamento clinico, caratterizzato da recidive spontanee, e la presenza di granulomi a livello delle lesioni mucosali suggeriscono la presenza di uno stimolo cronico o di un meccanismo di autopertuazione dell'infiammazione, la cui natura tuttavia è ancora ignota. In altre parole, resta il dubbio se la MC sia causata da un'appropriata risposta immunologica a un agente esogeno trasmissibile o se, invece, sia dovuta a un'abnorme risposta ad agenti ubiquitari¹. Considerata relativamente rara in età pediatrica, negli ultimi anni numerose sono state le segnalazioni di un aumento di incidenza della MC nei paesi sviluppati, mentre l'incidenza della

colite ulcerosa (CU) sembra essere rimasta costante. Una quota consistente di questo aumento di incidenza della MC si è verificata in età pediatrica.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) presenta una notevole variabilità a seconda del paese di origine e del background etnico. Vengono riportate delle prevalenze variabili da meno di uno a più di 20 casi per 100.000 abitanti².

Negli anni Settanta le MICI venivano considerate molto più frequenti nei paesi del Nord Europa rispetto a quelli del Sud. Ad esempio, veniva riportata un'incidenza della CU a Copenhagen (8,1/100.000) quattro volte superiore a quella riportata a Bologna (1,9/100.000)^{3,4}. La malattia di Crohn era 5 volte più frequente sempre a Copenhagen⁴ rispetto al nord-ovest della

Spagna⁵. Le cose sembrano cambiate negli ultimi anni.

Lo testimonia uno studio multicentrico europeo, effettuato in modo prospettico e randomizzato dal 1991 al 1993, a cui hanno partecipato 8 centri del Nord Europa e 11 del Sud Europa (4 centri italiani). Sono stati considerati solo i pazienti con età superiore o uguale ai 15 anni. I tassi di incidenza standardizzati per sesso ed età risultano essere nel Nord Europa rispettivamente per la CU di 11,8 e per la MC di 7,0 per 100.000 abitanti, mentre nel Sud Europa di 8,7 per la CU e di 3,9 per la MC⁶.

Esistono quindi, attualmente, differenze di incidenza fra il Nord e il Sud Europa, del 40% per la CU e dell'80% per la MC. L'impressione è che, dopo un notevole aumento negli anni '70 e '80, i tassi di incidenza si siano più o meno stabilizzati nel Nord Europa, mentre sono in netta crescita nel Sud Europa. Per quanto riguarda l'età pediatrica sembra che, nel Nord Europa, sia aumentata soprattutto l'incidenza della MC, mentre i tassi della CU risultano stabili. In un recente studio effettuato in Galles (GB) la prevalenza della MC in età pediatrica è passata da 1,30 casi per 100.000 abitanti negli anni 1983-88 a 16,6 casi negli anni 1989-1993⁷.

I tassi di incidenza delle MICI sembrano avere una correlazione positiva con il Prodotto Nazionale Lordo del Paese. Sen-

za dubbio le MICI sono più rare nei Paesi in via di sviluppo. Risultano essere rare in India, Pakistan e Bangladesh⁸. Tuttavia gli immigrati da questi paesi nel Regno Unito hanno dei tassi di incidenza per la MC e, soprattutto, per la CU equivalenti alla popolazione europea locale⁹.

Queste osservazioni possono essere lette in due modi:

- il vigoroso stimolo dato dalla infezione sul sistema immunitario dell'intestino orienta quest'ultimo in maniera tale da prevenire il Crohn;
- la capacità di una vigorosa risposta immunitaria alle infezioni costituisce un vantaggio selettivo in un ambiente "infetto" che diventa controproducente in un ambiente relativamente libero da patogeni^{8,10}.

La MC sembra essere un "affare di famiglia", come viene riportato in un editoriale pubblicato su *Gastroenterology*¹¹. I parenti di primo grado di pazienti affetti da MC presentano un rischio di contrarre la malattia dalle 12 alle 15 volte più elevato rispetto alla popolazione generale¹². L'età pediatrica alla diagnosi sembra associarsi con maggiore frequenza a familiarità positiva per MC, coinvolgimento dell'intestino tenue e malattia stenotante¹³. Infine sembra che, nelle successive generazioni di famiglie in cui è presente la MC, avvenga un'anticipazione della malattia, per cui è stata ipotizzata l'esistenza di un meccanismo di amplificazione genetica di triplette nucleotidiche¹⁴.

EZIOPATOGENESI

Infezioni specifiche:

il ruolo dei micobatteri e del morbillio

Numerosi microrganismi sono stati ritenuti responsabili di essere gli agenti eziologici della MC. Lo stesso Crohn, nella sua prima descrizione della malattia che risale al 1932, ne sottolineava le differenze con la tubercolosi intestinale¹⁵. Attualmente gli agenti trasmissibili ancora oggetto di indagine sono il *Mycobacterium paratuberculosis* e i paramixovirus (virus del morbillio). Il *M. paratuberculosis* è l'agente causale della malattia di Johne, un'enterocolite granulomatosa dei ruminanti, ed è stato isolato in pazienti affetti da MC¹⁶.

Con la Polimerase Chain Reaction (PCR) è stata evidenziata la presenza del DNA di questo agente nella mucosa intestinale nel 65% di pazienti con MC, nel 4% di pazienti con CU e nel 13% dei controlli¹⁷. Questa tecnica è estre-

mamente sensibile, ed è capace di evidenziare piccolissime quantità del DNA di questi microrganismi, tanto piccole da spiegare difficilmente una risposta così intensa.

La convinzione di alcuni ricercatori che i *M. paratuberculosis* siano gli agenti causali della malattia di Crohn non è peraltro confortata da criteri clinici, epidemiologici e immunoistochimici. L'ipotesi prevalente è che questi microrganismi siano dei contaminanti ambientali capaci di invadere la mucosa intestinale in preda a fenomeni flogistici.

Un altro agente che è stato considerato come possibile agente causale della MC è il virus del morbillio. È stato ipotizzato che possa essere causa di una vasculite granulomatosa focale¹⁸. Particelle virali sono state visualizzate con la microscopia elettronica a livello dell'endotelio vascolare, e il DNA virale è stato riscontrato nei granulomi e nelle cellule endoteliali¹⁹. Lo stesso gruppo di ricercatori inglesi ha evidenziato una maggiore incidenza della MC e della CU in una coorte di soggetti vaccinati con il virus del morbillio attenuato rispetto a una coorte di non vaccinati²⁰. Sebbene in uno studio caso-controllo questi dati non siano stati confermati²¹, nel Regno Unito si è aperto un notevole dibattito sulla validità del programma di rivaccinazione dei bambini in età scolare. Di recente, ricercatori giapponesi, che hanno utilizzato una tecnica estremamente sensibile (*nested PCR*), non sono riusciti a evidenziare la presenza di sequenze genomiche del virus in resezioni intestinali di pazienti con MC²². Resta da chiarire perché, se la malattia di Crohn è una vasculite, vi sia una localizzazione preferenziale a livello ileo-cecale quando l'apporto ematico è più ingente a livello dell'intestino prossimale²³. Non vi è d'altro canto conferma sierologica²⁴ di una infezione persistente da virus del morbillio.

Immunopatologia

A livello della mucosa intestinale le lesioni evidenziabili in una fase precoce sono costituite da accumulo nella lamina propria di cellule mononucleari costituite da linfociti, plasmacellule e macrofagi, e formazioni di ulcere aftose al di sopra dei follicoli linfatici. Nelle aree adiacenti alle ulcere aftoidi nella mucosa dell'intestino tenue è presente atrofia dei villi intestinali. In seguito l'afflusso di macrofagi porta alla formazione di granulomi non caseosi costituiti da cellule epitelioidi. Si formano quindi ulcerazioni estese della mucosa e il processo infiammatorio può interessare

tutto lo spessore della parete intestinale portando alla fibrosi e alla stenosi. Aree di mucosa normale si alternano a zone interessate dal processo infiammatorio (*skip lesions*). Le lesioni intestinali originano quindi nella lamina propria con un infiltrato linfocitario e macrofagico. Il danno epiteliale e la formazione di ulcere sono pertanto secondari al processo infiammatorio sottostante, presente a livello della lamina propria.

Nella *Figura 1* è riportata un'ipotesi della sequenza delle lesioni immunopatologiche nella MC. I linfociti T e i macrofagi dell'infiltrato infiammatorio esprimono frequentemente il recettore per l'interleuchina 2 (IL-2R), che costituisce un marker di precoce attivazione²⁵. Queste cellule possono rilasciare questo recettore nella sua forma solubile (sIL-2R) nella circolazione ematica. Elevati livelli sierici di sIL-2R sono stati riscontrati nella malattia di Crohn in fase attiva²⁶. L'epitelio della mucosa intestinale a livello delle lesioni risulta fortemente positivo per antigeni HLA-DR²⁷. L'espressione di questi antigeni che appartengono al sistema maggiore di istocompatibilità di II classe (MHC-II) può avere una funzione di presentazione antigenica ai T linfociti.

Citochine

Le citochine, e altri mediatori dell'infiammazione (prostaglandine, leucotrie-

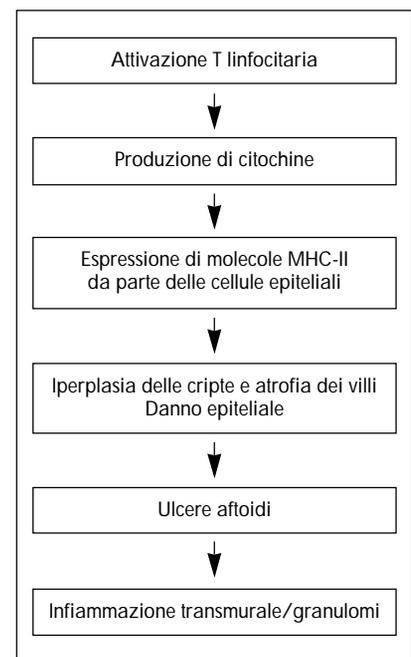


Figura 1. Sequenza delle lesioni immunopatologiche ipotizzata nella malattia di Crohn.

ni, radicali liberi dell'ossigeno) prodotti da cellule linfoidee attivate, oltre a svolgere un ruolo nello sviluppo delle lesioni intestinali potrebbero essere responsabili di alcune delle manifestazioni sistemiche della malattia, quali la cachessia, la scarsa crescita, l'aumento degli indici di flogosi. Obiettivo di strategie terapeutiche di questa malattia è l'inibizione degli effetti proinfiammatori delle citochine associate alle lesioni intestinali.

Negli ultimi anni è stata riscontrata un'aumentata produzione di numerose citochine nelle MICI. Cellule mononucleari isolate dalla lamina propria della mucosa intestinale di soggetti affetti da MC secermono spontaneamente quantità elevate di IL-1²⁸. Questa citochina è un mediatore fondamentale della risposta immunitaria, induce la sintesi di prostaglandine, leucotrieni e stimola la produzione epatica di proteine della fase acuta. Utilizzando un antagonista del recettore dell'IL-1 (IL-1Ra) è possibile attenuare la colite acuta e cronica indotta sperimentalmente nel coniglio²⁹. Un marcato decremento del rapporto IL-1Ra/IL-1 è stato di recente riscontrato nelle MICI³⁰. Questo fa supporre che lo squilibrio fra la produzione di questa citochina e dell'antagonista del suo recettore possa svolgere un ruolo nel perpetuarsi dell'infiammazione nella mucosa intestinale. Nella MC è stata riportata un'aumentata produzione delle citochine pro-infiammatorie IL-6 e fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), che vengono prodotte prevalentemente da macrofagi attivati.

Per quanto riguarda l'IL-6 ne sono stati riscontrati elevati livelli sierici³¹, un'aumentata produzione a livello della mucosa³² e un'aumentata escrezione fecale³³. Il TNF- α è, in animali da laboratorio, responsabile di cachessia e scarsa crescita, ed è dotato di una spiccata attività pro-infiammatoria e inducente la formazione di granulomi. Gli studi riguardanti la sua produzione nelle MICI hanno dato risultati contraddittori. È presente in elevate concentrazioni nel siero³⁴ e nelle feci³⁵ di pazienti pediatrici affetti da MC, e cellule immunoreattive per questa citochina sono state riscontrate a livello della mucosa intestinale di questi pazienti³⁶. Studi a livello trascrizionale, sia con l'ibridazione in situ³⁷ che con la PCR³⁸ non hanno tuttavia confermato la presenza di mRNA per il TNF- α in quantità maggiore in pazienti con MICI rispetto ai controlli. È stata comunque riportata in pazienti pediatrici un'aumentata frequenza rispetto ai controlli di macrofagi produttori TNF- α in coliti aspecifiche, nella CU e nella MC, e la terapia con ciclosporina A è risultata essere l'unica efficace nel ridurre il nu-

mero di queste cellule³⁹. Questo conferma l'ipotesi che l'attivazione dei linfociti T abbia un ruolo primario nello sviluppo delle lesioni intestinali nella MC.

La prova più evidente che il TNF- α svolga un ruolo importante nella patogenesi della MC è fornita dalla provata efficacia del trattamento con un anticorpo anti-TNF- α in pazienti resistenti alle terapie convenzionali⁴⁰⁻⁴². Anche le linfochine immunomodulatorie IL-2 e interferone gamma (IFN- γ) prodotte dai linfociti T risultano aumentate nella MC⁴³⁻⁴⁵. Esse svolgono un ruolo fondamentale nella espansione e nella differenziazione della risposta immunitaria cellulo-mediata. È stato di recente evidenziato che cloni T linfocitari, generati dalla mucosa intestinale di pazienti affetti da MC, presentano in modo predominante un profilo citochinico di tipo Th1⁴⁶. Questo tipo di linfocita T helper viene detto anche infiammatorio in quanto, dopo attivazione antigenica e citochinica, produce IFN- γ e IL-2, dando origine a una risposta immunitaria cellulo-mediata con attivazione dei linfociti T citotossici, macrofagi e cellule natural killer, e induzione dell'espressione di molecole MHC-II.

Nella colite ulcerosa sembra invece essere presente una produzione citochinica di tipo Th2⁴⁶. Questi linfociti, tramite la produzione di IL-4 e IL-5, attivano prevalentemente l'immunità umorale, stimolando la produzione di IgG1, IgA e IgE, e attivando gli eosinofili. Se, pertanto, vogliamo differenziare in base a criteri immunopatologici la MC dalla CU (Figura 2), possiamo dire che nella prima condizione è predominante un'attivazione dell'immunità cellulo-mediata, mentre nella seconda prevale l'immunità umorale che si associa al deposito di immunocomplessi e alla presenza di autoanticorpi, come ad esempio gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofilii con pattern peri-nucleare (p-ANCA).

Meccanismi patogenetici

Lo studio di modelli in vitro ha consentito di dimostrare come lo sviluppo di un'enteropatia sia la conseguenza dell'attivazione T linfocitaria a livello della mucosa intestinale. L'attivazione dei linfociti T CD4+ della lamina propria di espianti di intestino fetale, mantenuti in coltura in vitro in presenza di steroidi, è causa di atrofia dei villi intestinali e iperplasia delle cripte⁴⁷. Queste lesioni sono tipiche della malattia celiaca e delle aree adiacenti alle ulcere aftoidi nella MC. In assenza di agenti immunosoppressivi nel mezzo di coltura si osservano invece lesioni più

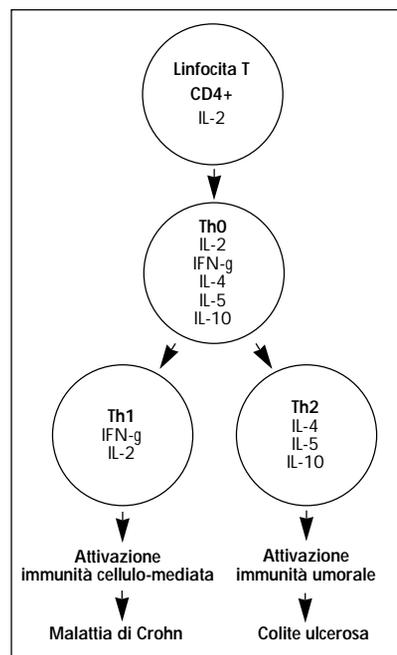


Figura 2. Rappresentazione semplificata del profilo citochinico del linfocita T helper e conseguenze immunopatologiche nelle MICI.

gravi con ulcerazioni della mucosa, simili a quelle riscontrate nelle MICI⁴⁸. Queste lesioni si accompagnano a un'attivazione macrofagica e a un'aumentata frequenza di cellule mononucleari produttrici TNF- α , e alla produzione di enzimi proteolitici (metalloproteinasi), che portano alla degradazione della matrice extracellulare^{49,50}. Nella MC è d'altro canto degradata la rete di glicosaminoglicani della matrice extracellulare della lamina propria, e questo potrebbe essere dovuto all'azione di enzimi proteolitici⁵¹. L'importanza dell'attivazione del linfocita T CD4+ nella patogenesi delle lesioni intestinali nella MC è suffragata dalla remissione della malattia osservata in pazienti con AIDS e deplezione delle cellule CD4+⁵², e dall'efficacia del trattamento anticorpo monoclonale anti-CD4⁵³. Il lume intestinale contiene normalmente molecole che possono essere causa di attivazione dell'immunità mucosale e conseguente sviluppo di processi infiammatori. Si tratta di costituenti della parete batterica (peptidoglicani, lipopolisaccaridi), tossine batteriche e superantigeni batterici. Queste sostanze sono in grado di attivare i linfociti T e i macrofagi che a loro volta producono citochine proinfiammatorie. L'espansione di alcune regioni VB del recettore del linfocita T (T-cR), nella mucosa intestinale di pazienti con MC e nella mucosa normale, ha fatto

ipotizzare che superantigeni batterici (che stimolano il linfocita tramite queste regioni) possano svolgere un ruolo nello sviluppo dei processi infiammatori nella mucosa intestinale^{54,56}. Nelle MICI vi sono alcune evidenze sperimentali che indicano l'esistenza di un'abrogazione della tolleranza immunologica nei confronti della flora batterica autologa. I linfociti isolati dalla mucosa intestinale di pazienti con MICI proliferano in coltura in presenza di antigeni della flora batterica intestinale degli stessi pazienti, mentre questo non avviene in individui sani^{57,58}. Studi di ingegneria genetica in animali di laboratorio hanno evidenziato che l'incapacità a controllare la risposta immune nei confronti di antigeni batterici presenti nel lume intestinale può essere geneticamente determinata.

