

Percorsi assistenziali in pediatria: il paziente con malattia infiammatoria cronica intestinale

Gli obiettivi principali nella gestione dei pazienti con MICI sono la corretta compliance terapeutica, la riduzione della medicalizzazione ed il miglioramento delle condizioni di vita. È fondamentale creare un percorso clinico-assistenziale univoco, che preveda un approccio multidisciplinare e la collaborazione tra varie figure professionali.

Giovanna Quatralè, Valentina Pucinischi, Martina Piersanti, Francesca Caron, Marco Graziani, Giovanni Scatigna, Claudia Pacchiarotti, Silvia Furio, Marisa Piccirillo, Pasquale Parisi, Giovanni Di Nardo
Dipartimento NEMOS, Sapienza Università di Roma, UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, Roma, Italia

INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sono patologie multifattoriali ad andamento cronico-recidivante che colpiscono l'apparato digerente e che si manifestano in soggetti geneticamente predisposti in seguito all'esposizione a fattori ambientali che fungono da trigger e da innesco di una risposta autoimmune aberrante.

Esse si distinguono in Malattia di Crohn (MC), Retto-colite ulcerosa (RCU) e Colite non classificata (IBDU). L'incidenza globale della Malattia di Crohn è in aumento e attualmente si attesta intorno ai 5-100.000 casi/anno, mentre quella della Colite Ulcerosa si mantiene intorno ai 10-100.000 casi/anno. Inoltre, circa il 25% dei casi ha esordio in età pediatrica (1). In considerazione delle differenti modalità di presentazione e delle peculiari implicazioni che la malattia può avere in età pediatrica, è fondamentale la presenza

di percorsi assistenziali pensati appositamente per tali pazienti. Questo articolo si pone quindi l'obiettivo di definire una corretta modalità di inquadramento diagnostico e terapeutico del bambino affetto da MICI con l'obiettivo di garantire un'efficace e tempestiva assistenza, limitando il rischio di ritardi ed errori diagnostico-terapeutici.

SEGNI E SINTOMI

I sintomi di esordio delle MICI sono nella maggior parte dei casi aspecifici e comprendono il dolore addominale, la diarrea cronica (che ha una durata maggiore alle sei settimane) o muco-ematica, una modesta perdita di peso e/o arresto della crescita staturale. Talvolta si riscontrano inoltre malessere generale, anemia, anoressia, febbre.

Pertanto, nella formulazione dell'ipotesi diagnostica corretta, risulta di grande aiuto l'individuazione delle

“red flags” (Tabella 1), i principali segni e sintomi di allarme che devono portare il clinico a porre il sospetto diagnostico di malattia infiammatoria cronica intestinale (2).

La MC e la RCU sono due patologie che si differenziano in quanto presentano caratteristiche peculiari riscontrabili sia all’esordio che successivamente in termini di eventuali complicanze, con variabilità di estensione e localizzazione intestinale delle lesioni.

La MC coinvolge in maniera segmentaria e transmurale qualsiasi parte dell’intestino, dal cavo orale all’ano, talvolta con andamento saltatorio. Esistono diversi fenotipi di malattia, definibili in base alle complicanze tipiche della stessa, quali le stenosi, le fistole e la formazione di ascessi. Tipico della MC è l’interessamento della regione perianale, che può manifestarsi con fistole o ascessi ricorrenti che devono quindi essere sempre considerati campanelli di allarme (3,4). Caratteristiche, all’esame endoscopico, sono la presenza di ulcere aftoidi o serpiginose, e l’aspetto ad acciottolato. All’esame istologico è invece tipica la presenza di infiammazione cronica focale con interessamento transmurale e fibrosi della

sottomucosa, come anche il riscontro di granulomi non caseificanti (4).

La RCU è invece caratterizzata da un’infiammazione che interessa solo il colon, è limitata alla mucosa, e si estende in modo continuo dal retto alle sezioni più prossimali. Clinicamente si manifesta con dolore addominale che si associa ad evacuazioni diarroiche e muco-ematiche con rischio di anemizzazione. Dal punto di vista endoscopico è caratteristica l’infiammazione continua del colon a partire dal retto, con presenza di mucosa eritematosa, friabile al contatto con lo strumento, e con microerosioni ed essudato. All’esame istologico si riscontra tipicamente la distorsione dell’architettura ghiandolare, criptite e/o ascessi criptici (5,6).

Nel 25-35% dei casi le MICI possono presentare delle manifestazioni extra-intestinali che riguardano diversi altri distretti corporei. In particolare, a livello muco-cutaneo è possibile l’insorgenza di aftosi orale ricorrente, il pioderma gangrenoso (RCU > MC) o l’eritema nodoso (MC > RCU); a livello epatobiliare è descritta l’associazione delle MICI con epatiti autoimmuni, pancreatiti, e la colangite sclerosante primitiva (RCU > MC); a livello oculare si possono associare l’uveite o l’episclerite. Infine, altre manifestazioni extra-intestinali possibili descritte sono l’osteopenia e la nefrolitiasi, e in ambito reumatologico artriti, entesiti e sacroileiti (7).

