

## IL MORBO DI CROHN IN ETÀ PEDIATRICA: DALL'EZIOPATOGENESI ALLE NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE NUTRIZIONALI

### CROHN'S DISEASE IN PEDIATRICS: FROM THE ETIOPATHOLOGY TO THE NEW NUTRITIONAL THERAPY

Stefania Salafia

Dipartimento di Pediatria - Università di Catania. U.O. Clinica Pediatrica

Correspondence: stesala@msn.com

**CAPSULA EBURNEA, 2(9):1-12, 2007.**

Received: 26th March 2007, Revised: 10th April 2007, Accepted: 14th April 2007.

**Abstract:** Crohn disease is a pathology of the adulthood although, in the last twenty years, has interested also childhood. The study of the risk factors, correlated to this pathology, inclines to believe that this disease has a multifactorial genesis, in which the immune system, genetic factors and environment play important roles. The clinical pictures of Crohn's disease, in many cases, are nonspecific, above all in pediatrics; this fact imposes to the pediatrician to correlate the Crohn's disease even to common clinical pictures like development deficiency and/or anorexia. The diagnosis can be completed by several methods, some invasive but necessary to reaching a certain diagnosis. We will give, at last, a short excursus on the therapeutic strategies although these are in progressive evolution in correlation to the continuous discoveries and innovations.

#### KEYWORDS

Chronic inflammatory bowel disease, autoimmunity, childhood.

#### Introduzione

Il Morbo di Crohn rientra tra le cosiddette MICI (malattie infiammatorie croniche intestinali) o IBD (Inflammatory bowel diseases) che comprendono anche la Rettocolite Ulcerosa (RCU) e, in un 10% dei casi, delle forme di Coliti Indeterminate, termine proposto da Hodgson per definire le forme in cui non sia possibile giungere ad una diagnosi di certezza [1].

Sono malattie caratterizzate da una sintomatologia in cui prevalgono diarrea e dolori addominali e accomunate da un'eziopatogenesi non ancora del tutto chiara ma sicuramente associata a fattori genetici, immunologici ed ambientali.

In questa review vengono riportate le prin-

**Abstract:** Il Morbo di Crohn è una malattia del giovane adulto che, nel corso degli ultimi vent'anni, ha interessato sempre più casi pediatrici. Lo studio dei fattori di rischio correlati a questa patologia ci porta ad inquadrarla come una malattia a patogenesi multifattoriale, in cui un ruolo importante è svolto dal sistema immunitario, da fattori genetici e da fattori ambientali. La clinica del Morbo di Crohn è, in molti casi, aspecifica, specie in età pediatrica; questo impone al pediatra di riuscire a correlarla anche a quadri di comune riscontro come deficit dell'accrescimento e/o anoressia. La diagnosi può essere completata attraverso varie indagini, ivi comprese alcune metodiche che, seppur invasive, forniscono una diagnosi di certezza. Forniremo, infine, un breve excursus sulle strategie terapeutiche sebbene la terapia di questa malattia sia in continua evoluzione viste le continue scoperte e innovazioni.

#### PAROLE CHIAVE

Malattie infiammatorie croniche dell'intestino, autoimmunità, età pediatrica.

cipali ipotesi patogenetiche, i quadri clinici, l'iter diagnostico nonché le nuove strategie terapeutiche di questa malattia in progressivo aumento in età pediatrica.

#### Epidemiologia

La prima descrizione del Morbo di Crohn risale al 1806 e si deve a Combe e Saunders del Royal College of Physicians di Londra ma è a Ginzberg, Oppenheimer e allo stesso Crohn a cui dobbiamo la definizione di "ileite terminale", termine ancora oggi usato, nonché il riconoscimento di questa malattia come un processo granulomatoso di tale porzione intestinale che si verifica per lo più in giovani adulti, con caratteristiche di flogosi cicatriziale subacuta

o cronica [2].

Già nei primi anni '80 tale sindrome non era più considerata una patologia solo del giovane adulto. Infatti, in uno studio pubblicato dal British Medical Journal venivano riportati ben 81 bambini affetti da IBD di cui 54 affetti da Morbo di Crohn descritti tra il 1972 e il 1981 presso il St. Bartholomew's Hospital di Londra [3].

In questi ultimi vent'anni la malattia ha presentato un progressivo incremento di incidenza che, secondo Desai e coll. [4], non sarebbe da ascrivere soltanto ad un miglioramento delle conoscenze cliniche e delle tecniche diagnostiche ma anche ad un aumento vero e proprio del numero annuo di casi da mettere in relazione al cambiamento delle condizioni igienico-sanitarie (teoria dell'igiene).

Oggi la reale incidenza dell'ileite terminale in età pediatrica in tutto il mondo è sconosciuta; diversi studi la collocherebbero tra 0,2-8 casi su 100.000 [5].

I paesi più colpiti sono: USA, UK e Scandinavia [6] sebbene, recentemente, siano stati descritti casi anche in Africa, Cina e Giappone, paesi fino a qualche tempo fa considerati indenni da tale patologia [7].

Risulta, comunque, chiaro che il Morbo di Crohn abbia una maggiore incidenza nell'emisfero boreale e, all'interno di esso, nelle regioni settentrionali (7/100.000 casi/anno negli USA contro i 15/100.000 casi/anno in Canada) [8].

In Italia, nell'ultimo decennio, l'incidenza dei casi pediatrici è praticamente raddoppiata da 3 a 6 casi/100.000 in soggetti di età < a 16 anni [9].

Circa il 25-40% dei soggetti affetti hanno un'età inferiore ai 20 anni, il 10% si verifica ad un'età < a 10 anni; mentre l'età media di insorgenza, nell'ambito delle manifestazioni pediatriche è 12,1 anni [10, 11].

### **Eziopatogenesi**

L'eziologia del Morbo di Crohn è sicuramente multifattoriale. Tre sono i principali gruppi di fattori da prendere in considerazione: genetici, immunologici ed ambientali.

Circa il 25% dei pazienti presenta un'anamnesi familiare positiva per malattia di Crohn [12]. Tale predisposizione familiare è dimostrata da un rischio di circa il 4% dei familiari di I° grado di ammalarsi della stessa malattia; tale rischio aumenta notevolmente per i parenti di I° grado di

individui affetti da forme precoci (diagnosticate prima dei 5 anni d'età), arrivando al 56% [13].

Il maggiore grado di concordanza tra gemelli omozigoti rispetto ai dizigoti è un altro dato che ci dimostra l'esistenza del fattore genetico [14].

