

INDICE

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE.....	3
1.1.Introduzione alle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (IBD) in età pediatrica.....	3
1.2. Caratteristiche epidemiologiche.....	4
1.3. Patogenesi e fattori di rischio per lo sviluppo delle IBD.....	7
1.4. Classificazione delle IBD pediatriche.....	11
1.4.1. Malattia di Crohn.....	11
1.4.2. La rettocolite ulcerosa	12
1.4.3. La colite non classificata.....	12
1.4.4. La classificazione secondo Paris.....	15
1.5. Diagnosi.....	18
1.5.1 Presentazione clinica.....	18
1.5.2 Esame obiettivo.....	22
1.5.3 Esami di laboratorio.....	23
1.5.4 Endoscopia.....	25
1.5.5 Imaging.....	27
Ruolo dell'entero-RMN.....	28
Ruolo dell'ecografia.....	29
1.6. Attività clinica di malattia.....	30
1.6.1 Il Pediatric Crohn Disease Activity Index.....	30
1.6.2 Il Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index.....	33
1.7. Terapia.....	35
CAPITOLO 2: STUDIO NUTRIBD.....	37
2.1 Introduzione allo studio: il ruolo della dieta nelle IBD e il rischio di sviluppare disturbi del comportamento alimentare.....	37
2.2 Scopi della tesi.....	38

2.3 Materiali e metodi.....	39
2.4 Risultati.....	46
2.4.1 Caratteristiche dei pazienti.....	46
2.4.2 Dati antropometrici.....	48
2.4.3 Intake Energetico.....	49
2.4.4 Intake dei macronutrienti.....	49
2.4.5 Intake dei micronutrienti.....	50
2.4.6 Aderenza alla dieta mediterranea.....	52
2.4.7 Dieta di esclusione.....	53
2.4.8 Rischio di sviluppare disturbi della condotta alimentare.....	54
2.5 Discussione.....	55
2.6 Conclusioni.....	59
 CAPITOLO 3: BIBLIOGRAFIA.....	 60

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1.1 INTRODUZIONE ALLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI IN ETÀ PEDIATRICA

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) sono patologie ad andamento cronico-recidivante di natura disimmunitaria ed eziologia sconosciuta. Sulla base delle caratteristiche fenotipiche le IBD sono classificate in Malattia di Crohn (CD), Rettocolite Ulcerosa (UC) e Colite Non classificata (IBD-U). Rispetto alle malattie infiammatorie croniche intestinali dell'adulto, le IBD pediatriche presentano una maggior estensione, un'attività di malattia più severa e un decorso caratterizzato da un maggior numero di complicanze (1,2).

La Malattia di Crohn è caratterizzata da un'infiammazione di tipo transmurale e il coinvolgimento in profondità della parete intestinale può determinare la formazione di fistole e ascessi; a livello istologico sono spesso riscontrati granulomi epitelioidi e ogni regione del tratto gastrointestinale può essere colpita, compresa la zona perianale. Nella Rettocolite Ulcerosa, l'infiammazione è limitata al colon ed è più spesso caratterizzata da un infiltrato neutrofilo. Il termine colite non classificata è invece utilizzato per i pazienti con evidenza di malattia infiammatoria cronica intestinale per i quali non può essere fatta diagnosi di Malattia di Crohn o Rettocolite Ulcerosa in modo affidabile (3). I sintomi più comuni delle IBD alla presentazione includono dolore addominale, diarrea, ematochezia e anemia; a questi possono aggiungersi segni e sintomi di tipo sistemico quali perdita di peso, anoressia, ritardo di crescita, ritardo puberale, artralgie, lesioni cutanee (4).

Le IBD ad insorgenza precoce (Early Onset-IBD) sono per definizione le IBD che si presentano clinicamente e/o sono diagnosticate prima dei sei anni di età; una sottocategoria delle Early Onset IBD è rappresentata dalle Very Early Onset IBD che comprendono i casi diagnosticati al

di sotto dei due anni (5). Le IBD ad insorgenza precoce rappresentano dal 3 fino al 15% di tutte le IBD pediatriche (6). Rispetto alle IBD diagnosticate nei bambini più grandi, le IBD ad insorgenza precoce presentano alcune caratteristiche distintive quali una maggior probabilità di un'origine monogenica o di un'immunodeficienza primaria e una maggior incidenza di IBD-U come fenotipo di malattia. La presentazione clinica è variabile e molto spesso i pediatri considerano per prime nella diagnosi patologie più comuni che hanno una sintomatologia sovrapponibile quali l'allergia alle proteine del latte vaccino o altre allergie alimentari, infezioni e celiachia (5).

1.2 CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE

Il tasso di incidenza globale delle Malattie Infiammatorie Intestinali è in aumento e il 25% dei casi si presentano prima dei vent'anni. L'aumento dell'incidenza delle IBD sembra essere dovuta principalmente a un aumento della Malattia di Crohn in ambito pediatrico (7).

La più alta incidenza annuale delle IBD pediatriche si ha in Europa con un valore di 23/100000 casi-anno, seguita dal Nord America con 15.2/100000 casi-anno e da Asia/Medio Oriente e Oceania con 11.4/100000 casi-anno (Figura 1). Andando ad analizzare separatamente l'incidenza dei tre sottotipi principali di IBD troviamo che:

- L'incidenza della Malattia di Crohn è maggiore in Nord America 13.9/100000 seguita dall'Europa con 12.3/100000 (Figura 2)
- L'incidenza della UC è invece superiore in Europa 15/100000 rispetto all'America del Nord 10.6/100000 (Figura 3)
- L'incidenza delle IBD-U è di 3.6/100000 in Europa e di 2.1/100000 in Nord America (Figura 4) (9).

Per quanto riguarda l'incidenza in Italia un registro italiano (1996-2003) ha mostrato un significativo aumento delle 3 forme principali di IBD da 0.89 a 1.39/100000 (9).

L'incidenza e la prevalenza della Malattia di Crohn sono più elevate nei paesi industrializzati, Nord Europa e America Settentrionale (10, 11).