È interessante notare che la scoperta di modelli animali delle MICI è stata spesso casuale, e che l'enteropatia si è sviluppata in questi animali per ragioni ancora ignote, in seguito a manipolazioni genetiche. Ratti transgenici, in cui sono stati introdotti geni umani per l'HLA B-27 e per le beta2-microglobuline, sviluppano spontaneamente infiammazione dell'intestino tenue e del colon insieme ad artriti, iridociclitidi ed epididimiti⁵⁹. Topi in cui sono state effettuate delle delezioni dei geni (*knock-out*) per IL-2 sviluppano una colite⁶⁰, mentre topi "knock-out" per i geni che codificano la produzione di IL-10⁶¹ sviluppano processi infiammatori riguardanti l'intero intestino. Sempre nei topi, mutazioni a livello del recettore delle cellule T (TcR) sono causa di sviluppo di enteropatia, senza la presenza di ulcere⁶². Di estremo interesse è il fatto che questi animali di laboratorio non sviluppano enteropatie quando vengono cresciuti in ambiente completamente sterile. Questo conferma l'importanza dei prodotti di degradazione batterica come stimolo iniziale per lo sviluppo dei processi infiammatori nelle MICI. Non è noto tuttavia il motivo per il quale, in queste malattie, non esistano dei meccanismi che consentano l'inibizione delle fasi iniziali dell'infiammazione e lo sviluppo successivo di un'enteropatia. Studi recenti, sempre in modelli animali in cui sono state indotte delle coliti sperimentali con agenti chimici, sembrano indicare che l'infiammazione mucosale è determinata da una disregolazione fra la produzione di citochine pro-infiammatorie quali l'IFN- γ e citochine anti-infiammatorie e immunosoppressive come il transforming growth factor-beta⁶³.

Nella *Figura 3* sono rappresentati schematicamente i meccanismi che vengono ipotizzati essere coinvolti nell'induzione con agenti chimici della colite e del-

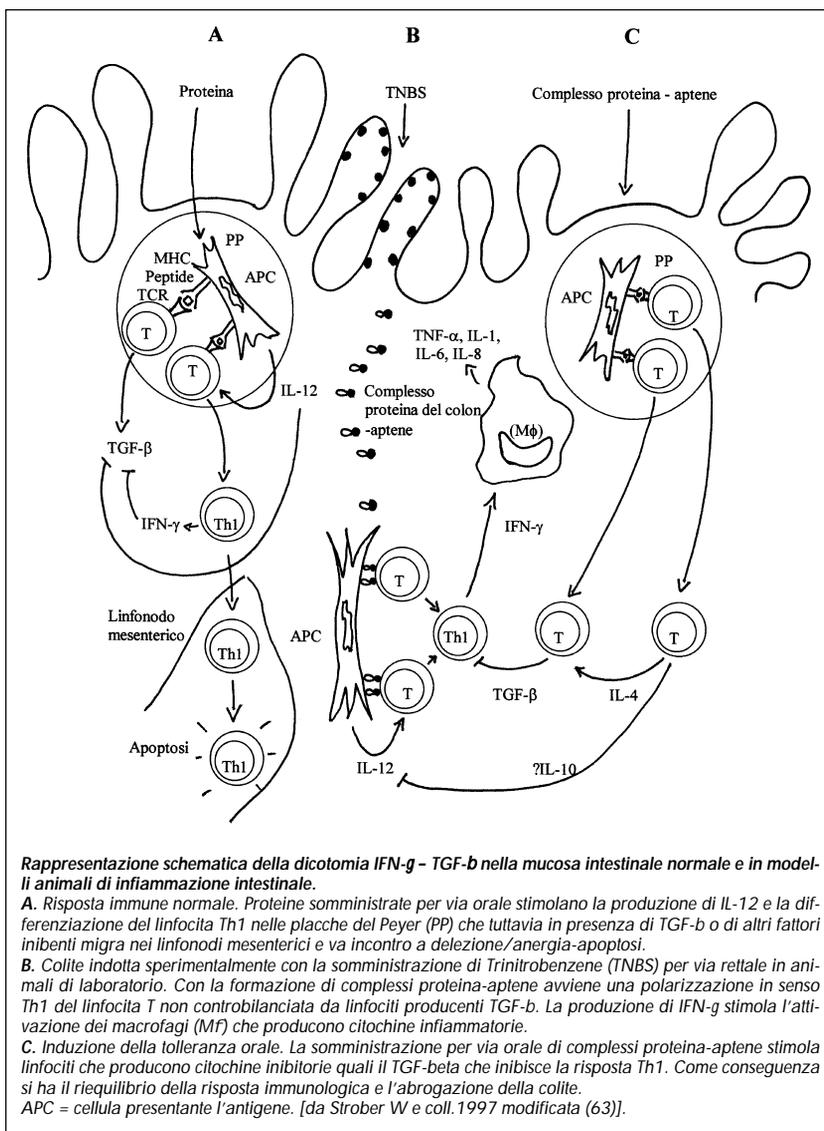


Figura 3

la tolleranza orale in animali di laboratorio. Lo studio di questi modelli ci permette di concludere che normalmente nel sistema immunitario intestinale esiste un equilibrio che permette la regolazione e il bilanciamento fra molecole pro-infiammatorie e anti-infiammatorie, bilanciamento che consente un'adeguata difesa mucosale nei confronti di molecole estranee, senza sviluppo di enteropatia. Quando questo equilibrio viene alterato da manipolazioni genetiche, stimoli infiammatori aspecifici e ubiquitari portano a un'iperattivazione dell'immunità mucosale e allo sviluppo di fenomeni infiammatori della mucosa intestinale.

Bibliografia

1. Balfour Sartor R: Current concept of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Amer* 24, 475-507, 1995.
2. Dignass A, Goebell H: Genetics of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 11, 292-297, 1995.
3. Lanfranchi GA, Mechelini A, Brignola C, et al: Uno studio epidemiologico sulle malattie infiammatorie intestinali nella provincia di Bologna. *Giornale di Clinica Medica* 57, 235-245, 1976.
4. Binder V, Both H, Hansen PK, et al: Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-1978. *Gastroenterology* 83, 563-568, 1982.
5. Ruiz V, Potel J: Crohn's disease in Galicia, Spain:1968-1982. *Frontiers in Gastrointestinal*

Research 11, 94-101, 1986.

6. Shivanada S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M and the EC-IBD Study Group: Incidence of Inflammatory Bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 39, 690-697, 1996.
7. Cosgrove M, Al-Atia RF, Jenkins HR: The epidemiology of paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 74, 460-461, 1996.
8. Murch SH: Inflammatory Bowel Disease. In: *Diarrhoeal Disease*, Gracey M, Walker-Smith JA (eds). Nestlé Nutrition Workshop Series 38, 265-275, Nestlé Ltd, Vevey/Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
9. Probert CJS, Jayanthi V, Hughes AO, Thompson JR, Wicks ACB, Mayberry JF: Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and South Asians in Leicestershire. *Gut* 34, 1547-1551, 1993.
10. Yang H, Rotter JI: Genetics of inflammatory bowel disease. In: Targan SR, Shanahan F (eds). *Inflammatory bowel disease: from bench to bedside*. Baltimore, Williams and Wilkins, 32-64, 1994.
11. Sachar DB: Crohn's disease: a family affair. *Gastroenterology* 111, 813-825, 1996.
12. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, Meyer AM, Vlietinck R, Rutgeerts P: Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 111, 597-603, 1996.
13. Polito JM, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM: Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 111, 580-586, 1996.
14. Polito JM, Rees RC, Childs B, Mendeloff AI, Harris ML, Bayless TM: Preliminary evidence for genetic anticipation in Crohn's disease. *Lancet* 347, 798-800, 1996.
15. Crohn BB, Ginzburg K, Oppenheimer GD: Regional ileitis. A pathological and clinical entity. *JAMA* 99, 1323-1329, 1932.
16. Balfour Sartor R: Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis and experimental intestinal inflammation. In: Kirsner JB, Shorter RJ (eds): *Inflammatory Bowel Disease*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 96-124, 1995.
17. Sanderson JD, Moss MT, Tizard ML, et al: *Mycobacterium paratuberculosis* DNA in Crohn's disease tissue. *Gut* 33, 890-896, 1992.
18. Wakefield AJ, Ekmo A, Dhillon AP, Pittilo RM, Pounder RE: Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology* 108, 911-916, 1995.
19. Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R, et al: Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. *J Med Virol* 39, 345-353, 1993.
20. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ: Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet* 345, 1071-1074, 1995.
21. Feeney M, Clegg A, Winwood P, Snook KJ: A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. *Lancet* 350, 764-766, 1997.
22. Haga Y, Funakoshi O, Kuroe K, Kanazawa K, Nakajima H, Saito H, Murata Y, Munakata A, Yoshida Y: Absence of measles viral genomic sequence in intestinal tissues from Crohn's disease by nested polymerase chain reaction. *Gut* 38, 211-215, 1996.
23. Ottaway CA, Parrot DMV: Regional blood flow and the localization of lymphoblasts in the small intestine of the mouse. 1. Examination of the normal small intestine. *Immunology* 41, 955-961, 1980.
24. Fisher NC, Yee L, Nightingale P, McEwan R, Gibson JA: Measles virus serology in Crohn's disease. *Gut* 41, 66-69, 1997.
25. Choy MY, Walker-Smith JA, Williams CB, MacDonald TT: Differential expression of CD25 (interleukin-2 receptor) on lamina propria T cells and macrophages in the intestinal lesions in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 31, 1365-1370, 1990.
26. Brynskov J, Tvede N, Anderson CB, et al: Increased concentrations of interleukin 1, interleukin-2, and soluble interleukin-2 receptors in endoscopic mucosal biopsy specimens with active inflammatory bowel disease. *Gut* 33, 55-8, 1992.
27. Selby WS, Janossy G, Mason DY, et al: Expression of HLA-DR antigens by colonic epithelium in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 53, 614-18, 1983.
28. Mahida YR, Wu K, Jewell DP: Enhanced production of interleukin 1 beta by mononuclear cells isolated from mucosa with active ulcerative colitis or Crohn's disease. *Gut* 30, 835-838, 1989.
29. Cominelli F, Nast CC, Duchini, Lee M: Recombinant interleukin 1 receptor antagonist blocks the proinflammatory activity of the endogenous interleukin 1 in rabbit immune colitis. *Gastroenterology* 103, 365-371, 1992.
30. Casini Raggi V, Kam L, Chong YJT, Fiocchi C, Pizarro TT, Cominelli F: Mucosal imbalance of IL-1 and IL-1 Receptor Antagonist in Inflammatory Bowel Disease. A novel mechanism of chronic intestinal inflammation. *J Immunol* 154, 2434-2440, 1995.
31. Gross V, Andus T, Caesar I, et al: Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology* 102, 514-519, 1992.
32. Mitsuyama K, Sasaki E, Toyonaga A, et al: Colonic mucosal interleukin-6 in inflammatory bowel disease. *Digestion* 50, 104-111, 1991.
33. Nicholls SW, Stephens S, Braegger CP, Walker-Smith JA, MacDonald TT: Cytokines in stools of children with inflammatory bowel disease or infective diarrhoea. *J Clin Pathol* 46, 757-760, 1993.
34. Murch SH, Lamkin VA, Savage MO, Walker-Smith JA, MacDonald TT: Serum concentrations of tumor necrosis factor alpha in childhood chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 32, 913-917, 1991.
35. Braegger CP, Nicholls SW, Murch SH, Stephens S, MacDonald TT: Tumour necrosis factor-alpha in stool as marker of intestinal inflammation. *Lancet* 339, 89-91, 1992.
36. Murch SH, Braegger CP, Walker-Smith JA, MacDonald TT: Immunohistochemical localization of tumour necrosis factor alpha in chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 34, 1708-1709, 1993.
37. Capello M, Keshav S, Prince C, Jewell DP, Gordon S: Detection of mRNA for macrophage products in inflammatory bowel disease by in situ hybridization. *Gut* 33, 1214-1219, 1992.
38. Stevens C, Walz G, Singaram C, et al: Tumour necrosis factor alpha, interleukin-1 beta and interleukin-6 expression in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 37, 818-826, 1992.
39. Breese EJ, Michie CA, Nicholls SW, Murch SH, Williams CB, Domizio P, Walker-Smith JA, MacDonald TT: Tumour necrosis factor alpha-producing cells in intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 106, 1455-1466, 1994.
40. Derkx B, Taminau J, Radema S, et al: Tumour necrosis factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 342, 173-174, 1993.
41. Van Dullemen HM, Van Deventer SJH, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GNJ, Woody J: Treatment of Crohn's disease with anti-Tumour Necrosis Factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 109, 129-135, 1995.
42. Stack WA, Mann SD, Roy AJ, Heath P, Sopwith M, Freeman J, Holmes G, Long R, Forbes A, Kamm MA, Hawkey CJ: Randomized controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor-alfa in Crohn's disease. *Lancet* 349, 521-524, 1997.
43. Fais S, Capobianchi MR, Pallone F, et al: Spontaneous release of interferon gamma by intestinal lamina propria lymphocytes in Crohn's disease. Kinetics of in vitro response to interferon gamma inducer. *Gut* 32, 403-407, 1991.
44. Breese E, Braegger CP, Corrigan CJ, Walker-Smith JA, MacDonald TT: Interleukin 2 and interferon-gamma-secreting cells in normal and diseased human intestinal mucosa. *Immunology* 78, 127-131, 1993.
45. Mullin GE, Lazenby AJ, Harris ML, Bayless TM, James SP: Increased interleukin-2 messenger RNA in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gastroenterology* 102, 1620-1627, 1992.
46. Parronchi P, Romagnani P, Annunziato F, Sampognaro S, Becchio A, Giannarini L, Maggi E, Pupilli C, Tonelli F, Romagnani S: Type 1 T-helper cell predominant and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J Pathol* 150, 823-832, 1997.
47. MacDonald TT, Spencer J: Evidence that activated mucosal T cells play a role in the pathogenesis of enteropathy in human small intestine. *J Exp Med* 167, 1341-1349, 1988.
48. Lionetti P, Breese E, Braegger CP, Murch SH, Taylor J, MacDonald TT: T-cell activation can induce either mucosal destruction or adaptation in cultured human fetal small intestine. *Gastroenterology* 105, 373-381, 1993.
49. Pender SLF, Lionetti P, Murch SH, Wathan N, MacDonald TT: Proteolytic degradation of intestinal mucosal extracellular matrix after lamina propria T cell activation. *Gut* 39, 284-290, 1996.
50. Pender SLF, Tickle SP, Docherty AJP, Howie D, Wathan NC, MacDonald TT: A major role for matrix metalloproteinases in T cell injury in the gut. *J Immunol* 158, 1582-1590, 1997.
51. Murch SH, MacDonald TT, Walker-Smith JA, Levin M, Lionetti P, Klein NJ: Disruption of sulphated glycosaminoglycans in intestinal inflammation. *Lancet* 341, 711-714, 1993.
52. James SP: Remission of Crohn's disease after human immunodeficiency virus infection. *Gastroenterology* 95, 1667-1669, 1988.
53. Stronkhorst A, Radema S, Yong S-L, Bijl H, ten Berge IJM, Tytgat GNJ, van Deventer SJH: CD4 antibody treatment in patients with active Crohn's disease: a phase I dose finding study. *Gut* 40, 320-327, 1997.
54. Aisenberg J, Ebert EC, Mayer L: T cell activation in human intestinal mucosa: the role of superantigens. *Gastroenterology* 105, 1421-30, 1993.
55. Lionetti P, Spencer J, Breese E, Murch SH, Taylor J, MacDonald TT: Activation of mucosal V3+ T cells and tissue damage in human small intestine by the bacterial superantigen,

Staphylococcus aureus enterotoxin B. *Eur J Immunol* 23, 664-668, 1993.

56. Thomas R, Schurmann G, Lionetti P, Pender SLF, MacDonald TT: T cell receptor V β expression in human intestine: regional variation in postnatal intestine and biased usage in fetal gut. *Gut* 38, 190-195, 1996.

57. MacDonald TT: Breakdown of tolerance to the intestinal bacterial flora in inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 102, 445-447, 1995.

58. Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, Mayet W, Ewe K, Meyer Zum Bushenfelde KH: Tolerance exists toward resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 102, 448-455, 1995.

59. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang J, Taurou JD: Spontaneous inflamma-

tory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human β 2-microglobulin: an animal model of HLA-B27-associated human disorder. *Cell* 63, 1099-1112, 1990.

60. Sadlack B, Merz H, Shorle H, et al: Ulcerative colitis-like disease in mice with disrupted interleukin-2 gene. *Cell* 75, 253-261, 1993.

61. Kuhn R, Lohler J, Rennik D, et al: Interleukin-10 deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 75, 263-274, 1993.

62. Mombaerts P, Mizoguchi E, Grusby MJ, et al: Spontaneous development of inflammatory bowel disease in T cell receptor mutant mice. *Cell* 75, 275-282, 1993.

63. Strober W, Kelsall B, Fuss I, Marth T, Ludviksson B, Ehrhardt R, Neurath M: Reciprocal IFN- γ and TGF- β responses regulate the occurrence of mucosal inflammation. *Immunology Today* 18, 61-64, 1997.

gica, di fatto assolutamente simile alla R-CU; l'altra che alla enterocolite associa una malattia perianale (fistole, ascessi) e orale (afte, ulcere granulomatoze), classificabile nell'ambito della malattia di Crohn^{4,5}. Si tratta in entrambi i casi di situazioni rare, gravissime e difficili da trattare, importanti dal punto di vista concettuale poiché danno dimostrazione di fatto che la MICI può esordire a qualsiasi età.