Un'ulteriore conferma è la dimostrazione di un'associazione tra IBD e particolari polimorfismi dei geni codificanti per le proteine costituenti il complesso HLA. In particolare, la più forte concordanza si ha con l'aplotipo HLA DRB1\*07 sito sul cromosoma 6 (6p21.3). La frequenza di tale allele nella popolazione generale è del 5-25% in Europa e nel Nord America ma inferiore all'1% in Giappone [15]. Diversi studi, inoltre, hanno correlato tale polimorfismo con il coinvolgimento ileale [16-18].

Sebbene con minore forza, altri polimorfismi dell'HLA correlati all'eziopatogenesi del Morbo di Crohn sono l'aplotipo HLA DRB1\*0103 (per lo più presente all'interno delle piccole comunità ebraiche), l'aplotipo HLA DRB3\*0301 e DRB1\*1302 che determinerebbero una predisposizione allo sviluppo di tale malattia, mentre gli aplotipi HLA DRB1\*1501 e DRB1\*1502, invece, costituirebbero un fattore di protezione [15].

Oltre al cromosoma 6 anche i cromosomi 2 (2q), 3(3q), 16 (regione NOD2/CARD15), 17 (17q), 19 (19p), 5 (5q31) e 7 (7p14.3, regione NOD1/CARD4) [19-21] sembrano in qualche modo essere correlati al Morbo di Crohn e, tra questi, importanti ed approfonditi studi sono stati effettuati sul ruolo della proteina derivante dalla regione NOD2/CARD15. Il gene CARD15 codifica per una proteina caratterizzata da due domini nella regione NH<sub>2</sub>-terminale capaci di legare le caspasi (CARDs, amino terminal caspase recruitment domains), un dominio legante nucleotidi (NBD, nucleotid binding domain) e dieci domini nella regione COOH-terminale ricchi di leucine ripetute (LRR, leucin rich repeat). Tale proteina rientra nella superfamiglia del CD4 e, come tale, è coinvolta nel riconoscimento dell'LPS batterico da parte dei monociti, nel cui citoplasma è particolarmente espressa, determinando l'induzione del gene NF-κβ [22, 23].

Sono state identificate più di 60 varianti del gene CARD15 e, di queste, tre sono state associate a suscettibilità verso il Morbo di Crohn. Si tratta di mutazioni dei domini LRR denominate R702W, G908R e

1007fs [24, 25]. In particolare, quest'ultima variante (mutazione di tipo frameshift che porta alla formazione di una proteina tronca) presenta una frequenza del 10% tra le forme familiari di ileite terminale ed, inoltre, allo stato di omozigosi si determinerebbero alcune caratteristiche fenotipiche specifiche quali insorgenza prima dei 20 anni, interessamento ileale ed evoluzione verso alcune complicanze quali la formazione di stenosi [26].

La mutazione della proteina CARD15, oltre a poter essere inserita tra i fattori genetici, rappresenta anche un possibile fattore immunologico per la ripercussione che la sua alterazione funzionale ha sull'attivazione del sistema immunitario. Studi mediante immunofluorescenza dimostrerebbero che tale proteina sarebbe espressa, anche nell'intestino di persone sane, nel citoplasma di macrofagi siti a livello della lamina propria mentre negli individui affetti da Morbo di Crohn il numero di tali cellule sarebbe fortemente aumentato e queste si collocherebbero, oltre che nella lamina propria, anche nei pressi dei vasi sanguigni e nelle zone più profonde del colon. Inoltre, i monociti, una volta arrivati a livello intestinale dal circolo ematico, si differenzierebbero in macrofagi, cellule giganti e cellule epitelioidi anch'essi esprimenti la proteina CARD15. La loro presenza, organizzata in formazioni granulomatose, porterebbe ad una attivazione incontrollata del gene NF- $\kappa$ B con eccessivo rilascio di citochine quali il TNF $\alpha$  che amplificherebbe ancor di più il processo infiammatorio, venendosi così a creare un processo capace di autoalimentarsi [22].

L'espressione abnorme del CARD15 nell'intestino degli individui affetti dal Morbo di Crohn sarebbe, quindi, alla base dell'attivazione cronica del sistema immunitario ed, inoltre, correlerebbe con la gravità delle lesioni tissutali.

Il coinvolgimento del sistema immunitario è sicuramente accertato ma non è chiaro il meccanismo di inizio. Diversi studi considerano un possibile legame con episodi infettivi quali morbillo [27, 28], infezioni elmintiche [29], infezione da *H. pylori* [30], da alcuni ceppi di micobatteri [31] e da *E. coli* [32].

Le opinioni in merito a tale correlazione tra infezioni e Morbo di Crohn sono, ad oggi, molto discordanti in quanto, mentre per alcuni Autori il ruolo della flora saprofitica

o patologica è la chiave per lo sviluppo di questo perpetuo stato infiammatorio in individui geneticamente predisposti [33-37], secondo altri tale correlazione sarebbe da accantonare [28].

In perfetta contrapposizione con i primi, infine, altri Autori sosterrrebbero la "teoria dell'igiene" secondo la quale bambini esposti a patogeni enterici sarebbero protetti dallo sviluppare il Morbo di Crohn, mentre individui cresciuti in condizioni igienico-sanitarie migliori sarebbero più a rischio [38].

In ultimo meritano un accenno i fattori ambientali: fumo attivo e passivo, alimentazione, stress, igiene e molti altri sembrerebbero anch'essi implicati nella genesi di tale affezione e persino delle sue complicanze. In particolare uno studio condotto da Yamamoto e coll. [39] ha dimostrato che bambini esposti a fumo passivo presentano un rischio attribuibile di 5,32, mentre un altro studio ha preso in considerazione il fumo durante la gravidanza arrivando ad un valore di 2,09 [40].

Alla luce di quanto fino ad ora esposto appare chiaro come, ancora oggi, pur avendo fatto notevoli passi avanti, si sia lontani dal chiarire l'eziopatogenesi del Morbo di Crohn anche se ormai tutti gli studiosi sono concordi sul fatto che si tratti di una patologia su base multifattoriale dove l'intervento di fattori esterni all'organismo (quali infezioni, fumo, alimentazione, ecc.) e la presenza di una predisposizione genetica siano capaci di determinare un'attivazione abnorme del sistema immunitario a livello intestinale causando un quadro infiammatorio cronico e le lesioni correlate.

### **Quadri clinici**

La possibilità di poter interessare qualsiasi tratto del canale gastrointestinale è alla base dell'estrema variabilità della clinica del Morbo di Crohn.

In un 30% delle forme pediatriche la patologia può rimanere a lungo asintomatica o manifestarsi in modo subdolo e aspecifico con un quadro dominato da ritardo o arresto della crescita corporea. Tale manifestazione è da ascrivere a diversi fattori tra cui l'anoressia causata dal notevole rilascio di citochine pro-infiammatorie, dalla comparsa di dolore addominale post-prandiale e sensazione di sazietà precoce che portano il bambino a diminuire progressivamente

l'apporto calorico e al malassorbimento che si verifica per anomalie di trasporto della mucosa interessata, per aumento della flora intestinale e, più tardivamente, per la presenza di tramiti fistolosi [41]. Nel quadro clinico da coinvolgimento ileale il deficit accrescitivo è più evidente per la crescita staturale rispetto a quella ponderale.

