

Percorsi diagnostici nelle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali in età pediatrica

Annamaria Staiano
Dipartimento di Pediatria
Università Federico II, Napoli



Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI): Inquadramento Clinico

- **Retocolite Ulcerosa (CU)**

Interessamento: colon, dal retto alle porzioni prossimali
Infiammazione continua della mucosa

- **Malattia di Crohn (MC)**

Interessamento: tutto il tratto GI, >ileo-colon
Infiammazione: segmentale e transmurale

- **Colite Indeterminata (CI)**

10-15% delle MICI

Interessamento: colon

Caratteristiche endoscopiche ed istologiche che non permettono una chiara distinzione tra MC e CU

M.I.C.I.: UN PROBLEMA PEDIATRICO?

- ✓ Prevalenza Crohn: 130 casi/100.000 individui
- RCU : 100 casi/100.000 individui

Incidenza complessiva MICI in età pediatrica

4-7 casi/ 100.000 individui

Gastroenterology 2004

In Italia si stima che circa 100.000 individui siano affetti da MICI

1600 in età pediatrica

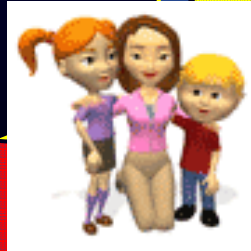
Registro Nazionale SIGENP

Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali: PATOGENESI

Attualmente l'ipotesi patogenetica prevalente è quella di un'abnorme risposta immunologica mucosale nei confronti di antigeni ubiquitari, quali la stessa flora batterica residente, in soggetti geneticamente predisposti

Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali: PATOGENESI

FATTORI GENETICI



FATTORI AMBIENTALI

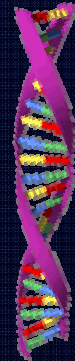
**ALTERAZIONE
SISTEMA IMMUNITARIO**

Evidenze per una suscettibilità su base genetica

- Differenze etniche nella incidenza/prevalenza della malattia
- Rischio aumentato nei familiari di primo grado
vs bassa prevalenza nei coniugi
- Concordanza in gemelli monozigoti : **37% Crohn**
10% UC
- Il 25% dei pz. con MC ha un familiare affetto da MC
- Identificazione di loci di suscettibilità in studi di screening del genoma

Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali: loci di suscettibilita'

- ✦ IBD 1 (16q12)
- ✦ IBD2 (12q13)
- ✦ IBD3 (6p13)
- ✦ IBD4 (14q11)
- ✦ IBD5 (5q31-33)
- ✦ IBD6 (19p13)
- ✦ IBD7 (1p36)
- ✦ IBD8 (16p)
- ✦ IBD9 (3p26)



Enza ha 7 anni e 4/12 quando giunge alla nostra osservazione



- **Anamnesi familiare:** padre affetto da RCU
- **Anamnesi personale:** fenomeni perinatali e neonatali nella norma
- All'età di 6 anni 10/12 comparsa di **diarrea mucoematica**; frequenza evacuativa 3 volte/die. Dolore addominale periombelicale, anche notturno, **CALO PONDERALE**

Esami praticati durante il ricovero:

- **Emocromo:** < Hb (9.5 g/dl), leucocitosi neutrofila
- **VES:** 15 mm **PCR:** 0.56 mg/dl
- **Calprotectina fecale:** > 300 μ gr/gr di feci (v.n. < 100)
- **Test di permeabilità intestinale:** 0.17 (v.n. < 0.023)
- **Eco addome:** ispessimento ed ipervascolarizzazione della anse coliche a livello del discendente sigma, a livello del trasverso e della flessura splenica. Spessore variabile da 5 a 7 mm.





- **Colonoscopia:** a livello del retto, sigma, colon ascendente e trasverso presenza di iperemia, edema e friabilità della mucosa con erosioni diffuse.
- **Istologia:** trasverso, discendente e retto mucosa colonica con modesta deplezione di globet-cells, infiltrato infiammatorio misto di grado lieve-moderato nella lamina propria, criptite, qualche isolato microascesso criptico, lieve distorsione criptica. Presenza di follicoli linfoidi iperplatici.