EPIDEMIOLOGIA: TRA GENETICA E AMBIENTE

L'epidemiologia e la patogenesi della malattia di Crohn sono state diffusamente e approfonditamente trattate nel precedente contributo di questo Focus. Vogliamo qui tuttavia ribadire due aspetti:

a) il progressivo, rapido aumento d'incidenza dei casi pediatrici di MC (prevalenza > 30/100.000)^{6,10} (Figura 1), probabilmente attribuibile alla ridotta esposizione alle infezioni intestinali nei primi anni di vita^{11,12};

b) l'importanza della componente genetica [rischio familiare 10%, alta concordanza nei gemelli monozigoti, correlazione con l'aplotipo HLA (DRB3* 0301/DRB1* 1302) per il MC diversa rispetto a quella della colite ulcerosa (DRB1 DBQ)^{13,15}];

c) l'anticipazione cronologica della comparsa della malattia di Crohn nelle singole genealogie (il figlio ha il Crohn più precocemente del padre), attribuita putativamente a una espansione di triplette nucleotidiche, come avviene per la X-fragile e per la corea di Huntington¹⁶. Le malattie autoimmuni correlate all'HLA B27 (eritema nodoso, uveite anteriore, oligoartrite "enteropatica", spondilite) sopravvivono in

Le molte facce della Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale

A. VENTURA¹, M. CANDUSSO¹, S. MARTELOSSI¹, G. NASSIMBENI¹, G. TORRE¹, S. FACCHINI¹, L. LEPORÉ¹, O. GEATTI², M. POVOLATO², F. ZENARO³, E. FONDA³, P. GUASTALLA³

¹Istituto di Clinica Pediatrica dell'Università di Trieste; ²Servizio di Medicina Nucleare, Ospedali Riuniti, Trieste; ³Servizio di Radiologia, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Nella definizione di Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale (MICI) vengono usualmente accomunate due malattie, il Morbo di Crohn (MC) e la Rettocolite Ulcerosa (RCU). Queste due affezioni, pur differenziandosi sia sul piano anatomopatologico, clinico e verosimilmente anche patogenetico, presentano alcune caratteristiche comuni, come la natura infiammatoria delle lesioni, la misteriosità della eziopatogenesi, l'andamento clinico cronico-ricidivante. A volte sono presenti nello stesso paziente alcuni elementi clinici, endoscopici e istologici caratteristici sia della RCU che del MC. In questi casi (in cui peraltro la diagnosi tende di regola a farsi più chiara nel tempo) si parla di Colite Indeterminata (CI). Della MICI fanno parte a buon diritto anche alcune altre condizioni, più frequenti nell'età adulta, ma per cui è possibile un esordio in età pediatrica: la colite di Behçet (che fa parte del quadro più esteso della malattia autoimmune omonima, caratterizzata da ulcere orali e genitali, tromboflebiti, uveite), la colite microscopica (un insieme di condizioni caratterizzate da classiche manifestazioni colitiche, in assenza di alterazioni endoscopiche macroscopiche, ma con chiare alterazioni flogistiche all'esame istologico, persistenti da lungo tempo) e la colite collagenosica (quest'ultima appannaggio

esclusivo dell'età adulta, caratterizzata dalla deposizione di fibre collagene al di sotto della membrana basale, situazione che probabilmente rappresenta un esito comune di flogosi persistenti di diversa eziologia¹⁴). Alcune forme di enterocolite intrattabile del lattante nel primo anno possono essere assimilate alle due forme classiche di MICI: una tendenzialmente più precoce (anche neonatale), caratterizzata principalmente da colite emorra-

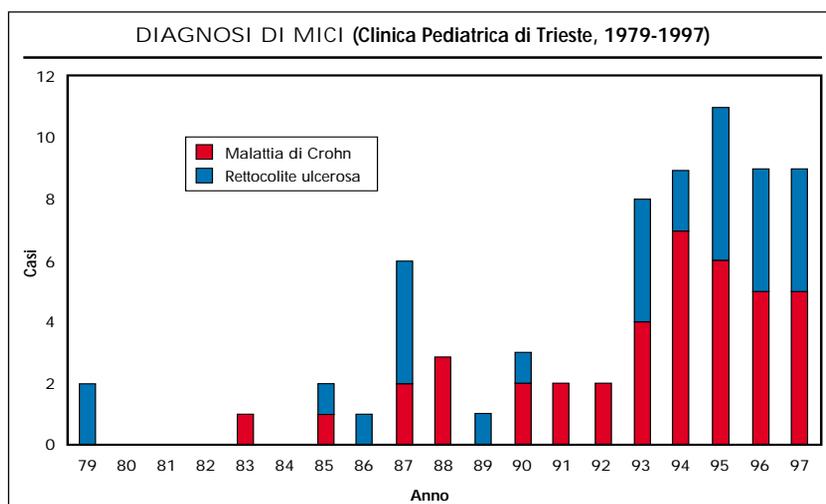


Figura 1

ELEMENTI ISTOLOGICI, IMMUNOLOGICI E CLINICI CHE FANNO IPOTIZZARE UNA DIVERSA EZIOPATOGENESI PER IL MORBO DI CROHN E LA RETTOCOLITE ULCEROSA

Morbo di Crohn: probabile patogenesi T-linfocito-mediata, con ipersensibilità verso antigeni luminali	Rettocolite ulcerosa: probabile patogenesi autoimmune, anticorpo-mediata
Interessa tutto il tubo digerente in maniera segmentaria	Interessa totalmente o parzialmente il colon, in maniera continua, a partire dal retto
L'infiltrato è prevalentemente linfocitario, a tutto spessore: tendenza a fistolizzare	Lesioni mucosali superficiali: fistole rare
Presenza di granulomi non caseosi ed esito in fibrosi	Infiltrazione prevalentemente granulocitaria (neutrofili, eosinofili)
Proliferazione in vitro di T linfociti incubati con antigeni del lume intestinale	Presenza di autoanticorpi specifici (isoforma hTM1-5 della tropomiosina) che si co-localizzano con il C3 sulla mucosa
Effetto del <i>fecal stream</i> sulla ricaduta della malattia	Correlazione significativa con altri autoanticorpi (es. p-ANCA)
Aumentata frequenza di malattie B27 correlate	Aumentata frequenza di malattie autoimmuni correlate ad antigeni DR
Remissione con dieta elementare o polimerica	Dieta elementare poco efficace
Guarisce nei T-depleti (AIDS)	Non guarisce nei T-depleti (AIDS)

Nel morbo di Crohn, la sottomucosa è maggiormente interessata dalla flogosi rispetto alla mucosa e, per questa ragione, c'è tendenza alla formazione di fistole. All'esame endoscopico le lesioni sono caratteristicamente discontinue. L'alterazione tipica è l'afte, circondata da un'area iperemica. Il classico aspetto a bubboni (acciotolato romano) che può assumere la mucosa è dovuto al susseguirsi di fessure, che attraversano la mucosa, con aree di rigenerazione. Istologicamente, assieme all'infiltrazione flogistica prevalentemente mononucleata, a tutto spessore, l'alterazione tipica è il granuloma non caseoso, sempre documentabile in campioni di tessuto da resezione chirurgica, ma rilevato solo in una minoranza dei campioni biotipici (Figura 2 a). Nella rettocolite ulcerosa le alterazioni anatomopatologiche sono localizzate esclusivamente al colon, in maniera più o meno diffusa ma continua; il retto è sempre interessato e, quando la malattia è più estesa (nel bambino sono più frequenti le forme pancollitiche), le lesioni non hanno soluzione di continuità. La flogosi è prevalentemente superficiale, e la mucosa appare fortemente congesta, ulcerata, facilmente sanguinante all'esame coloscopico. Istologicamente la distorsione delle cripte, la perdita delle cellule mucipare, l'infiltrazione della mucosa da parte di polimorfonucleati e la formazione di ascessi criptici costituiscono l'aspetto caratterizzante (Figura 2 b). Le stesse differenze istologiche suggeriscono che le due malattie siano distinte anche sul piano patogenetico. Ci sono evidenze che il morbo di Crohn sia correlato a un'alterata risposta immune, mediata dai T-linfociti, ad antigeni presenti nel lume intestinale, mentre la rettocolite ulcerosa rappresenterebbe invece un modello di malattia autoimmune classica, mediata da autoanticorpi diretti contro l'epitelio della mucosa colica. Infatti, nel morbo di Crohn è documentabile una sensibilizzazione dei linfociti mucosali verso antigeni batterici presenti nel lume intestinale^{18,19}. L'importanza di fattori endoluminali nella patogenesi del MC è suggerita anche dall'efficacia terapeutica della dieta elementare, e dall'osservazione empirica che, nel caso venga eseguita una resezione intestinale con ileostomia, la malattia non ricade nel segmento distale fino a chiusura della stessa²⁰. Nei casi di R-CU, invece, ma non in quelli affetti da MC, sono dimostrabili nel siero autoanticorpi contro una proteina epiteliale con peso molecolare 40.000 (P40)²¹. La presenza della P40 a livello del canalicolo biliare e della cute ha fatto ipotizzare che uguale patogenesi abbiano la colangite autoimmune e il pioderma gangrenoso, manifestazioni autoimmuni che possono accompagnare la RCU.

In entrambe le malattie, comunque, le lesioni primitive sarebbero poi amplificate e automantenute dalla liberazione di mediatori della flogosi (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-7)²²⁻²⁴ e dall'aumentata produzione dei fattori, come il nuclear factor kB (NF-kB), che ne attivano la trascrizione genetica^{25,26}. Il ruolo giocato dalla rottura dell'equilibrio tra le varie citochine prodotte dai linfociti T a livello mucosale nella patogenesi della malattia infiammatoria cronica intestinale trova conferma nella sperimentazione sull'animale. Una malattia molto simile alla MICI si sviluppa infatti sia privando i topolini dei geni che codificano per citochine come l'IL-10, IL-2 o per il recettore alfa/beta dei linfociti T ("gene knockout mice")^{27,29}, sia in topolini dove venga super-espresso il gene per l'IL-7 (topi transgenici)³⁰.

Tabella I

circa il 10% delle MICI. Le malattie autoimmuni correlate invece con alcuni antigeni HLA di classe II (DR) (tiroidite, LES, colangite autoimmune ecc.) sembrano avere un'incidenza significativamente aumentata solo nei soggetti con RCU¹⁵.

LESIONI ELEMENTARI E PATOGENESI DEL MC E DELLA RCU: SOMIGLIANZE E DIFFERENZE (Tabelle I e IV)

Il morbo di Crohn è caratterizzato da una flogosi idiopatica, a tutto spessore, della parete del tubo digerente, che interessa più di frequente l'ileo terminale ma che può estendersi, di regola in maniera discontinua (segmentaria), a qualsiasi porzione del tratto gastroenterico, dalla bocca all'ano. La localizzazione prossimale (afte e ulcere della mucosa orale,

ASPETTI ISTOLOGICI DELLA MICI



Figura 2a



Figura 2b

Tipica flogosi transmurale con formazione di un'ulcera profonda (fessura) in un caso di Crohn-colite (2a) con presenza del tipico granuloma non caseoso (riquadro con freccia). La flogosi cronica è invece confinata alla mucosa e sottomucosa nel caso della rettocolite ulcerosa (2b). In questo caso si nota l'ulcerazione superficiale, la deplezione delle cellule mucipare e, nel riquadro con freccia, un tipico microascesso criptico.

dell'esofago o gastro-duodenali) sarebbe più frequente, così come la malattia perianale (ascesso, fistole) nei casi a esordio particolarmente precoce (prima degli 8 anni)¹⁷.

LE MOLTE FACCE DELLA MALATTIA

La MICI va sospettata in ogni caso di diarrea mucoematica persistente da qualche settimana, in particolare se accompagnata da febbre ed elevazione degli indici di flogosi, ma, specie nel caso del morbo di Crohn, la presentazione clinica può essere più subdola, senza chiari segni che richiama direttamente verso l'apparato digerente^{31,32}. In pratica (*Tabella II*), la presentazione clinica della MICI potrà essere dominata dai **sintomi colitici** (sarà questo più frequentemente il caso della RCU, e la diagnosi differenziale resterà nell'ambito delle coliti croniche), o potrà prevalere il **quadro della sindrome infiammatoria** (principalmente la febbre ma anche l'anoressia, artralgie, astenia, anemia ecc. è questo il caso della malattia di Crohn che può essere confusa con una vasta serie di condizioni come l'anoressia mentale³³ (vedi "Storia di una ragazza obesa") o l'artrite reumatoide³⁴ (*Figura 3*) e che, "nascosta" dentro una FUIO³⁵, può subire un severo ritardo diagnostico o, ancora, potrà comprendere (come manifestazione apparentemente isolata o associata ai sintomi in-

LE POSSIBILI FACCE DELLA MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE		
SINDROME COLITICA (Diarrea mucoematica-dolore)	SINDROME INFIAMMATORIA	AUTOIMMUNITÀ ASSOCIATA
<p>RCU : 100%</p> <p>MC : <50%</p> <p><i>Problema:</i> diagnosi differenziale delle coliti</p>	<p>Febbre, anoressia, artralgia, astenia, anemia, calo ponderale</p> <p><i>Problema:</i> pensare alla MICI in assenza di sintomi intestinali</p>	<p>RCU: Colangite Pioderma gangrenoso Fibroalveolite Tiroidite Artrite</p> <p>MC: Eritema nodoso Uveite Spondilite Oligoartrite</p> <p><i>Problema:</i> pensare a due malattie correlate</p>

Tabella II

testinali) le **manifestazioni cliniche autoimmuni** classicamente associate alla malattia³⁵ (eritema nodoso, spondilite, uveite nel caso del morbo di Crohn; pioderma gangrenoso, colangite nel caso della RCU) (*Figura 4*).

La frequente aspecificità del quadro clinico nel caso del MC rende ragione dell'usuale ritardo diagnostico e, di per sé, giustifica un ricorso più frequente (routinario?) a indagini di screening non invasive (come l'ecografia) in pazienti con sindromi infiammatorie mal definite,

tanto più se accompagnate da anoressia e perdita di peso, anche se asintomatici per altri versi dal punto di vista gastrointestinale (*Tabella III*).

L'età media di esordio della malattia si è notevolmente abbassata, e non sono rari i casi che esordiscono prima dei 10 anni. L'esordio prima dei tre anni è di fatto molto raro, ma non va considerato impossibile. Anche se l'eziologia allergica o infettiva spiega di fatto larga parte dei casi di colite a esordio nel primo anno di vita, forme di MICI particolarmente severe

STORIA DI UNA RAGAZZA OBESA

Giorgia appartiene ad una famiglia di buongustai, che vive felicemente la sua condizione di obesità. Ma a 8-9 anni è "esageratamente obesa" tanto che con molta fatica inizia una dieta. A circa un anno si vedono i primi risultati, accolti con grande soddisfazione dal curante e dai genitori; dopo qualche mese tuttavia il calo ponderale si fa eccessivo, Giorgia è diventata anoressica con vomiti facili e viene pertanto affidata allo psicologo con una diagnosi di anoressia nervosa. Del resto, si sa, bulimia e anoressia sono due facce della stessa medaglia. La psicoterapia non porta ad alcun miglioramento; le condizioni di nutrizione sono così scadute che è imperativo un ricovero, anche perché è comparso un eritema nodoso alle gambe. Gli indici di flogosi sono elevati (VES = 105, PCR = 15), in fossa iliaca c'è una corda dura... si pensa all'IBD e l'ecografia eseguita in prima battuta supporta il sospetto: ispessimento dell'ultima ansa intestinale, della valvola ileo-cecale e del cieco con versamento pericecale e linfonodi ingranditi. Gli altri esami confermano: aspetto ad acciottolato romano nel clisma del tenue, duodenite e colite (cieco ed ascendente) aftosa alle indagini endoscopiche, permeabilità intestinale alle macromolecole molto aumentata (rapporto di escrezione urinaria di lattulosio/mannitolo 0.2 - V N < 0.03). Si parte con la nutrizione enterale per sondino naso-gastrico che Giorgia impara velocemente a gestire con ripresa dell'appetito, del peso e... del buonumore, e normalizzazione rapida degli indici di flogosi e del test di permeabilità intestinale. Peraltro, dopo tre mesi di parziale liberalizzazione della dieta, in pieno benessere ed essendo gli indici di flogosi sempre negativi, il test del lattulosio/mannitolo è di nuovo patologico (0.06). Dopo 2 mesi, febbricola e calo ponderale, indici di flogosi "mossi", ecografia che dimostra nuovamente un significativo ispessimento della parete ileocolica. Viene eseguita la scintigrafia con Ac anti-leucociti che dimostra un'iper captazione in sede cecale. Anche la ricaduta viene affrontata con successo con la dieta elementare. Quali considerazioni permette questo caso? 1. guardare con sospetto un calo ponderale severo anche negli obesi, soprattutto se c'è anoressia; 2. fare la VES prima di una diagnosi di anoressia nervosa; 3. la dieta elementare agisce di fatto come un immunosoppressore "nutriente"; 4. il test di permeabilità intestinale predice una ricaduta prima degli indici di flogosi e della clinica; 5. il ruolo della scintigrafia intestinale nelle diagnosi precoci di ricaduta.

UNA STRANA ARTRITE

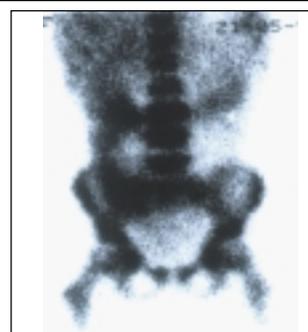


Figura 3

Scintigrafia con anticorpi anti-neutrofilo: ipercaptazione a livello del colon ascendente e trasverso. L'esame era stato richiesto da colleghi ortopedici, per documentare un'ipotetica osteoartrite "cronica". C'erano febbre e dolore articolare (anche), con indici di flogosi molto elevati e dimagrimento, da alcuni mesi. Con relativa sorpresa, l'esame ha documentato la flogosi intestinale (conferma endoscopica e istologica di malattia di Crohn).

MESSAGGI SELEZIONATI AL PEDIATRA SULLA MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE

- ❑ Aumento di incidenza in età pediatrica (MC > RCU) (tra igiene ambientale e anticipazione genetica)
- ❑ Clinica mal riconoscibile:
 - ritardo di diagnosi del morbo di Crohn
 - imparare ad utilizzare al meglio test di screening non invasivo da proporre in prima battuta in casi senza sintomatologia intestinale
- ❑ Specificità pediatrica:
 - ritardo di crescita / saper utilizzare la terapia nutrizionale

Tabella III

possono esordire in questo periodo della vita.

Una *compromissione della crescita naturale* è di regola presente e particolarmente severa nella MC³⁶. Questo problema costituisce un aspetto peculiare, con importanti risvolti dal punto di vista delle scelte terapeutiche (importanza della dietoterapia, tempi della eventuale chirurgia), della malattia ad esordio pediatrico³⁷ (Tabella III). Il rallentamento della crescita lineare (diretta conseguenza dell'attività di malattia cui consegue, da un lato, l'aumento della spesa energetica, e dall'altro il malassorbimento e l'anoressia e il ridotto introito calorico) può precedere ogni altro sintomo (e può essere quindi il segno più precoce della malattia) così come può comparire nel corso di questa, se imperfettamente trattata o a

causa dell'abuso della terapia steroidea.

La *febbre di origine indeterminata* (FUO), sia se persistente sia se ricorrente, sottende con relativa frequenza un morbo di Crohn paucisintomatico dal punto di vista intestinale³⁵. La presenza di *ascessi e fistole perianali*, così come quella di *ulcere della mucosa orale*, va sempre considerata un segno di allarme e giustifica il sospetto di malattia di Crohn (Figura 5). Si tratta di un problema che può comparire in qualsiasi momento della storia clinica di un soggetto con malattia di Crohn (forse più frequente nei casi a esordio precoce¹⁷) ma che comunque caratterizza i rari e gravi casi a esordio nel primo anno di vita⁴. Come detto, anche la malattia di Behçet può esprimersi a livello intestinale con una ileocolite del tutto sovrapponibile a quella del morbo di

Crohn (Figura 6). Peraltro, le classiche manifestazioni della malattia (ulcera orale e vaginale, uveite ecc.) sono di regola presenti, e dominano il quadro clinico (Figura 6). L'*eritema nodoso* e l'*uveite* possono segnare l'attività della malattia infiammatoria cronica intestinale (specie il MC), ma possono comparire anche quando la malattia è in apparente remissione sul piano gastroenterologico. Anche l'evoluzione della *colangite autoimmune* e del *pioderma gangrenoso*³⁸ (tipicamente associati alla RCU) o di altre manifestazioni autoimmuni (ad esempio le *artriti*), che possono comparire durante il decorso della malattia, non sembra necessariamente correlata alla sua attività a livello intestinale. Piuttosto interessante, a questo proposito, sembra la classificazione delle artriti (in soggetti senza l'antigene HLA B27) correlate alle MICI. Queste sarebbero presenti in circa il 5% dei casi e sarebbero più spesso autolimitate e coincidenti con la ricaduta della malattia intestinale se pauciartrali (meno di 5 articolazioni), mentre avrebbero un decorso cronico più severo, autonomo dalla malattia intestinale, nel caso le articolazioni coinvolte siano più di 5³⁴.