A questo quadro clinico, ma a volte anche in assenza di questo, fanno poi seguito tutta una serie di segni e sintomi che possiamo distinguere in intestinali ed extra-intestinali. L'analisi della sintomatologia intestinale può aiutarci ad inquadrare quale tratto del canale può essere coinvolto.

Nel 50-70% dei casi la patologia interessa il tratto terminale dell'ileo e nel 50% di questi anche il colon ascendente [13]. Si tratta sicuramente della localizzazione di più frequente riscontro e la sintomatologia comprende dolore post-prandiale localizzato in regione peri-ombelicale ed a carico della fossa iliaca destra. L'obiettività addominale è caratterizzata da dolore evocato sia dalla palpazione superficiale che profonda ed, inoltre, da una sensazione di "impastamento" o di massa palpabile da ascrivere alla presenza di anse adese. Il quadro clinico rimane, comunque, abbastanza sfumato per lungo tempo e ciò può portare a notevole ritardo della diagnosi.

In un 10-20% dei casi vi è un interessamento isolato del colon [13]. In questo caso, la sintomatologia mima molto il quadro della RCU con diarrea mucosanguinolenta, crampi addominali, soprattutto in sede ipogastrica, che aumentano durante la defecazione, ed evacuazioni notturne.

Un interessamento diffuso del piccolo intestino si verifica nel 10-15% dei casi [13] e determina la comparsa di dolenzia addominale diffusa, anoressia, diarrea, perdita di peso, malassorbimento del lattosio e steatorrea. Tra i sintomi extra-intestinali, tipico di questa localizzazione è l'ippocratismo digitale.

Il tratto gastro-duodenale è interessato in una buona percentuale di pazienti, cioè circa il 30-40%, ma tale numero scende sotto il 5% se ci riferiamo ad un coinvolgimento isolato [13]. La sintomatologia, in questo caso, è quella tipica delle patologie con interessamento gastrico: anoressia, nausea, vomito, dolore epigastrico, disfagia

ed anemia.

Altra possibile localizzazione è quella anale e peri-rettale: in questo caso la diagnosi è facilitata da una precoce comparsa della sintomatologia nonché dagli importanti fastidi che ne conseguono e che ben presto spingono i genitori a ricorrere al pediatra. Se tale interessamento coesiste con quello di altri tratti, tenesmo, rettoraggia e dolore a livello della regione anale possono anche precedere gli altri sintomi gastrointestinali [1].

Infine, anche se con una frequenza molto bassa, si può avere un interessamento del canale esofageo. Il quadro è quello di un'esofagite non responsiva alla somministrazione dei comuni farmaci utilizzati nella terapia della malattia da reflusso gastroesofageo, principale causa dell'insorgenza di tale sintomatologia.

Qualsiasi sia la localizzazione, la clinica del Morbo di Crohn si articola in fasi di quiescenza e fasi di recrudescenza che, a lungo tempo, possono determinare il verificarsi di alcune complicanze delle quali la più frequente è la formazione di fistole tra due segmenti intestinali o tra intestino e un altro organo (vescica per esempio) o la cute.

Altre complicanze sono le stenosi, che può portare a sub-occlusione con importante decadimento delle condizioni cliniche generali, e il megacolon tossico, evenienza rara o, per lo meno, molto più frequente nella RCU.

A rendere ancora più difficoltosa la diagnosi partecipa una complessa rosa di sintomi extra-intestinali.

Febbre, generalmente lieve ma cronica, calo ponderale, ritardo della crescita e dello sviluppo puberale (con comparsa di amenorrea primaria o secondaria nel sesso femminile) sono, in genere, tra i sintomi sistemici più frequenti.

Praticamente tutti gli apparati, poi, possono avere manifestazioni da mettere in correlazione con il Morbo di Crohn.

Artralgie o vere e proprie forme artriche, se presenti, tendono a precedere la sintomatologia gastro-intestinale. Possiamo distinguere forme periferiche, pauciarticolari ed interessanti le grandi articolazioni, e forme assiali, con una frequenza maggiore di spondilite anchilosante tra i soggetti HLA B27 positivi.

Lesioni mucocutanee comprendono afte orali, eritema nodoso e pioderma gangrenoso.

noso che, di norma, si verificano in parallelo con l'avanzamento del quadro intestinale.

A livello oculare possono essere presenti: episcleriti, iriti ed uveiti della camera anteriore; la sintomatologia in questo caso sarà caratterizzata da dolore, cefalea, visione sfuocata.

L'interessamento epato-biliare comprende la possibile comparsa di colangite sclerosante primitiva (più comune però nella RCU), epatite autoimmune e steatosi epatica, mentre quello renale include nefrolitiasi (da ossalati), amiloidosi, anche se rara, ed ostruzione ureterale da compressione intestinale [12].

Interessante il possibile riscontro di anomalie ossee: oltre a diversi casi di osteopenia e necrosi asettiche descritti nei piccoli pazienti in corso di terapia corticosteroidica, vi sono in letteratura dei casi di osteoporosi in bambini non ancora sottoposti a tale trattamento che anzi avrebbero giovato della terapia steroidea. Si sarebbe, infatti, descritta una regolare ripresa della crescita corporea e un recupero della densità minerale ossea. [42].

Seppur raramente, sono stati evidenziati casi di interessamento polmonare comprendenti formazioni granulomatose non-caseose diffuse [43], bronchioliti obliteranti [43] e polmoniti interstiziali [44].

Infine, in qualche caso, si sono verificati fenomeni trombotici, pericarditi e pancreatiti [12].

La diagnosi differenziale del Morbo di Crohn comprende tutte le cause di dolore addominale in età pediatrica. Le più frequenti sono: stipsi, reflusso gastroesofageo, ulcera peptica, colelitiasi, cisti ovarica e torsione, infezioni delle vie urinarie, gastroenteriti e, soprattutto, appendicite.

Nel caso di localizzazione rettale devono essere prese in considerazione tutte le cause di rettoraggia quali invaginazione, coliti infettive, diverticolo di Meckel, poliposi intestinale, emorroidi e ragadi anali [14].

### Diagnosi

Nel corso degli ultimi decenni le possibilità diagnostiche del Morbo di Crohn hanno subito un progressivo miglioramento.

Uno studio condotto da Dyer e Dawson [45] prende in considerazione 161 casi, tutti diagnosticati in seguito come Morbo di Crohn, valutati presso il St. Bartholomew's Hospital di Londra tra il 1955 e il 1967 dei quali solo in 9 (6%) si arrivò ad un'esatta diagnosi dopo esami di primo livello.