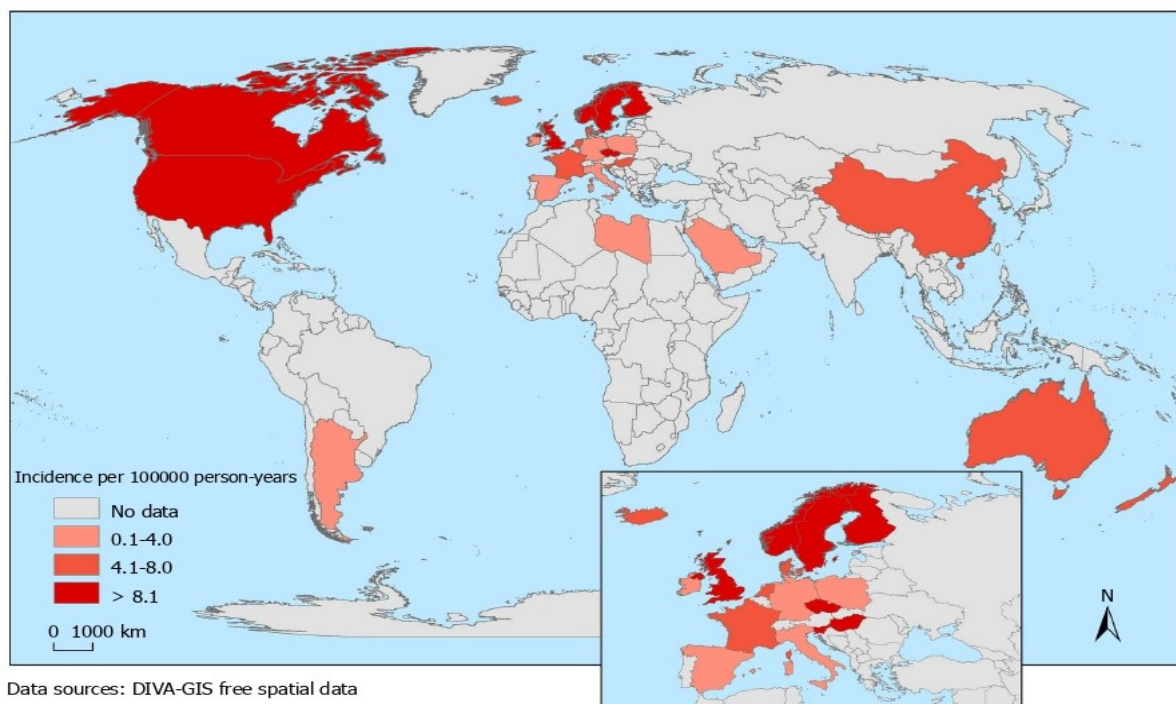


Figura 1 - Incidenza delle IBD in età pediatrica nel mondo

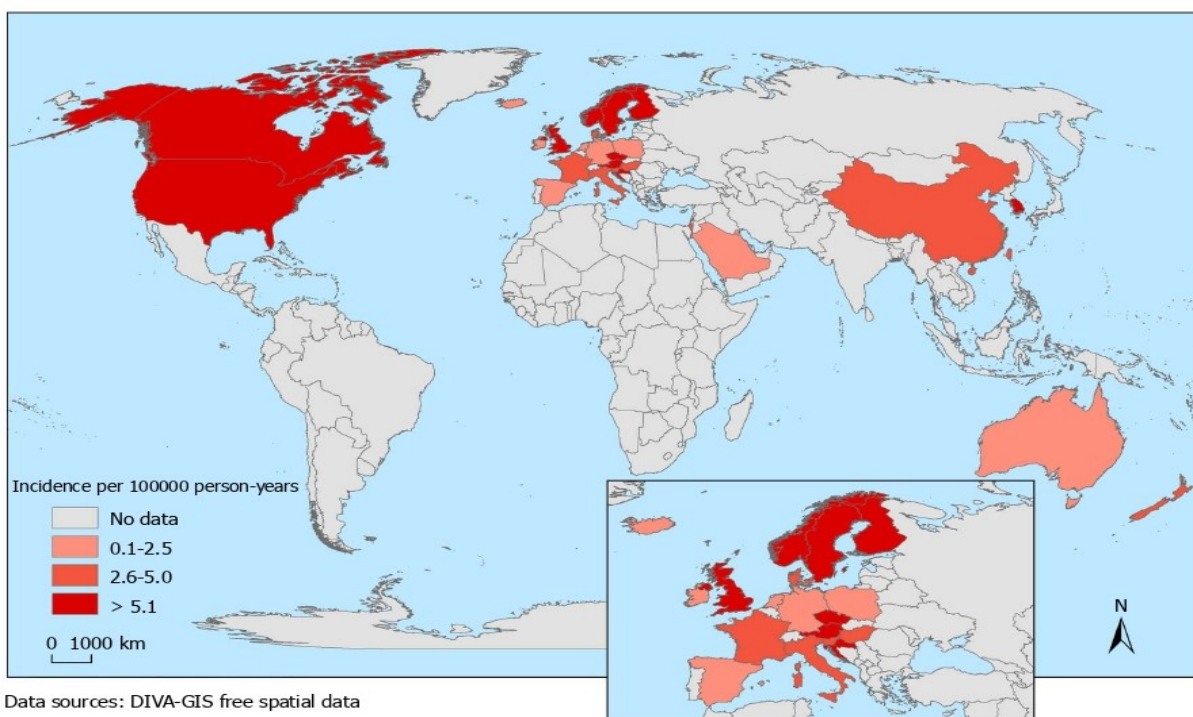


Figura 2 - Incidenza della malattia di Crohn in età pediatrica nel mondo

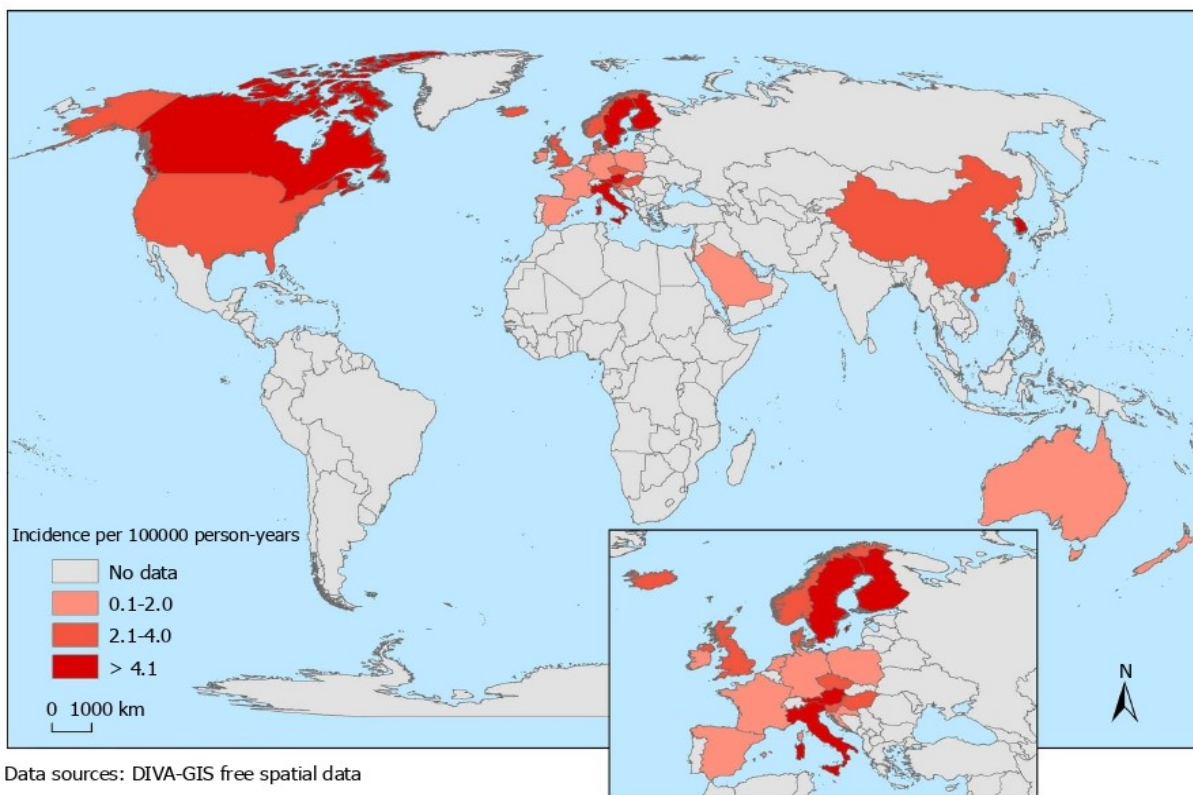


Figura 3 - Incidenza della UC in età pediatrica nel mondo

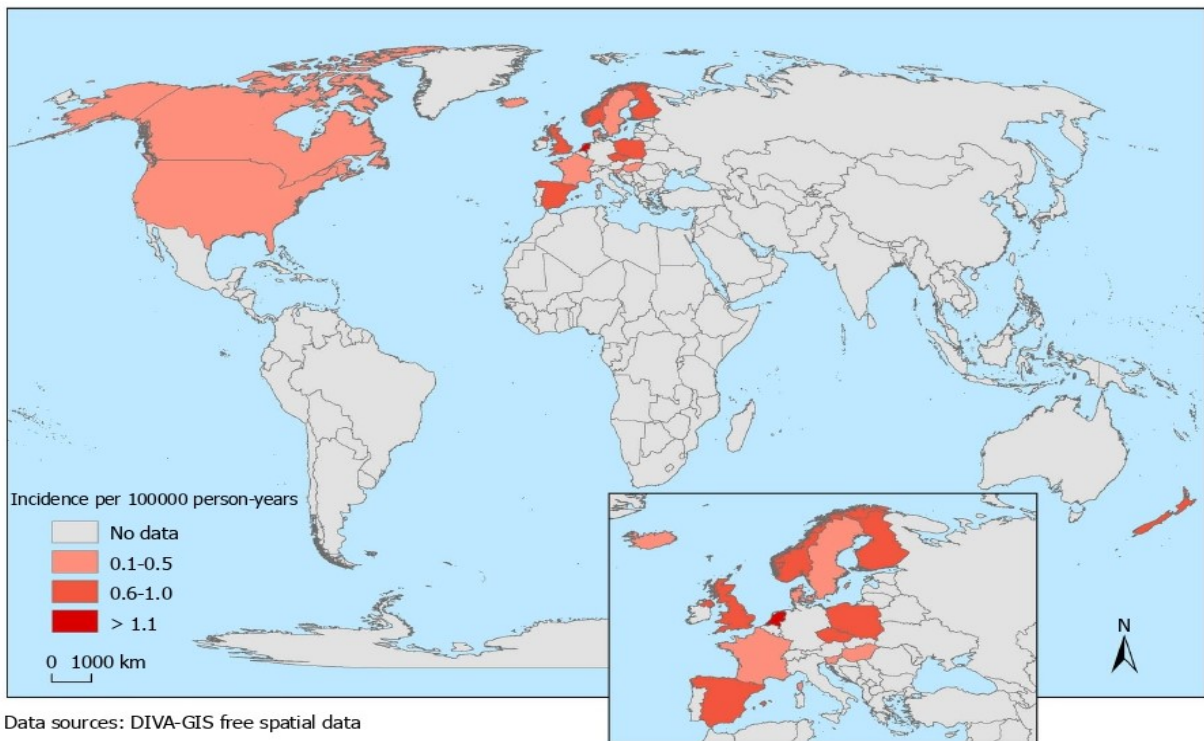


Figura 4 - Incidenza della IBD-U in età pediatrica nel mondo

1.3 PATOGENESI E FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DELLE IBD

La patogenesi delle IBD non è ancora definita e dal punto di vista patogenetico le IBD sono da considerare patologie complesse legate sia a fattori genetici che predispongono il soggetto sia a fattori ambientali, microbici e immunitari (Figura 5).