Quadro morfologico consistente con **malattia infiammatoria cronica intestinale tipo rettocolite ulcerosa**

CONSIDERAZIONI

Segnali d'allarme che presentava Enza:

- **Familiarità** per MICI
- Insorgenza di **diarrea mucoematica** associata a **dolore addominale invalidante e notturno**
- **Calo ponderale**
- **Ipoemoglobinemia**
- Aumento degli **indici di flogosi**
- **Test di permeabilità intestinale e calprotectina alterati**



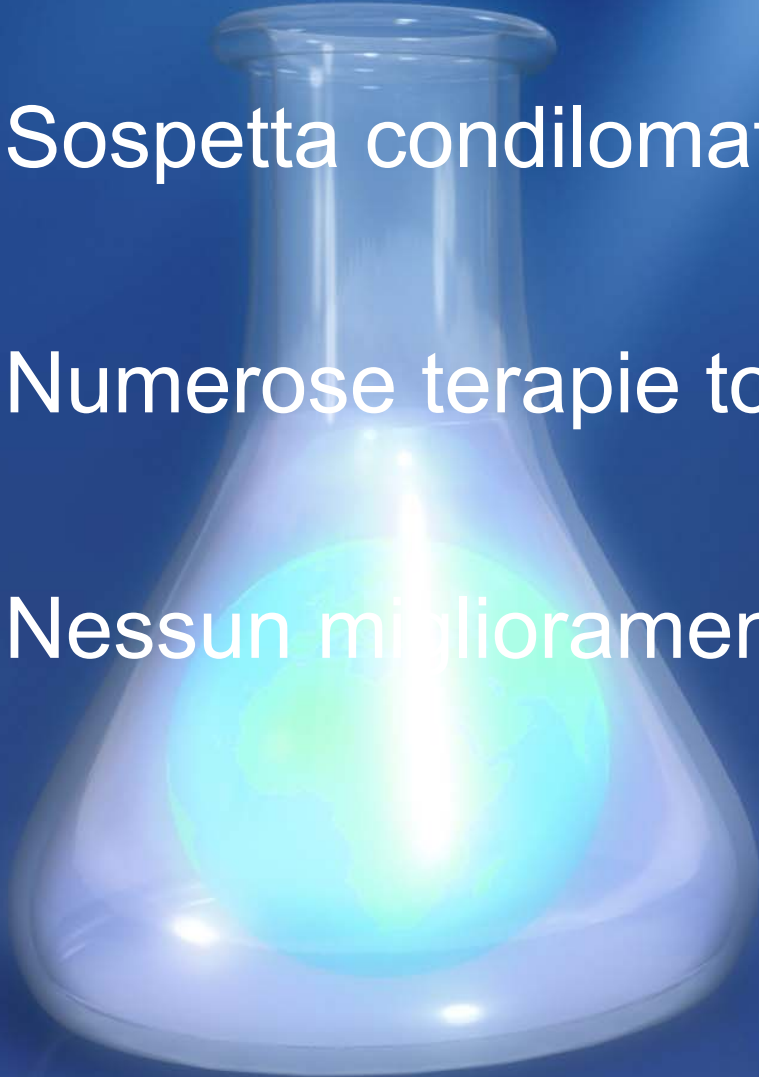
Chiara ha 12 anni 7/12 quando giunge alla nostra osservazione per rettorragia e stipsi



- **Anamnesi familiare:** negativa
- **Anamnesi perinatale e neonatale:** negativa
- All'età di 11 anni 6/12 comparsa di **rettorragia** con alvo stitico e riscontro di **escrescenze in regione perianale**: pratica ciclo con rammollitori fecali e terapia topica senza miglioramento clinico
- A 12 anni lamenta **dolore addominale** localizzato in ipocondrio destro che migliora dopo l'evacuazione. Persistenza delle escrescenze perianali → condilomi?