A quei tempi, infatti, la clinica e gli studi contrastografici erano l'unico mezzo che i pediatri possedevano per tentare una diagnosi che era poi, nella maggior parte dei casi, posta tramite metodiche estremamente invasive quali la laparotomia o valutazione in corso di intervento chirurgico. Oggi l'iter diagnostico si è arricchito di metodiche di diagnostica per immagini e studi endoscopici capaci di guidare il medico ad una diagnosi che poi viene accertata dalla valutazione istologica (Tab. I).

Nonostante questo, però, è giusto cominciare l'iter diagnostico dalla valutazione della clinica, senza la quale non saremmo in grado di scegliere gli esami strumentali più accurati.

Lo studio del piccolo paziente deve cominciare dalla raccolta di un'attenta anamnesi: infezioni recenti, uso di antibiotici e particolari vaccinazioni sono un esempio di dati che potremmo riscontrare all'anamnesi patologica mentre, come già accennato, non è infrequente il riscontro di altri casi di IBD all'interno della famiglia.

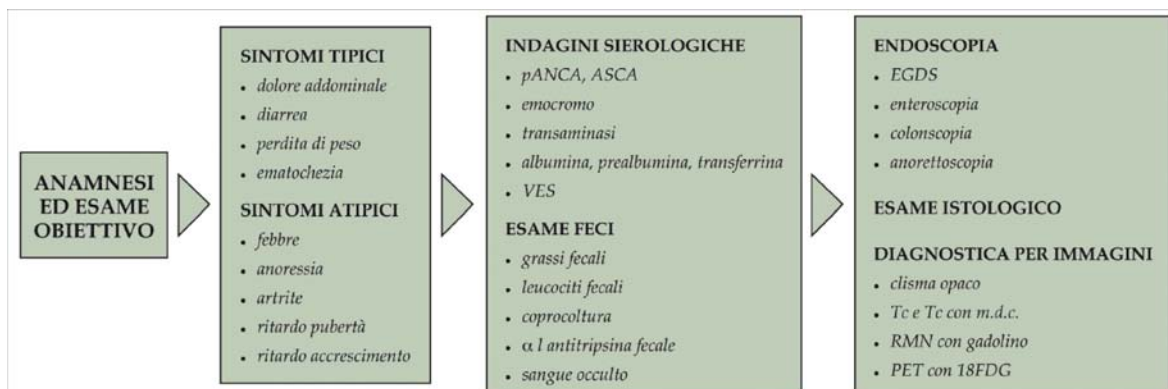


Tabella 1: Valutazione diagnostica del Morbo di Crohn in età pediatrica.

Bisognerà porre delle domande sulle modalità di crescita e, se possibile, ricreare in appositi grafici la velocità di crescita del bambino, in modo da apprezzare eventuali decrementi di tale andamento.

Importante è l'esame obiettivo generale, e non solo addominale, viste le varie manifestazioni extra-intestinali di possibile riscontro: interessamento cutaneo, afte orali, alopecia, fragilità ungueale, ecchimosi, colorito pallido a carico della cute e delle mucose visibili, sono tutti segni da ricercare, seppur riconoscendone l'aspecificità diagnostica. L'esame obiettivo dell'addome può in molti casi risultare negativo ma, nei casi più tipici, di frequente riscontro è la dolorabilità alla palpazione superficiale e profonda soprattutto a livello della fossa iliaca destra. Si dovrebbe, infine, operare un'attenta esplorazione rettale [14].

Passando poi agli esami ematologici, occorre ricercare l'eventuale presenza di anemia microcitica, leucocitosi ed, in particolare, di forme immature di neutrofili [46], trombocitosi, aumento degli indici di flogosi (VES, PCR,  $\alpha$ 1-glicoproteina), ipoalbuminemia, diminuzione di sideremia e transferrinemia, aumento delle transaminasi [12].

In uno studio condotto da Cabrera-Abreu e coll. [47] sono stati presi in considerazione i seguenti parametri: emoglobina, piastrine, VES, PCR e albumina, con particolare attenzione ai primi due dati. Il riscontro contemporaneo di anemia e trombocitosi in 153 bambini affetti da possibile IBD presentava una sensibilità del 90,8%, una specificità dell'80%, un valore predittivo positivo del 90% e negativo dell'81%.

Un altro valore che è stato dimostrato essere associato al Morbo di Crohn è quello dell' $\alpha$ 1 antitripsina fecale. Circa il 99% dei bambini sani di età inferiore ad 1 anno presentano un valore inferiore a 3,4 mg/g di feci mentre uno studio condotto da Thomas e Sinatra [46] ha messo in evidenza in 21 bambini su 24 affetti da Morbo di Crohn, valori compresi tra 4,2 e 20,4 mg/g di feci; in un bambino il valore era borderline (3,2 mg/g di feci). Due bambini presentavano valori iniziali bassi che, successivamente, sono andati progressivamente aumentando.

Le indagini di laboratorio possono poi comprendere la ricerca del sangue occulto nelle feci [46], indagini colturali e, soprattutto, indagini sierologiche.

Lo studio degli autoanticorpi è in grado di fornire validi indizi non solo per giungere ad una giusta diagnosi ma anche per fornire informazioni in merito alla possibile evoluzione della patologia.

Gli autoanticorpi chiamati in causa sono principalmente gli ASCA e gli ANCA.

Gli ASCA (Ab anti-Saccharomyces cerevisiae) sono positivi nel 54% dei casi di Crohn e possiedono una specificità dell'89-97% [48]; la specificità degli ASCA si accresce fino al 100% se ritrovassimo contemporaneamente positivi sia le IgG ASCA che le IgA ASCA [48, 49].

Correlerebbero, inoltre, con una precoce comparsa della patologia e con la comparsa di complicanze quali fistole e stenosi [50].

Sendid e coll. [51] attribuiscono la formazione di tali autoanticorpi al riconoscimento del fosfopeptidomannosio presente sulla parete cellulare dei batteri intestinali.

Gli ANCA (anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili) correlano molto più significativamente con la RCU ma sono positivi anche in un 14-19% dei casi di Crohn ed, in particolare, quando è presente un coinvolgimento del colon di sinistra o del colon in toto [48,49]. L'importanza del riscontro di tale positività è nell'associazione con quella degli ASCA perché porta al raggiungimento di una specificità del 95% e di un valore predittivo positivo del 96% [48].

Sebbene oggi meno studiati, altri autoanticorpi da correlare al Crohn sono gli Ab anti-pancreas e gli Ab anti-cellule caliciformi mucipare intestinali [1].