Segni e Sintomi suggestivi per Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale

Segni	Sintomi
Perdita di peso	Dolore addominale a livello di fossa iliaca destra od ipocondrio destro
Ritardo di crescita staturo-ponderale	Dolore non responsivo ai FANS
Rettorragia	Dolorabilità a livello della colonna vertebrale o dell’angolo costo-vertebrale
Rash	Artralgia e/o lombalgia
Epato-splenomegalia	Sintomi oculari (es. uveite)
Febbre inspiegata	Dolore addominale e diarrea che risveglia il paziente di notte
Ulcere nel cavo orale	
Fissurazioni perianali o fistole	
Storia familiare di MICI e/o celiachia e/o febbre mediterranea familiare	
Anemia, ittero	

Tabella 1

DIAGNOSI

La diagnosi di RCU e MC si basa sulla combinazione di dati clinici, laboratoristici, endoscopici, istologici e radiologici.

Ai fini diagnostici è fondamentale l’esecuzione di un’accurata anamnesi e di un esame obiettivo globale.

L’anamnesi deve comprendere la valutazione delle modalità di insorgenza e delle caratteristiche dei sintomi tipici, la presenza di sintomi notturni e/o extra-intestinali e la familiarità per MICI. Per una corretta diagnosi differenziale è importante valutare anche un recente viaggio in aree a rischio, l’uso di farmaci (antibiotici e FANS), il contatto con soggetti con infezioni intestinali, un precedente intervento chirurgico addominale.

Durante l’esame obiettivo dovrebbero essere sempre eseguiti anche l’ispezione perianale ed orale, e la ricerca di eventuali manifestazioni extra-intestinali articolari, oculari e dermatologiche. Inoltre, è fondamentale la valutazione dei percentili di peso e altezza, del BMI, dello

stato puberale e della velocità di crescita, dato che in età pediatrica il rallentamento della crescita staturale potrebbe in alcuni casi essere il solo segno di presentazione.

Una volta inquadrato il paziente e posto il sospetto diagnostico di MICI, è utile eseguire esami ematochimici di primo livello comprendenti emocromo, PCR, albumina, ferritina, transaminasi, gamma-GT, creatinina, azotemia, elettroliti. In caso di scarso accrescimento, è opportuno eseguire anche uno screening per malattia celiachia dosando gli anticorpi anti-transglutaminasi IgA e le IgA totali. Tra gli esami di I livello rientrano anche gli esami su feci, in particolare coproculture di base (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*), o allargate alla ricerca di *Yersinia enterocolitica* e delle tossine A e B del *Clostridium difficile* nelle feci, l'esame parassitologico delle feci, ed eventuali altri test fecali specifici in caso di viaggio all'estero. Inoltre, molto importante è il dosaggio della calprotectina fecale quantitativa, che è un importante indice di infiammazione intestinale. D'altra parte, la calprotectina può risultare falsamente elevata in caso di assunzione di farmaci come inibitori di pompa protonica (PPI) e antinfiammatori non steroidei (FANS), oppure nei bambini molto piccoli (poco attendibile < 1 anno di età) (8).

Gli esami di II livello comprendono esami radiologici (ecografia delle anse intestinali, entero-RM) ed endoscopici (esofagogastroduodenoscopia, colonscopia, video-

capsula e enteroscopia). L'ecografia delle anse intestinali è una metodica non invasiva utile nella fase iniziale del work-up diagnostico, che permette di studiare la morfologia e la struttura della parete intestinale e la presenza di alterazioni extra-parietali. L'entero-RM è la metodica radiologica di scelta per la diagnosi di MICI. Permette infatti di studiare la sede di malattia, l'estensione, il fenotipo (infiammatorio, stenotico, penetrante) e la presenza di eventuali complicanze (stenosi, ascessi e fistole). L'esofagogastroduodenoscopia e la colonscopia rappresentano le metodiche di scelta per il work-up diagnostico iniziale nel bambino con sospetta MICI. Permettono di visualizzare direttamente la mucosa colica e dell'ileo terminale e di eseguire biopsie multiple per l'esame istopatologico. Infine, l'enteroscopia e la videocapsula sono metodiche endoscopiche importanti per lo studio completo dell'intestino tenue (9).

Score clinici

La diagnosi e il follow-up dei pazienti prevedono l'utilizzo di score clinici validati ESPGHAN e NASPGHAN, i quali permettono di definire la gravità della malattia e l'efficacia del trattamento in modo univoco.

Per la malattia di Crohn lo score clinico utilizzato in età pediatrica è il PCDAI (*Pediatric Crohn Disease Activity Index*) (Tabella 2) che, in base al punteggio totale ottenuto, permette di distinguere tra remissione (< 10), lieve

Score PCDAI per la valutazione clinica del paziente pediatrico con MC

1. ANAMNESI (riferito ad una settimana prima dell'osservazione)

DOLORE ADDOMINALE	
No	0
Lieve, breve durata, no interferenza con normali attività	5
Moderato/severo-giornaliero, di lunga durata, notturno, limitante le attività	10
EVACUAZIONI (al giorno)	
0-1 emissione di feci liquide, senza sangue	0
≤ 2 emissioni di feci semi-formate con tracce di sangue, o 2-5 liquide	5
Sanguinamento grave, o ≥6 evacuazioni di feci liquide, o diarrea notturna	10
ATTIVITÀ GENERALE DEL PAZIENTE	
Nessuna limitazione, benessere	0
Limitazione occasionale delle attività	5
Frequente limitazione delle attività	10