Follow up dermatologico

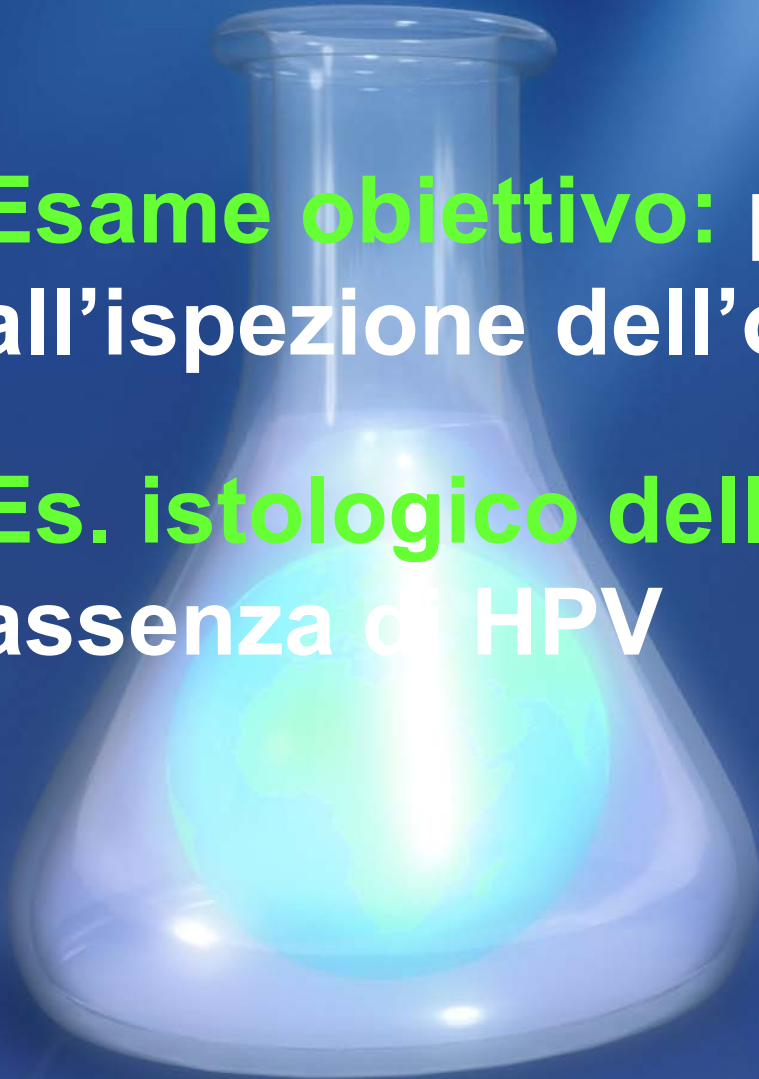
- Sospetta condilomatosi da HPV
- Numerose terapie topiche
- Nessun miglioramento

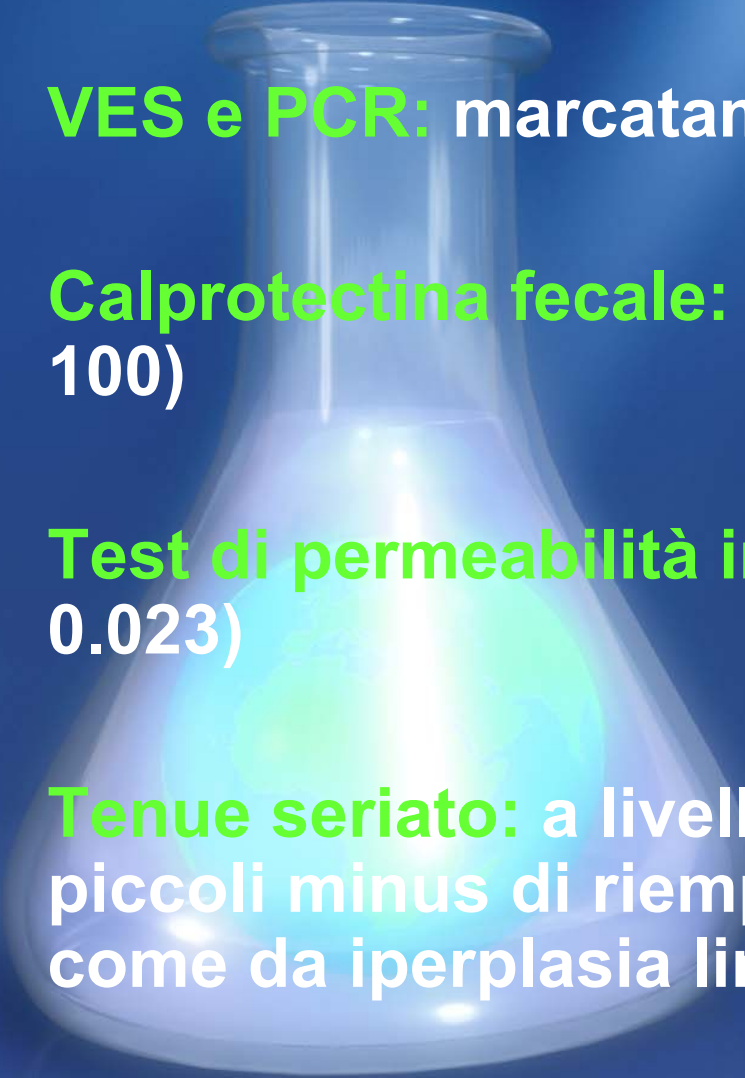


Giunta a ricovero ...