Passando alle analisi strumentali è importante fare una distinzione tra esami radiologici e sonoro grafici rispetto a quelli endoscopici. Se i primi, infatti, possono guidare alla diagnosi ed essere utili come diagnostica di secondo livello non invasiva nonché in caso di complicanze extra-luminali, sono, però, solo i secondi a fornirci la diagnosi di certezza.

La metodica radiologica più utilizzata è il clisma opaco che può mettere in evidenza appiattimenti, ispessimenti, distorsioni o restringimenti delle valvole conniventi nonché il tipico aspetto "a ciottolato" delle lesioni mucose a salto (skip lesions). Segni simili con l'aggiunta del possibile riscontro di pseudopolipi sono, invece, segni riscontrabili nel grosso intestino [52]. Il limite principale di tale metodica è la possibilità, nei casi più gravi, di portare all'insorgenza

di complicanze quali megacolon tossico, ostruzioni o perforazioni [14].

Altre metodiche di diagnostica per immagini sono la TC con o senza contrasto con Tc99 [53], RMN con Gadolinio, eco addome [7] e PET con 18F-FDG [54].

Queste metodiche, come accennato, risultano di importante utilità soprattutto nel caso di massa palpabile nella fossa iliaca destra, in questi casi bisogna porre diagnosi differenziale con patologie quali appendicite e linfomi [53].

Infine, abbiamo le metodiche endoscopiche. La principale limitazione al loro utilizzo è la loro invasività cui comunque si è cercato di fare fronte mediante l'utilizzo di strumenti di tipo flessibile e, recentemente, con le capsule endoscopiche [55]; il loro principale vantaggio è quello di poter eseguire prelievi biotici.

L'aspetto endoscopico del Morbo di Crohn è quello di un processo discontinuo che nel più dei casi interessa la porzione terminale dell'ileo, caratterizzato da iperemia della mucosa, friabilità e lesioni quali ulcerazioni, fissurazioni, fistole e stenosi. La valutazione dei prelievi biotici può mettere in evidenza un interessamento transmurale, granulomi non caseosi, ulcerazioni profonde fino alla muscolaris propria, aggregati linfocitari con centri germinativi ed, inoltre, infarcimento di cellule infiammatorie anche nei segmenti microscopicamente indenni [7].

La diagnosi di Morbo di Crohn può essere raggiunta in uno dei seguenti casi:

presenza nel prelievo biotico di granulomi non caseosi;

evidenza endoscopica di ulcerazioni a livello dell'ileo terminale, ileite diagnosticata istologicamente e tipico aspetto radiologico;

presenza di caratteristiche istologiche specifiche dopo resezione intestinale (granulomi non caseosi o ulcerazioni profonde) [12].

Una volta accertata la diagnosi, è possibile calcolare il PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) che, prendendo in considerazione parametri clinici e laboratoristici quali dolore addominale, pattern fecale, stato clinico generale, manifestazioni extra-intestinali, ematocrito, VES, ecc., crea un punteggio correlato alla possibilità di remissione o evoluzione della patologia.

Altre metodiche necessarie sono quelle mirate ad individuare eventuali complicanze

o coinvolgimenti extra-intestinali: tra tutte, un esempio, è la mineralometria ossea computerizzata (MOC) che ci consentirà di valutare il possibile deficit della componente minerale delle ossa soprattutto in corso di terapia con cortisonici.

## Terapia

Numerose sono le strategie terapeutiche attuabili nel management del Morbo di Crohn (Tab. II) sebbene un ruolo primario sia svolto, ancora oggi, dai trattamenti medici in quanto non esistono ancora evidenze mediche che questi possano essere sostituiti dalla terapia nutrizionale che, comunque, sta sempre più sollevando consensi.

In ultimo, quando se ne pongano le indicazioni, la terapia del Morbo di Crohn è chirurgica. Le indicazioni coincidono sostanzialmente con le complicanze di tale patologia e cioè stenosi, fistole, perforazioni, ascessi, megacolon tossico e in caso di grave patologia perianale.

La principale complicanza della chirurgia del Crohn è la recidiva. Diversi studi hanno cercato di mettere in correlazione la probabilità di recidiva post-operatoria con specifici aspetti clinici ma, tra i tanti presi in considerazione, margini di resezione coinvolti da patologia, precoce età di insorgenza, importante estensione ed interessamento perianale, sono quelli con un'associazione più significativa.

Tratteremo ora, brevemente, le due principali strategie terapeutiche: quella farmaco-

### PRINCIPALE TRATTAMENTO DELLA PATOLOGIA ILEOCECALE IN FASE ATTIVA:

- *Terapie generali:*  
spiegazioni, appoggio multidisciplinare  
supporto nutrizionale  
farmaci (antidiarroici, antianemici e altre terapie non steroidee)
- *Terapia farmacologica specifica*  
Cortosteroidi ev o per os  
Mesalazina  
AZA e 6MPU (paz. non risp. ai corticosteroidi)  
MTX (paz. non risp. AZA e 6-MPU)  
Infliximab (paz. non risp. AZA e 6-MPU)
- *Terapia nutrizionale*  
dieta in forma liquida
- *Trattamento endoscopico*  
dilatazione con palloncino delle occlusioni
- *Terapia chirurgica*  
resezione intestinale e plastica dei tratti stenotici

Tabella 2: Principali strategie terapeutiche del Morbo di Crohn in età pediatrica

logica e quella nutrizionale.

### **Terapia farmacologica**

La terapia del Morbo di Crohn oggi è per lo più farmacologica, visti i notevoli progressi operati dalla ricerca clinica che ha portato all'uso di farmaci in grado non solo di fermare il processo infiammatorio ma, anche, di determinare una regressione della patologia.

Nel caso di malattia lieve i farmaci più utilizzati sono i salicilati [56]. La sulfasalazina (40-60 mg/kg/die per os, in 3-6 dosi) e la mesalazina (30-50 mg/kg/die per os, in 2-3 dosi) sono i principali esponenti di questa categoria di farmaci ma, mentre la prima è per lo più utilizzata nell'interessamento ileo-colico o esclusivamente colico, la seconda, ed in particolar modo un nuovo preparato (pentase), può essere utilizzata anche nell'interessamento del piccolo intestino [12].

Il principale effetto collaterale è la cefalea mentre effetti avversi possono essere l'anemia emolitica e le dermatiti pruriginose.

Nelle forme moderate vengono ancora preferiti i corticosteroidi sebbene non siano in grado di determinare una remissione della patologia e non si prestino a terapie a lungo termine per gli importanti effetti collaterali (osteopenia, diminuzione della crescita corporea, inestetismi) [12]. I più utilizzati sono il prednisone (1-2 mg/kg/die per os) e il metilprednisone (2 mg/kg/die ev) tra i cortisonici sistemici, e la budesonide (6-9 mg/kg/die per os) tra quelli a rilascio ileale, e il beclometasone (5000-10000µ/dose) tra le forme topiche rettali.