Tabella 2 - A

Score PCDAI per la valutazione clinica del paziente pediatrico con MC		
2. ESAME CLINICO		
PESO		
Incremento ponderale, stazionarietà o decremento ponderale volontario	0	
Stazionarietà ponderale o riduzione ponderale = 1-9% involontari	5	
Riduzione ponderale $\geq 10\%$	10	
ALTEZZA (ALLA DIAGNOSI)		
Riduzione = < 1 canale di crescita	0	
Riduzione = $\geq 1, < 2$ canali di crescita	5	
Riduzione = 2 canali di crescita	10	
ALTEZZA (FOLLOW-UP)		
Velocità di crescita ≥ 1 SD	0	
Velocità di crescita ≤ 1 SD, > 2 SD	5	
Velocità di crescita ≤ 2 SD	10	
ADDOME		
No resistenza, no masse	0	
Resistenza o masse senza resistenza	5	
Resistenza, riflesso di difesa involontario, masse	10	
MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI (febbre $\geq 38,5^\circ\text{C}$ per tre giorni nella settimana precedente, artrite, uveite, eritema nodoso, pioderma gangrenoso)		
Nessuno	0	
1	5	
≥ 2	10	
PATOLOGIA PERIRETTALE		
Assenza, ragadi asintomatiche	0	
1-2 fistole asintomatiche, lieve drenaggio, no resistenza	5	
Fistola attiva, drenaggio, resistenza, o ascesso	10	
3. LABORATORIO		
VES (MM/H)		
< 20	0	
20-50	2,5	
> 50	5	
HCT (%)		
< 10 anni > 33	11-19 anni F > 34	0
	28-32	2,5
	< 28	5
11-14 anni M > 35	15-19 anni M > 37	0
	30-34	2,5
	< 30	5
ALBUMINA (g/dl)		
$\geq 3,5$		0
3,1-3,5		5
≤ 30		10

Tabella 2 - B

(11-30) o severa (> 30) attività della malattia (10,11). Per la rettocolite ulcerosa lo score clinico utilizzato in età pediatrica è il PUCAI (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) (Tabella 3) che, in base al punteggio totale ottenuto, permette di distinguere tra nessuna (0-9), lieve (10-34), moderata (35-64) o severa (> o = 65) attività della malattia (12,13).

TERAPIA

L'approccio terapeutico al paziente pediatrico con malattia di Crohn o Rettocolite ulcerosa deve essere individualizzato sulla base di fattori quali età, sede e fenotipo della malattia, presenza di ritardo della crescita, potenziali effetti collaterali dei farmaci e qualità della vita. Di fondamentale importanza è l'identificazione dei pazienti ad alto rischio di un decorso complicato della malattia, con l'obiettivo di ottenere un rapido controllo dell'infiammazione e ridurre le conseguenze a lungo termine. In base alla fase di malattia, distinguiamo una fase di induzione della remissione e di mantenimento della remissione.

Malattia di Crohn

Terapia di induzione della remissione

1. Nutrizione enterale esclusiva

Nei bambini con malattia di Crohn luminale a rischio medio-basso alla diagnosi, la terapia di prima linea raccomandata per indurre la remissione è la terapia dietetica con nutrizione enterale esclusiva (*exclusive enteral nutrition*, EEN). Si tratta di una formula liquida completa dal punto di vista nutrizionale che viene assunta come unica fonte alimentare per almeno 6-8 settimane. La terapia dietetica sembra avere un importante ruolo antinfiammatorio a livello intestinale, consentendo di raggiungere elevati tassi di remissione. Tuttavia, la sua scarsa palatabilità potrebbe ridurre la compliance del paziente, soprattutto in età pediatrica (14, 15). Per questo motivo sono state recentemente introdotte delle alternative alla EEN come la dieta di esclusione della Malattia di Crohn (*crohn's disease exclusion diet*, CDED), un regime dietetico specificamente progettato per i pazienti con MC che, combinato con la nutrizione enterale parziale (*partial enteral nutrition*, PEN), consente di ridurre l'esposizione a particolari alimenti che potrebbero potenziare

l'infiammazione intestinale nella MC, aumentando al contempo quelli ad effetto positivo (16, 17).

2. Corticosteroidi

Se l'EEN risulta scarsamente tollerata o inefficace dopo 2-4 settimane di assunzione con buona compliance, per indurre la remissione si può considerare la terapia corticosteroidica sistemica con prednisolone, da iniziare a scalare non oltre le prime 4 settimane di trattamento. Nelle forme di MC lieve a localizzazione ileo-cecale in cui la EEN sia stata inefficace, si può utilizzare la budesonide a rilascio ileale (14).