L'associazione della colite ulcerosa con altre malattie autoimmuni, indipendenti da questa, non è rara. In qualche caso, come nella *fibroalveolite polmonare* (Figura 7)³⁹ o nella *pancreatite* e nella stessa *nefrite interstiziale*, può essere ipotizzato

C'ERA UNA VOLTA UNA EPATITE CRONICA

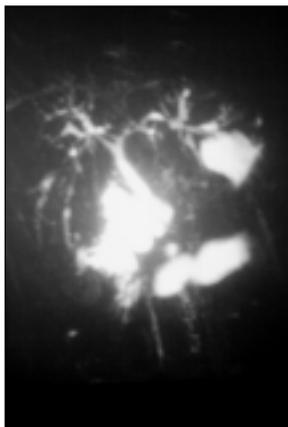


Figura 4

Tipico aspetto a rosario delle vie biliari intraepatiche in una ragazza (24 anni) con colangite sclerosante associata a retocolite ulcerosa. La diagnosi di questa condizione si basa classicamente sull'aspetto istologico (flogosi concentrica periportale) e sulla deformazione (dilatazioni e restringimenti) delle vie biliari dimostrabili con la colangiografia retrograda perendoscopica. Recentemente è stata dimostrata la sensibilità diagnostica della RMN, tecnica meno invasiva e più praticabile fin dall'età pediatrica. La ragazza era stata seguita presso la nostra clinica, dal terzo al quinto anno di vita, per epatite cronica ("non A-non B"), ricevendo saltuari trattamenti steroidei. I frequenti episodi di diarrea mucoematosa erano stati interpretati come dipendenti da allergia alimentare e quindi da episodi infettivi (in una occasione era anche stata isolata una *Salmonella* dalle feci). La diagnosi di retocolite ulcerosa era poi stata posta in altra sede e, in tempi molto più recenti, la sua epatopatia era stata interpretata come una epatite autoimmune (SMA positiva) associata alla MICI. La ragazza è tornata alla nostra osservazione durante un episodio acuto di colangite settica, complicazione tipica della colangite sclerosante. Di recente, abbiamo posto diagnosi di colangite sclerosante associata a MICI, in una bambina che, da circa un anno, veniva sottoposta a ripetuti controlli per una ipertransaminasemia con gammaGT elevate (inizialmente attribuita all'assunzione di rifampicina e isoniazide per una malattia tubercolare) e in cui la diarrea mucoematosa è insorta solo in un secondo momento. La colangite sclerosante associata alla MICI rappresenta l'esito di una colangite autoimmune, associata di regola ad anticorpi antimuscolo liscio, che va pensata quando all'ipertransaminasemia si associa uno sproporzionato innalzamento delle gammaGT. È indicata, come nell'epatite autoimmune, l'associa-

MORBO DI CROHN: DALLA BOCCA ALL'ANO



Figura 5

Malattia perianale (ascessi) in bambino con malattia di Crohn esordita a 6 anni. La malattia, come dimostrato dalla scintigrafia, si localizza a livello dell'ileo terminale, del colon ascendente e trasverso. All'inizio della storia clinica, assieme all'ascesso anale, era presente una stomatite aflosa ricorrente-persistente. La malattia perianale e faringo-buccale sembra più frequente nei casi di MC a esordio pediatrico precoce e rappresenta l'aspetto più drammatico della malattia nei rari casi a esordio nel primo anno (enterocolite ulcerativa intrattabile del lattante⁴).

UNA MALATTIA RARA: IL RITORNO DI UN VECCHIO (E ABORRITO) FARMACO

Tipiche ulcere orali della malattia di Behçet (a e b) in un bambino di 8 anni con lunga storia di febbricola e indici di flogosi elevati. In questo caso concomitava anche un interessamento intestinale, testimoniato dalla ecografia-Doppler intestinale (c) che dimostra un ispessimento della mucosa e una ipervascolarizzazione di tipo flogistico a livello ciecale. In questo esame è stato utilizzato un ecoamplificatore per via endovenosa (preparato del commercio a base di galattosio e acido palmitico), tecnica che aumenta significativamente la sensibilità dell'esame. La diagnosi di colite di Behçet è stata successivamente confermata dall'esame istologico (ulcere "a fiasco" con intensa vasculite) e dalla storia successiva di pseudotumor cerebrali (classica manifestazione della vasculite di Behçet a livello cerebrale). La corticodipendenza del bambino è stata risolta dal ricorso alla talidomide, farmaco tristemente noto per il suo effetto teratogenico e ora "recuperato" come efficace immunosoppressore, particolarmente attivo su manifestazioni vasculitiche come le ulcere orali della malattia di Behçet o dei soggetti con AIDS. Il farmaco si è dimostrato efficace anche in alcuni casi riportati aneddoticamente in letteratura di MICI "intrattabile". Così è stato anche in un caso di RCU di nostra osservazione, candidato alla colectomia totale (persistenza di attività di malattia da 4 anni in terapia steroidea, fallimento di ciclosporina, azatioprina), che ha potuto essere "svezzato" dal corticosteroide in 1 mese ed è in remissione completa (per la prima volta) da tre mesi dopo l'inizio della terapia con talidomide (150 mg/die). Il farmaco non è in commercio in Italia. Può essere causa di nevriti, a volte persistenti, dopo la sospensione del farmaco stesso.



Figura 6a



Figura 6b



Figura 6c

POLMONE E RCU



Figura 7

Severo quadro di fibroalveolite (opacità alveolari diffuse più evidenti in sede parascissurale con aspetto del parenchima polmonare a "carne macinata") in un bambino di 13 anni che aveva da poco sospeso la terapia corticosteroidica dopo la recente diagnosi di retocolite ulcerosa. Il ragazzo aveva presentato in qualche settimana progressiva intolleranza allo sforzo e dispnea. C'era desaturazione arteriosa (Sa O₂ 85-88). La spirometria mostrava un quadro restrittivo ostruttivo (piccolissimi bronchi) non responsivo al salbutamolo. La risposta alla terapia steroidea (2 mg/kg) è stata discretamente rapida con normalizzazione del quadro radiologico in un mese. La fibroalveolite associata alla colite ulcerosa (delta anche bronchiolite obliterante o vasculite pseudo-Wegener) è una manifestazione che può associarsi alla RCU, precedendone l'esordio o insorgendo in un secondo momento. In questi casi si ritiene possibile che l'evento scatenante sia una sensibilizzazione ai farmaci assunti quali la salazopirina o l'acido 5-ASA (che il bambino prendeva e che è stato sospeso). Questa patologia respiratoria associata alla RCU sarebbe più frequente nei casi p-ANCA positivi e in alcuni casi si è dimostrata evolutiva.

SOMIGLIANZE E DIFFERENZE NELLA PRESENTAZIONE CLINICA DEL MC E DELLA RCU

	M. di Crohn	Colite ulcerosa
Dolore addominale	Frequente, periappendicolare	Limitato all'evacuazione, tenesmo
Diarrea	Frequente	Sempre
Sangue macroscopico nelle feci	Raro	Sempre
Megacolon tossico	Rarissimo	Raro ma non troppo
Febbre (presentazione come FUO)	Frequente	Possibile
Perdita di peso	Di regola	Rara
Rallentamento/arresto crescita staturale	Di regola	Raro
Anoressia	Di regola	Possibile
Fistole/malattia perianale	Frequente	Molto rara
Ulcere/afte orali	Frequente	Molto rara
Elevazione indici di flogosi	Di regola, molto marcata	Frequente, non necessariamente molto marcata
Associazione/presentazione con spondilite, uveite, eritema nodoso	Relativamente frequente	Occasionale
Associazione/presentazione con colangite autoimmune, pioderma gangrenoso	Occasionale	Relativamente frequente
Localizzazione extraintestinale	Possibile (fegato, cute, polmone, pancreas)	Non possibile

Tabella IV

che il fattore scatenante sia la sensibilizzazione a farmaci, come ad esempio la mesalazina o l'azatioprina, assunti per la cura della malattia di base.

La lesione elementare del MC può comparire anche in sede extraintestinale (polmone, cute, fegato e milza; *Figura 8*), in genere peraltro in associazione alla malattia intestinale.

Una complicanza drammatica della colite ulcerosa è, più raramente delle forme di morbo di Crohn a interessamento colico, il *megacolon tossico*, condizione caratterizzata dalla dilatazione acuta del colon, sintomi occlusivi, diselettrolitemia, ipoprotidemia ed evoluzione verso lo shock. In questi casi può essere necessaria la colectomia d'urgenza.

La *Tabella IV* riassume, confrontandone la frequenza relativa, le possibili modalità di presentazione clinica della RCU e del MC, mentre nella *Tabella V* è schematizzata la presentazione clinica dei casi di MICI diagnosticati presso la Clinica Pediatrica di Trieste.

DIAGNOSI (PRECOCE): RIDEFINIZIONE DELLE PAROLE CHIAVE

La positività degli indici di flogosi (di regola sempre alterati nella malattia di

CROHN NELLA MILZA... E, NATURALMENTE, NELL'INTESTINO

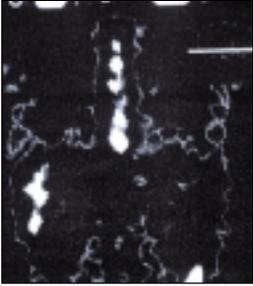




Figura 8a **Figura 8b** **Figura 8c**

Antonio di 12 anni era ammalato da più di tre mesi (febbre, anoressia, calo ponderale). All'esordio di malattia aveva presentato un quadro cutaneo vasculitico transitorio (papule, porpora; istologia: "dermatite perivascolare"). Inutile dire che aveva provato una terapia antibiotica e che aveva fatto "tutti gli esami" compresa una scintigrafia con gallio data per negativa (a). Successivamente, una ecografia del fegato e della milza sembrava confermare l'ipotesi avanzata di una bartonellosi (malattia da graffio di gatto) viscerale: aree ipoecogene nella milza (b); ma la sierologia è stata ripetutamente negativa. La biopsia della lesione splenica mostrava un quadro di "flogosi granulomatosa a impronta gigantomacrocitaria... tipo m. di Crohn...". Veniva eseguita un'immunoscintigrafia che documentava una ipercaptazione a livello del colon ascendente (c) («...ma», dice il medico nucleare, «a farci caso, l'ipercaptazione si vedeva già alla scintin con gallio (a)»). La colonscopia e la biopsia hanno confermato la diagnosi di malattia di Crohn.

Crohn e meno costantemente nella RCU rinforzerà il sospetto clinico.

La conferma della diagnosi necessita classicamente di esami endoscopici, biopsici e radiologici, ma ultimamente è venuta emergendo l'utilità di altri accer-

tamenti di immagine come l'ecografia e la scintigrafia con leucociti marcati (oppure l'immunoscintigrafia con anticorpi anti leucociti) così come della TAC (*Figura 9d*).

La **colonscopia** è di fatto di per sé dia-

PRESENTAZIONE CLINICA IN 69 CASI DI MICI (Clinica Pediatrica di Trieste, 1979-1997)

	Numero totale casi	Sintomi gastrointestinali alla diagnosi (diarrea, sangue nelle feci, dolore)	NON sintomi gastrointestinali alla diagnosi	Casi ad esordio sotto i 3 anni
Malattia di Crohn	40	21	19 Eritema nodoso 4 "Artrite cronica" 4 "Anoressia mentale" 3 Afte orali gravi 2 Fistola/ascesso anale 2 Anemia, dimagrimento 2 FUO 2	2*
Rettocolite ulcerosa	29	27	2	1
Ileocolite di Behçet		0	2	
Enterocolite ulcero-emorragica intrattabile del lattante	2*	2	2	2

*Circa la metà dei casi che hanno ricevuto diagnosi finale di malattia di Crohn non presentavano segni rilevanti di tipo gastroenterologico al momento della prima osservazione. Va sottolineato inoltre che la larga maggioranza dei casi con segni gastrointestinali presentavano anche una sindrome infiammatoria (febbre o febbre di lunga durata con o senza artralgie) con anoressia e perdita di peso, e/o manifestazioni associate (malattia perianale 3/21, afte orali 3/21, eritema nodoso 2/21). In due casi era presente severa ipoalbuminemia (enteropatia proteinodisperdente) con dita a bacchetta di tamburo. La sindrome colitica (dolore, diarrea mucoematica) era francamente presente in 27 su 29 casi di RCU al momento della diagnosi. Gli altri due casi erano stati invece seguiti più o meno a lungo nel tempo per una "epatopatia" apparentemente isolata. Era comunque presente una colite all'esame endoscopico. *Due dei tre casi di MICI esorditi sotto i 3 anni sono stati classificati come enterocolite emorragica intrattabile. In entrambi i casi, pur essendo presente la diarrea mucoematica, il quadro clinico era reso particolarmente severo dalle ulcere profonde della mucosa orale e faringea. Uno di questi due casi è deceduto (1981); l'altro, visto il fallimento della terapia steroidea ad alte dosi, è stato sottoposto a terapia con ciclofosfamide endovena e con talidomide (v. avanti quanto detto a riguardo della terapia delle fistole e delle ulcere orali nel m. di Crohn).*

Tabella V

gnostica nella colite ulcerosa (sanguinamento a nappo attorno allo strumento, ulcere a carta geografica, pseudopolipi), ma può essere utile anche per la conferma diagnostica di un morbo di Crohn dove sono presenti a livello della mucosa colica le tipiche afte, anche quando la malattia è localizzata prevalentemente a livello ileale. L'esame endoscopico (eventualmente esteso in via retrograda all'ultima ansa ileale e comprendente la esofagogastroduodenoscopia, se ve ne fosse l'indicazione clinica) permetterà comunque l'esecuzione di biopsie, sempre utili nel definire la diagnosi.

Il **clisma del colon a doppio contrasto** non aggiunge informazioni utili alla colonoscopia e, nelle fasi acute di malattia, può evidenziare i classici segni della colite inveterata: perdita di plasticità delle pareti, perdita della austratura, pseudopolipi, eventualmente esiti stenosanti.

Il **clisma del tenue** individua le classiche alterazioni di transito e di mucosa nel caso della malattia di Crohn ma, probabilmente, non è dimostrativo se non nelle fasi più avanzate di malattia, quando le alterazioni del lume intestinale e della superficie mucosa sono già grossolane (Figura 9a).

L'**ecografia addominale**, mirata in particolare sull'ultima ansa e sulla valvola ileociecale, è un'indagine altamente sensibile per documentare il tipico ispessimento della parete intestinale che caratterizza il morbo di Crohn¹⁰, anche prima che siano presenti i segni gastrointestinali (Tabella VI).

Per quanto le alterazioni della parete del colon siano più difficili da individuare con l'ecografia, l'esame ha buona sensibilità anche nel caso della Crohn-colite (Tabella VI) o della colite ulcerosa (Tabella VII). La tecnica dell'**ecoclisma** (ecografia con clisma di acqua), ampiamente sperimentata anche per la diagnostica di altre patologie come la poliposi, è in grado di dare, con molta accuratezza e minor invasività (raggi) le stesse informazioni di un clisma baritato a doppio contrasto (rigidità della parete, austratura) con l'aggiunta di una valutazione dello spessore parietale¹⁰. Fermo restando che la conferma diagnostica deve poggiare sull'esame endoscopico e istologico (e che il follow-up dell'adulto deve prevedere la colonscopia per il rischio di degenerazione neoplastica) rimane chiaro che un uso ragionato e competente dell'ecografia sarà di grandissimo aiuto sia nel definire l'ipotesi diagnostica sia nel ridurre la necessità di esami endoscopici nel follow-up.

IMMAGINI DEL MORBO DI CROHN



Figura 9a



Figura 9b



Figura 9c

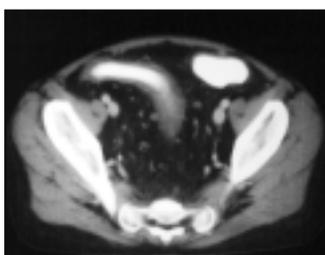


Figura 9d

Il clisma del tenue, nella malattia conclamata, mostra il classico restringimento ileale con aspetto della mucosa ad acciottolato romano (a). L'ecografia (b) può mettere in evidenza l'ispessimento della parete (indicato con "i"), la presenza di linfonodi ingranditi ("l") e di una dilatazione a monte, segno di difficoltà di transito ("d"). L'immunoscintigrafia indicherà la sede e l'estensione della malattia (in questo caso cieco e colon ascendente), oltre che l'intensità della flogosi (c). La TAC (d), dopo assunzione di mezzo di contrasto, dà sostanzialmente le stesse informazioni dell'ecografia, evidenziando nel caso specifico un notevole ispessimento di parete del sigma-retto (immagine a tubo di stufa) nel caso di una Crohn-colite. L'esame è usualmente riservato alla definizione di eventuali complicanze (fistole, ascessi).

ECOGRAFIA ALLA DIAGNOSI IN 40 CASI DI M. DI CROHN IN RELAZIONE ALLA LOCALIZZAZIONE INTESTINALE (A) E ALLA SINTOMATOLOGIA CLINICA (B) (Clinica Pediatrica di Trieste)

A	Localizzazione malattia/numero	Numero positivi (%)
CROHN (40 casi) →	Ileo terminale 6	6 (100%)
	Ileo-colon 20	19 (95%)
	Colon 14	10 (70%)

B	Tipici (con sintomi g.i.)	ECOGRAFIA POSITIVA
CROHN (40 casi) ↗ ↘	21	19 (90%)
	"Atipici" (senza sintomi g.i.)	ECOGRAFIA POSITIVA
	19	17 (89%)

La positività dell'ecografia viene data dalla documentazione dell'ispessimento di parete (superiore ai 3 mm) e/o dalla presenza di altri elementi, quali linfonodi e raccolte o ascessi. L'ottima sensibilità anche nei casi senza sintomi gastrointestinali (in cui è più difficile proporre al paziente un esame radiologico o endoscopico in prima battuta, anche per il rischio che non sia documentativo) fa dell'ecografia l'esame più utile e praticabile per verificare il sospetto di malattia infiammatoria cronica anche quando questo non appare forte in prima battuta. Naturalmente l'operatore dovrà avere un minimo di training specifico e, soprattutto, dovrà dedicare un po' di tempo all'esame (20-30 minuti). L'immagine ecografica risulta particolarmente enfatizzata, distendendo le anse con soluzione osmoticamente attiva ("ecoidroclisma"). Usualmente, nel nostro Istituto, l'esame viene eseguito circa un'ora dopo l'assunzione della soluzione di lattuloso e mannitolo per il test di permeabilità intestinale che usiamo per monitorare l'attività di malattia.