Farmaci che possono sostituire o affiancare i corticosteroidi nella terapia del Crohn sono molteplici. Tra gli antibiotici, la ciprofloxacina (20-30 mg/kg/die per os, in 3 dosi o 15-20 mg/kg/die ev, in 2 dosi) e il metronidazolo (15-20 mg/kg/die ev o per os, in 3 dosi) sono efficaci soprattutto nella patologia perianale e nelle complicanze infettive.

Il loro utilizzo a lungo termine è però associato all'insorgenza di neuropatia sensitiva [12].

La terapia immunosoppressiva comprende l'utilizzo di 6-mercaptopurina (6-MP) (1-1,5 mg/kg/die per os) e azatioprina (AZA) (1-3 mg/kg/die per os), indicate quando si determina assuefazione alla terapia steroidea o nelle estese localizzazioni al piccolo inte-

stino. L'82% dei pazienti sembra tollerare bene questa terapia e nell'87% si ottiene una diminuzione nel dosaggio della terapia cortisonica [57]. Effetti avversi sono: ipersensibilità e complicanze infettive.

Una nuova e promettente categoria di farmaci è quella dei farmaci biologici, capaci di andare ad antagonizzare l'azione proinfiammatoria del TNF $\alpha$ .

L'infliximab (5 mg/kg/dose ev) è un anticorpo monoclonale chimerico contro il TNF $\alpha$ , capace di determinare un miglioramento delle condizioni cliniche nell'81% dei casi ed una remissione nel 48%, accanto, poi, a lievi effetti avversi quali edema, neuropatia periferica e dermatiti [12].

Il methotrexate (MTX) (15-25 mg/settimana im), antimetabolita analogo dell'acido folico, è anch'esso utilizzato nei casi non responsivi alla terapia corticosteroidea [14].

Infine, nelle forme gravi risulta indicata anche la ciclosporina (4-6 mg/kg/die ev o 7,5 mg/kg/die per os), un inibitore della calcineurina e potente immunosoppressore da usare, comunque, con estrema cautela [56].

### **Interventi terapeutici nutrizionali**

La terapia di questi piccoli pazienti deve essere anche nutrizionale. Il dibattito su questo argomento è ancora fonte di discussione e tre sono i principali nodi da svolgere: la terapia nutrizionale può sostituire quella farmacologica? Che tipo di metodica deve essere scelta? Quali alimenti bisogna garantire e preferire?

Per quanto riguarda il primo quesito la risposta è abbastanza semplice perché la maggior parte degli studi giunge allo stesso risultato: la terapia nutrizionale non ha la stessa efficacia della terapia corticosteroidea nel determinare la remissione della clinica né, tantomeno, dell'infiammazione intestinale. Questo vale per tutte le forme di terapia nutrizionale, sia parenterale che enterale parziale e totale.

Nonostante questo possiamo comunque affermare che la nutrizione enterale è comunque in grado da sola di determinare la remissione della patologia nel 60% dei pazienti costituendo una valida alternativa alla terapia steroidea quando questa non viene ben tollerata o risultasse controindicata.

Inoltre l'affiancamento della terapia nutrizionale a quella farmacologica permette di



ridurne i dosaggi e quindi gli effetti avversi e il numero di casi di assuefazione.

Il secondo quesito è quello che ancora oggi suscita maggiori dibattiti.

Possiamo distinguere tre tipi di possibili metodiche nutrizionali: quella parenterale, quella enterale totale e quella enterale parziale. In effetti la prima metodica è, per lo più utilizzata in regime di acuzie come nel caso di complicanze o nel periodo perioperatorio, riuscendo ad accelerare il miglioramento del quadro clinico e la guarigione del piccolo paziente, ma non può essere proposta come metodica di mantenimento per evidenti motivi.

La scelta deve, quindi, ricadere su una delle due metodiche di nutrizione enterale. Possono entrambe essere effettuate o con sondino naso-gastrico o naso-digunale o mediante gastrostomia (PEG, percutaneous endoscopic gastrostomy) nei trattamenti a lungo-termine.

La nutrizione enterale totale si effettua somministrando gli alimenti, in forma liquida, ogni giorno per almeno sei settimane. In questo modo, come si usa dire, mettiamo l'intestino "a riposo" e questo determina la remissione della patologia in una percentuale tra il 42% e il 60% dei pazienti. Il principale limite di questa metodica è, comprensibilmente, l'alto numero di bambini che non riesce ad accettarla.

Nella nutrizione enterale parziale, invece, il numero totale di calorie da somministrare viene diviso in una quota per via enterale ed una per via orale: in questo modo si ha il vantaggio di aumentare la compliance dei pazienti e quindi la possibilità di adesione alla terapia. Purtroppo tale metodica non sembra avere la stessa capacità nel determinare la remissione dell'infiammazione intestinale al pari di quella totale ma è in grado, esclusivamente, di dare dei benefici clinici e, comunque, in un minor numero di casi (circa il 15%). Al contrario della prima, però, si ha un minor rischio di sviluppare deficit nutrizionali soprattutto di microelementi.

Alla luce di quanto detto possiamo affermare che ad oggi la scelta ricade, generalmente, sulle metodiche di tipo enterale, mentre la scelta tra le due metodiche totale e parziale, è ancora a discrezione del medico e in relazione alle caratteristiche del paziente [58, 59].

Infine è doveroso fornire un accenno sugli alimenti da evitare e quelli da garantire in

tali pazienti.

Già negli anni '70 si è messo in evidenza un miglioramento del quadro clinico nel Morbo di Crohn sostituendo gli alimenti proteici con aminoacidi purificati o oligoproteine. La spiegazione di tale fenomeno sarebbe da correlare a determinati epitopi antigenici derivanti dalle proteine alimentari che sosterrrebbero l'infiammazione intestinale. Questo dato avrebbe spinto numerosi studiosi a proporre la sostituzione delle proteine alimentari con tali derivati e ciò avrebbe effettivamente migliorato la sintomatologia in un certo numero di casi. Recentemente si è visto, però, che anche proteine polimeriche sarebbero in grado di produrre lo stesso effetto, il che sarebbe in contraddizione con la teoria degli antigeni proteici.

Comunque sia fornito, l'apporto proteico dovrebbe aggirarsi sui 1,5-1,7 g/kg/die.

Anche lo studio dei grassi alimentari ha portato ad importanti conclusioni: in particolare, si è visto che gli acidi grassi polinsaturi omega-3 (omega-3 PUFA), contenuti nell'olio di pesce, sarebbero da preferire, sicuramente ai monoinsaturi, ma anche agli omega-6 in quanto i loro rispettivi derivati metabolici (l'acido arachidonico per gli omega-6) competerebbero per il legame con la lipossigenasi: tale legame, nel caso degli omega-6 porterebbe alla formazione dei leucotrieni che amplificherebbero l'infiammazione. Per tale motivo, nella dieta di tali pazienti, deve essere mantenuto un basso rapporto omega-6/omega-3.