Score PUCAI per la valutazione clinica del paziente pediatrico con RCU

ITEM	PUNTEGGIO
1. DOLORE ADDOMINALE	
Assente	0
Non disturba le normali attività	5
Disturba le normali attività	10
2. SANGUINAMENTO RETTALE	
Assente	0
Piccole quantità in < 50% delle evacuazioni	10
Piccole quantità nella maggior parte delle evacuazioni	20
Grandi quantità (>50% del contenuto delle feci)	30
3. CONSISTENZA MEDIA DELLE FECI	
Formate	0
Parzialmente formate	5
Non formate	10
4. NUMERO DI EVACUAZIONI/DIE	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
> 8	15
5. EVACUAZIONI NOTTURNE	
No	0
Si	10
6. LIMITAZIONE DELLE ATTIVITÀ	
Nessuna	0
Occasionale	5
Severa	10

Tabella 3

3. Farmaci biologici

La terapia con farmaci biologici in età pediatrica prevede l'utilizzo di anti-TNF ed è raccomandata in prima linea per l'induzione della remissione nei bambini con MC ad alto rischio di decorso complicato, vista l'efficacia nell'indurre la remissione sia clinica che endoscopica e riducendo il rischio di sviluppare complicanze penetranti in questi pazienti. Gli anti-TNF sono inoltre indicati in prima linea nell'induzione della remissione della malattia perianale in presenza di fistole o ascessi, in combinazione con terapia antibiotica (ciprofloxacina o metronidazolo) ed eventuale valutazione chirurgica (14).

Inoltre, bisognerebbe considerare l'utilizzo precoce degli anti-TNF in caso di grave ritardo di crescita o eseguire un rapido step-up terapeutico nei pazienti che non raggiungono la remissione clinica (PCDAI < 10) e biochimica (calprotectina fecale < 250 µg/g) dopo 12 settimane di terapia con EEN o corticosteroidi (14,18). Infine, l'utilizzo degli anti-TNF è indicato nei pazienti in cui la terapia con immunomodulatore non consente di mantenere in modo adeguato la remissione di malattia (14).

Gli unici agenti anti-TNF approvati in età pediatrica sono attualmente l'Infliximab e l'Adalimumab. Nei pazienti che non riescono a raggiungere o mantenere la remissione tramite anti-TNF, si può prendere in considerazione l'utilizzo off-label di Ustekinumab o Vedolizumab, che hanno come bersaglio rispettivamente IL-12 e 23, e l'integrina α4β7 (14,18,19).

Prima di iniziare una terapia con agenti anti-TNF è indicato eseguire uno screening infettivologico per tubercolosi (anamnesi, radiografia del torace, test cutaneo alla tubercolina, e/o test di rilascio dell'interferone-gamma Quantiferon), e valutazione dello stato immunologico per HBV, HCV, varicella zoster e HIV quando appropriato (20).

Terapia di mantenimento

Se la remissione è stata raggiunta con EEN o corticosteroidi, la terapia di mantenimento può essere eseguita con metotrexato o tiopurine (14,21).

Se la remissione è stata raggiunta con agenti biologici, la terapia di mantenimento prevede la prosecuzione del farmaco anti-TNF che si è mostrato efficace nell'induzione, eventualmente associando un agente immunomo-

dulante per ottimizzare l'effetto terapeutico (14,18,19).

1. Metotrexato - Il metotrexato può essere utilizzato in prima linea o dopo il fallimento della tiopurina, ma prevede la somministrazione intramuscolare o sottocutanea che possono limitare la compliance. Tra i principali effetti collaterali ricordiamo la nausea e il vomito soprattutto all'inizio della terapia (14).
2. Tiopurine - Le tiopurine comprendono l'azatioprina e la 6-mercaptopurina. Sono somministrate per via orale e richiedono un periodo di 8-16 settimane per raggiungere la massima efficacia terapeutica. Nel 2-14% dei casi possono comportare tossicità ematologica con neutropenia e pancreatite idiosincrasica fino al 7% dei casi, per cui è indicato il monitoraggio di emocromo e enzimi pancreatici soprattutto nelle prime settimane di trattamento. Inoltre, possono determinare un aumento delle transaminasi che può essere transitorio o risolversi solo dopo la sospensione del farmaco. Il dosaggio dei metaboliti delle tiopurine e la valutazione dei polimorfismi genetici del gene della tiopurina-metil-transferasi (TPMT), enzima implicato nel metabolismo delle tiopurine, consentono di individuare precocemente i soggetti a rischio di effetti collaterali e rappresentano quindi utili strumenti per guidare la terapia (14,18).

Terapia di mantenimento dopo resezione chirurgica

La resezione chirurgica nei bambini con malattia di Crohn è solitamente riservata a coloro che sono refrattari alla terapia anti-TNF, hanno una malattia stenotante con dilatazione pre-stenotica o una malattia penetrante. Dopo la resezione ileocecale, i pazienti devono essere monitorati mediante endoscopia a 6-12 dalla resezione. Nei pazienti ad alto rischio di recidiva si raccomanda l'uso postoperatorio di agenti anti-TNF.

Retocolite ulcerosa

Per il trattamento della RCU si hanno a disposizione diversi farmaci, alcuni utilizzati anche per la MC, indicati nelle fasi di induzione piuttosto che di mantenimento della remissione di malattia.