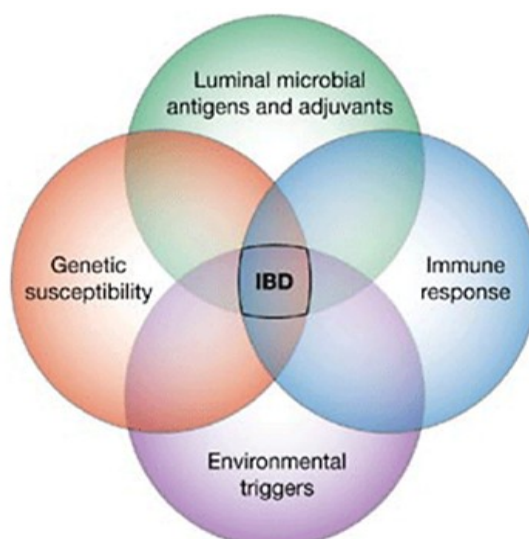


Figura 5 - Patogenesi multifattoriale delle IBD

Secondo una delle principali ipotesi le malattie infiammatorie croniche intestinali sono caratterizzate da un'abnorme risposta immunitaria che si sviluppa in un soggetto geneticamente predisposto nei confronti del microbiota intestinale commensale (12). Studi condotti su animali (13) hanno dimostrato il ruolo fondamentale del microbiota nella genesi delle IBD evidenziando come l'infiammazione intestinale non si sviluppa nella maggior parte dei roditori allevati in condizioni di sterilità; è noto poi che i bambini e gli adulti con IBD mostrano una condizione di disbiosi con una restrizione generale nella diversità delle specie batteriche intestinali e una sovrarappresentazione e sottorappresentazione di taxa specifici (14,15).

La predisposizione genetica nella patogenesi delle IBD è supportata dal fatto che una storia familiare positiva rappresenta il più importante fattore di rischio indipendente per lo sviluppo della malattia. Infatti i pazienti affetti da malattia di Crohn hanno un parente di primo grado con DC nel 2,2-16,2% dei casi e con un'altra IBD nel 5,2-22,5% dei casi; pazienti con UC hanno un parente di primo grado con UC nel 5,7-15,5% dei casi e con un'altra IBD nel 6,6-15,8% dei casi (16). I familiari di primo grado dei soggetti affetti presentano il rischio più elevato, soprattutto i fratelli; i parenti di primo grado di un individuo affetto da Colite Ulcerosa o da Malattia di Crohn hanno un rischio aumentato di 10-15 volte di sviluppare la stessa patologia, e nella stessa famiglia possono verificarsi i due tipi di malattia (17, 18).

Nel 2001 è stato identificato il primo gene di suscettibilità genetica per la malattia di Crohn, il gene NOD2, un gene regolatore della risposta immunitaria innata verso i batteri Gram positivi e Gram negativi; in particolare è stata dimostrata l'associazione tra la malattia di Crohn e tre differenti mutazioni di NOD2 le quali sono riscontrate fin nel 40% dei pazienti con malattia di Crohn. Tali mutazioni comprendono una mutazione "frameshift" (Leu1007 NSC) che provoca la formazione di una proteina tronca e due mutazioni missenso (Arg702Trp e Gly908Arg) e sono responsabili di una perdita di funzione della proteina con conseguente diminuzione dell'attivazione di NF-kB e della secrezione di alpha-defensine a livello intestinale (19, 20).

Successivamente studi di associazione di tutto il genoma (GWAS), nei quali la frequenza di una particolare variante allelica viene confrontata tra casi e controlli, sono stati condotti al fine di identificare i principali geni che conferiscono suscettibilità alle IBD. Attualmente in letteratura sono descritti 163 loci di suscettibilità alle IBD, alcuni dei quali sono condivisi con altre malattie immuno-mediate quali la spondilite anchilosante, la psoriasi, le immunodeficienze primarie e le malattie da micobatteri. Complessivamente questi tipi di studi genetici hanno evidenziato come alla patogenesi delle IBD contribuiscano numerosi pathway implicati nella funzione di barriera dell'epitelio intestinale e nei meccanismi dell'immunità sia innata che adattativa (21). Dei 163 loci identificati, 110 sono associati ad un aumentato rischio di sviluppare sia la malattia di Crohn che la rettocolite ulcerosa, 23 sono associati in modo specifico alla RCU e 30 alla CD. Molti dei geni associati alle IBD sono coinvolti nel processo di differenziazione dei linfociti T (per esempio le citochine IL21, IL10, IFNG, IL7R); alcuni sono coinvolti in modo specifico nella via dell'IL23 (IL23R, JAK2, STAT3, IL12B e PTPN2), implicata nel processo di differenziazione dei linfociti Th17 i quali sono fondamentali nel coordinare la difesa contro i patogeni e nel mediare l'infiammazione a livello intestinale. Altri geni sono coinvolti nell'interazione con il TNF (TNFRSF9, TNFRSF14, e TNFSF15) e codificano per proteine con vari effetti immunitari, tra cui la propagazione dell'infiammazione a livello sistemico e l'attivazione del fattore di trascrizione NF-kB (22).

Il rapido aumento d'incidenza delle IBD nei Paesi in via di sviluppo e nella popolazione immigrata nei Paesi sviluppati dimostra come la suscettibilità genetica da sola non sia sufficiente per lo sviluppo della patologia ma sia condizionata dalla presenza di fattori ambientali (23, 24). In diversi studi il ricorso ad una dieta moderna ricca di grassi (in particolare grassi di origine animale, acidi grassi polinsaturi omega-6 e grassi del latte), zuccheri raffinati e proteine e povera di frutta e verdura è stato identificato come un potenziale fattore di rischio per lo sviluppo delle IBD (25, 26); la dieta sembra infatti influenzare il grado d'infiammazione intestinale attraverso vari meccanismi quali la presentazione diretta di antigeni connessi alla dieta stessa, l'alterazione del microbioma e della permeabilità intestinale e dell'equilibrio di alcuni mediatori come le prostaglandine (27-30). Studi ulteriori hanno evidenziato come, oltre alla dieta, anche altri fattori ambientali associati all'adozione di uno stile di vita "occidentale" che intervengono durante la prima infanzia possano predisporre alle IBD: in effetti il parto cesareo, il mancato allattamento al seno e l'uso precoce di antibiotici nel primo anno di vita sono indicati dalla letteratura come fattori di rischio per le IBD (31-33) (figura 6).

Figura 6 - IBD: Fattori di rischio e protettivi

+	-
• Familiarità • Genere maschile (MC) • Gradiente Nord-Sud • Elevato tenore socio-economico • Dieta moderna • Uso di antibiotici • Infezione (germi psicrofili?) • Disbiosi intestinale • Parto cesareo	• Allattamento al seno • Fumo (RCU) • Appendicectomia

1.4 CLASSIFICAZIONE DELLE IBD PEDIATRICHE

La più recente classificazione pediatrica delle IBD include tre diversi fenotipici clinici: la Rettocolite Ulcerosa (RCU), la Malattia di Crohn (CD) e la Colite Non Classificata (IBD-U).

1.4.1 LA MALATTIA DI CROHN

La Malattia di Crohn può svilupparsi in qualunque area del tratto gastrointestinale dalla regione orale fino all'ano e l'infiammazione di tipo transmurale predispone il soggetto a complicanze quali stenosi e fistole che possono formarsi tra l'intestino e gli altri organi addominali, compresi la vescica e la vagina, o anche la cute (34). Rispetto all'adulto, nel bambino la malattia tende ad essere più diffusa e più frequenti risultano essere sia l'interessamento del colon che della regione perianale; in particolare un significativo coinvolgimento della regione perianale con la formazione di skin tags, ascessi o fistole può essere riscontrato alla diagnosi in almeno il 15% dei bambini affetti (35). La classica triade sintomatologica del CD in età adulta (dolori addominali, diarrea e perdita di peso) si riscontra solo in una minoranza di casi in età pediatrica (25%) mentre è più facile riconoscere un arresto della crescita che si osserva addirittura nel 40% dei casi (36); l'esordio della malattia è tuttavia spesso insidioso il che contribuisce ad un ritardo nella diagnosi. La Malattia di Crohn, a livello istologico, si manifesta come una reazione tipicamente granulomatosa e recidivante, caratterizzata da un ricco infiltrato di macrofagi, cellule epitelioidei e cellule giganti multinucleate che si estende a tutto spessore nella parte del tratto gastroenterico. I granulomi non caseificanti sono considerati un marker specifico per la Malattia di Crohn, si osservano in ben il 60% dei pazienti pediatrici e, nel giusto contesto clinico-patologico, possono distinguere la Malattia di Crohn dalla Rettocolite Ulcerosa (37). La mucosa colpita presenta, inizialmente, lesioni dall'aspetto di ulcere aftoidi che si localizzano tipicamente all'altezza delle placche di Peyer a livello dell'ileo e all'interno dei follicoli linfoidi del colon.