Tabella VI

ECOGRAFIA E RETTOCOLITE ULCEROSA IN SOGGETTI
CON MALATTIA ATTIVA E IN REMISSIONE (CLINICA ED ENDOSCOPICA)
(50 esami su 21 casi) (Clinica Pediatrica di Trieste)

	n° esami	n° positivi
RCU in acuzie	15	12 (80%)
RCU in remissione	35	0

Nel caso di malattia eclatante e di lunga durata l'ecografia è di regola sempre dimostrativa. Miglior documentazione, a livello del colon, viene data dal ricorso all'ecografia con clisma d'acqua (Figura 10).

Tabella VII

La TAC rappresenta senz'altro una indagine sensibile (specie nel MC)⁴¹ ma dà sostanzialmente lo stesso tipo di informazioni dell'ecografia (Figura 9d). Anche se il potere di risoluzione è forse più preciso, il costo dell'esame (anche in termini di radiazioni) ne limita l'indicazione a una fase di completamento diagnostico nei casi più complessi, specie nel sospetto di fistole o ascessi.

Anche la **scintigrafia con leucociti marcati** può essere utilizzata per valutare sia la presenza che l'estensione di una flogosi intestinale (Figura 9c). L'irradiazione che l'esame comporta per il paziente è assolutamente modesta e, analogamente all'ecografia ma dando informazioni diverse e complementari, può essere usato come test di screening, specie nel caso di sindromi infiammatorie apparentemente aspecifiche (Figura 3, Figura 11). Nell'esperienza di alcuni centri (Trieste, Pisa, Pavia) si preferisce ricorrere, anziché alla marcatura ex vivo dei leucociti (Indio o Tecnezio), alla tec-

nica della marcatura in vivo con anticorpi antileucociti marcati. Questa tecnica è meno complessa, permette di eseguire più esami in un giorno utilizzando un solo kit, con notevole risparmio di tempo dell'operatore e, di fatto, anche di denaro. L'immunoscintigrafia è apparsa nella nostra esperienza (così come la scintigrafia con leucociti marcati in quella di altri⁴²) un test estremamente sensibile e correlato alla diagnosi istologica, anche quando altri accertamenti (compresa la visione diretta colonscopica) avrebbero fatto negare, in un primo momento, la malattia (Figura 11, Tabella VIII)⁴³.

Specie nel caso del MC, l'attività di malattia può essere monitorata con i test che valutano la **permeabilità intestinale** alle macromolecole (per esempio valutazione della escrezione urinaria frazionata di lattulosio e mannitolo). Un aumento della permeabilità intestinale (testimoniato da un aumentato rapporto di escrezione tra lattulosio e mannitolo) è ritenuto un marcatore precoce e costante della

malattia (specie della MC) e può predire, con qualche mese di anticipo, una ricaduta clinica^{45,46} (vedi "Storia di una ragazza obesa").

La **diagnosi differenziale** delle MICI nel loro complesso si pone con le coliti di tipo allergico (la cui prevalenza è appannaggio quasi esclusivo dei primi due anni di vita), con le coliti infettive (non va trascurata l'esecuzione di coproculture, ma la durata del problema diventerà di per sé diagnostica), con la poliposi intestinale (in genere in età pediatrica si tratta di un polipo isolato, facilmente individuabile in endoscopia e naturalmente in questo caso non vi sono alterazioni degli indici di flogosi) e con altre forme gravi, ma molto rare, di enterocolite (pseudomembranosa da antibiotici, enterocolite autoimmune) in cui l'anamnesi (antibiotici) o indagini specifiche (anticorpi antienterocita) saranno utili per l'orientamento definitivo e, in particolare, con la colite granulomatosa, che può presentare la prima manifestazione clinica della malattia granulomatosa cronica (una storia di infezioni suppurative a lenta risoluzione e/o di infezioni da microrganismi inusuali come, per esempio, la *Serratia marcescens* o l'*Aspergillus* saranno i campanelli d'allarme e la diagnosi sarà confermata dal test al nitroblue-tetrazolo e/o con altri test che valutano la produzione di superossido da parte dei neutrofili stimolati).

Il morbo di Crohn può essere confuso con l'anoressia mentale (eseguire la VES come test di screening) e va ipotizzato, come ripetuto più volte, in ogni ca-

ECOGRAFIA
CON CLISMA DI ACQUA

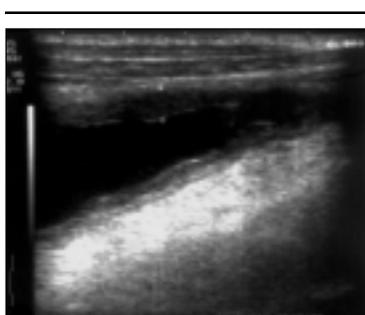


Figura 10

Le pareti del colon appaiono ispessite (vedi la distanza tra le due crocette), particolarmente rigide e prive di austratura al riempimento del lume con acqua che - vedi parte nera dell'immagine - enfatizza il contrasto tra lume e parete.

ARRESTO DI CRESCITA E VES ELEVATA



Figura 11a

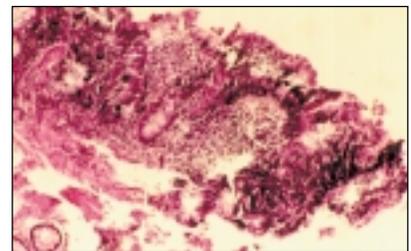


Figura 11b

Quattro anni: non cresce di altezza da un anno; ha la VES sempre altissima. È un Crohn (ma la radiologia lo aveva negato). Immunoscintigrafia (a) (ipercaptazione colon ascendente) e reperto istologico (b) (colite granulomatosa) in bambino con malattia di Crohn. Un clisma del tenue era risultato negativo. L'aspetto della mucosa del colon all'esame colonscopico (durante il quale sono state eseguite le biopsie "probatili") era stato giudicato "sostanzialmente normale" (moderata iperemia colon ascendente).

so di febbre di origine indeterminata, specie se sono presenti artralgie e/o dimagrimento.

Anche il diverticolo di Meckel inveterato può essere confuso con il MC e avere un quadro radiologico del tutto sovrapponibile (Figura 12).

La localizzazione intestinale della tu-

bercolosi è molto rara, ma l'ipotesi va tenuta a mente se sussistono le condizioni anamnestiche, poiché la localizzazione (ileocolica segmentaria) e l'aspetto radiologico (clisma del tenue) sono del tutto sovrapponibili. Altre condizioni (tra cui il linfoma intestinale) possono trarre in inganno (Figure 13 e 14).

TERAPIA

La terapia avrà lo scopo di ottenere la remissione della fase acuta e di prevenire le ricadute (molto frequenti in entrambe le malattie e superiori al 50% nel primo anno dopo la prima remissione), oltre che di garantire una vita il più normale possibile al bambino. Nel caso della malattia di Crohn si dovrà fare particolarmente attenzione al problema nutrizionale e all'accrescimento⁴⁷.

La terapia farmacologica ruota attorno all'uso dei corticosteroidi per via generale nella fase acuta (2 mg/kg/die di metilprednisolone, scalando dopo 40-60 giorni alla velocità di 5 mg/settimana) e dei derivati dell'acido 5-aminosalicilico (5-ASA) (40-50 mg/kg/die) come terapia di mantenimento. Quest'ultima molecola è ora preparata in composti farmaceutici che ne garantiscono la liberazione lenta a partire dall'intestino tenue (mesalazina) o dopo l'arrivo nel colon (olsalazina, balsalazide), e hanno meno effetti collaterali della salazopirina (composto dove il 5-ASA è legato a un sulfamidico che lo trasporta fino al colon, ma che è causa di frequenti effetti collaterali). L'efficacia di questo tipo di farmaci nella profilassi delle ricadute ha più di qualche documentazione sia per la RCU che per la malattia di Crohn⁴⁸.

Altri farmaci immunosoppressori possono essere usati per ridurre il dosaggio degli steroidi nei casi corticodipendenti (azatioprina, metotrexate^{49,50}) e nel trattamento di particolari complicazioni come le fistole nel morbo di Crohn (metronidazolo, ciclosporina, quest'ultima drammaticamente più efficace, ma solo se somministrata inizialmente per via endovenosa a perfusione continua)^{51,52} (Figura 15) o come la colite ulcerosa resistente agli steroidi^{53,54} (ciclosporina, azatioprina per via endovenosa).

La terapia topica (clisma) con 5-ASA o con cortisonici (meglio sarebbe ricorrere al beclometasone o alla budesonide, ma in Italia non esistono preparati ad hoc⁶⁰) ha indicazione (ed efficacia) limitata ai casi di proctosigmoidite.

La terapia nutrizionale^{47,61,62} (dieta elementare o semielementare o polimerica, somministrata per sondino naso-gastrico notturno, inizialmente coprendo il 120-140% del fabbisogno teorico calorico proteico) ha notevolmente migliorato la possibilità di intervento in età pediatrica. Questo tipo di terapia ha la capacità di indurre e mantenere una remissione (effetto immunosoppressivo, con evidenza della riduzione della produzione mucosa di

SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DELLA IMMUNOSCINTIGRAFIA NELLA MICI (60 ESAMI SU 44 PAZIENTI)

Tipo di casi	n° casi	n° positivi
M. di Crohn "attivo" con sintomi intestinali	17	15
M. di Crohn "attivo" senza sintomi intestinali	19	19
M. di Crohn in remissione clinica	7	4
RCU in fase attiva	5	4
RCU in remissione	5	1
Controlli "patologici": Takayasu, actinomicosi epatica, linfoma intestinale (2), Meckel, linfangectasia intestinale (2)	7	3

Nel complesso l'immunoscintigrafia è risultata positiva in 38 su 41 casi di MICI in fase di attività clinica (91%), dimostrando quindi un'ottima sensibilità diagnostica. L'esame sembra sufficientemente specifico per distinguere la MICI da altre sindromi infiammatorie o altra patologia intestinale (nessun caso positivo su 7 di questi pazienti), ma non per distinguere il paziente in remissione clinica. La persistenza della positività della scintigrafia, a fronte di un'apparente remissione di malattia, è stata riportata anche da altri⁵⁴ e, tutto sommato, è in accordo con alcune evidenze istologiche che lasciano pensare che una certa flogosi intestinale, nei soggetti con MICI, persiste anche nelle fasi di benessere clinico⁵⁴. Quando comparata agli altri accertamenti come l'ecografia e l'endoscopia (e tenendo l'istologia come punto di riferimento per la diagnosi), la scintigrafia è risultata più fedele di entrambe. Infatti, la scintigrafia è risultata positiva in tutti i 38 casi che hanno avuto conferma istologica (in 4 la diagnosi è stata di colite indeterminata poiché l'istologia non era dirimente tra la MC e la RCU), ma in 3 di questi l'ecografia aveva fallito e in 5 l'esame diretto colonscopico (a fronte di una ecografia positiva in 4 e di una scintigrafia positiva in tutti e 5) avrebbe negato la malattia (colite microscopica). L'immunoscintigrafia rappresenta un valido ausilio per orientare la diagnosi. L'utilizzo dell'esame durante il follow up potrebbe essere riservato al sospetto di complicanze (ad esempio fistole) o nel caso di ricadute per rivalutare l'estensione della malattia.

Tabella VIII

NON SEMPRE È CROHN...

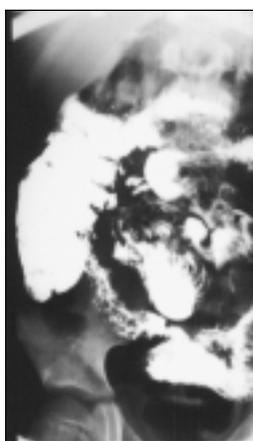


Figura 12

Marco, 11 anni, soffriva da tre mesi di dolori addominali a tipo colica, ingravescenti, che si erano complicati con vomito ed enterorragia. Un mese prima era stato appendicectomizzato. Due anni prima aveva sofferto di dolore addominale persistente con anoressia e febbricola, durato un mese. Obiettivamente presentava pallore e dolore in fossa iliaca destra; vi era un'anemia (Hb = 10.7 g%, MCV = 31.3), con reticolociti nella norma. La scintigrafia con Tecnezio-99 escludeva un diverticolo di Meckel. Le scopie gastro-duodenale e colica erano normali; l'ileoscopia dimostrava la presenza di piccole protuberanze di 2-3 mm di diametro, caratterizzate da un infiltrato di linfociti ed eosinofili. Un clisma del tenue dimostrava un quadro suggestivo di malattia di Crohn (vedi foto). Qualche giorno più tardi il bambino presentò una enterorragia con anemizzazione acuta (5.8 g%). Una scintigrafia con globuli rossi radiomarcanti dimostrò un sanguinamento acuto in sede compatibile con Meckel, che è stato asportato chirurgicamente. Il caso di Marco suggeriva una malattia di Crohn per il quadro radiografico di acciottolato romano; lasciava perplessi la normalità degli indici di flogosi, delle Ig, del test di permeabilità intestinale e soprattutto la regolarità della crescita staturale-ponderale. Un quadro di ileite terminale non vuol dire quindi sempre Crohn, ma può anche essere l'espressione di un quadro inveterato di ileite peptica. Per quanto riguarda la negatività della scintigrafia con Tecnezio-99, ricordiamo che la sensibilità di questo esame per la diagnosi di diverticolo di Meckel non è ottimale (70%).

TNF e di normalizzazione della permeabilità intestinale), correggendo anche il difetto nutrizionale e permettendo (al contrario degli steroidi) una normale crescita. La sua efficacia è limitata al morbo di Crohn. La terapia dietetica ha di fatto una indicazione specifica per l'età pediatrica per garantire una normale crescita e lo sviluppo pubere (vedi *Figure 16, 17* e "Storia di una ragazza obesa"). Alcune esperienze suggeriscono l'efficacia di questo tipo di approccio sul mantenimento della remissione e sulla ottimizzazione della crescita quando, una volta ottenuta la remissione, venga utilizzato a cicli (ad esempio un mese ogni tre), o venga comunque mantenuto per un periodo lungo (un anno) come parziale integrazione di una dieta per altri versi libera^{63,64}. Di fatto, la nostra personale esperienza e quella di altri⁶⁵ dimostrano che la dieta elementare, se non viene sospesa, può mantenere indefinitamente in remissione la malattia e che questo tipo di trattamento può indurre una remissione laddove la terapia steroidea aveva fallito.

La terapia nutrizionale va comunque sempre provata, prima di "condannare al cortisone" a lungo termine un ragazzo con morbo di Crohn che si dimostri corticodipendente. La remissione si ottiene in genere rapidamente. Secondo il protocollo adottato presso la nostra clinica, dopo un periodo di somministrazione della dieta elementare come unico alimento per 8 settimane (induzione della remissione), allo scopo di ridurre il rischio di ricadute e di garantire una crescita ottimale, la dieta viene liberalizzata per gradi (4 alimenti al mese), riducendo progressivamente la dose (o la frequenza) dell'apporto notturno. In questa strategia la sospensione completa del supporto nutrizionale avviene in un anno. Se la malattia sopravviene all'inizio della pubertà, l'integrazione nutrizionale viene mantenuta fino a pubertà completata, per garantire l'utilizzazione di tutta la potenzialità di crescita di questo unico periodo della vita. Il paziente dovrà ovviamente poter disporre dell'adeguato supporto (pompa peristaltica, sondini in poliuretano, formule elementari) a domicilio (esiste una legislazione specifica per ogni regione) ed essere appoggiato a un Centro di riferimento ad alta specializzazione.

L'effetto terapeutico della dieta elementare non ha chiara spiegazione e, oltre al miglioramento stesso delle condizioni nutrizionali e della risposta immune attraverso l'apporto di macro e micronutrienti, viene ipotizzato che un ruolo importante giochi la riduzione del carico an-

NON SEMPRE È CROHN...



Grossolano ispessimento a manicotto di un'ansa intestinale con restringimento e irregolarità del lume (ricostruzione TAC). Il sospetto di malattia di Crohn, in questo bambino di 3 anni, era stato posto per la persistenza di anoressia con arresto della crescita, astenia e indici di flogosi incostantemente "mossi". Alla palpazione dell'addome si percepiva una massa dura e dolente in fossa iliaca destra. Una colonscopia non era stata possibile per una stenosi serrata insuperabile (ascendente). Il bambino è stato alla fine "aperto" e la diagnosi finale è stata quella di linfoma intestinale.

Figura 13

NON SEMPRE È CROHN...

Iperecogenicità diffusa tra le anse intestinali che hanno parete solo lievemente ispessita (a). Alla TAC (b) è evidente una microgranuloma diffusa dei mesi. Si tratta di un bambino con artrite reumatoide di lunga durata, che ha sviluppato un severo disturbo digestivo (diarrea proteinodisperdente, dolore addominale, vomito) con progressiva malnutrizione. L'orientamento era stato inizialmente per una malattia MICI associata o per un morbo di Wipple "artropatico", ma la diagnosi istologica e clinica (si associavano cardiopatia dilatativa e nefropatia con proteinuria) è stata quella di amiloidosi secondaria. Si tratta di un evento rarissimo in età pediatrica, in genere secondario ad artrite reumatoide, che comporta una infiltrazione di amiloide (documentabile con la colorazione istologica Rosso Congo) multiorgano (nel caso dell'intestino parete e mesi).

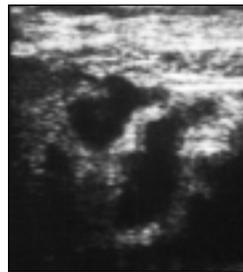


Figura 14a

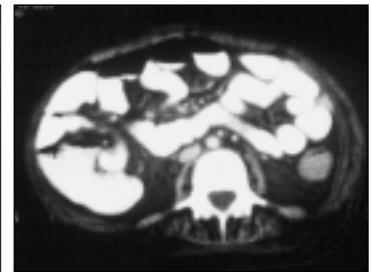


Figura 14b

RICCARDO: TANTI PROBLEMI IN UN CASO SOLO



Figura 15

La malattia di Riccardo (15 anni) era iniziata un anno prima con un eritema nodoso, era poi proceduta con una anemia microcitica non responsiva al trattamento marziale, quindi con un ascesso anale e infine con un attacco acuto di "appendicite" per il quale era stato operato d'urgenza. A quel punto il chirurgo aveva fatto diagnosi inspettiva di malattia di Crohn e lo aveva inviato alla nostra osservazione. L'intervento chirurgico era esitato in una fistola cutanea (molto frequente e tipica dei soggetti con Crohn che vengono impropriamente "aperti" per un sospetto di appendicite) attraverso cui è stata eseguita una fistolografia (figura). Il mezzo di contrasto ha iniettato immediatamente una ultima ansa "spicolata" e, contemporaneamente, il retto e la vescica a testimonianza di una fistola complessa entero-cutanea, entero-rettale, entero-vescicale. Il trattamento immunosoppressivo con steroidi endovena e con antibiotici (metronidazolo) e la nutrizione parenterale totale non sono risultati efficaci, mentre il processo infiammatorio si è spento e le fistole si sono chiuse in pochissimi giorni con ciclosporina a perfusione continua (4 mg/kg/24 ore). Questo trattamento è stato prolratto per 12 giorni e quindi si è passati (mantenendo il paziente in dieta elementare) a un trattamento orale. Due mesi dopo, quando si è deciso comunque di intervenire chirurgicamente per resecare l'ultima ansa intestinale, il ragazzo era in pieno benessere, con indici di flogosi negativi e il reperto anatomico-chirurgico era di tipo fibrotico cicatriziale.