1. Acido 5-amino-salicilico o mesalazina (5-ASA) - I composti a base di 5-ASA sono disponibili per somministrazione orale e rettale. Le formulazioni per via orale sono raccomandate come terapia di induzione e di mantenimento di prima linea per le forme di ma-

- lattia ad attività lieve-moderata, con maggiore efficacia se somministrate in combinazione con la terapia rettale. La monoterapia per via rettale dovrebbe essere riservata alle forme di proctite ulcerosa lieve-moderata; in questi casi, le formulazioni a base di mesalazina dovrebbero essere preferite agli steroidi topici. In particolare, le supposte di mesalazina sono utili nelle proctiti limitate, mentre i clisteri con schiuma rettale sono adatti anche nelle coliti più estese (20). Nella maggior parte dei casi di RCU lieve-moderata non si raggiunge la remissione con la sola mesalazina, per cui la modifica terapeutica deve essere presa in considerazione in assenza di una risposta significativa dopo 2 o 3 settimane dall'inizio della terapia (20,22).
2. **Steroidi** - Gli steroidi orali sono raccomandati come trattamento di seconda linea nei casi di colite ulcerosa lieve-moderata che non rispondono al 5-ASA (orale e/o rettale) e possono essere considerati come prima linea nella malattia moderata. La terapia corticosteroidea sistemica, somministrata per via endovenosa, è riservata alle forme più severe. Le molecole utilizzate per via orale sono il prednisone, ma anche steroidi orali di seconda generazione con effetti sistemici inferiori come beclometasone dipropionato (BDP) e budesonide-MMX (20). Si parla di "steroido-dipendenza" quando non è possibile sospendere la terapia steroidea entro 3 mesi dall'inizio senza che si manifesti una recidiva di malattia, oppure in caso di riacutizzazione che si presenti entro 3 mesi dalla sospensione della terapia steroidea (20,22).
 3. **Immunomodulatori** - Anche nella RCU, le tiopurine (azatioprina e 6-mercaptopurina) sono raccomandate nel mantenimento della remissione; sono indicate nei bambini steroideo-dipendenti, in quelli che presentano ricadute frequenti (> 2/anno) nonostante la terapia con 5-ASA, e come mantenimento dopo un episodio di colite acuta severa. Anche nella RCU il dosaggio dei metaboliti delle tiopurine e la determinazione dei polimorfismi del gene TPMT può essere utile per individuare i soggetti più a rischio di manifestare gli effetti avversi del farmaco (pancreatite, epatotossicità, mielotossicità) o di presentare una risposta terapeutica incompleta. In tutti i casi si raccomanda comunque un monitoraggio regolare dell'emocromo e degli enzimi epatici ogni 1-2 settimane nel primo mese, poi ogni mese fino a 3 mesi e successivamente

te ogni 3 mesi. Il metotrexato può essere raramente considerato nei pazienti che non rispondono o sono intolleranti alle tiopurine, quando non sono disponibili alternative (20,22).

4. **Biologici** - La terapia biologica con anti-TNF è indicata sia per l'induzione che per il mantenimento della remissione nei casi di RCU cronicamente attiva o steroideo-dipendente che non sono ben controllati da 5-ASA e tiopurine, previa esecuzione di screening infettivologico. La prima scelta è l'Infliximab, mentre Adalimumab dovrebbe essere utilizzato nei soggetti che non rispondono o che sviluppano una intolleranza a Infliximab, sulla base dei livelli sierici di farmaco o di anticorpi. Anche nella RCU, in caso di fallimento dei farmaci anti-TNF approvati in età pediatrica, il Vedolizumab (anti integrina $\alpha 4\beta 7$), può essere considerato off-label come terapia di seconda linea (20,22).
5. **Intervento chirurgico** - La terapia chirurgica in elezione viene presa in considerazione nei bambini con UC attiva nonostante la terapia medica ottimizzata o steroideo-dipendente e in quelli con displasia del colon, oppure in urgenza nei casi di colite acuta severa. I possibili approcci chirurgici sono diversi e variano in base all'urgenza dello stesso e alle caratteristiche cliniche del paziente (22). L'obiettivo dell'intervento chirurgico sarà quello di rimuovere la zona interessata dalla patologia e il confezionamento di un'anastomosi per ripristinare la continuità del tratto intestinale coinvolto. La scelta finale dovrà essere individualizzata e definita dal chirurgo (22).

GESTIONE DEL PAZIENTE CON MICI

Tra gli obiettivi principali nella gestione dei pazienti con MICI vi sono la corretta compliance terapeutica, la riduzione della medicalizzazione ed il miglioramento delle condizioni di vita: diventa quindi fondamentale creare un percorso clinico assistenziale univoco che ne renda standard la gestione.

Questo percorso prevede un approccio multidisciplinare, che garantisca la collaborazione di varie figure professionali, tra cui il pediatra gastroenterologo, lo staff infermieristico, l'anatomo-patologo, il reumatologo, l'oculista, il dermatologo, il radiologo, il chirurgo, l'anestesista, lo psicologo ed il nutrizionista. Il fine ultimo di questa collaborazione è quello di garantire una presa

in carico globale del paziente, ponendo attenzione alla qualità della vita dello stesso e delle famiglie, promuovendo la continuità assistenziale, riducendo la variabilità delle cure e utilizzando in modo congruo le risorse.

Il percorso assistenziale del paziente pediatrico con sospetta MICI è gestito in diverse fasi dal pediatra curante, dai centri specialistici di gastroenterologia pediatrica e dai centri MICI: il corretto indirizzamento del paziente in base alle sue esigenze e all'andamento della malattia risulta infatti essere di fondamentale importanza (23).

