

Queste pagine rappresentano la finestra su "Medico e Bambino" cartaceo dei contributi originali delle pagine elettroniche. I testi in extenso sono pubblicati on line.

## Caso contributivo



### IL PEDIATRA E LA RESISTENZA AGLI STEROIDI NELLA COLITE ULCEROSA

N. Giurici, S. Crocco, E. Barbi  
 Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste  
 Indirizzo per corrispondenza: nagua55@yahoo.it

### THE PEDIATRICIAN AND STEROID RESISTANCE IN ULCERATIVE COLITIS

**Key words** Steroid resistance, IBD, Anti-TNF, Therapy, Case report

**Summary** Despite the availability of new immunomodulators, steroids still represent a milestone of Inflammatory Bowel Disease (IBD) therapy. Steroid resistance in IBD is an uncommon, yet existing and epidemiologically defined event involving one fifth of the patients with Crohn's disease and one sixth of the patients with ulcerative colitis (UC). We report of an 11 year old female patient with previously diagnosed UC that was hospitalized during a flare of the disease and that failed to respond to a four week intravenous and oral administration of steroids (2 mg/kg). The radioligand binding of the steroid receptors showed that a significantly higher dose of methylprednisolone was necessary to inhibit the growth of 50% of the lymphocytes (EC50) in our patient, if compared to the values obtained on 11 healthy controls (2,326  $\mu$ M and 1,056  $\pm$  53.14  $\mu$ M respectively). Infliximab was administered and successfully induced. The epidemiology of steroid resistance and possible therapeutic approaches in steroid resistant patients are discussed.

**Caso clinico** - V. giunge alla nostra osservazione per la comparsa di diarrea muco-ematica persistente da circa 4 settimane. V. ha 11 anni ed è affetta da colite ulcerosa (CU), diagnosticata all'età di 9 anni. Vista la limitata estensione del processo infiammatorio (retto e sigma), la bambina veniva trattata con 5-ASA ma, dopo alcuni mesi, a un iniziale miglioramento del quadro clinico ed endoscopico, seguiva una ricaduta. Veniva avviato un ciclo con steroidi orali (prednisone: 1 mg/kg/die). Dato che il quadro clinico sembrava migliorare, veniva ridotto il dosaggio del cortisone fino alla sospensione, e mantenuto il trattamento con solo 5-ASA. Nonostante l'apparente miglioramento, la risposta al trattamento steroideo era stata incompleta, vista la ricomparsa e il peggioramento della diarrea. Gli esami di laboratorio evidenziavano una severa anemia microcitica (Hb 6.9, MCV 72), un innalzamento degli indici di infiammazione (PCR 2,86, VES 51, IgG 1419) e importante piastrinosi (1.051.000).

L'endoscopia mostrava una severa pancolite con segni di malattia acuta. Si era deciso di iniziare un trattamento con steroidi ev al dosaggio di 2 mg/kg/die, con l'aggiunta di antibiotici ev. Veniva anche iniziata l'azatioprina, considerata la lunga durata della malattia

mal controllata, le recidive e la prevedibile necessità di un trattamento immunosoppressivo.

A una settimana dall'inizio della terapia con steroide ev, la diarrea muco-ematica non mostrava alcun miglioramento e l'anemia era peggiorata, per cui la piccola veniva sottoposta a trattamento trasfusionale e il cortisone veniva frazionato in due dosi giornaliere. Al decimo giorno di trattamento si osservava un modesto miglioramento delle condizioni cliniche con la riduzione della quantità di sangue e muco e comparsa di feci più formate, ma i livelli di emoglobina continuavano a scendere. Quattro settimane dopo aver iniziato il trattamento, V. non manifestava il minimo segno di cortisonismo. Vista la severità del caso e la non risposta alla terapia steroidea, veniva avviato il trattamento con l'Infliximab (anticorpo anti-TNF alfa).

Nel sospetto di una resistenza al cortisone è stato eseguito il dosaggio dei recettori steroidei, per mezzo di un test con radioligand binding (valutazione del numero di recettori per mezzo di un ligando marcato con isotopo radioattivo). Per quanto riguarda il metilprednisolone la concentrazione di farmaco in grado di inibire la crescita del 50% dei linfociti (EC50) è risultata essere di 2326  $\mu$ M. I valori ottenuti su 11 controlli sono 1056  $\pm$  53,14 (media  $\pm$  SE): per ottenere lo stesso effetto è necessario nella paziente utilizzare una concentrazione del farmaco più che doppia.

**Discussione** - Riguardando a posteriori il caso, V. presentava una malattia importante, mai andata in remissione completa. Illusi dall'iniziale apparente limitato interessamento retto-sigmoideo, abbiamo impiegato il cortisone senza programmare da subito un'immunosoppressione di fondo.

In alcuni bambini, nonostante l'impiego del cortisone ad alte dosi, un miglioramento clinico non si nota o si verifica dopo un intervallo di tempo molto lungo. Si stima, infatti, che circa il 16-20% dei pazienti con MICI sia resistente al trattamento steroideo. Mentre per alcune patologie come l'asma o l'artrite reumatoide il fenomeno della resistenza al cortisone è un aspetto relativamente ben studiato, pochi studi si sono occupati di delineare i meccanismi fisiopatologici sottostanti alla resistenza agli steroidi nei pazienti affetti da MICI. Sono stati proposti 4 diversi meccanismi: a) una ridotta concentrazione intracitoplasmatica di glucocorticoidi dovuta a un'aumentata espressione del multidrug resistance gene (MDR1); b) un'alterazione del recettore intracitoplasmatico per i glucocorticoidi; c) una ridotta attività trascrizionale del complesso glucocorticoide-recettore dovuta ad una costituzionale attivazione di produzione epiteliale di mediatori proinfiammatori; d) polimorfismo del TNF. Il caso ci insegna che la risposta al trattamento steroideo va attentamente monitorata e, nel caso in cui un beneficio terapeutico non venga osservato, la possibilità che il paziente sia corticoreistente va tenuta in considerazione. Il dosaggio dei recettori leucocitari del cortisone rappresenta un esame relativamente economico che potrebbe guidare a una più pronta e adatta modificazione della terapia.

Le pagine verdi riportano in breve le ricerche e i casi clinici che compaiono per esteso sul sito web della rivista ([www.medicoebambino.com](http://www.medicoebambino.com)). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 481. Il numero elettronico di questo mese riporta per esteso (completa di Tabelle) la Ricerca sul ricovero ospedaliero in Lombardia (pubblicata a pag. 520). In "Appunti di terapia" da segnalare la revisione di un importante lavoro sul bilancio tra i rischi e benefici della terapia trasfusionale. Ritorna la rubrica "Il Punto su..." con una sintesi, da non perdere, sull'uso delle statine in età pediatrica. In "Pediatra per l'Ospedale" la seconda parte sul neuroblastoma. Prevenire le malattie atopiche: è possibile? Ancora un mito? (nella rubrica "Occhio all'evidenza").