Queste ulcerazioni, che possono essere più o meno estese e profonde, si alternano a zone di mucosa sana determinando il tipico aspetto ad “acciottolato romano” che rappresenta un ulteriore elemento di differenziazione dalla rettocolite ulcerosa (38).

1.4.2 LA RETTOCOLITE ULCEROSA

La Rettocolite Ulcerosa colpisce esclusivamente il colon; a differenza della Malattia di Crohn, l'infiammazione è continua e si estende dal retto, dove l'infiammazione è in genere di maggiore gravità, in direzione prossimale. Rispetto all'adulto, nel bambino la malattia tende ad essere più diffusa configurando un quadro di pancolite ulcerosa nel 49% dei casi, di colite sinistra nel 44% e di proctite nel 7 % dei casi. A livello istologico la flogosi è limitata alla mucosa e alla sottomucosa superficiale; caratteristiche sono l'alterata architettura delle cripte, la formazione di ascessi criptici e la plasmocitosi basale focale o diffusa mentre, a differenza della Malattia di Crohn, non vi sono granulomi. La sintomatologia prevalente riflette l'infiammazione del colon ed è costituita da diarrea ematica con evacuazioni notturne e tenesmo (39, 40).

1.4.3 LA COLITE NON CLASSIFICATA

La colite non classificata è la più rara tra le malattie infiammatorie croniche intestinali ed è caratterizzata da segni clinici ed endoscopici di colite cronica senza caratteristiche specifiche di malattia di Crohn e rettocolite ulcerosa ma piuttosto con caratteristiche sfumate di entrambe (41-43). L'insorgenza della IBD-U in età pediatrica è due volte maggiore rispetto a quella dell'adulto con una maggior prevalenza nei bambini più piccoli (44). All'interno della popolazione pediatrica, in particolare, la prevalenza della colite non classificata diminuisce con l'età rappresentando un quinto dei casi di IBD al di sotto dei 6 anni e un terzo dei casi al di sotto dei 3 anni di età (45, 46). Clinicamente la IBD-U non presenta aspetti distintivi a livello clinico

o istologico (47) e i bambini che ricevono una diagnosi di colite non classificata tendono a mostrare caratteristiche cliniche simili a quelle dei pazienti con rettocolite ulcerosa; i sintomi prevalenti sono infatti rappresentati da diarrea ematica e sanguinamento rettale (48). In accordo con la revisione dei criteri di Porto per la diagnosi delle IBD, i pazienti con coliti e caratteristiche altamente atipiche per la DC o la UC (definite come classe 2 o classe 3) dovrebbero essere identificati come affetti da colite indeterminata (39). Nello specifico, lo schema generale dei criteri di Porto stabilisce che, in un paziente, la presenza di due o tre delle caratteristiche elencate in classe tre suggerisce una diagnosi di IBD-U. Tra le caratteristiche di classe tre ci sono:

1. Uno scalloping accentuato dello stomaco e del duodeno (non spiegato da altre cause come celiachia o infezione da *Helicobacter pylori*);
2. Duodenite cronica focale in biopsie multiple o uno scalloping marcato del duodeno (non spiegato da altre cause);
3. Evidenza istologica di colite attiva focale in più di una biopsia proveniente da una sede che risulta infiammata all'endoscopia e una diarrea non ematica e/o ulcere aftoidi nel colon o nel tratto gastrointestinale superiore.

Inoltre una delle caratteristiche elencate in classe 2 (che risultano rare nella UC) permette la diagnosi di IBD-U, sebbene la probabilità di una diagnosi di malattia di Crohn, in aggiunta alla diagnosi di IBD-U, aumenti all'aumentare delle caratteristiche di classe 2. Tali caratteristiche comprendono:

1. Fenotipo colitico con caratteristiche atipiche quali risparmio del retto a livello endoscopico e istologico;
2. Ritardo significativo della crescita;
3. Infiammazione transmurale in assenza di rettocolite ulcerosa acuta di grado severo;
4. Ulcere non specifiche nel tratto gastrointestinale superiore;

5. Gradiente invertito nell'infiammazione della mucosa (maggiore a livello prossimale piuttosto che distale);
6. ASCA positivi in presenza di p-ANCA negativi (39).

Studi rivelano che la colite non classificata e la rettocolite ulcerosa condividono la stessa localizzazione (48). La maggior parte (58%) dei pazienti con IBD-U si presenta con pancolite, seguita da proctite ulcerosa (17%), colite sinistra (7,6%) e una colite diffusa (7%) (49). Numerosi riscontri istologici ed endoscopici hanno tuttavia dimostrato che la IBD-U tende ad avere una localizzazione diffusa lungo il tratto gastrointestinale con evidenza di colite di grado significativo all'endoscopica, di malattia ileale a livello istologico e coinvolgimento dello stomaco e dell'esofago (50). Queste evidenze dimostrano come la colite non classificata sia caratterizzata da una combinazione atipica delle caratteristiche infiammatorie in diverse aree del tratto gastrointestinale (44).

1.4.4 LA CLASSIFICAZIONE SECONDO PARIS

La recente classificazione di riferimento per le IBD pediatriche è quella di Paris del 2009 (25), che ha perfezionato la precedente di Montreal, ponendo maggiore attenzione all'età della diagnosi, alla localizzazione e all'andamento della malattia (Tabella 1). Sono state introdotte distinzioni in riferimento all'età di diagnosi, distinguendo un sottogruppo A1a (da 0 a <10anni) e uno A1b (da 10 a <17anni) (40).

Classificazione	Montreal	Paris
Età della diagnosi	A1: < 16 anni A2: 17- 40 anni	A1a: 0-10 anni A1b: 10-17 anni A2: 17-40 anni A3: >40 anni
Localizzazione	L1: ileale L2: colon L3: ileo e colon L4: superiore	L1: 1/3 distale dell'ileo +/- cieco L2: colon L3: ileo e colon L4a: localizzazione alta (prossimale al Treitz) L4b: localizzazione alta (distale al Treitz ma prossimale al terzo distale dell'ileo)
Comportamento	B1: infiammatoria B2: stenosante B3: penetrante p: malattia perianale	B1: infiammatoria B2: stenosante B3: penetrante B2B3: stenosante e penetrante p: malattia perianale
Crescita	Nessuna indicazione	G0: nessuna evidenza di ritardo di crescita G1: ritardo di crescita

Tabella 1 – Classificazione di Paris della malattia di Crohn a confronto con la precedente di Montreal

Definire la localizzazione nella Malattia di Crohn risulta importante in quanto un coinvolgimento significativo dell'intestino tenue si associa a perdita di peso, ritardo di sviluppo e malattia stenosante. Gli autori raccomandano di definire la localizzazione della malattia sulla base dell'evidenza macroscopica di ulcere in un'area qualsiasi del tratto GI, ad eccezione del cavo orale, oppure sulla base dell'ispessimento parietale rilevato all'imaging. In accordo con i criteri di Porto, gli autori raccomandano di valutare il tratto GI in modo completo attraverso esofagogastroduodenoscopia, ileocolonscopia ed imaging del

piccolo intestino; la localizzazione di malattia deve poi essere definita sulla base di riscontri macroscopici e non sulla base di riscontri istologici provenienti da una mucosa di aspetto normale (40).

La localizzazione L1 identifica i casi di malattia di Crohn a livello del terzo distale del piccolo intestino che possono essere limitati o meno al cieco; nello specifico sono classificati come L1 anche i casi in cui il colon presenta un aspetto normale in presenza di una fistola che origina da un'area infiammata del piccolo intestino. La localizzazione L2 rimane per i casi di malattia confinati al colon. La localizzazione L3 rimane per i casi di malattia che si estendono al colon al di là del cieco e si associano a coinvolgimento dell'ileo, come previsto anche dalla precedente classificazione di Montreal. Gli autori hanno invece modificato la localizzazione L4 in modo da separare la patologia gastroesofagea o duodenale da quella del digiuno/ileo prossimale: la localizzazione L4a definisce i casi con localizzazione prossimale al legamento di Treiz e la localizzazione L4b i casi con localizzazione distale al legamento di Treiz ma prossimali al terzo distale del piccolo intestino (40).

In base al fenotipo la Malattia di Crohn può essere definita come malattia non stenotica, non penetrante (B1) se si ha infiammazione senza evidenza di stenosi o fistole; malattia stenotica (B2) se vi è evidenza di un restringimento del lume intestinale che si mantiene costante all'imaging, all'endoscopia o all'esplorazione chirurgica associato a dilatazione prestenotica e/o segni o sintomi di ostruzione ma senza evidenza di malattia fistolizzante ; malattia fistolizzante (B3) se si verifica una perforazione intestinale o si formano fistole intraddominali, masse infiammatorie e/o ascessi in una fase qualunque della malattia; malattia stenotica e penetrante (B2B3) se la malattia si presenta come stenotica e fistolizzante nello stesso momento o in momenti differenti. Il fenotipo B2B3 rappresenta un elemento nuovo rispetto alla classificazione di Montreal che aiuta a distinguere i pazienti con malattia sia stenotica che fistolizzante da quelli che sviluppano una malattia fistolizzante non associata a stenosi intestinali. In ultimo la malattia di Crohn può presentarsi

come malattia perianale (p); gli autori raccomandano di includere in questo fenotipo solo i casi in cui sono presenti fistole, ulcere del canale anale o ascessi (40).