UN SONDINO BEN TOLLERATO

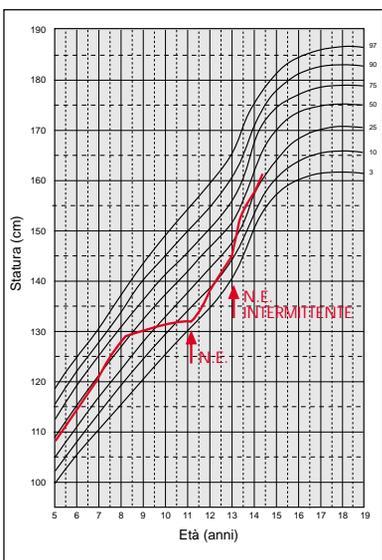


Figura 16a



Figura 16b

Tipico arresto della crescita staturale in bambino prepubere con malattia di Crohn ileo-colica. La dieta elementare ha consentito la remissione della malattia, la ripresa (con recupero) della crescita staturale. Questo bambino ha scelto di mantenere il sondino a permanenza per molti mesi (piuttosto che toglierlo al mattino e rimetterlo alla sera per l'enterale notturna) e ha tollerato perfettamente questa condizione (eccolo vincitore, con il sondino "al naso", di una gara di sci). Come in molti altri casi, il sondino, inizialmente temuto, viene poi ben tollerato e gradito (probabilmente in funzione della immediata sensazione di benessere dato dalla nutrizione enterale) e, spesso, come in questo caso, il paziente stesso è riluttante nel sospendere la terapia. Stefano, per la cronaca, ha vinto i campionati scolastici di sci tenendo il sondino.

CROHN, NUTRIZIONE ENTERALE, OBESITÀ

Conosciamo Francesco con la diagnosi di MC (localizzazione ileo-colica) già fatta. La malnutrizione è evidente e c'è stato un calo ponderale di 4 kg negli ultimi 3 mesi. C'è ipoproteidemia con dita a bacchetta di tamburo. Lo stato nutrizionale, l'età, la pubertà non ancora iniziata indirizzano la scelta terapeutica in prima battuta verso la nutrizione enterale (2000 kcal/notte). Il bambino recupera "magnificamente", si sente bene, gli indici di flogosi si negativizzano. La NE notturna viene mantenuta come supplementazione (1200 kcal/notte). L'appetito è sempre eccezionalmente buono (l'aumento dell'appetito, in NE, anche quando vengono fornite 120-140 kcal/kg, apparentemente paradossale, è verosimilmente spia della efficacia di questa terapia sulla flogosi e della riduzione della produzione di citochine cachettizzanti come il TNF- α). Il ragazzo diventa obeso (aumento di 20 kg in un anno a fronte di una crescita di 7.5 cm di altezza) e si decide di sospendere l'enterale. La ricaduta, dopo pochi mesi, viene affrontata con terapia steroidea, ma si ritorna a una nutrizione enterale a giorni alterni (assieme all'azatioprina) perché la crescita staturale sembrava fermarsi. Negli ultimi due anni il ragazzo ha continuato la sola terapia con azatioprina ed è stato sempre in remissione. La statura è nel bersaglio genetico. La NE si è fatta dimostrata efficace nell'indurre la remissione della malattia e nel consentire un normal spurt puberale. Lasciata in mano alla "soddisfazione" del paziente, questa terapia può rischiare di portare all'obesità. L'azatioprina è un ottimo farmaco nel prevenire le ricadute di malattia. Non sembra peraltro ci sia un vantaggio nel mantenerlo oltre i 4 anni⁶⁷.

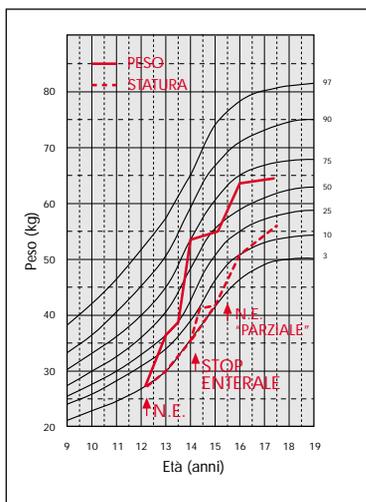


Figura 17

tigenico orale e/o la modificazione della flora intestinale cui il soggetto con MC può essere sensibilizzato. È stato anche ipotizzato che l'efficacia della dieta elementare consegua a un ridotto apporto di acidi grassi precursori dell'acido arachidonico, ma su questo punto, come del resto sugli altri, le evidenze sono contrastanti.

La chirurgia è formalmente indicata nei casi di RCU non responsiva alla terapia medica e nel megacolon tossico (colectomia totale) e, per quanto riguarda il morbo di Crohn, in caso di complicanze (stenosi, fistole). Peraltro, nei casi in cui la malattia sia ben localizzata (ad esempio ileite terminale) e in cui vi sia un grave ritardo della crescita staturale, l'intervento chirurgico ha elevate probabilità di ottenere una remissione sufficientemente prolungata da consentire lo sviluppo pubere e la crescita staturale che gli è correlata⁷⁵. Nella malattia di Crohn la malattia tende comunque a recidivare dopo l'intervento chirurgico. La colectomia totale è risolutiva nella RCU, ma, naturalmente, rappresenta un esito severamente negativo di per sé.

NOVITÀ. CONFERME NEL 2000?

Nella terapia del morbo di Crohn a localizzazione ileocolica è stata sperimentata con successo la budesonide, in preparati a lento rilascio^{55,58}. Si tratta di uno steroide molto potente, ma con debole effetto di soppressione surrenalica in ragione di una pronta metabolizzazione "al primo passaggio" epatico. La sua efficacia si è dimostrata pari al prednisolone e all'acido 5 aminosalicilico a un dosaggio di 9 mg/die, al prezzo di una modesta o nulla soppressione surrenalica^{56,58}. Questo farmaco potrebbe essere di grande aiuto nel mantenere la remissione nei pazienti con MC, ma sembra che questo risultato sia possibile solo agli stessi elevati dosaggi capaci di indurre la remissione⁵⁹.

Recentemente sono state segnalate esperienze favorevoli nella terapia del morbo di Crohn utilizzando, per controllare la flogosi, anticorpi anti-TNF^{66,67} o l'IL-10⁶⁸ (quest'ultima citochina ha di fatto una funzione modulatrice in senso inibitorio), ma sono necessarie conferme che oltretutto tranquillizzino su eventuali effetti collaterali nel lungo periodo.

Un discreto numero di evidenze suggerisce che la talidomide (che agisce come inibitore della sintesi di TNF- α) possa essere efficace in diverse malattie autoimmuni, e in particolare nella malattia

ESITI DI MALATTIA DI CROHN



Doppia stenosi del colon (fase tardiva di un clisma del tenue) in ragazza di 17 anni con malattia di Crohn esordita all'età di 9 anni. La malattia era apparsa dall'inizio resistente alla terapia immunosoppressiva e le manifestazioni intestinali erano accompagnate da eritema nodoso, artralgie e ascessi glutei. La ragazza (già emicolectomizzata dopo un anno dall'esordio dei sintomi per una stenosi serrata e comunque dipendente dagli steroidi) ha mostrato una regressione della sintomatologia dopo aver iniziato e mantenuto per 3 anni la nutrizione enterale notturna (inizialmente rifiutata), prima in maniera esclusiva, poi come integrazione di una dieta libera, 4 notti alla settimana. In pieno benessere ha presentato una crisi subocclusiva, risolta con la sospensione dell'alimentazione e il ritorno per qualche giorno alla nutrizione enterale esclusiva. Nel giro di un mese si sono ripetuti tre episodi subocclusivi. Gli indici di flogosia erano negativi. La sintomatologia si è risolta con la resezione dei 30 cm di colon serratamente stenotico (fibrosi). A distanza di quattro mesi la ragazza si mantiene asintomatica anche dopo aver sospeso la supplementazione enterale.

Figura 18

OSSO E MICI



Severa osteoporosi (vertebre "listate a lutto") in un caso di MICI corticodipendente. L'osteopenia trova nella attività stessa di malattia (attività di citochine come il TNF- α) una concausa importante. Recentemente è stata data dimostrazione che i bifosfonati (alendronato) migliorano significativamente la densità ossea in soggetti con malattie croniche che devono assumere corticosteroidi per periodi prolungati¹⁶.

Figura 19

di Behçet e nella stomatite aftosa dei soggetti con AIDS⁶⁹. Esiste una letteratura aneddótica molto favorevole anche per le MICI "intrattabili"^{70,73}. Il farmaco pone alcuni problemi d'uso (rischio di nevriti, teratogenicità, reperimento non facile), ma ha tutte le premesse per meritare una sperimentazione controllata nelle MICI. L'uso di preparati gastroprotetti di olio di pesce (tali da garantire un apporto di 1 g/m² di acido eicosapentanoico) si è rivelato utile nel mantenere la remissione nei soggetti con MC⁷⁴.

PROGNOSI

La prognosi delle MICI può considerarsi favorevolmente modificata negli ultimi 20 anni per quanto riguarda l'età pediatrica, per la riduzione della mortalità e, in particolare, nel morbo di Crohn, per la possibilità di correggere il difetto di crescita ricorrendo alla nutrizione enterale o a una chirurgia in tempi "ragionati". Non sono pochi, peraltro, i problemi che si possono accumulare "durante il percorso", come le stenosi intestinali da esito fibrotico (Figura 18) o l'osteoporosi, in

parte dovuta alla terapia steroidea (Figura 19). La qualità di vita di questi bambini sarà significativamente migliore solo quando disporremo di mezzi terapeutici di semplice attuazione, in grado di mantenere la remissione senza effetti collaterali. Difficile pensare che potremo raggiungere questo obiettivo senza aver compreso a fondo la eziopatogenesi della malattia.

Bibliografia

- Podolsky DK: Inflammatory bowel disease (first of two parts). *N Engl J Med* 325, 928, 1991.
- Chong SKF, Wright VM, Nishigame T, Raafat F, et al: Infantile colitis: a manifestation of intestinal Behçet's syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 7, 622, 1988.
- Mashako L, Sonsino E, Navarro J, Mougnot JF, et al: Microscopic colitis: a new cause of chronic diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 10, 21, 1990.
- Stampf DA, Friedman LS: Collagenous colitis: pathophysiologic considerations. *Dig Dis Sci* 36, 705, 1991.
- Sanderson JR, Risdon RA, Walker-Smith JA:

Intractable ulcerating enterocolitis of infancy. *Arch Dis Child* 66, 295, 1991.

- Cuénod-Jabri B, Patey N, Turk D, Canioni D, Besnard M, Mougnot JF, Martin de Lassel E, et al: Colites graves chez l'enfant de moins de 3 ans. *Arch Fr Pédiatr* 5, 224, 1998.
- Olafsdottir EJ, Fluge G, Haug K: Chronic inflammatory bowel disease in children in western Norway. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 8, 454, 1989.
- Kyle J: Crohn's disease in northeastern and northern isles of Scotland: an epidemiological review. *Gastroenterology* 103, 392, 1992.
- Hildebrand H, Brydolf M, Olmquist L, et al: Incidence of inflammatory bowel disease in children in south-western Sweden. *Acta Paediatr* 83, 640, 1994.
- Turk D, Gower Rousseau C, Gotrand F, et al: Incidence of inflammatory bowel disease in northern french children: a 5 year prospective survey (1988-1992). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 20, 466A, 1995.
- Bujanover Y, Shefer N, Reif S, et al: A rise in the incidence of IBD in pediatric patients in the Tel-Aviv area (1980-1992). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 20, 466A, 1995.
- Gent AE, Hellier MD, Grace RH, et al: Inflammatory bowel disease and domestic hygiene and infancy. *Lancet* 343, 766-767, 1994.
- Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ: Infant mortality and the incidence of inflammatory bowel disease. *Lancet* 349, 472, 1997.
- Cariappa A, Sands B, Forcione D, et al: Analysis of MHC class II DP, DQ and DR alleles in Crohn's Disease. *Gut* 43, 210, 1998.
- Satsangi J, Welsh KI, Bunce M, et al: Contribution of genes of the MCH complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Lancet* 347, 1212, 1996.
- Snook J: Are the inflammatory bowel diseases autoimmune disorders? *Gut* 31, 961, 1990.
- Polito JM, Ress RC, Childs B, et al: Preliminary evidence for genetic anticipation in Crohn disease. *Lancet* 347, 798, 1996.
- Piloquet H, Martin D, Goulet O, et al: Crohn's disease in children 8 years old and younger. *Gut* 39 (suppl 3), A244, 1996.
- Pirzer U, Shonhaar A, Fleisher B, et al: Reactivity of infiltrating T Lymphocytes with microbial antigens in Crohn's disease. *Lancet* 338, 1238, 1991.
- Quinton JF, Sendid B., Reumaux D, et al: Anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 42, 788, 1998.
- Rutgeers P, Gaboes K, Peeters M: Effect of fecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in neoterminal ileum. *Lancet* 338, 731, 1998.
- Geng X, Biancone L, Dai HH, Lin JJ, Yoshizaki N, et al: Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 114, 912, 1998.
- Isaacs KL, Sartor RB, Haskill S: Cytokine messenger RNA profiles in inflammatory

- bowel disease mucosa detected by polymerase chain reaction amplification. *Gastroenterology* 103, 1587, 1992.
23. Reincker HC, Steffen M, Witthoef T, et al: Enhanced secretion of tumor necrosis factor alpha, IL-6 and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn disease. *Clin Exper Immunol* 94, 174, 1993.
24. Nicholls S, Stephens S, Braegger CP, et al: Cytokines in stools of children with inflammatory bowel disease or infective diarrhea. *J Clin Pathol* 46, 75-77, 1992.
25. Not T, Buratti E, Berti I, Trevisiol C, Neri E, Tommasini A: Le citochine: da mediatori della flogosi a bersaglio della terapia. *Medico e Bambino* 17 (2), 103 (35), 1998.
26. Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J: Activation of nuclear factor kB in inflammatory bowel disease. *Gut* 42, 477, 1998.
27. Mombaerts P, Mizoguchi E, Grusby MJ, et al: Spontaneous development of inflammatory bowel disease in T cell receptor mutant mice. *Cell* 75, 275, 1993.
28. Sadlak B, Merz H, Shorle H, et al: Ulcerative colitis-like disease in micewith a disrupted interleukin-2 gene. *Cell* 75, 253, 1993.
29. Kuhn R, Lohler J, Rennik D, et al: Interleukin 10 deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 75, 263, 1993.
30. Watanabe M, Ueno Y, Yajima T, et al: Interleukin 7 transgenic mice develop chronic colitis with decreased interleukin 7 protein accumulation in the colonic mucosa. *J Exp Med* 187, 389, 1998.
31. Ventura A, Torre G, Fain S, et al: Appunti sulle malattie infiammatorie croniche dell'intestino. *Medico e Bambino* 10 (10), 628 (16), 1991.
32. Booth IW: Chronic Inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 66, 742, 1991.
33. Jenkins AP, Treasure J, Thompson RHP: Crohn's disease presenting as anorexia nervosa. *BMJ* 296, 699, 1988.
34. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP: Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 42, 387, 1998.
35. Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, Schaller JG: Prolonged fevers of unknown origin in children: patterns of presentations and outcome. *J Pediatr* 12, 419, 1996.
36. Motil KJ, Grand RJ, Davis Kraft L, et al: Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 105, 681, 1993.
37. Ventura A, Nassimbeni G: Terapia del morbo di Crohn in età pediatrica. *Prospettive in Pediatria* 25, 283, 1995.
38. Lionetti P, Battini ML, Resti M, Falcini F: A 14 year old girl with skin ulcers. *Lancet* 351, 262, 1998.
39. Hilling GA, Robertson DAF, Chamers AH, Rigby HS: Unusual pulmonary complication of ulcerative colitis with a rapid response to corticosteroids: case report. *Gut* 35, 847, 1994.
40. Faure C, Belarbi N, Mougnot JF, et al: Ultrasonographic assessment of inflammatory bowel disease in children: comparison with ileocolonoscopy. *J Pediatr* 130, 147, 1997.
41. Hyer W, Beattie RM, Walker Smith JA, McLean A: Computed tomography in chronic inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 76, 428, 1997.
42. Sciarretta G, Furno A, Mazzoni M, Basile C, Malaguti P: Technetium-99m hexamethyl propylene amine oxime granulocyte scintigraphy in Crohn's disease: diagnostic and clinical relevance. *Gut* 34, 1364, 1993.
43. Geatti O, Bellina R, Povolato M, Boni G, et al: Immunoscintigraphy for Crohn's disease diagnosis and follow-up in case of typical and atypical onset. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 29 (S1), A46, 1997.
44. Modigliani R, ManjJK, Simon JF, et al: Clinical, biological and endoscopic picture of attack of Crohn disease: evaluation of prednisone. *Gastroenterology* 98, 811, 1990.
45. Murphy MS, Eastham EJ, Nelson R, et al: Intestinal permeability in Crohn's disease. *Arch Dis Child* 64, 321, 1989.
46. Wyatt J, Vogelsang H, Hubl W, et al: Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet* 341, 1437, 1993.
47. Ventura A, Nassimbeni G: Terapia del morbo di Crohn in età pediatrica. *Prospettive in Pediatria* 25, 283, 1995.
48. Markowitz J, Daum F: Immunology of inflammatory bowel disease: summary of the proceedings of the subcommittee on immunosuppressive use in IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 12, 411, 1991.
49. Verhave M, Winter H, Grand RJ: Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 117, 809, 1990.
50. Feagan B, Rochon J, Fedorak R, et al: Methotrexate for treatment of Crohn disease. *N Engl J Med* 332, 292, 1995.
51. Hakobovis J, Schuster MM: Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol* 79, 533, 1984.
52. Present DH, Lichtiger S: Efficacy of cyclosporin in treatment of fistula of Crohn's disease. *Dig Dis Science* 39, 374, 1994.
53. Sandborn WJ, Van O EC, Zins BJ, Tremaine WJ, Mays DC, Lipsky JJ: An intravenous loading dose of azathioprine decreases the time to response in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 109, 1808, 1995.
54. Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, Hanauer S: Cyclosporine for severe ulcerative colitis: a user's guide. *Am J Gastroenterol* 92, 1424, 1997.
55. Greberg GR, Feagan B, Martin F, et al: Oral Budesonide for active Crohn disease. *N Engl J Med* 331, 836, 1994.
56. Rutgeers P, Lofberg R, Malchow H, et al: A comparison of Budesonide with Prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 331, 842, 1994.
57. Campieri M, Ferguson A, Doe W, et al: Oral Budesonide is as effective as oral Prednisolone in active Crohn's disease. *Gut* 41, 209, 1997.
58. Thomsen O, Cortot A, Jewell D, et al: A comparison of Budesonide and Mesalazine for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 339, 370, 1998.
59. Gross V, Andus T, Ecker KW, et al: Low dose oral pH modified release budesonide for maintenance of steroid induced remission in Crohn's disease. *Gut* 42, 493, 1998.
60. Van der Heide A, Van der Brand-Gradel V, Tytgat GNJ, et al: Comparison of beclomethasone dipropionate (2 and 3 mg) and prednisolone sodium phosphate enemas (30 mg) in the treatment of ulcerative proctitis. An adrenocortical approach. *Nether J Med* 35, 18-24, 1989.
61. Belli DC: Malattie infiammatorie dell'intestino: terapia nutrizionale *Medico e Bambino* 8, 527, 1998.
62. Cucchiara S, Ciccimarra E, Iula VD, et al: La terapia nutrizionale nella malattia di Crohn. *Riv It Ped* 23, 993, 1997.
63. Belli DC, Seidman E, Bouthillier A, et al: Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease and growth failure. *Gastroenterology* 94, 603, 1988.
64. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A: Supplementary enteral nutrition maintains remission in pediatric Crohn's disease. *Gut* 38, 543, 1996.
65. Navarro J, Vargas J, Cezard JP, et al: Prolonged constant rate elemental enteral nutrition in Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1, 541, 1982.
66. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, et al: A short term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alfa for Crohn's disease. *N Engl J Med* 337, 1029, 1997.
67. Stack WA, Mann SD, Roy AJ, et al: Randomized controlled trial of CDP571 antibody to tumor necrosis factor-alpha in Crohn's disease. *Lancet* 349, 521, 1997.
68. van Deventer SJ, Elson CO, Fedorak RN: Multiple doses of intravenous interleukin 10 in steroid-refractory Crohn's disease. Crohn's disease study group. *Gastroenterology* 113, 383, 1997.
69. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, et al: Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 336, 1487, 1997.
70. Wettstein A, Meagher AP: Thalidomide in Crohn's disease. *Lancet* 350, 1445, 1997.
71. Odeka EB, Miller V: Thalidomide in oral Crohn's disease refractory to conventional medical treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 25, 250, 1997.
72. Treatment of ulcerative colitis with thalidomide. *BMJ* 1, 792, 1979.
73. Handley J, Shields M, Dodge J, et al: Chronic bullous disease of childhood and ulcerative colitis. *Pediatric Dermatology* 10, 256, 1993.
74. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, et al: Effect of enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 334, 1557, 1996.
75. McLain BI, Davidson PM, Stokes KB, Beassley SW: Growth after gut resection for Crohn's disease. *Arch Dis Child* 65, 760, 1990.
76. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, et al: Alendronate for prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced osteoporosis intervention study group. *N Engl J Med* 339, 292, 1998.

La Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale: una esperienza "tutta d'un fiato"

G. PALLA, S. QUINTI, M. MASSIMETTI, F. MASSEI, CR. BELLINA¹, G. BONI, C. UGHI, G. MAGGIORE E A. VENTURA²

Istituto di Clinica Pediatrica, Ospedale S. Chiara, Pisa

¹Istituto di Medicina Nucleare, Università di Pisa

²Istituto di Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Recenti osservazioni nei paesi occidentali hanno richiamato l'attenzione dei pediatri sulle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sia per un aumento assoluto della loro incidenza che per una maggiore frequenza di esordio in età pediatrica^{1,3}. La diagnosi di MICI, anche in molti centri di gastroenterologia pediatrica, viene fatta con notevole ritardo, in media 1-3 anni dall'esordio dei sintomi^{4,5}. I fattori che stanno alla base di tale ritardo diagnostico sono da individuare principalmente nel polimorfismo ed aspecificità della presentazione clinica e nella tuttora scarsa sensibilità dei pediatri verso tale patologia.

Scopo di questo lavoro è stato quello di valutare l'età d'esordio e le caratteristiche cliniche di una casistica di MICI osservate nel periodo gennaio '95- giugno '97.

CASISTICA E DIAGNOSI

Nel periodo compreso tra gennaio 1995 e giugno 1997 presso la Clinica Pediatrica dell'Università di Pisa sono stati osservati 32 casi di MICI. I dati relativi alla casistica studiata sono riportati nella *Tabella I*.

In 20 pazienti (62%) la diagnosi è stata posta presso la nostra Clinica mentre 12 sono stati inviati con il sospetto clinico di MICI già formulato. La diagnosi di ma-

lattia è stata formulata in base all'anamnesi, al quadro clinico e bioumorale, agli accertamenti strumentali (ecografia, indagini radiologica, immunoscintigrafia, endoscopia) ed ha sempre avuto conferma istologica.

RITARDO DI DIAGNOSI

Nella nostra casistica, globalmente considerata, il ritardo medio di diagnosi è stato di 5.4 mesi con una differenza significativa tra morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa:

- il morbo di Crohn è stato diagnosticato con un ritardo medio di 8.3 mesi (range 1 mese - 4 anni);
- la rettocolite ulcerosa è stata diagnosticata in media 1.5 mesi dall'esordio dei sintomi (range 15 giorni - 6 mesi).

Presentazione clinica: casi tipici e atipici

Le manifestazioni gastroenterologiche classiche delle MICI (dolori addominali, diarrea mucoematica) erano presenti in 19/32 pazienti (59.4%) mentre in 13/32 casi (40.6%) il quadro clinico era scarsamente evocativo di tale patologia.

In 15/17 casi (88.2%) dei soggetti con RCU la malattia si è manifestata in maniera classica con dolori addominali e diarrea mucoematica. Negli altri 2 casi il motivo iniziale della consultazione presso la Clinica è stato il riscontro occasionale di un'ipertransaminasemia clinicamente asintomatica con gammaGT elevate che ha rappresentato il sintomo iniziale di una colangite sclerosante.

Nei pazienti con morbo di Crohn soltanto in 3/13 casi (23%) la malattia è esordita con sintomi gastrointestinali mentre in 10/13 casi (77%) la presentazione clinica è stata eterogenea e caratterizzata da sintomi di ordine generale.

7/13 pazienti con morbo di Crohn presentavano una sindrome infiammato-

ria aspecifica con febbre di origine non spiegata (persistente da 38 giorni a 4 mesi e mezzo), indici di flogosi elevati, calo ponderale e anemizzazione. In altri 2 casi invece era stato posto il sospetto diagnostico di artrite reumatoide giovanile per la presenza di interessamento articolare.

In un bambino di 10 anni la malattia è esordita con un eritema nodoso associato a febbre, della durata di circa 2 mesi. La comparsa di eritema nodoso è stata osservata anche in un altro paziente in concomitanza di una ricaduta clinica. Una malattia perianale è stata rilevata in 3 pazienti, 2 dei quali avevano una fistola e il terzo un ascesso perianale.

La diagnosi di colite indeterminata è stata posta in 2 pazienti che presentavano l'uno dolori addominali con diarrea mucoematica e l'altro una colangite sclerosante.

I dati relativi alla presentazione clinica sono riassunti nella *Tabella II*.

ETÀ DI ESORDIO

L'età media all'esordio della malattia è risultata di 10.9 anni con certa differenza tra RCU (esordio mediamente più precoce) e morbo di Crohn. L'età media di esordio del morbo di Crohn è risultata infatti di 12.1 anni, mentre per la RCU è risultata di 9.9 anni.

In 5 pazienti della nostra casistica la malattia si è manifestata prima dei 6 anni. In 4 casi si trattava di una RCU e in un solo caso di morbo di Crohn diagnosticato all'età di 5 anni. La diagnosi di RCU è stata preceduta in 2 pazienti, rispettivamente di 2 e 4 anni, da quella di colite allergica. In entrambi i casi si trattava di bambini fortemente allergici con PRIST e RAST positivi per vari allergeni. Nel bambino con morbo di Crohn ad esordio precoce la diagnosi era stata inizialmente fuorviata da una infezione da *Salmonella*.

I dati relativi all'età di esordio sono riassunti nella *Figura 1*.

ESAMI STRUMENTALI

L'accertamento diagnostico delle MICI richiede il ricorso ad esami strumentali, alcuni meno invasivi come l'ecografia e l'immunoscintigrafia, altri più invasivi come il clisma del tenue e l'endoscopia intestinale. Il valore di ciascuna tecnica dipende dalla sua utilità nel confermare o escludere la diagnosi, nel valuta-

CASISTICA MICI, 1995 - 1997
Clinica Pediatrica di Pisa

19 maschi - 13 femmine

Età media all'esordio: 10.9 anni (range 2-20)	
Rettocoliti Ulcerose (RCU)	17
Malattia di Crohn (MC)	13
Coliti Indeterminate (CI)	2

Tabella I

PRESENTAZIONE CLINICA DI 32 CASI DI MICI (Clinica Pediatrica di Pisa, 1995-97)

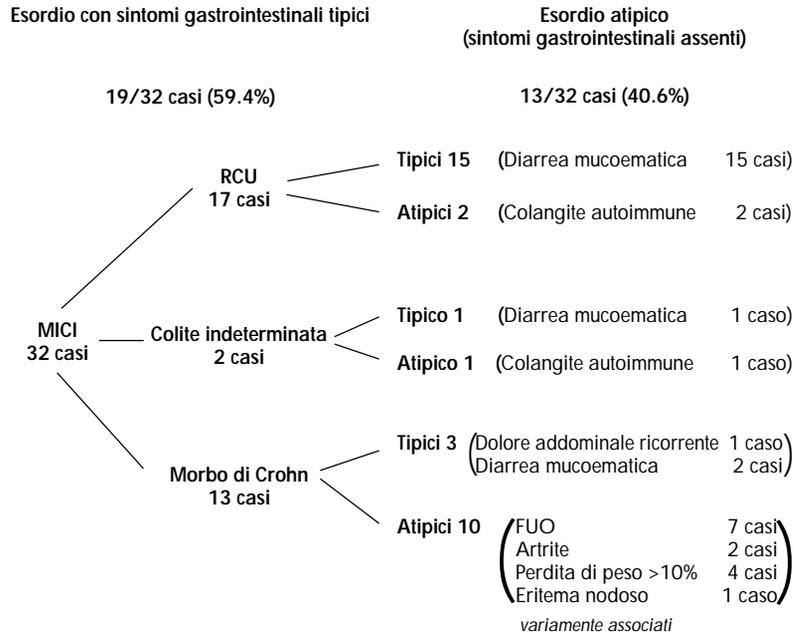


Tabella II

SENSIBILITÀ DEI DIVERSI ESAMI STRUMENTALI IN RAPPORTO ALL'ISTOLOGIA

	Ecografia	Scintigrafia	Clisma del tenue	Ileocolonscopia e istologia
m. di Crohn (13 pazienti)	13/13 (100%)	10/11 (91%)	7/10 (70%)	13/13 (100%)
RCU (17 pazienti)	13/17 (77%)	6/6 (100%)	-	17/17 (100%)

Tabella III

DISTRIBUZIONE DEI CASI, SECONDO L'ETÀ D'ESORDIO

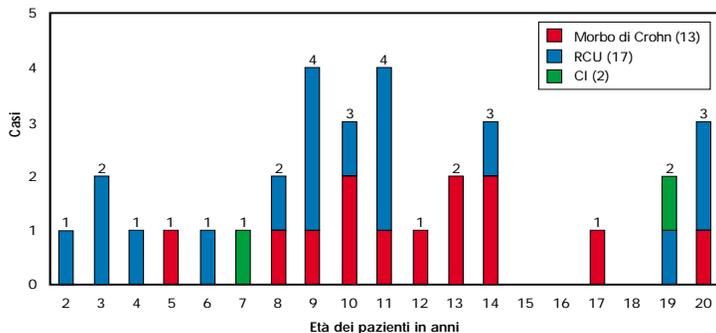


Figura 1

re la sede, l'estensione e l'attività della malattia. La diagnosi di certezza richiede comunque una conferma istologica.

La sensibilità dei vari esami strumentali di indagine rispetto alla diagnosi istologica è riportata nella *Tabella III*.

In 2 pazienti anche l'istologia non è stata dirimente e si è mantenuto la diagnosi di colite indeterminata.

L'immunoscintigrafia e l'ecografia sono risultate particolarmente utili nello screening delle MICI nei casi a presentazione atipica. In particolare l'ecografia ha permesso di orientare la diagnosi in tutti i casi di malattia di Crohn con esordio atipico in cui sarebbe stato difficile proporre in prima battuta un esame endoscopico.

DISCUSSIONE

L'analisi della nostra casistica offre alcuni interessanti spunti di discussione.

□ Nei casi di nostra osservazione, la malattia si è manifestata nella maggioranza dei casi tra 10 e 15 anni con un'età media alla diagnosi lievemente inferiore per la RCU rispetto al morbo di Crohn. Cinque dei nostri pazienti hanno ricevuto diagnosi di MICI in età prescolare. Questo dato è abbastanza inusuale poiché tali malattie raramente esordiscono prima dei 6 anni anche se studi epidemiologici recenti evidenziano che, rispetto al passato, la malattia sembra manifestarsi con maggiore frequenza in epoca più precoce. La tendenza a una presentazione più precoce trova una possibile spiegazione anche nel fenomeno dell'anticipazione genetica per il quale una malattia, che come il Crohn riconosce sicuramente una componente genetica, tende, in successive generazioni, a comparire in età più precoce e ad assumere una maggiore gravità⁶. Nella pratica clinica quotidiana la perdita del riferimento dell'età rende più problematica la diagnosi di MICI. Infatti tale patologia deve essere tenuta presente anche in bambini molto piccoli nei quali la diagnosi iniziale è spesso quella di una "colite allergica" che costituisce una patologia più frequente e pressoché esclusiva di tale età⁷.

□ Riguardo alla presentazione clinica possiamo rilevare che nella maggior parte dei pazienti con morbo di Crohn l'esordio è avvenuto in maniera atipica con pochi sintomi gastrointestinali. Erano presenti invece segni di compromissione generale quali febbre, anoressia, calo ponderale, arresto di crescita e alterazione degli indici di floso. Solo 3 pazienti

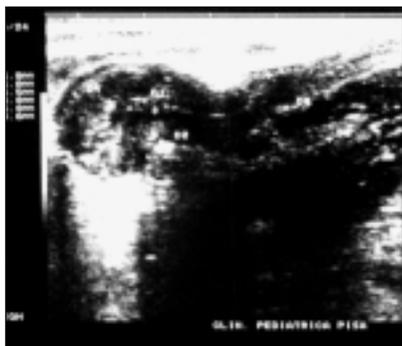
ALESSANDRO è un ragazzo di 13 anni che da circa 2 mesi presenta astenia, facile affaticabilità, artralgie, febbricola, modesti dolori addominali, anoressia e calo ponderale. Vengono eseguiti ambulatoriamente degli accertamenti ematologici che evidenziano una marcata elevazione degli indici di flogosi; normali le comuni costanti ematochimiche; negative le indagini infettivologiche.

Quando giunge alla nostra osservazione dopo tre mesi dall'esordio dei sintomi, Alessandro ha un peso al 10° centile, altezza al 50°, è pallido, presenta afte multiple al cavo orale, dolorabilità alla palpazione dell'addome con modesta difesa in fossa iliaca dx.

Gli accertamenti ematologici confermano l'aumento degli indici di flogosi (VES 82, PCR 10.1 mg/dl, GB 9050 mm³ con N 70%, PTL 529.000 e fibrinogeno 590 mg/dl) e una modesta anemia (Hb 10.1 g/dl). L'ecografia addominale risulta particolarmente utile nell'orientare la diagnosi poiché mostra, a livello dell'ultima ansa ileale, un ispessimento della parete con spessore totale di 13.5 mm (Figura). È presente anche un ispessimento della parete del cieco e del colon fino alla flessura epatica. Le immagini ecografiche, fortemente evocative di un morbo di Crohn, ci inducono a compiere ulteriori indagini diagnostiche in tal senso.

Viene eseguita un'immunoscintigrafia con leucociti marcati che rivela un accumulo del tracciante a livello dell'ultima ansa e in gran parte del colon, confermando la presenza di una flogosi attiva in tali sedi. La diagnosi di morbo di Crohn viene definitivamente confermata dalla colonscopia che evidenzia ulcerazioni lineari e la presenza di mucosa con aspetto granuleggiante a livello del colon dx. L'istologia mostra un'intensa flogosi acuta e cronica con pseudopolipi infiammatori.

In considerazione del fatto che il ragazzo è ancora in fase prepubere, viene instaurato un trattamento nutrizionale con sola dieta elementare (Nutri-Junior) che il ragazzo assume con sondino naso-gastrico notturno. Viene effettuato un breve ciclo di terapia steroidea associato a 5-ASA. Al controllo dopo 4 settimane il paziente non ha più febbre, non lamenta più dolori addominali e non si riscontrano afte al cavo orale. L'alvo è regolare ed Alessandro ha ripreso 2 kg di peso. La dieta elementare esclusiva viene mantenuta per 8 settimane e successivamente si inizia una graduale rialimentazione per os, introducendo gruppi di alimenti ogni 4 settimane. Le supplementazioni notturne con dieta elementare viene mantenuta a lungo al fine di assicurare un adeguato apporto nutrizionale nel periodo dello sviluppo puberale.



Netto e diffuso ispessimento di parete a carico dell'ultima ansa ileale (6-6,6 mm), visualizzata in scansione longitudinale. Ecostruttura di parete con aspetto nodulare ipocogeno.

Sottolineature

La storia di Alessandro è quella di un morbo di Crohn a presentazione atipica senza sintomi che richiamassero l'attenzione sull'apparato gastrointestinale. L'anoressia e il calo ponderale erano la sintomatologia prevalente. In questo caso l'indagine ecografica addominale, non invasiva e proprio per questo (a differenza dell'esame radiologico ed endoscopico) facilmente proponibile anche nel paziente senza sintomatologia gastrointestinale eclatante, è stata particolarmente utile nell'orientare verso il sospetto diagnostico di MICI e ha giustificato il ricorso ad indagini invasive (colonscopia con istologia) che hanno permesso di formulare una diagnosi corretta. La terapia nutrizionale, da sola, ha indotto la remissione clinica e ha permesso un adeguato sviluppo staturale e puberale.

presentavano prevalenti sintomi gastrointestinali (dolori addominali e diarrea mucoematosa).

L'aspecificità della presentazione clinica fa sì che il morbo di Crohn entri in diagnosi differenziale con numerose condizioni morbose quali la F.U.O., l'artrite reumatoide, l'anoressia mentale, la celiachia^{5,8,9}.