- **Esame obiettivo:** presenza di “TAGS” all’ispezione dell’orificio anale
- **Es. istologico delle escrescenze:** assenza di HPV



- 
- **Emocromo:** < Hb (9.4 g/dl)
 - **VES e PCR:** marcatamente aumentati
 - **Calprotectina fecale:** 150 μ gr/gr di feci (v.n. < 100)
 - **Test di permeabilità intestinale:** 0.033 (v.n. < 0.023)
 - **Tenue seriato:** a livello dell'ultima ansa ileale piccoli minus di riempimento tondeggianti come da iperplasia linfoide



- **EGDS:** nulla da segnalare al di fuori di lieve iperemia del III esofageo distale
- **Colonoscopia:** tutti i segmenti esplorati (fino all'ileo distale) appaiono macroscopicamente indenni fatta eccezione della regione rettale dove sono presenti ulcerazioni ricoperte da fibrina. A livello perianale presenza di lesioni multiple secernenti pus.
- **Istologia:** Ileo, Cieco, Trasverso, Discendente- mucosa priva di alterazioni morfologiche. Sigma e retto- mucosa colonica che mostra granulomi epitelioidi con qualche cellula gigante nella tunica propria della mucosa (piccoli granulomi) e nel centro di follicoli linfoidi iperplastici (granulomi epitelioidi anche confluenti).

Malattia di Crohn a localizzazione perianale

CONSIDERAZIONI



Segnali d'allarme che presentava Chiara:

- **Rettorragia**
- **Dolore addominale** alleviato dall'evacuazione
- Escrescenze perianali (**TAGS**)
- Aumento degli **indici di flogosi**
- **Ipoemoglobinemia**
- **Test di permeabilità intestinale e calprotectina alterati**

Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali in età pediatrica:

I, II e III livello



MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

I Livello

Sospetto diagnostico

Anamnesi

Es. Obiettivo

Indagini di
Laboratorio



Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

Identificazione dei pz potenzialmente affetti da MICI in base alla sintomatologia:

- **Sintomi specifici:** diarrea, rettorragia, dolori addominali
- **Sintomi aspecifici infiammatori:** febbre, anoressia, astenia, arresto crescita staturò-puberale, calo ponderale, patologie perianali
- **Sintomi extraintestinali:** artrite, eritema nodoso, colangite, tiroidite



PEDIATRIA DI LIBERA SCELTA

FAMILIARITA' PER MICI

ESAMI PRIMO LIVELLO

GESTIONE COMPLICANZE



Esame obiettivo: condizioni generali di nutrizione
parametri auxologici
palpazione addominale (dolorabilità, masse)
cavo orale (afte)
regione perianale (ragadi, fistole, skin-tags)
cute (eritema nodoso, pioderma gangrenoso)
articolazioni (tumefazione, eritema)

Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali: I LIVELLO



- **Anamnesi:** indagare familiarità per MICI
- **Es. obiettivo:** condizioni generali e di nutrizione
parametri auxologici
addome (dolorabilità, masse)
cavo orale (afte)
regione perianale (ragadi, fistole, tags)
cute (eritema n, pioderma gangrenoso)
articolazioni (tumefazione, eritema)



Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

Presentazione classica GI

Alterazioni dell'alvo

Aumentata frequenza evacuativa

Diminuita consistenza delle feci

Stipsi (meno frequente)

Dolore addominale

Malattia di Crohn

Localizzazione: quadrante inferiore destro

Rettocolite Ulcerosa

Localizzazione: quadrante inferiore sinistro

Alleviato dall'evacuazione

Sanguinamento GI

Rettocolite Ulcerosa > Malattia di Crohn





Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

Manifestazioni Extraintestinali

Prevalenza: 25-35% dei casi

Artrite/Artralgia (la più frequente)

Malattia di Crohn 15%

Rettocolite Ulcerosa 9%

Artrite transitoria, non deformante (grandi articolazioni arti inferiori)

Colangite Sclerosante Primitiva

Rettocolite Ulcerosa > Malattia di Crohn

Non correlata all'attività intestinale di malattia

Transaminasi elevate > 6 mesi = approfondimento diagnostico

Malattia Tromboembolica

Aumentata coagulabilità: trombocitosi, >fibrinogeno, >Fatt.V e VIII,
<Antitrombina III

Trombosi venosa profonda, embolia polmonare, accidente cerebrovascolare



Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

L'accrescimento staturo-ponderale

- Il ritardo di accrescimento staturale è spesso il primo sintomo di malattia ad esordio precoce, può essere indice di ricaduta.