Altro accorgimento dietetico deve riguardare le fibre: frutta e verdura saranno da evitare perché possono creare dei problemi di transito in caso di stenosi o tratti substenotici ma, tra i cereali, i pazienti possono trarre beneficio dalla crusca, dotata di un certo potere emolliente.

In alcuni casi, non solo in regime di acuzie, possono instaurarsi quadri di disidratazione o di deficit elettrolitici: le soluzioni reidratanti orali si prestano bene nel risolvere tali situazioni e la loro composizione dovrebbe essere all'incirca la seguente: glucosio 90mmol/L, cloruro di sodio 45mmol/L, citrato di sodio 45 mmol/L e cloruro di potassio 20 mmol/L.

Infine per contrastare eventuali deficit di microelementi si può integrare all'alimentazione normale ferro solfato o gluconato (da 300 mg/die fino a tre somministrazioni al giorno), calcio carbonato

(1000-1500 mg/die in dosi divise), acido folico (1 mg/die) e complessi di oligoelementi contenenti magnesio, zinco, vitamine del complesso B e vitamina C. Nei soggetti trattati con corticosteroidi un supplemento di vitamina D (50.000 UI ad intervalli di 2-4 settimane) può prevenire l'insorgenza di osteopenia ed osteoporosi [60].

### Conclusioni

Il Morbo di Crohn è una malattia del giovane adulto diventata progressivamente anche di interesse in ambito pediatrico. Il pediatra, pertanto, deve conoscerla e sospettarla anche di fronte a quadri clinici fortemente aspecifici quali deficit d'accrescimento e dolore addominale diffuso.

Riuscire a porre diagnosi di Crohn è importante non solo per le diverse e valide strategie terapeutiche oggi disponibili, ma anche per le gravi ripercussioni che tale patologia ha sulla quotidianità e sulla qualità di vita dei piccoli pazienti il cui stato di salute è compito del pediatra tutelare e, se possibile, migliorare.

### BIBLIOGRAFIA

1. Surani R, Zanella D, Orso Giacone G, Ceretta M, Caruso M: Le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD): eziopatogenesi e diagnostica sierologia. *Caleidoscopio* 2002; 20(154);
2. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD: Region Ileitis. A pathologic and clinical entity. *JAMA* 1932; 19: 1323-1329;
3. Chong SK, Bartram C, Campbell CA, Williams CB, BlackshawAJ, Walker-Smith JA: Chronic Inflammatory Bowel Disease in childhood *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6309): 101-103;
4. Desai HG, Gupte PA: Increasing incidence of Crohn's Disease in India. Is it related to improved sanitation? *Indian J Gastroenterol* 2005; 24(1): 23-24;
5. Murch SH, Baldassano R, Buller H, Chin S, Griffiths AM, Hildebrand H, Jasin-sky C, Kong T, Moore D, Orsi M: Inflammatory Bowel Disease: Working Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39(2): 647-654;
6. Kirsner JB, Shorter RG: Recent developments in "non specific inflammatory bowel diseases. *N Engl J Med* 1982; 306(13): 775-785;
7. Sathiyasekan M, Shivbalan S: Crohn's Disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73(8): 723-729;
8. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ: Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991; 100(1): 143-149;
9. Tragnone A, Corrao G, Miglio F, Caprilli R, Lanfranchi GA: Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Italy: a Nationwide population based study. *Int J Epidemiol* 1997; 26(4): 904-906;
10. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN: Inflammatory Bowel Disease in early childhood and adolescence: special consideration. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32(3): 967-995;
11. Cosgrove M, Al-Atia RF, Jenkins HR: The epidemiology of pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Arch Dis Child* 1996; 74(5): 460-461;
12. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH: Clinical aspects and Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Microbiol Rev* 2002 ; 15(1): 79-94;
13. Baldassano RN, Piccoli DA: Inflammatory Bowel Disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28(2): 445-458;
14. Diefenbach KA, Breuer CK: Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(20): 3204-3212;
15. Ahmad T, Marshall SE, Jewell D: Genetics of Inflammatory Bowel Disease: the role of the HLA complex. *World J Gastroenterol* 2006; 12(23): 3628-3635;
16. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, de Silva A, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI, Jewell DP: The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2002; 122(4): 854-866;
17. Newman B, Silverberg MS, Gu X, Zhang Q, Lazaro A, Steihart HA, Greenberg GR, Griffiths AM, McLeod RS, Cohen Z, Fernandez-Vina M, Amos CI, Siminovitich K: CARD15 and HLA DRB1 alleles influence susceptibility and disease localization in Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(2): 306-315;
18. Fernandez L, Mendoza JL, Martinez A, Urcelay E, Fernandez-Arquero M, Garcia-Paredes J, Pena AS, Diaz-Rubio M, de la Concha EG: IBD1 and IBD3 determine localization in Crohn's disease in the Spanish population. *Inflamm Bowel Dis* 2004;