Il fenotipo B1 sembra essere nettamente predominante nella fase iniziale della malattia, sia nell'adulto che nel bambino, ma nei casi pediatrici si osserva un incremento del fenotipo B2 o B3 durante la progressione della malattia fino a quasi il 50% (circa 20% nell'adulto) (51).

Nella classificazione di Paris è stata poi aggiunta una nota per indicare il profilo della crescita (G1 difetto di crescita o G0 nessun ritardo) che rappresenta un elemento di valutazione molto importante nella malattia di Crohn pediatrica. La voce G0 indica un normale profilo di crescita alla diagnosi e nelle fasi successive, mentre la voce G1 identifica i casi di malattia con deficit di crescita sulla base di uno z-score relativo all'altezza che risulta significativamente inferiore rispetto a quello atteso, alla diagnosi o successivamente (40).

RETTOCOLITE ULCEROSA		
Classificazione	Montreal	Parigi
Estensione	E1: proctite ulcerativa E2: colon sinistro (distalmente a flessura splenica) E3: malattia estesa (prossimale alla flessura splenica)	E1: proctite ulcerativa E2: colon sinistro (distalmente a flessura splenica) E3: malattia estesa (distalmente a flessura epatica) E4: pancolite (dal retto alla zona prossimale della flessura epatica)
Severità	S0: remissione clinica S1: lieve S2: moderata S3: grave	S0: non severo S1: severo (PUCAI >65)

Tabella 2 – Classificazione di Paris della UC a confronto con la precedente classificazione di Montreal

Modifiche nella classificazione di Montreal sono state apportate anche per la rettocolite ulcerosa (Tabella 2). È stata introdotta una sottocategoria per la determinazione dell'estensione della malattia (E4), che indica uno stadio esteso della colite ulcerosa in senso prossimale rispetto alla flessura epatica: secondo recenti analisi il 77% dei pazienti

pediatrici con RCU esordisce infatti con una pancolite (E4). I gradi di severità sono stati ridotti da quattro a due (S0 non severo, S1 severo) tenendo conto dell'indice PUCAI che misura il grado di attività della malattia; un valore di PUCAI superiore o uguale a 65 classifica la patologia come severa (S1) (40).

1.5 DIAGNOSI

La diagnosi delle malattie infiammatorie croniche intestinali si basa sulla combinazione di elementi clinici, esami di laboratorio, esofagogastrodeuodenoscopia (EGDS) e ileocolonscopia con biopsia ed esame istologico e imaging del piccolo intestino (39).

In accordo con la revisione dei criteri diagnostici di Porto è raccomandata l'esecuzione di esami di imaging dell'intestino tenue in tutti i casi sospetti di IBD alla diagnosi, fatta eccezione per quelli che presentano caratteristiche tipiche di UC all'endoscopia e all'istologia. L'imaging è particolarmente importante nei casi sospetti di CD, nei pazienti con ileo inesplorabile all'endoscopia, nei pazienti con UC con presentazione atipica e in quelli con IBD inclassificata (39).

1.5.1 PRESENTAZIONE CLINICA

Le IBD si presentano in modo variabile nei bambini e negli adolescenti (52, 36, 53) e all'esordio circa il 22% dei pazienti presenta, come unica caratteristica predominante, manifestazioni atipiche quali ritardo di crescita, anemia inspiegabile, malattia perianale o altre manifestazioni di tipo extraintestinale (54). Nell'approccio al paziente con sospetta IBD è innanzitutto importante condurre una dettagliata anamnesi familiare in quanto il 20% dei bambini con IBD ha un parente affetto (55).

I sintomi di malattia possono essere sia di tipo costituzionale che di tipo gastrointestinale e, alla diagnosi, si presentano in modo variabile in base al fenotipo di malattia (Tabella 3). La compromissione dello stato generale con inappetenza, ritardo di crescita, astenia, calo ponderale e febbricola tende ad essere più frequente nella malattia di Crohn rispetto alla rettocolite ulcerosa, nella quale è invece più frequente il riscontro di diarrea ematica (56). La riduzione nella velocità di crescita è un aspetto tipico delle IBD pediatriche, è comune alla diagnosi, specialmente nella malattia di Crohn, e può precedere l'insorgenza dei sintomi gastrointestinali (57).

I sintomi di tipo gastrointestinale comprendono dolore addominale, cambiamento delle abitudini intestinali, diarrea, ematochezia o franca rettorragia (39).

	Ulcerative colitis	Crohn's disease	Indeterminate colitis
Rectal blood loss	730 (89%)	529 (36%)	130 (80%)
Diarrhea	700 (86%)	1065 (73%)	128 (79%)
Abdominal pain	544 (67%)	1079 (74%)	105 (64%)
Growth failure	44 (5%)	228 (16%)	12 (7%)
Fever	57 (7%)	274 (19%)	22 (13%)
Anemia	238 (29%)	440 (30%)	38 (23%)
Weight loss/failure to gain weight	318 (39%)	893 (61%)	70 (42%)
Fatigue	222 (27%)	597 (41%)	44 (27%)
Anorexia	130 (16%)	426 (29%)	32 (20%)
Fistula, perianal disease	12 (1%)	249 (17%)	12 (7%)
Extraintestinal: eye	5 (1%)	16 (1%)	4 (2%)
Extraintestinal: skin	17 (2%)	85 (6%)	4 (2%)
Extraintestinal: hepatobiliary, pancreatic	62 (8%)	25 (2%)	10 (6%)
Of these: PSC	10 (1%)	0	1 (1%)
Extraintestinal: joints	58 (7%)	183 (13%)	15 (9%)
Any intestinal (blood, pain or diarrhea)	810 (99%)	1373 (94%)	158 (97%)
Any systemic (other than growth failure)	500 (61%)	1167 (81%)	92 (56%)
Any extraintestinal	138 (17%)	298 (20%)	28 (17%)
Total	817	1456	163

PSC, primary sclerosing cholangitis.

Tabella 3 - Segni e sintomi di IBD alla diagnosi

Le manifestazioni di tipo extraintestinale sono un altro importante aspetto nella clinica delle malattie infiammatorie croniche intestinali e possono comparire prima o dopo la diagnosi della malattia intestinale; possono coinvolgere l'apparato muscolo-scheletrico, la cute, il distretto oculare, il rene e le vie urinarie, la regione epatobiliare e il cavo orale (58-62).

Le artralgie e le artriti sono le manifestazioni extraintestinali più frequenti; i pazienti con malattia di Crohn diffusa e preminente interessamento colico sono quelli a più alto rischio di svilupparle. Le artriti periferiche possono essere classificate in I e II tipo. Il I tipo, detto anche pauciarticolare, coinvolge meno di cinque grandi articolazioni, è spesso acuta e autolimitante e correla con l'attività della malattia infiammatoria cronica sottostante. Il tipo II, detto anche poliarticolare, coinvolge in modo simmetrico più di cinque piccole articolazioni e il suo decorso, indipendente dall'attività della malattia intestinale, è per lo più cronico. Le artropatie assiali comprendono la spondilite anchilosante e la sacro-ileite e non correlano con l'attività della malattia intestinale; la spondilite anchilosante si verifica nel 5-10% dei pazienti, la maggior parte dei quali sono adolescenti (58-62).

Le manifestazioni cutanee includono l'eritema nodoso e il pioderma gangrenoso. L'eritema nodoso è caratterizzato da noduli dolenti, caldi e rossi, che misurano 1-5 cm di diametro, localizzati sulla superficie anteriore degli arti inferiori o superiori, migliora con il trattamento della malattia di base e tende alla guarigione spontanea. Il pioderma gangrenoso è la manifestazione cutanea più severa e può manifestarsi prima dei sintomi intestinali, in fase di quiescenza o persino dopo la colectomia, si verifica raramente e tende ad avere un decorso indipendente rispetto alla malattia intestinale; le lesioni possono essere singole o multiple e raggiungere dimensioni fino a 30 cm; l'esordio è sotto forma di una pustola che progressivamente si estende in maniera concentrica interessando rapidamente la cute sana; le lesioni, poi, si ulcerano e sviluppano bordi violacei circondati da un margine eritematoso. Centralmente esse contengono tessuto necrotico con sangue ed essudato. La sede più comune è rappresentata dalla superficie estensoria degli arti inferiori (tibiae) ma può svilupparsi in un'area qualunque, compresi i genitali (63, 64).