L'ambulatorio del pediatra di libera scelta:

- Pazienti con sospetta MICI: il pediatra di libera scelta deve occuparsi della presa in carico del paziente, eseguendo una corretta anamnesi ed esame obiettivo, al fine di porre un'eventuale indicazione alla prescrizione di esami clinici e strumentali. Questi, se associati alla corretta individuazione delle *red flags*, porteranno alla formulazione di una plausibile ipotesi diagnostica, con successivo invio alla struttura specialistica di riferimento. La visita gastroenterologica pediatrica in presenza di segni di flogosi sistemica e/o infiammazione intestinale deve essere prescritta con priorità B (breve, entro 10 giorni).
- Paziente con precedente diagnosi di MICI: il pediatra di libera scelta deve inviare a visita gastroenterologica specialistica il paziente con MICI già nota, quando presenta sospetto di recidiva di sintomi moderati o lievi. La *priorità B* deve essere utilizzata per l'invio di pazienti con MICI già nota e sintomi che facciano sospettare una riacutizzazione moderata, la *priorità D* (differita, entro 30 giorni) in caso invece di sospetta riacutizzazione lieve.
- Pazienti con necessità di ricovero immediato: Il pediatra di libera scelta deve saper individuare il paziente che necessita di un ricovero immediato, in presenza di manifestazioni gravi di malattia (più di 6 evacuazioni al giorno di feci con sangue e almeno un sintomo o segno di interessamento sistemico come FC > 90 bpm, TC > 37.8 °C, PCR o VES in aumento, emoglobina in calo) o in caso di sospetta insorgenza di complicanze (subocclusione, occlusione, perforazione, addome acuto, emorragia severa). In questo caso il paziente dovrà essere inviato in Pronto Soccorso per una valutazione urgente, previo eventuale contatto telefonico con lo specialista o la struttura di riferimento (24,25).

La struttura specialistica di Gastroenterologia pediatrica

Lo specialista gastroenterologo, dopo aver inquadrato correttamente il paziente, proseguirà l'iter diagnostico, se necessario, con esami strumentali invasivi (esofagogastroduodenoscopia, colonscopia, entero-RM, videocapsula) e imposterà il trattamento terapeutico più adeguato (farmacologico, chirurgico, dietetico), valutando rischi e benefici.

In caso di un paziente inviato in urgenza presso un centro di riferimento specialistico, il gastroenterologo deve arrivare precocemente ad una diagnosi, con immediata impostazione di un piano terapeutico personalizzato in base alle esigenze. Una volta terminato questo iter diagnostico-terapeutico, lo specialista dimetterà il paziente per inviarlo nuovamente al pediatra di libera scelta con indicazioni sulle modalità e sui tempi di monitoraggio e di follow-up (24,25).

La Malattia di Crohn e la Rettocolite Ulcerosa sono patologie croniche per le quali è prevista l'esenzione dal pagamento del ticket per alcuni esami clinici specifici. Anche i farmaci necessari per la terapia sono erogati gratuitamente dal SSN salvo differenza ticket da corrispondere per i farmaci non generici. Il codice di esenzione è 009.555 per la Malattia Di Crohn e 009.556 per la Rettocolite Ulcerosa (1).

I centri MICI

Un ruolo importante è svolto dai centri MICI (*"IBD unit"*) di primo e secondo livello, che hanno il compito di garantire un collegamento tra strutture ospedaliere e territorio. Questi centri sono caratterizzati dalla presenza di un'equipe specializzata che coopera al fine di garantire un iter diagnostico completo e corretto. I professionisti che fanno parte di un centro MICI sono gli anatomo-patologi dedicati alle MICI, gli infermieri, i radiologi e gli specialisti in gastroenterologia, reumatologia, dermatologia, oculistica, anestesia, chirurgia, nutrizione clinica, assieme agli psicologi esperti in materia (23).

I centri MICI si organizzano in base alla loro complessità in centri periferici, centri di riferimento regionale e centri nazionali.

Ai centri MICI di riferimento regionale afferiscono quasi esclusivamente pazienti della stessa regione: all'interno del centro deve essere presente una équipe medica che effettua ricerca scientifica con pubblicazioni su riviste internazionali, un ambulatorio MICI e un servizio di en-

doscofia. È necessario, inoltre, un servizio di radiologia specialistico, un reparto di Chirurgia in grado di effettuare interventi di chirurgia addominale, al quale affluiscono i pazienti MICI con indicazione chirurgica proveniente dai Centri Periferici della Regione, assieme ad un reparto di dermatologia, oculistica, nutrizione, reumatologia e patologia clinica esperto in MICI (23).

Ai centri MICI di riferimento nazionale devono poter afferire pazienti provenienti anche da altre Regioni: all'interno del centro deve essere presente una equipe medica che effettua ricerca scientifica, un ambulatorio MICI, una

radiologia ed una endoscopia digestiva diagnostica ed operativa dedicata, una terapia nutrizionale specialistica, un reparto di Chirurgia ad alto volume di interventi per MICI, un centro di reumatologia, dermatologia, oftalmologia ed un laboratorio di analisi in grado di offrire prestazioni specialistiche per pazienti affetti da MICI (quali ad es. calprotectina fecale, quantiferon test, genotipizzazione, batteriologia e parassitologia, dosaggio dei livelli sierici dei farmaci biologici e dei relativi anticorpi) (23). Per concludere, nella Figura 1 proponiamo la flow-chart per la corretta gestione del bambino con sospetta MICI.