□ La RCU viene considerata tradizionalmente una malattia di più facile diagnosi. Tuttavia anch'essa presenta alcune peculiarità in quanto la presentazione clinica può essere talora quella di una colangite sclerosante. Poiché la colangite sclerosante risulta frequentemente associata alla RCU, quest'ultima deve sempre essere ricercata nei pazienti che presentano un'ipertransaminasemia con gammaGT elevate, specialmente se viene rilevata una concomitante positività degli autoanticorpi¹⁰ che orienti la dia-

gnosi verso la cosiddetta "colangite autoimmune".

□ La variabilità e la aspecificità della presentazione clinica danno ragione dell'usuale ritardo di diagnosi di tali malattie. In particolare per il morbo di Crohn tale ritardo risulta compreso tra 1 e 3 anni anche in casistiche relative a centri specialistici di gastroenterologia pediatrica^{4,5,8}.

Rispetto a quanto riportato in letteratura nella nostra esperienza la diagnosi di morbo di Crohn è avvenuta in tempi più brevi. Questo dato è da riferire in larga misura all'uso dell'ecografia come mezzo di screening capace di orientare le successive indagini diagnostiche. La validità dell'ecografia nello studio delle MICI è confermata anche in un recente lavoro in cui viene riportata una buona correlazione tra i reperti ecografici e quelli della ileocolonscopia. Pur restando l'ileocolonscopia con istologia il "gold

LORENZO ha due anni quando lo vediamo.

Lorenzo ci viene portato per un problema di transaminasi elevate.

Si trattava di un reperto occasionale, evidenziato la prima volta quando il bambino aveva otto mesi, durante degli accertamenti eseguiti per definire un sospetto di allergia alimentare (c'era stato in effetti un angioedema da uovo all'età di 6 mesi). Da allora le transaminasi (GOT e GPT) si erano mantenute su valori di circa tre volte la norma.

Il bambino stava bene. In assenza di altri virus da chiamare in causa, era stato inizialmente incolpato il solito virus citomegalico (viruria, IgG positive), era stata già indagata la celiachia (EMA negative) e in qualche modo il problema non sembrava preoccupare la famiglia più della sospetta allergia all'uovo (RAST ++++) e di una recente enterocolite da salmonella.

All'esame obiettivo si palpa un lobo destro del fegato ingrandito e duro. Le transaminasi risultano maggiormente elevate (x 8), con VES elevata (47) e ipergammaglobulinemia (IgG 2111 mg%). Nel sospetto di una epatite autoimmune si dosano alcuni autoanticorpi e gli SMA (antimuscolatura liscia) risultano fortemente positivi. La contemporanea elevazione delle gamma GT (x 10) orienta peraltro la diagnosi verso una colangite autoimmune (classicamente associata alla malattia infiammatoria cronica intestinale e caratterizzata dalla evoluzione in colangite sclerosante). Il sospetto è confermato sia dalla RMN che mostra le classiche alterazioni a rosario della colangite sclerosante, sia dalla biopsia che mostra la classica flogosi concentrica periportale. E la associazione con la colite?

In realtà una colite c'era da tempo, ma le scariche mucoematose (non importanti) venivano sempre attribuite a quella salmonella che era stata documentata molti mesi prima. Sia l'ecografia (ispessimento della parete colica) sia la colonscopia hanno documentato una colite emorragica, con fragilità della mucosa rettosigmoidea. L'esame istologico non ha permesso una diagnosi certa di RCU e si è rimasti su quella di colite indeterminata.

Il bambino ha iniziato terapia immunosoppressiva con metil-prednisolone e azatioprina, in aggiunta a quella con acido ursodesossicolico: va bene la colite, sembra andar bene la colangite (normalizzazione transaminasi e gammaGT), ma sull'evoluzione di questa non possiamo essere più di tanto ottimisti.

Sottolineature

Un quadro bioemorale di epatite autoimmune (transaminasi, ipergammaglobulinemia, autoanticorpi), in presenza di gammaGT elevate, deve orientare verso la diagnosi di colangite autoimmune associata a malattia infiammatoria cronica intestinale. Per quanto sia noto che questo tipo di malattia evolve "naturalmente" verso la colangite sclerosante (malattia che rappresenta la condizione finale ineluttabile di diverse patologie epatobiliari), è possibile che nelle fasi precoci la terapia immunosoppressiva possa quantomeno rallentare l'evoluitività. La RMN, in mani esperte, appare oggi una buona alternativa alla colangiografia retrograda endoscopica nel documentare le classiche (e diagnostiche) alterazioni di calibro (immagini a rosario) delle vie biliari. La colite può non essere clamorosa dal punto di vista sintomatologico e la associazione della colangite autoimmune con la RCU può sfuggire. Davanti a una colite persistente o altamente recidivante la diagnosi di colite infettiva va messa in dubbio anche se, in un primo momento, fosse stato documentato un patogeno intestinale.

FEDERICO è un bambino di 2 anni e 6 mesi che da circa una settimana presenta diarrea con muco e sangue rosso vivo nelle feci. Obiettivamente il bambino appare pallido, normoidratato con scarso pannicolo adiposo sottocutaneo. Negativo il restante esame obiettivo. Gli indici di flogosi e le comuni costanti ematochimiche risultano nelle norma. Negativi anche AGA ed EMA; molto elevate risultano invece la IgE totali (870 U/l). L'ecografia addominale non evidenzia reperti patologici.

Il sospetto clinico, basato sull'evidenza di costituzione atopica e sull'età di insorgenza dei sintomi, è quello di colite allergica e pertanto viene iniziata un'alimentazione ipoallergenica ma il quadro clinico resta invariato.

L'isolamento del *Clostridium difficile* e della sua tossina nelle feci orienta verso la diagnosi di colite pseudomembranosa per la quale viene somministrata vancomicina per os per 10 giorni. I successivi esami delle feci risultano sempre negativi per clostridio e tossina.

Per il persistere dell'emissione di sangue rosso vivo nelle feci viene eseguita una rettoscopia che evidenzia una mucosa iperemica, facilmente sanguinante al contatto con lo strumento, con soffiusioni emorragiche e depositi di fibrina. L'esame istologico risulta compatibile con una RCU in fase attiva (modesto disordine architetturale con importante reazione infiammatoria e microascessi criptici).

Viene iniziato un trattamento steroideo per via generale associato a 5-ASA (inizialmente assunto oltre che per via generale anche per clisma) cui segue un rapido miglioramento clinico con regolarizzazione dell'alvo e scomparsa del sangue nelle feci. Il trattamento steroideo viene progressivamente ridotto e poi sospeso dopo circa 2 mesi mentre viene mantenuta la terapia con 5-ASA. A circa un anno dalla diagnosi il bambino è in buone condizioni generali senza che sia stato rilevato alcun segno di ripresa della malattia.

Sottolineature

L'aspetto peculiare di questo caso ci sembra essere costituito dall'esordio in età molto precoce. L'orientamento diagnostico iniziale era stato quello di una "colite allergica" (patologia presoché esclusiva dei primissimi anni di vita) sia per l'evidenza di una costituzione atopica che per l'età del bambino. È possibile che la costituzione atopica e una reale allergia alimentare abbiano facilitato l'insorgenza della RCU (peraltro il bambino ha poi mostrato di tollerare latte e uovo normalmente).

E di fatto vero che, come in altri casi a esordio precoce, la diagnosi di MICI è stata ritardata perché confusa con quella di colite allergica o infettiva (e in questo caso possiamo essere ragionevolmente sicuri che il *Clostridium difficile* era uno spettatore innocente più che un fattore eziopatogenetico).

standard" per la diagnosi, gli autori sottolineano l'importante ruolo dell'ecografia sia nella fase di diagnosi che nel follow-up della malattia. Peraltro nessuna diagnosi può essere basata sul solo dato ecografico^{11,12}.

□ Nella nostra esperienza anche l'immunoscintigrafia ha rappresentato un valido ausilio diagnostico particolarmente utile nei casi ad esordio atipico. Questa

metodica, basata sulla marcatura "in vivo" dei leucociti con ^{99m}Tc che si accumulano nelle sedi di flogosi, permette di valutare la sede e l'estensione della malattia¹³.

In alcuni dei nostri pazienti l'immunoscintigrafia è risultata positiva anche nelle fasi di remissione, mostrando un eccesso di sensibilità rispetto alla clinica. È probabile che la persistente positività della scintigrafia, così come dell'istologia¹⁴, ci dia di fatto la prova che una remissione completa della malattia è un evento improbabile anche nei casi in cui la clinica è muta. L'impiego di queste nuove tecniche nella diagnostica delle MICI fa sì che il ruolo dell'indagine radiologica tradizionale venga oggi riconsiderato. Nel morbo di Crohn possiamo trovarci di fronte a una radiologia falsamente negativa con assenza della classica triade sintomatologica (restringimento del lume, dilatazione del tratto a monte, aspetto ad acciottolato romano) se l'indagine viene effettuata troppo precocemente quando ancora la parete intestinale non si è modificata strutturalmente. L'indagine scintigrafica invece permette di rivelare molto precocemente la presenza di una flogosi attiva.

Nella RCU talvolta l'esecuzione dell'indagine radiologica trova una limitazione nelle fasi acute di malattia per il rischio di perforazione¹⁵.

L'attenzione del pediatra verso le MICI deve oggi essere maggiore rispetto al passato poiché numerosi studi epidemiologici condotti negli ultimi anni evidenziano un aumento di incidenza di tali malattie principalmente nei paesi occidentali e in particolare nelle aree urbane^{16,17}. Inoltre, queste malattie diventano sempre più di interesse pediatrico per la maggiore frequenza di esordio in età infantile. A fronte dell'espandersi di tale patologia e delle difficoltà diagnostiche costituite dalla atipia di presentazione, noi disponiamo oggi di mezzi di screening non invasivi, che, anche se non specifici, possono indicare la necessità di esami endoscopici e istologici sui quali ovviamente poggiare la diagnosi definitiva.

Bibliografia

1. Statter BM, Hirsch RB, Coran AC: Inflammatory bowel disease. *Pediatric Clinics of North America* 40, 6, 1213-1231, 1993.

2. Hildebrand H, Brydolf M, Holmquist L, Krantz I, Kristiansson B: Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in children in South-Western Sweden. *Acta Paediatr* 83, 640-5, 1994.

3. Cosgrove M, Al-Atia RF, Jenkins HR: The epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 74, 460-1, 1996.

4. Chong SKF, Bartram C, Cambell CA, et al: Chronic inflammatory bowel disease in childhood. *BMJ* 284, 101-104, 1982.

5. Mc Neish AS: La diagnosi e terapia del morbo di Crohn in età pediatrica. *Prospettive in Pediatria* 18, 245-250, 1988.

6. Polito MJ, Rees RC, Childs B, Mendeloff AI, Harris ML, et al: Preliminary evidence for genetic anticipation in Crohn's disease. *Lancet* 347, 788-800, 1996.

7. Ventura A: Malattia infiammatoria cronica intestinale. Da: *Fisiopatologia e Terapia in pediatria*. Intramed communications, Milano, 439-447, 1993.

8. Ventura A, Torre G, Fain S, Carini C, Guastalla P: Appunti sulle malattie infiammatorie croniche dell'intestino. *Medico e Bambino* 10, 628-639, 1991.

9. Jenkins AP, Treasure J, Thoruson RPH: Crohn's disease presenting as anorexia nervosa. *BMJ* 296, 699, 1988.

10. Hyams JS: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr* 109, 17-21, 1994.

11. Faure C, Belarbi N, Mougnot JF, Bessnard M, Hugot JP: Ultrasonographic assessment of inflammatory bowel disease in children: comparison with ileocolonoscopy. *J Pediatr* 130, 147-51, 1997.

12. Squires RH: Assessment of inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 130, 10-11, 1997.

13. Steinstrasser A, Oberhauser E: Granulocyte labelling kit BW 250/83: Results of the European Multicenter Trial. *Nucl Med* 35, 1-11, 1996.

14. Modigliani R, Manj JK, Simon JF, et al: Clinical, biological and endoscopic picture of attack of Crohn's disease: evaluation of prednisone. *Gastroenterology* 98, 811-818, 1990.

15. Telander RL: Surgical management of Crohn's disease in children. *Current Opinion in Pediatrics* 7, 328-334, 1995.

16. Turck D, Gower-Rousseau C, Gottrand R, et al: Incidence of inflammatory bowel disease in northern french children: a 5 year period survey. *J Pediatr* 127, 4, 86, 1995.

17. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D: Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet* 343, 766-767, 1994.

Malattie infiammatorie dell'intestino: terapia nutrizionale

DOMINIQUE C. BELLI

Unità di Gastroenterologia Pediatrica, Facoltà di Medicina, Ginevra (Svizzera)

I primi a suggerire un effetto benefico della nutrizione parenterale nelle malattie infiammatorie dell'intestino furono Dudrick e coll. nel 1968. La nutrizione enterale, in particolare la nutrizione elementare con aminoacidi levogiri, è stata proposta per la prima volta negli anni '70. Gli obiettivi di tali terapie sono il mantenimento dello stato nutrizionale in termini di macro- e micro-nutrienti, la cura del ritardo nella crescita del bambino, nonché l'induzione e il mantenimento della remissione.

Nel caso della malattia di Crohn, la malnutrizione è essenzialmente causata da apporti inadeguati, dovuti soprattutto all'anoressia derivante dalla malattia cronica, ma anche a una alterazione del gusto, al dolore addominale e alla diarrea. La malnutrizione è anche causata da perdite eccessive (enteropatia essudativa, emorragia digestiva, perdita di acidi biliari), malassorbimento (macro- e micro-nutrienti, sovrainfezione batterica) e accresciuto fabbisogno energetico (febbre, fistola, crescita staturale-ponderale).

1. Mantenimento dello stato nutrizionale: i pazienti si presentano spesso alla diagnosi con una statura e un peso insufficienti (85% nel caso della malattia di Crohn, 65% nel caso della colite ulcero-emorragica), condizione che può migliorare nel corso della terapia, soprattutto per quanto riguarda le bambine (Griffiths e coll. *Gut* 34, 939, 1993). Il deficit pondero-staturale è dovuto a un apporto calorico spontaneo insufficiente (Thomas e coll. *JPGN* 17, 75, 1993) e a un aumentato consumo energetico (Varille e coll. *JPGN* 23,

13, 1996). Il fenomeno si accompagna a una possibile carenza di micro-nutrienti quali acido folico, vitamina B12 e vitamine liposolubili, minerali e oligo-elementi. Pertanto, per recuperare uno stato nutrizionale ottimale è fondamentale assicurare una dieta equilibrata che, a seconda del quadro clinico, garantisca una sufficiente quantità di calorie e di micro-nutrienti.

2. Incidenza e cura del ritardo di crescita: l'incidenza del ritardo nella crescita del bambino varia a seconda degli studi e va dall'8% al 53% (Tabella I). Rispetto alla statura finale, questo ritardo si riscontra nel 31% (Markowitz e coll. *JPGN* 16, 373, 1993), mentre, se il criterio adottato è quello di un difetto rispetto alla media pari o superiore a 2 DS, è presente nel 47% (Hildebrand e coll. *JPGN* 18, 165, 1994). La terapia prevede una dieta appropriata (apporti consigliati +15-30%) con integratori alimentari per via orale, nasogastrica o gastrostomica.

La nutrizione parenterale deve essere riservata a casi estremamente speciali e gravi. Applicando questi schemi, diversi studi hanno dimostrato un incremento della velocità di crescita da 1,0-1,8 cm/anno prima dell'intervento nutrizionale a 6,0-9,0 cm/anno dopo la terapia. Presso la nostra unità, utilizziamo uno schema di intervento basato sulla nutrizione enterale semi-elementare esclusiva e iterativa (1 mese su 4) che, in caso di ritardo nella crescita, induce un miglioramento straordinario (Belli e coll. *Gastroenterology* 94, 603, 1988).

3. Induzione della remissione mediante nutrizione: oltre a curare lo stato nutrizio-

nale, nel caso della malattia di Crohn la nutrizione chimica può anche indurre la remissione. I primi test sono stati effettuati con successo all'inizio degli anni '80 utilizzando la nutrizione elementare esclusiva in maniera più o meno prolungata. In seguito, Sanderson e coll. (*Arch Dis Child* 61, 123, 1987) hanno affrontato una terapia nutrizionale in dieta elementare esclusiva con una terapia steroidea convenzionale. Tale studio ha dimostrato che, in termini di induzione della remissione, la terapia nutrizionale era efficace tanto quanto la terapia farmacologica. Numerosi altri lavori hanno confermato tale risultato.

Restava da dimostrare che la nutrizione polimerica poteva essere efficace tanto quanto quella elementare. Tale conferma è stata fornita nel 1994 da Ruuska e coll. (*JPGN* 18, 146, 1994) in uno studio controllato e randomizzato. Questi dati sono stati ripresi in 2 meta-analisi (Griffith e coll. *Gastroenterology* 108, 1056, 1995; Cézard e coll. *Gastr Clin Biol* 20, B50, 1996) che dimostrano come, nel complesso, la nutrizione o la corticoterapia abbiano un'efficacia pressoché analoga, sebbene una parte degli studi propenda leggermente per la terapia steroidea. Viceversa, le diete elementari e polimeriche sembrano avere la medesima efficacia.

4. Mantenimento della remissione: quanto al mantenimento della remissione, grazie ad alcuni studi inglesi si sa che l'astensione da alimenti che procurino dolori addominali è sicuramente la migliore misura preventiva che si possa adottare. Tuttavia, uno studio retrospettivo di Wilchanski e coll. (*Gut* 38, 543, 1996) ha chiaramente dimostrato che i pazienti ai quali era stato somministrato un supporto nutrizionale enterale presentavano tassi di remissione dell'ordine del 50%, mentre quelli ai quali non era stato somministrato registravano un tasso del 25%.

Per concludere, possiamo affermare che, nel caso delle malattie infiammatorie intestinali del bambino, un approccio nutrizionale corretto consente il recupero e poi il mantenimento dello stato nutrizionale sia per quanto concerne i macro-nutrienti che per quanto concerne i micro-nutrienti. Inoltre, un aumento dell'apporto nutrizionale comporta una correzione del ritardo della crescita, soprattutto se utilizzato secondo la formula esclusiva iterativa. Il trattamento della fase acuta è possibile mediante sola nutrizione o approccio combinato con dosi più leggere di steroidi. Infine, è possibile prolungare la remissione adottando un approccio nutrizionale corretto.

N. pazienti	Criteri	%	Autore	Riferimento	Anno
513	< p3	8	Farmer	Dig Dis Sci	1979
69	< p3	20	Motil	Nutr Ped	1985
100	< p3	21	Griffiths	Gut	1993
30	< p3	27	Schmitz	Gastr Ped	1986
79	< p3	28	Le Luyer	Arch fr Ped	1985
48	Statura finale	31	Markowitz	JPGN	1993
86	< p3	33	Gryboski	Gastro	1978
124	> -2.0 DS	47	Hildebrand	JPGN	1994
30	< p3	53	Navarro	Gastr Ped	1986

Tabella I