Il cavo orale è frequentemente colpito da manifestazioni extraintestinali, specialmente nella Malattia di Crohn. La stomatite aftosa può precedere o essere concomitante alla sintomatologia intestinale e si presenta in maniera ricorrente in relazione con l'attività di malattia; le lesioni si sviluppano normalmente sulla mucosa labiale e buccale ma possono anche interessare la lingua e l'orofaringe (58-62).

Le manifestazioni oculari si verificano in circa il 10% dei pazienti, in particolare nella Malattia di Crohn con localizzazione colica. Un'uveite asintomatica transitoria è frequente nel bambino ma rara è la sua progressione a malattia severa nell'età adulta. Le lesioni oculari più frequenti sono l'episclerite e l'uveite anteriore o posteriore; si tratta di lesioni che possono migliorare con il controllo della malattia sottostante, ma spesso necessitano di steroidi topici o sistemici. L'episclerite è caratterizzata da un'iperemia indolore della congiuntiva e della sclera in assenza di cambiamenti del visus. L'uveite anteriore, indicata anche come irite, si presenta in genere con dolore, fotofobia, occhi rossi che possono essere associati a miodesopsie e ipovisus (64, 65).

Tra le manifestazioni epato-biliari la Colangite sclerosante primitiva è la principale, con una prevalenza del 5,5 % negli adolescenti con rettocolite ulcerosa; si tratta di una condizione che decorre asintomatica fin nel 30% dei pazienti pediatrici manifestandosi con la sola alterazione degli indici di funzionalità epatica (58-62).

Altre manifestazioni di tipo extraintestinale sono rappresentate da osteopenia, osteoporosi, nefropatie, uropatie, pancreatite e tromboembolismo. L'elevata incidenza di osteopenia/osteoporosi nelle malattie infiammatorie croniche intestinali è correlata a malassorbimento di calcio e/o vitamina D, basso indice di massa corporea, esposizione a corticosteroidi, attività della malattia e aumento delle citochine infiammatorie (66, 67).

Le manifestazioni extraintestinali possono presentarsi alla diagnosi nel 6-23% dei bambini con una frequenza maggiore in quelli di età superiore ai sei anni (68-70); tuttavia i dati sono nel complesso scarsi. Un interessante studio condotto da Heyman su una larga coorte di bambini affetti da IBD ha evidenziato che il 6% dei pazienti arruolati aveva almeno una

manifestazione di tipo extraintestinale prima della diagnosi di IBD e il 29% ha sviluppato almeno una manifestazione extraintestinale entro 15 anni dalla diagnosi; è emerso poi che l'incidenza delle manifestazioni di tipo extraintestinale, sia prima che dopo la diagnosi di IBD, varia in base al tipo di manifestazione extraintestinale ed è leggermente più alta nei soggetti di sesso femminile, mentre risulta indipendente dal fenotipo di IBD, dall'età del paziente alla diagnosi e dalla sua etnia.

Al momento della diagnosi i bambini più grandi presentano una percentuale più elevata di manifestazioni extraintestinali rispetto ai bambini più piccoli. L'artrite (26%) e la stomatite aftosa (21%) risultano essere le manifestazioni extraintestinali più comuni prima della diagnosi di IBD, mentre l'osteopenia e l'osteoporosi rappresentano le manifestazioni extraintestinali più comuni dopo la diagnosi di IBD (70).

1.5.2 ESAME OBIETTIVO

È importante condurre un attento esame obiettivo nel paziente con sospetta IBD in quanto questo può fornire indizi sulle caratteristiche della patologia sottostante (56).

La valutazione delle curve di crescita è fondamentale; sebbene alcuni pazienti possano presentare una perdita di peso in acuto, altri si presentano con un insidioso appiattimento cronico delle curve di peso ed altezza. Al contrario, la possibilità di IBD non è da escludere nei soggetti obesi in quanto il 25 % dei bambini con IBD è obesa (56).

All'esame obiettivo dell'addome possono essere riscontrate dolorabilità focale o masse in base alla distribuzione di malattia; la manovra di rimbalzo positiva e l'atteggiamento di difesa dell'addome possono indicare la presenza di perforazione intestinale o ascessi che devono essere indagati in modo rapido con richiesta di imaging (56).

La regione perianale deve sempre essere esaminata per evidenziare eventuali skin tag, ragadi, fistole o ascessi (56).

Altri elementi che possono essere riscontrati all'esame obiettivo includono ulcere aftoidi nel cavo orale, segni di pubertà ritardata e lesioni cutanee quali l'eritema nodoso e il pioderma gangrenoso (56).

1.5.3 ESAMI DI LABORATORIO

Figura 7- Esami di primo livello nelle IBD

- Emocromo, sideremia, ferritina
- Protidemia, albumina
- Elettroliti
- PCR, VES
- Immunoglobuline sieriche
- Transaminasi
- pANCA e ASCA
- Calprotectina fecale (no SOF)
- ECOGRAFIA ADDOME

Gli esami di prima istanza, che inquadrano lo stato generale del paziente, ed in particolare lo stato nutrizionale e marziale, comprendono emocromo con formula leucocitaria, sideremia e ferritina, protidemia e albuminemia, indici di flogosi, elettroliti, immunoglobuline sieriche, transaminasi e gamma-glutamilttransferasi (39) (figura 7).

Le anomalie di laboratorio di più frequente riscontro alla diagnosi includono anemia, trombocitosi, ipoprotidemia e ipoalbuminemia, ipergammaglobulinemia e aumento degli indici di flogosi (VES e PCR) (71).

I marker fecali di infiammazione (quali calprotectina fecale, lattoferrina) sono marcatori altamente sensibili dell'infiammazione intestinale, ma non sono specifici per le IBD. Nell'algoritmo diagnostico proposto dalla revisione dei criteri di Porto, essi risultano particolarmente utili nei pazienti con segni e sintomi di tipo non specifico (quali dolore addominale, diarrea, anemia, aumento degli indici di flogosi) per valutare se la valutazione

endoscopica risulta appropriata o meno e nei pazienti con manifestazioni extraintestinali non associate a sintomi gastrointestinali, nei quali l'aumento degli indici di flogosi non discrimina tra le manifestazioni extraintestinali di tipo primario (quali artrite, eritema nodoso nelle patologie reumatiche) e quelle associate alle IBD; in quest'ultima circostanza elevati livelli dei marker fecali di infiammazione indirizzano verso una valutazione del paziente sul piano gastroenterologico (39).

La calprotectina fecale svolge un ruolo di primo piano tra gli esami di primo livello, con una sensibilità del 98% e una specificità del 68% nei bambini con sospetto clinico di IBD (72); si tratta di una proteina contenuta nel citosol leucocitario il cui aumento è indicativo di un maggior passaggio di neutrofili nel lume intestinale. La sua importanza, tra gli esami di primo livello, è legata al fatto che costituisce un valido indice per distinguere patologie gastroenteriche di natura organica da quelle di tipo funzionale (73). Un recente studio caso-controllo ha dimostrato come la calprotectina fecale abbia una sensibilità maggiore rispetto agli indici di flogosi nella diagnosi di IBD di nuova insorgenza (73).

Le indagini anticorpali prevedono la ricerca degli anticorpi anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) e degli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili con pattern perinucleare (p-ANCA) (39). La positività per gli ASCA è più frequente nella Malattia di Crohn (50-70%), specie nei casi con localizzazione ileo-colica, rispetto alla Rettocolite Ulcerosa (10-15%) (74,75). Al contrario, la positività per p-ANCA è più comune nella Rettocolite Ulcerosa (60-70%) rispetto alla Malattia di Crohn (20-25%) (76). Non sempre viene riscontrata una positività anticorpale all'esordio di malattia, tuttavia lo screening anticorpale aumenta la probabilità di diagnosi delle IBD nei casi atipici e aiuta, nelle fasi diagnostiche successive, a differenziare la Malattia di Crohn dalla Rettocolite Ulcerosa nei casi di IBD non classificati (39).

La revisione dei criteri di Porto raccomanda l'esecuzione di una coprocultura allargata al fine di escludere infezioni batteriche quali Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Clostridium difficile, in quanto queste possono causare sintomi sovrapponibili a quelli delle IBD; la coprocultura va eseguita prima della valutazione endoscopica e può essere estesa

alla ricerca di parassiti o patogeni atipici nelle aree endemiche o dopo un viaggio. L'esecuzione del test per Giardia è raccomandata nelle popolazioni ad alto rischio o nelle aree endemiche. L'identificazione di patogeni non esclude necessariamente una diagnosi di MICI, poiché un primo episodio di malattia potrebbe insorgere dopo o essere scatenato da un'infezione enterica o potrebbe esserci una sovrainfezione (39).