Malattia di Crohn	35%
Rettocolite Ulcerosa	6-10%

- Fattori che possono influenzare la crescita lineare includono:

- Deficienza di Zn

- Elevati livelli TNF associati a ridotti livelli di IGF I circolanti

- Alterato asse IGF

- Alterata attività condrocitica

Malattia di Crohn

Dolore addominale: sintomo principale nel 72% dei pz; più frequentemente è riferito in fossa iliaca destra

Diarrea da malassorbimento: disturbo comune nei pz affetti; correla con l'estensione dell'infiammazione intestinale. Generalmente associata a dolore addominale

Malattia perianale: può rappresentare l'unica localizzazione dell'infiammazione e consiste in ragadi, ulcerazioni perianali, fistole, ascessi, "skin-tags"

Colite Ulcerosa

Rettorragia: manifestazione più comune nei bambini affetti da CU (84%)

Diarrea muco-ematica: generalmente associata a dolore addominale perievacuativo ai quadranti addominali inferiori, tenesmo e urgenza evacuativa. Presente nel 74% dei casi

Dolore addominale: presente nel 62% dei casi, più frequentemente è localizzato nei quadranti bassi dell'addome

Ematochezia: consiste nell'emissione di sangue rosso vivo associato a feci di normale consistenza (52-97% dei casi)

Esordio subdolo della MC:

- **Calo ponderale:** 58% dei casi; genesi multifattoriale: ↓ apporto di nutrienti; attività della malattia con rilascio di citochine pro-infiammatorie, aumento delle perdite di proteine
- **Rallentamento della crescita staturale:** il 35% dei pz con MC e il 10% dei pz. con CU presenta rallentamento della crescita
- **Febbre di lunga durata, nausea, vomito, letargia, ritardo dello sviluppo puberale**

Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali: aspetti clinici

Clinical features	UC	CD
Haematochezia	Common	Rare
Passage of mucus or pus	Common	Rare
Small-bowel disease	No (except blackwash ileitis)	Yes
Upper-gastrointestinal involvement	No	Yes
Abdominal mass	Rare	Sometimes
Extraintestinal manifestations	Common	Common
Small-bowel obstruction	Rarely	Common
Colonic obstruction	Rarely	Common

Manifestazioni extraintestinali:

- **cutanee:** eritema nodoso e pioderma gangrenoso
- **oculari:** episclerite e uveite anteriore
- **articolari:** artrite periferica e artrite assiale (sacroileite, spondilite)
- **epatobiliari:** ipertransaminasemia, epatite cronica attiva, epatite granulomatosa, amiloidosi, steatosi e **colangite sclerosante**
- **urologiche:** nefrolitiasi, idronefrosi e fistole enterovesicali
- **Malattia tromboembolica**

Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali:

I LIVELLO



Markers infiammatori: VES

Proteina C-reattiva

Indagini nutrizionali:

Albumina

Proteine totali

Ferro

Calcio

Fosfatasi alcalina

Altri studi sierici:

Emocromo con formula e piastrine,
Enzimi epatici (AST/ALT/Bilirubina
totale/ γ GT) amilasi, lipasi

Esami fecali:

Indagini microbiologiche
Sangue occulto
Calprotectina



Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali: Indagini di I livello (?)

Indagini sierologiche:

pANCA (perinuclear staining antineutrophil antibody)

ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antibody)



Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

TEST SIEROLOGICI (pANCA, ASCA)

“Role of serology and routine laboratory test in children inflammatory bowel disease”

Khan K et al. Inflamm Bowel Dis. 2002

- ✓ **I TEST SIEROLOGICI (pANCA, ASCA) HANNO UNA ELEVATA SPECIFICITA'**
- ✓ **I TEST DI ROUTINE (VES, Hb) HANNO UNA ELEVATA SENSIBILITA'**

Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

Diagnosi Differenziale

- **Bacterial:** Campylobacter spp, Salmonella spp, Shigella spp, Clostridium Difficile, Escherichia coli (enterotoxigenic E. coli), Yersinia spp (especially in Crohn's disease)
- **Parasitic:** Entamoeba histolytica, Cryptospora spp, Isospora spp, Strongyloidis
- **Viral:** Cytomegalovirus, Herpes simplex (in proctitis), HIV
- **Mykotic:** Candida spp, Aspergillus spp



Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

“Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract”

Eur J Gastroenterol Hepatol 2002

- ✓ **Sensibilità e Specificità ↑**
- ✓ **Utile nello screening per MICI come “VES dell’intestino”**

Possibile ruolo della Calprotectina fecale nella diagnosi differenziale DAR funzionali-DAR organici

Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys?

S Vermeire, G Van Assche and P Rutgeerts

GUT 2006

Table 1 Performance and qualities of an ideal marker

Performance	Qualities
▶ Simple	Be disease specific: identify individuals at risk for IBD and differentiate IBD from non-IBD
▶ Easy to perform	Able to objectively measure disease activity
▶ Not or minimally invasive	Able to predict the disease course (relapse or recurrence)
▶ Cheap	Able to monitor the effect of treatment
▶ Rapid	Have a prognostic value in assessing morbidity/mortality
▶ Reproducible between labs and individuals	

IBD, inflammatory bowel disease.

Laboratory markers in IBD

- **CRP** is a useful marker and should be preferred in CD as it correlates well with disease activity
- **Faecal calprotectin** is a useful, non-invasive, and sensitive stool marker for gut inflammation in both CD and UC
- **ESR** is less useful in clinical practice compared with CRP

Vermeire S, GUT 2006



II LIVELLO

- **Diagnostica per immagini**

Ecografia dell'ultima ansa ileale

Tenue seriato

- **Endoscopia**

Colonoscopia

EsofagoGastroDuodenoScopia

ESPGHAN IBD WORKING GROUP: THE PORTO CRITERIA

Ileocolonoscopy and upper GI endoscopy + Istology of multiple biopsies

CD or IC or Non conclusive

UC

when diagnosis of
UC is not certain

Radiology: small bowel follow through (SBFT)



Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali: Diagnosi

Ecografia dell'ultima ansa ileale

Vantaggi: scarsa invasività

Svantaggi: esperienza dell'operatore

Segni tipici

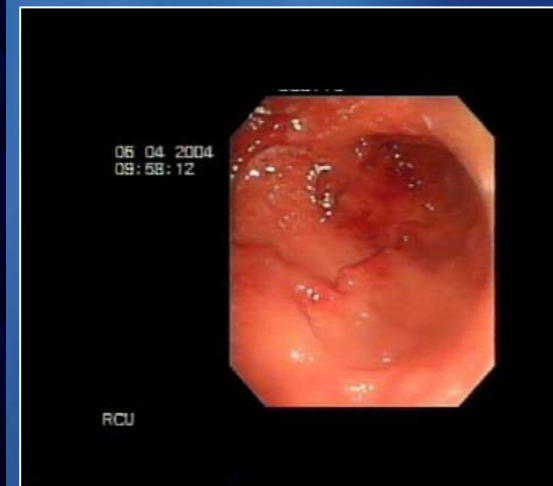
- Assenza della peristalsi
- Ispessimento delle pareti intestinali (> di 3 mm)
- Perdita delle austrature
- Ridotta compressibilità delle anse,
- Presenza di fistole
- Ascessi o versamenti
- Adenomegalie mesenteriche
- Ipervascularizzazione parietale (Doppler)



Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali: Endoscopia

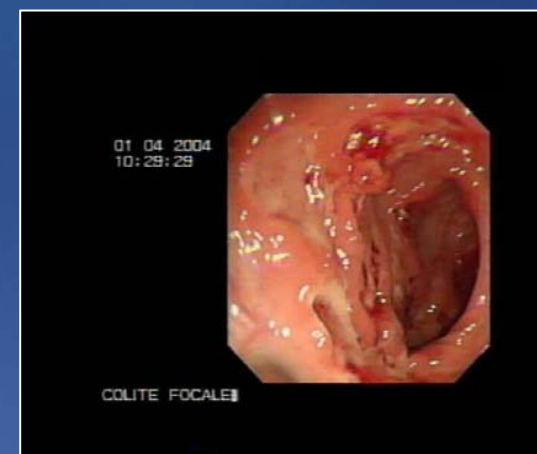
Rettocolite Ulcerosa

- Perdita del pattern vascolare, eritema, edema
- Friabilità spontanea e al contatto dello strumento, granulosità della mucosa, aspetto nodulare con micro-ulcerazioni sovrastanti
- Ulcere su mucosa infiammata, raccolta di essudato giallastro sulla mucosa, deformazione del pattern australe
- Improvviso arresto delle lesioni