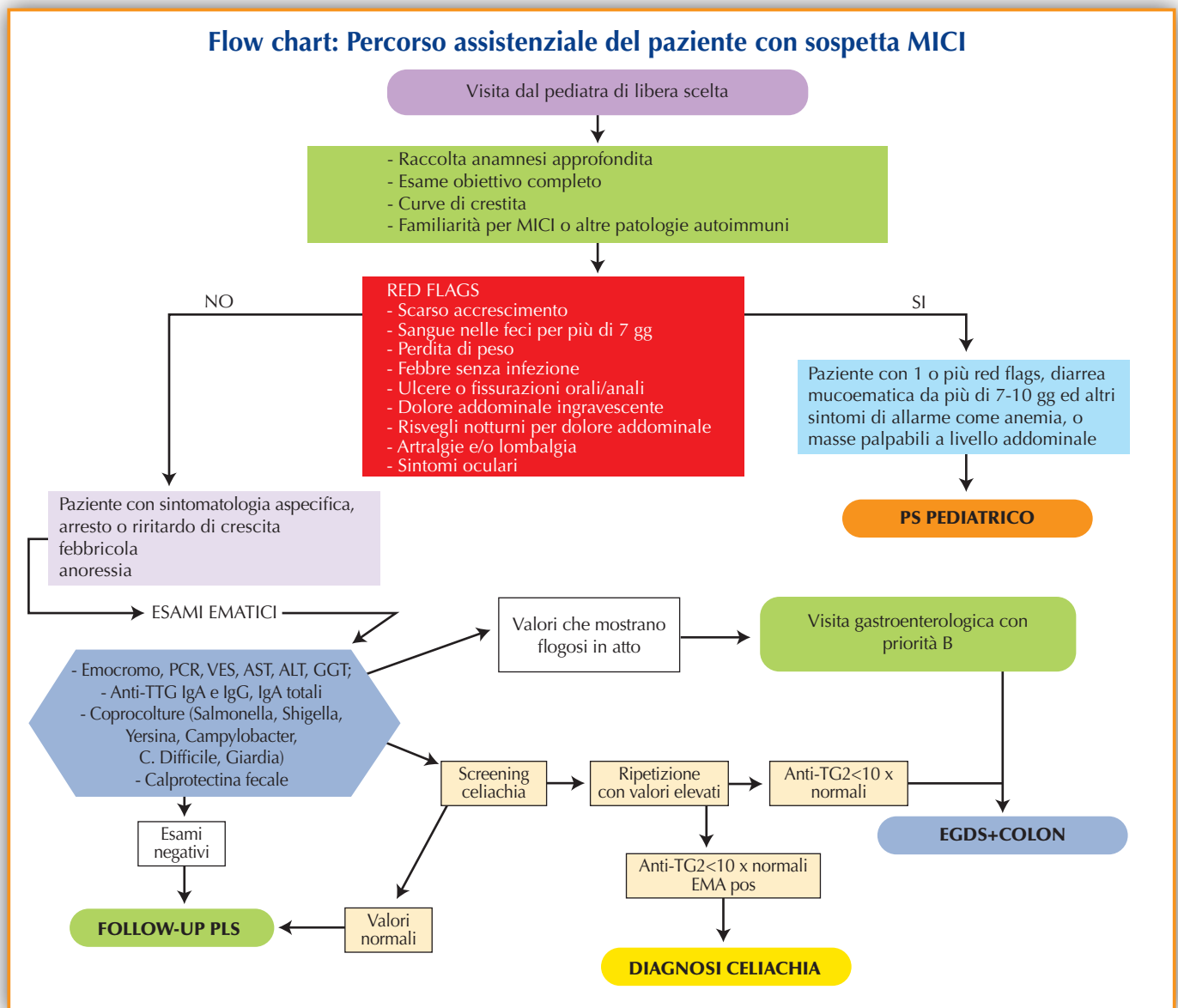


Figura 1

Bibliografia

1. Percorso assistenziale della persona con malattia infiammatoria cronica intestinale (età adulta e pediatrica). Regione Friuli-Venezia Giulia. 2018. Disponibile al link: https://www.burlo.trieste.it/sites/default/files/generali/PDTA_MICI_publicazione_1823_4_2018_0.pdf
2. Bouhuys M, Lexmond WS, van Rhee PF. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrics*. 2023 Jan 1;151(1):e2022058037. doi: 10.1542/peds.2022-058037. PMID: 36545774.
3. Pallone F, Calabrese E. IBD: malattia di Crohn [IBD: Crohn's disease]. *Recenti Prog Med*. 2016 Jun;107(6):292-6. Italian. doi: 10.1701/2296.24688. PMID: 27362721
4. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, Smith L, Gillett PM, McGrogan P, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Arnott ID, Satsangi J, Wilson DC. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1114-22. doi: 10.1053/j.gastro.2008.06.081. Epub 2008 Jul 3. PMID: 18725221.
5. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Aug;46(7):581-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e318247c32f. PMID: 22772738; PMCID: PMC3972042.
6. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, Dias JA, Bronsky J, Braegger CP, Cucchiara S, de Ridder L, Fagerberg UL, Hussey S, Hugot JP, Kolacek S, Kolho KL, Lionetti P, Paerregaard A, Potapov A, Rintala R, Serban DE, Staiano A, Sweeny B, Veerman G, Veres G, Wilson DC, Ruemmele FM; European Crohn's and Colitis Organization; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Sep;55(3):340-61. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182662233. PMID: 22773060.
7. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021 Oct;161(4):1118-1132. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34358489; PMCID: PMC8564770.
8. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Jul;41(1):1-7. doi: 10.1097/01.mpg.0000163736.30261.82. PMID: 15990620.
9. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, Kolho KL, Veres G, Russell RK, Paerregaard A, Buderus S, Greer ML, Dias JA, Veerman-Wauters G, Lionetti P, Sladek M, Martin de Carpi J, Staiano A, Ruemmele FM, Wilson DC; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jun;58(6):795-806. doi: 10.1097/MPG.0000000000000239. PMID: 24231644.
10. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, Griffiths AM, Katz AJ, Grand RJ, Boyle JT, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991 May;12(4):439-47. PMID: 1678008.
11. Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, Kugathasan S, Pfefferkorn M, Tolia V, Evans J, Treem W, Wyllie R, Rothbaum R, del Rosario J, Katz A, Mezzoff A, Oliva-Hemker M, Lerer T, Griffiths A; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Oct;41(4):416-21. doi: 10.1097/01.mpg.0000183350.46795.42. PMID: 16205508.
12. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, Walters TD, Zachos M, Mamula P, Beaton DE, Steinhart AH, Griffiths AM. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):423-32.

- doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.029. Epub 2007 May 21. PMID: 17681163.
13. Turner D, Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Mack DR, Evans J, Pfefferkorn M, Rosh J, Kay M, Crandall W, Keljo D, Otley AR, Kugathasan S, Carvalho R, Oliva-Hemker M, Langton C, Mamula P, Bousvaros A, LeLeiko N, Griffiths AM; Pediatric IBD Collaborative Research Group. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Aug;15(8):1218-23. doi: 10.1002/ibd.20867. PMID: 19161178