1.5.4 ENDOSCOPIA

L'esofagastroduodenoscopia (EGDS) e l'ileocolonscopia con biopsia rimangono il gold standard per la diagnosi e la classificazione delle IBD pediatriche (77). I riscontri endoscopici ed istologici sono infatti cruciali per determinare il grado di severità e l'estensione della patologia e per differenziare le IBD nei diversi sottotipi (56). L'invio del paziente ad un gastroenterologo pediatrico per la valutazione endoscopica risulta appropriato qualora il pediatrico sospetti una IBD sulla base della clinica e degli esami laboratoristici e strumentali di primo livello (56). L'endoscopia deve essere eseguita da un gastroenterologo pediatrico in un setting pediatrico e da personale con esperienza (39). I criteri rivisti di Porto per la diagnosi delle IBD pediatriche raccomandano il prelievo di biopsie multiple, in numero di due o più, per ogni sezione del tratto gastroenterico visualizzata, anche in assenza di lesioni macroscopiche. I dati endoscopici devono poi essere ben documentati (39).

L'endoscopia con videocapsula rappresenta una valida alternativa per identificare lesioni della mucosa del piccolo intestino nei bambini con sospetta Malattia di Crohn, nei quali l'endoscopia convenzionale e gli esami radiologici sono risultati non diagnostici o in quelli in cui l'entero-RM risulti controindicata o non disponibile. Il riscontro di un quadro di normalità all'endoscopia con videocapsula ha un elevato valore predittivo negativo di Malattia di Crohn attiva del piccolo intestino (39).

L'ileocolonscopia deve essere eseguita in modo completo in quanto la rettosigmoidoscopia e la colonscopia incompleta, con mancata visualizzazione della porzione terminale dell'ileo,

risultano insufficienti per la diagnosi (39,78). Al fine di ottenere una diagnosi affidabile, le dichiarazioni di consenso dell'Organizzazione europea per la Malattia di Crohn e la Colite Ulcerosa raccomandano il prelievo di biopsie multiple da cinque aree del colon (incluso il retto) e dall'ileo, con un minimo di due campioni biotici per ciascuna sede (79,80).

I precedenti criteri di Porto prevedevano l'esecuzione dell'esofagoduodenoscopia (EGDS) in tutti i bambini, indipendentemente dalla presenza o meno di sintomi riferibili al tratto gastrointestinale superiore, con prelievo di almeno due campioni biotici da esofago, stomaco e duodeno (81). Il riscontro di erosioni, piccole, scarse in numero, nel tratto gastrointestinale superiore o nel piccolo intestino (analizzato attraverso endoscopia con videocapsula), non esclude la diagnosi di rettocolite ulcerosa dal momento che queste piccole erosioni possono essere riscontrate in un percentuale significativa di soggetti sani, e perché un certo grado d'infiammazione aspecifica del tratto gastrointestinale superiore e del piccolo intestino è permesso nella rettocolite ulcerosa (39).

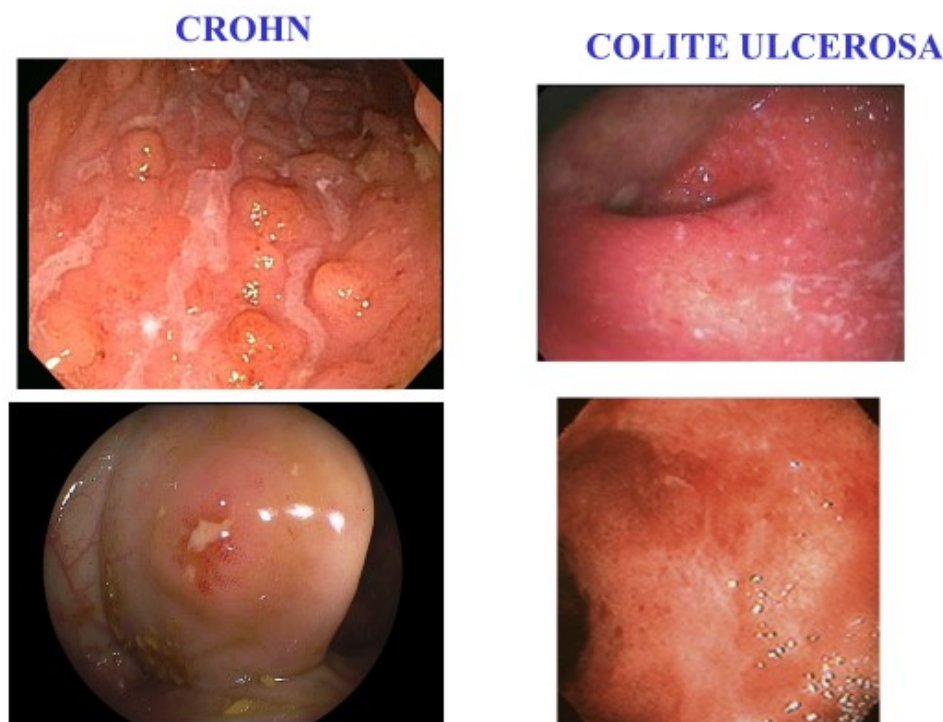


Figura 8 - Differenze endoscopiche tra CD e UC

Il quadro endoscopico della Malattia di Crohn è caratterizzato da ulcere aftoidi, ulcerazioni profonde di aspetto serpiginoso orientate lungo l'asse maggiore dell'intestino ed dall'aspetto ad acciottolato della mucosa (cobblestoning) che riflette la distribuzione discontinua della malattia di Crohn in cui le aree di mucosa, sede di patologia, sono depresse al di sotto del livello della mucosa normale; la presenza di aree multiple di malattia, separate e nettamente delimitate, dà origine a lesioni a salto (skip lesions) che sono un'altra caratteristica tipica della Malattia di Crohn che aiuta nella differenziazione con la Rettocolite Ulcerosa (Figura 8) (38,82).

Il quadro endoscopico tipico della Rettocolite Ulcerosa è, invece, caratterizzato dall'evidenza di una mucosa edematosa, friabile, di aspetto granulare e facilmente sanguinante al contatto con lo strumento endoscopico, essudati purulenti e ulcere che, a differenza di quelle che caratterizzano la Malattia di Crohn, sono sempre superficiali e di piccole dimensioni. L'infiammazione si distribuisce in modo continuo lungo la parete intestinale senza evidenza di lesioni a salto; la parte più distale dell'ileo terminale può presentare eritema non erosivo o edema, in caso di pancolite e coinvolgimento della valvola ileocecale (quadro di ileite da controlavaggio "backwash ileitis"), ma risulta di aspetto normale in tutte le altre circostanze (38,39). Il grado di severità della ileite "backwash" correla con il grado di infiammazione del colon destro; per questo, il riscontro di una severa infiammazione dell'ileo, in associazione ad una colite di lieve entità, sfavorisce la diagnosi di rettocolite ulcerosa (83,84). Allo stesso modo, il riscontro di ileite, in presenza di un normale aspetto della valvola ileocecale, o di ulcere ileali profonde, suggerisce una diagnosi di malattia di Crohn (85) (Figura 8).

1.5.5 IMAGING

L'imaging del piccolo intestino è essenziale per definire la localizzazione di malattia, il grado di severità e identificare complicanze, quali fistole, ascessi e stenosi, e va eseguito dopo la diagnosi endoscopica (86). Attualmente l'entero-TC e l'entero-RM hanno sostituito il clisma

del tenue; entrambe le metodiche permettono di valutare il lume, la mucosa e la parete intestinale, e la presenza di complicanze addominali (56).

La risonanza magnetica della pelvi è raccomandata per la valutazione dei pazienti con Malattia di Crohn perianale, sospetta o rilevata all'esame obiettivo; permette di definire l'estensione e la localizzazione di eventuali fistole perianali e ascessi, fornendo, quindi, informazioni critiche sia per un eventuale trattamento chirurgico che per una valutazione della risposta alla terapia medica (87).

Il ruolo dell'entero-RM

L'entero-RM è attualmente la tecnica d'imaging di prima scelta nelle IBD pediatriche alla diagnosi; permette di definire il coinvolgimento del piccolo intestino e le modificazioni della parete intestinale indotte dalla flogosi e di identificare eventuali complicanze della malattia quali fistole, ascessi e stenosi. L'entero-RM è preferita all'entero-TC in virtù della sua elevata accuratezza diagnostica e della mancanza di esposizione alle radiazioni ionizzanti. La distensione delle anse del piccolo intestino può essere ottenuta mediante l'assunzione di una soluzione contenente sostanze non assorbibili, quali il polietilenglicole o il sorbitolo, per via orale o tramite sondino nasogastrico. Il limite principale della metodica è che non ha una sensibilità molto elevata per la malattia di lieve entità che non determina un ispessimento della parete intestinale o un aumento significativo della sua intensità (39).

L'entero-RM è l'imaging di scelta per la valutazione dell'intestino tenue alla diagnosi in quanto è in grado di definire sia l'estensione dell'infiammazione che il comportamento della malattia (stenosante o penetrante); tuttavia non vi sono score validati per i pazienti pediatrici in quanto l'ispessimento della parete intestinale è sensibile ma non patognomico né specifico per la Malattia di Crohn (39).