- 10(6): 715-722;
19. Van Heel DA, Fisher SA, Kirby A, Daly MJ, Rioux JD, Lewis CM, Genome Scan Meta-Analysis Group of the IBD International Genetics Consortium: Inflammatory Bowel Disease susceptibility loci defined by genome scan meta-analysis of 1952 affected relative pairs. *Hum Mol Genet* 2004; 13(7): 763-770;
20. Armuzzi A, Ahmad T, Ling K-L, de Silva A, Cullen S, van Heel D, Orchard TR, Welsh KI, Marshall SE, Jewell DP: Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. *Gut* 2003; 52(8): 1133-1139;
21. McGovern DPB, Hysi P, Ahmad T, van Heel DA, Moffatt MF, Carey A, Cookson WOC, Jewell DP: Association between a complex insertion/deletion polymorphism in NOD1 (CARD4) and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Hum Mol Genet* 2005; 14(10): 1245-1250;
22. Berrebbi D, Maudime R, Hugot J-P, Chammaillard M, Chareyre F, De Lagausie P, Yang C, Desreumaux P, Giovannini M, Cézard J-P, Zouali H, Emilie D, Peuchmaur M: CARD gene over-expression in mononuclear and epithelial cells of the inflamed Crohn's disease colon. *Gut* 2003; 52: 840-846;
23. Ogura Y, Inohara N, Benito A, Chen FF, Yamaoka S, Nunez G: Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF- $\kappa$ B. *J Biol Chem* 2001; 276(7): 4812-4818;
24. Lesage S, Zouali H, Cézard J-P, EPWG-IBD group, Colombel J-F, EPIMAD group, Belaiche J, GETAID group, Almer S, Tysk C, O'Morain C, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Modigliani R, Gower-Rousseau C, Macry J, Merlin F, Chammaillard M, Jannot A-S, Thomas G, Hugot J-P: CARD15/NOD2 Mutational Analysis and Genotype-Phenotype correlation in 612 Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70(4): 845-857;
25. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, Frenzel H, King K, Hasselmeyer A, MacPherson AJ, Bridger S, van Devert S, Forbes A, Nikolaus S, Lennard-Jones JE, Foelsch UR, Krawczak M, Lewis C, Schreiber S, Mathew CG: Association between insertion in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British population. *Lancet* 2001; 357(9272): 1925-1928;
26. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJ, Mascheretti S, Sanderson J, Forbes A, Mansfield J, Schreiber S, Lewis CM, Mathew CG: The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2002; 122(4): 1161-1162;
27. Iizuka M, Chiba M, Yukawa M, Nakagomi T, Fukushima T, Watanabe S, Nakagomi O: Immunohistochemical analysis of the distribution of measles related antigen in the intestinal mucosa in Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 2000; 46(2): 163-169;
28. Miller E, Waight P: Measles, measles vaccination, and Crohn's disease. Second immunisation has not affected incidence in England. *BMJ* 1998; 316(7164): 1745;
29. Elliott DE, Urban JF, Argo CK, Weinstock JV: Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease? *The FASEB Journal* 2000; 14(12): 1848-1855;
30. Duggan AE, Usmani L, Neal KR, Logan RFA: Appendicectomy, childhood hygiene, Helicobacter pylori status, and risk of Inflammatory Bowel Disease: a case control study. *Gut* 1998; 43(4): 494-498;
31. Wayne LG, Hollander D: Immunoglobulin A (IgA) and IgG serum Antibodies to Mycobacterial Antigens in Crohn's Disease Patients and Their Relatives. *J Clin Microbiol* 1992; 30(8): 2013-2018;
32. Barnich N, Darfeuille-Michaud A: Adherent-invasive Escherichia coli and Crohn's Disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23(1): 16-20;
33. Elson CO, Brandwein S, Brandwein S, Weaver CT, McCabe RP, Mahler M, Sundberg JP, Leiter EH: Experimental models to study molecular mechanisms underlying intestinal inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 859: 85-95;
34. Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M, Hiele M, Penninckx F, Aerts R, Kerremans R, Vantrappen G: Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet* 1991; 338(8770): 771-774;
35. Podolsky DK: Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2002; 347(6): 417-429;
36. Amre DK, Lambrette P, Law L, Krupoves A, Chotard V, Costea F, Grimard G, Israel D, Mack D, Seidman EG: Investigating the Hygiene Hypothesis as a Risk Factor in Pediatric Onset Crohn's disease: A case-control study. *Am J Gastroenterol*

- 2006; 101(5): 1005-1011;
37. Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Gill HS, McGuirk P, van Eden W, Versalovic J, Weinstock JV, Rook GA: Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nat Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 3(5): 275-284;
38. Lashner BA, Loftus EV: True or False? The Hygiene Hypothesis for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(5): 1003-1004;
39. Yamamoto T, Allan RM, Keighley MRV: Smoking is a predictive factor for outcome after colectomy and ileorectal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 1999; 86(1): 1069-1070;
40. Lashner BA, Shaheen NJ, Hanauer SB, Kirschnr BS: Passive smoking's associated with an increased risk of developing Inflammatory Bowel Disease in children. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(3): 356-359;
41. Wine E, Reif SS, Leshinsky-Silver E, Weiss B, Shaoul RR, Shamir R, Wasserman D, Lerner A, Boaz M, Levine A: Pediatric Crohn's disease and Growth Retardation: the Role of Genotype, Phenotype, and Disease Severity. *Pediatrics* 2004; 114(5): 1281-1286;
42. Thearle M, Horlick M, Bilezikian JP, Levy J, Gertner JM, Levine LS, Harbison M, Berdon W, Oberfield SE: Osteoporosis: An Unusual presentation of childhood Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6): 2122-2126;
43. Bentur L, Lachter J: Severe pulmonary disease in association with Crohn's disease in a 13-year-old girl. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 151-154;
44. Teague WG, Sutphen JL, Fechner RE: Desquamative interstitial pneumonitis complicating Inflammatory Bowel Disease of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4(4): 663-667;
45. Dyer NH, Dawson AM: Diagnosis of Crohn's disease. A continuing source of error. *Br Med J* 1970; 1(5698): 735-737;
46. Thomas DW, Sinatra FR: Screening laboratory tests for Crohn's disease. *West J Med* 1989; 150(2): 163-164;
47. Cabrera-Abreu JC, Davies P: Performance of blood tests in diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child* 2004; 89(1): 69-71;
48. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG: Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 1998; 115(4): 822-829;
49. Hyams JS, Markowitz JF: Can we alter the natural history of Crohn's disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(3): 262-272;
50. Visiliasukas EA, Kam LY, Karp LC, Gaiennie J, Yang H, Targan SR: Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut* 2000; 47(4): 487-496;
51. Sendid B, Colombel JF, Jacquinet PM, Faille C, Fruit J, Cortor A, Lucidarme D, Camus D, Poulain D: Specific antibody response to oligomannosidic epitopes in Crohn's disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; 3(2): 219-226;
52. Zheng JJ, Shi XH, Chu XQ, Jia Lm, Wang FM: Clinical Features and management of Crohn's disease in Chinese Patients. *Chi Med J* 2004; 117(2): 183-188;
53. Stringer MD, Randall T, Rutter DP, Picton SV, Puntis JW: Appropriate Investigation of Inflammatory Bowel Disease in children. *J R Soc Med* 1998; 91: 589-591;
54. Loeffler M, Weckesser M et al. High diagnostic value of 18F-FDG-PET in Pediatric Patients with chronic Inflammatory Bowel Disease. *J R Soc Med* 1998; 91(11): 589-591;
55. Reddy DN, Kaffes AJ, Sriram PVJ, Rao GV: Capsule endoscopic features of Crohn's disease. *Digestive Endoscopy* 2004; 16: 138;
56. Rufo PA, Bousvaros A: Current Therapy of Inflammatory Bowel Disease in children. *Pediatr Drugs* 2006; 8(5): 279-302;
57. Kirschner BS: Safety of Azathioprine and 6-Mercapto-purine in pediatric patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 1998; 115(4): 813-821;
58. Lochs H: To feed or not to feed? Are nutritional supplements worthwhile in active Crohn's disease? *Gut* 2006; 55: 306-307;
59. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS: Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006; 55: 356-361;
60. Jeejeebhoy KN: Clinical nutrition:6. Management of nutritional problems of patients with Crohn's disease. *CMAJ* 2002; 166(7): 913-918.