 14. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, Gasparetto M, Gerasimidis K, Griffiths A, Henderson P, Koletzko S, Kolho KL, Levine A, van Limbergen J, Martin de Carpi FJ, Navas-López VM, Oliva S, de Ridder L, Russell RK, Shouval D, Spinelli A, Turner D, Wilson D, Wine E, Ruemmele FM. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2020 Oct 7;jjaa161. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161. Epub ahead of print. PMID: 33026087.
 15. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD000542. doi: 10.1002/14651858.CD000542. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD000542. doi: 10.1002/14651858.CD000542.pub2. PMID: 11686966.
 16. Herrador-López M, Martín-Masot R, Navas-López VM. EEN Yesterday and Today ... *CDED Today and Tomorrow*. *Nutrients*. 2020 Dec 10;12(12):3793. doi: 10.3390/nu12123793. PMID: 33322060; PMCID: PMC7764146.
 17. Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M, Cohen S, Peleg S, Shamaly H, On A, Millman P, Abramas L, Ziv-Baran T, Grant S, Abitbol G, Dunn KA, Bielawski JP, Van Limbergen J. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019 Aug;157(2):440-450. e8. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.021. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31170412.
 18. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007 Mar;132(3):863-73; quiz 1165-6. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.003. Epub 2006 Dec 3. PMID: 17324398.
 19. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA Jr, Colletti RB, Dubinsky M, Kierkus J, Rosh J, Wang Y, Huang B, Bittle B, Marshall M, Lazar A. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012 Aug;143(2):365-74.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.046. Epub 2012 May 2. PMID: 22562021.
 20. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos K, Croft N, Navas-López V, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Aug;67(2):257-291. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Dec;71(6):794. doi: 10.1097/MPG.0000000000002967. PMID: 30044357.
 21. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, Kim MO, Marigorta UM, Schirmer M, Mondal K, Liu C, Griffiths A, Noe JD, Crandall WV, Snapper S, Rabizadeh S, Rosh JR, Shapiro JM, Guthery S, Mack DR, Kellermayer R, Kappelman MD, Steiner S, Moulton DE, Keljo D, Cohen S, Oliva-Hemker M, Heyman MB, Otley AR, Baker SS, Evans JS, Kirschner BS, Patel AS, Ziring D, Trapnell BC, Sylvester FA, Stephens MC, Baldassano RN, Markowitz JF, Cho J, Xavier RJ, Huttenhower C, Aronow BJ, Gibson G, Hyams JS, Dubinsky MC. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1710-1718. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30317-3. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28259484; PMCID: PMC5719489.
 22. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï

M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos KH, Croft N, Navas-López VM, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug;67(2):292-310. doi: 10.1097/MPG.0000000000002036. PMID: 30044358.

23. http://www.cittadinanzattiva.it/files/rapporti/salute/malattie_croniche_e_rare/rapporto-pdta-mici-2014.pdf
24. Marc Dudley, Martin Kojinkov et al. ECCO-EFCCA Patient Guidelines on Crohn's Disease (CD) link: <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines-science.html>
25. Leone, Alejandro Samhan-Arias et. Al. Patient Guidelines on Ulcerative Colitis (UC) link: <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines-science.html>