Morbo di Crohn

- Infiammazione discontinua
- Ulcere aftose circondate da un alone di tessuto edematoso e mucosa circostante indenne
- Ulcere larghe o lunghe o serpiginose con intervalli di mucosa non ulcerata (aspetto ad “acciottolato”)
- Fistole

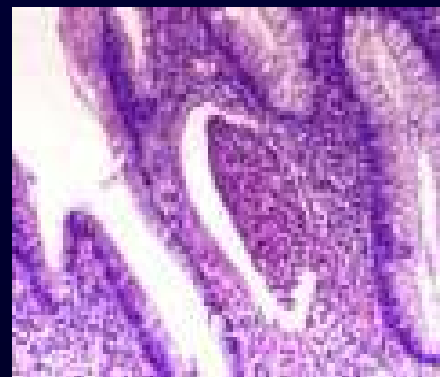




Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali: Istologia

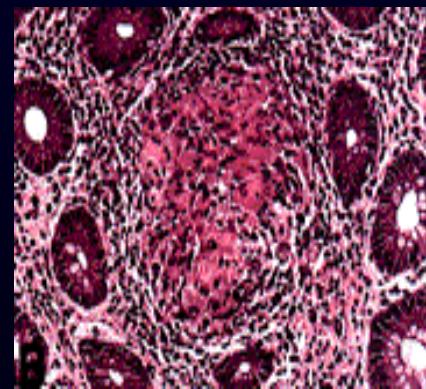
Rettocolite Ulcerosa

- Flogosi continua
- Severa distorsione/riduzione densità delle cripte
- Ascessi criptici
- Deplezione mucipara
- Aspetto mucosale villosa

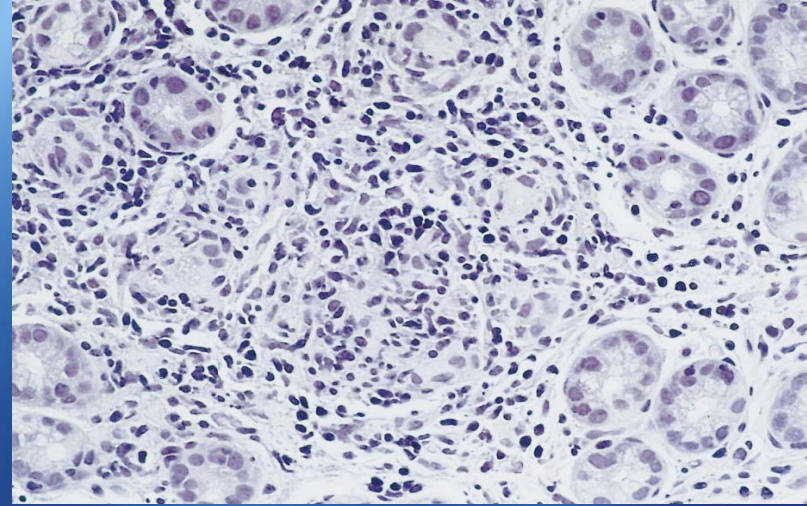


Morbo di Crohn

- Flogosi di tipo transmucosa–transmurale
- Distorsione delle cripte discontinua
- Criptite focale
- Presenza di granulomi epitelioidi



GASTRAL ANTRAL BIOPSY IN THE DIFFERENTIATION OF PEDIATRIC COLITIDES



Upper Gastrointestinal Endoscopy Findings	Crohn's colitis (n = 25)	Ulcerative Colitis (n = 12)	Indeterminate Colitis (n = 2)
Abnormal antral histology	23 (92)	9 (75)	2 (100)
Non specific inflammation	10 (40)	7 (58)	0
Focal or discontinuous inflammation	13 (52)	1 (8)	2 (100)
Granuloma	15 (60)	0	0

TENUE SERIATO





Indagini di III livello

Indicate in caso di diagnosi dubbia

- Videocapsula endoscopica
 - Diagnostica per immagini
-

Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

M2A Capsule Endoscopy®

Dimensioni: 11x27 mm Peso: 3.5 gr
Durata esame: 8 ore
Analisi immagini: 1.5 ore



Limiti:

No biopsie

Visuale 140°

Costi: 500 € ad esame e circa 30.000 € per il Software

Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

RISONANZA MAGNETICA CON GADOLINIO E DISTENSIONE CON POLIETILENGLICOLE



LA TERAPIA DELLA RETTOCOLITE ULCEROSA E DELLA MALATTIA DI CROHN

Malattia di Crohn

Terapia nutrizionale

Corticosteroidi

Mesalazina

6-MP/AZA

Metotrexate

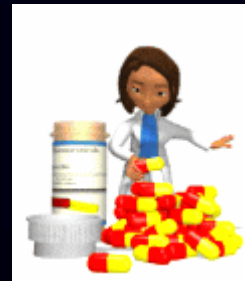
Anti-TNF α

Retocolite Ulcerosa

Corticosteroidi

Mesalazina

6-MP/AZA



Problematiche connesse alla Terapia delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

- Effetti collaterali della sulfasalazina 10-45%, mesalazina 15%
- Steroidi: 1. Inducono remissione clinica 60-91%
2. No efficacia x mantenimento
- Azatioprina/6-Mercaptopurina:
Efficacia dopo 3-4 mesi
Durata terapia non > 5 anni

In caso di effetti collaterali (pancreatitici, epatotossicità, soppressione midollare)



Methotrexate: - non indicato nella rettocolite ulcerosa
- epatotossicità

Decreto dell'Assessore alla Sanità della Giunta
della Regione Campania
n° 466 del 4 Agosto 2006

- Incidenza raddoppiata
- Alta migrazione Sud-Nord
- Crohn meno frequente Rettocolite Ulcerosa

Gruppo Tecnico per l'elaborazione delle
**Linee di Indirizzo regionali per l'assistenza alle
Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali**

- ◆ Approvare le Linee di indirizzo regionali per l'assistenza alle malattie croniche intestinali (MICI) in età pediatrica elaborate dall'apposito Gruppo Tecnico costituito con il Decreto Assessorile n. 466 del 04 agosto 2006
- ◆ Istituire, presso il Dipartimento Clinico di Pediatria Generale e Specialistica dell'A.O.U.P. Federico II, il Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) in età evolutiva


Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

Conferma del sospetto diagnostico di MICI, mediante l'esecuzione degli esami di loro pertinenza:

- Tenue seriato
- Esofagogastroduodenoscopia con biopsie
- Ileocolonoscopia con biopsie
- Ultrasonografia dell'ultima ansa ileale



STRUTTURE OSPEDALIERE DI II LIVELLO



Terapia di prima linea (mesalazina, antibiotici)

Invio del paziente al Centro di III livello

Assistenza del paziente in corso di ricaduta in collaborazione con il Pediatra di Libera Scelta e il Centro di III livello

Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

Compiti del Centro di III Livello

- Approfondimento diagnostico, se necessario
- Monitoraggio epidemiologico e certificazione di malattia
- Redazione del piano terapeutico personale
- Consulenza continua alle altre componenti della rete assistenziale
- Gestione delle complicanze
- Formazione continua degli operatori sanitari coinvolti
- Organizzazione della fase di transizione assistenziale al gastroenterologo dell'adulto

Gestione delle Principali Complicanze delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

- **Megacolon tossico**
- **Anemia grave**
- **Rettorragia profusa**
- **Ostruzione intestinale**
- **Perforazione**
- **Ascessi addominali e fistole**
- **Processi trombo-embolici**

Rete Regionale per l'Assistenza alle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

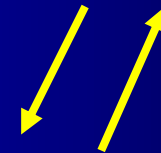
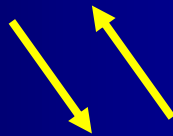
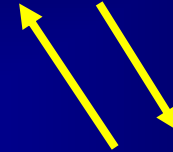
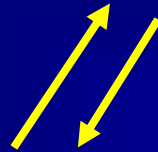


Pediatria di libera scelta

Pediatria di Comunità

Ospedali di II Livello

Centro di Riferimento Regionale



RINGRAZIAMENTI

Erasmus Miele

Gabriella Boccia

Lucia Quaglietta

Mena Pascarella

Roberta Buonavolontà

Paola Coccorullo

Paola Masi

Eleonora Giannetti

Dipartimento di Pediatria

Università "Federico II"

Napoli