Sono stati proposti diversi parametri per definire il grado d'infiammazione mucosale, quali l'ispessimento della parete intestinale, l'omogeneità e il grado di enhancement della parete,

la congestione dei vasi mesenterici, l'aumento di dimensioni dei linfonodi e l'infiltrazione del tessuto adiposo del mesentere (88). La presenza di un ispessimento della parete con riduzione del lume intestinale indica la presenza di una stenosi, specie se preceduto da una dilatazione del tratto a monte; il riscontro di un tratto stenotico, con un ispessimento ipointeso della parete e un enhancement non significativo, identifica, invece, una stenosi fibrotica di lunga durata che non beneficia del trattamento medico (89,90). Le fistole appaiono come tratti contenuti liquido associati ad enhancement periferico; l'entero-RM è anche in grado di identificare fistole entero-enteriche che spesso formano una rete complessa tra anse intestinali strettamente aderenti (39).

Il ruolo dell'ecografia

L'ecografia dell'addome costituisce un esame non invasivo, di basso costo, ampiamente diffuso nelle strutture ospedaliere ed è indicato come esame di primo livello nel sospetto di IBD, in particolare per lo screening della Malattia di Crohn. Diversi studi hanno dimostrato come l'ecografia sia una metodica accurata nell'identificare e nel localizzare l'infiammazione intestinale e nel definire la presenza di alterazioni peri-intestinali, con un buono valore predittivo negativo per le IBD, maggiore per la Malattia di Crohn rispetto alla Rettocolite Ulcerosa (39). Le alterazioni patologiche possono essere di tipo parietale o extra-parietale (91). L'infiammazione transmurale è in grado di modificare la struttura del mesentere circostante che può presentarsi ispessito ed iperecogeno con alterazione del tessuto adiposo e ingrandimento dei linfonodi, che appaiono come masse ovali ipoecogene, spesso lobulate e conglomerate tra loro (92,93). Le modifiche di tipo parietale comprendono l'ispessimento della parete intestinale, con parziale o totale perdita dei suoi strati per edema, infiammazione e fibrosi, ed iperemia dimostrata da un aumento del segnale al color-Doppler; l'infiammazione di grado severo si associa a riduzione o assenza di peristalsi nelle anse patologiche che risultano rigide e incomprimibili con lo strumento ecografico (39,93). Differenti report indicano i valori dell'ispessimento parietale da usare come soglia per una

diagnosi positiva: da 1,5 mm a 3 per l'ileo terminale e inferiore a 2 mm per il colon (39,76). L'ecografia risulta una metodica sensibile nell'identificazione di lesioni dell'ileo terminale con una sensibilità ridotta per le lesioni della parte prossimale dell'intestino tenue e del colon (39). La dipendenza dall'operatore rimane il principale limite dell'esame ultrasonografico; tuttavia l'utilizzo del mezzo di contrasto anecogeno (polietilenglicole iso-osmolare – SICUS) si è dimostrato efficace nell'aumentare la sensibilità della metodica e ridurre la variabilità legata all'osservatore (94).

1.6 ATTIVITA' CLINICA DI MALATTIA

1.6.1 II PEDIATRIC CROHN'S DISEASE ACTIVITY INDEX

Il Pediatric Crohn's disease Activity Index (PCDAI) è stato sviluppato per l'uso nei trial clinici pediatrici e rappresenta attualmente lo strumento più utilizzato per misurare l'attività di malattia nei pazienti pediatrici con CD (95,96). Gli aspetti considerati dal PCDAI includono: informazioni anamnestiche (dolore addominale, numero e consistenza delle evacuazioni e stato generale del paziente), riscontri all'esame obiettivo (masse addominali, dolorabilità addominale, evidenza di malattia perianale), esami di laboratorio (ematocrito, albuminemia e VES), andamento del peso, velocità di crescita e manifestazioni extraintestinali di malattia (Figura 9).

History (Recall, 1 week)					
Abdominal Pain					Score
0 = None		5 = Mild: Brief, does not interfere with activities		10 = Moderate/Severe: Daily, longer lasting, affects activities, nocturnal	
Patient Functioning, General Well-Being					Score
0 = No limitation of activities, well		5 = Occasional difficulty in maintaining age-appropriate activities, below par		10 = Frequent limitation of activity, very poor	
Stools (per day)					Score
0 = 0-1 liquid stools, no blood		5 = Up to 2 semiformed with small blood, or 2-5 liquid		10 = Gross bleeding, or ≥ 6 liquid, or nocturnal diarrhea	
Laboratory					
HCT					Score
< 10 years (Male and Female):			11-14 years (Male):		
0 = $\geq 33\%$	2.5 = 28%-32%	5 = $< 28\%$	0 = $\geq 35\%$	2.5 = 30%-34%	5 = $< 30\%$
11-19 years (Female):			15-19 years (Male):		
0 = $\geq 34\%$	2.5 = 29%-33%	5 = $< 29\%$	0 = $\geq 37\%$	2.5 = 32%-36%	5 = $< 32\%$
ESR					Score
0 = < 20 mm/hr		2.5 = 20-50 mm/hr		5 = > 50 mm/hr	
Albumin					Score
0 = ≥ 3.5 g/dL		5 = 3.1-3.4 g/dL		10 = ≤ 3.0 g/dL	
Examination					
Weight					Score
0 = Weight gain or voluntary weight stable/loss		5 = Involuntary weight stable, weight loss 1%-9%		10 = Weight loss $\geq 10\%$	
Height at Diagnosis					Score
0 = < 1 channel decrease		5 = ≥ 1 , < 2 channel decrease		10 = > 2 channel decrease	
Height at Follow-Up					Score
0 = Height velocity ≥ 1.50		5 = Height velocity < 1.50 , > 2.50		10 = Height velocity ≤ 2.50	
Abdomen					Score
0 = No tenderness, no mass		5 = Tenderness or mass without tenderness		10 = Tenderness, involuntary guarding, definite mass	
Perirectal Disease					Score
0 = None, asymptomatic tags		5 = 1-2 indolent fistula, scant drainage, no tenderness		10 = Active fistula, drainage, tenderness, or abscess	
Extraintestinal Manifestations (Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ for 3 days over past week, definite arthritis, uveitis, <i>E. nodosum</i> , <i>P. gangrenosum</i>)					Score
0 = None		5 = 1		10 = ≥ 2	
Total Scores					

Figura 9 - Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)

L'attività di malattia viene misurata sulla base dello score finale che varia da 0 a 100 nel seguente modo:

- Malattia in remissione quando lo score è inferiore a 10
- Attività lieve quando lo score è compreso tra 11 e 30
- Attività moderata quando lo score è superiore a 30
- Attività moderata-severa quando lo score è superiore a 30.

La riduzione dello score pari a 12,5 punti indica un miglioramento nell'attività di malattia (95). Negli anni scorsi il PCDAI è stato criticato dai ricercatori in quanto è un indice che in alcuni contesti può risultare complesso da calcolare; in aggiunta la velocità di crescita non si è dimostrata essere un parametro sensibile ai rapidi cambiamenti indotti dalla terapia nell'attività di malattia (97,98). Questo ha portato allo sviluppo di versioni semplificate del PCDAI, come il PCDAI abbreviato (aPCDAI) e il PCDAI pesato (wPCDAI) che hanno mostrato la stessa efficacia del PCDAI nel definire l'attività di malattia (95).

Il PCDAI pesato (wPCDAI) considera informazioni anamnestiche da riferire all'ultima settimana (dolore addominale, benessere generale, numero di evacuazioni giornaliere e consistenza), esami di laboratorio (VES, albuminemia), andamento del peso (aumentato o volontariamente stabile/ridotto, ridotto), evidenza di malattia perianale, manifestazioni extraintestinali di malattia (febbre $\geq 38,5$ per tre giorni nell'ultima settimana, artrite definita, uveite, eritema nodoso, pioderma gangrenoso). Sulla base dello score finale, la malattia viene definita in remissione se lo score risulta $<12,5$, lieve se lo score è compreso tra 12,5 e 40, moderata se lo score è >40 e severa se lo score è $>57,5$ (Figura 10).

<TH>History (Recall, 1 week) </TH>			
<TB>Abdominal Pain 0 = None			Score
	10 = Mild: Brief, does not interfere with activities	20 = Moderate/Severe: Daily, longer lasting, affects activities, nocturnal	_____
Patient Functioning, General Well-Being 0 = No limitation of activities, well			Score
	10 = Occasional difficulty in maintaining age appropriate activities, below par	20 = Frequent limitation of activity, very poor	_____
Stools (per day) 0 = 0-1 liquid stools, no blood			Score
	7.5 = Up to 2 semi-formed with small blood, or 2-5 liquid	15 = Gross bleeding, or ≥ 6 liquid, or nocturnal diarrhea	_____
Laboratory			
Erythrocyte Sedimentation Rate 0 = < 20 mm/hr			Score
	7.5 = 20-50 mm/hr	15 = > 50 mm/hr	_____
Albumin 0 = ≥ 3.5 g/dL			Score
	10 = 3.1-3.4 g/dL	20 = ≤ 3.0 g/dL	_____
Examination			
Weight 0 = Weight gain or voluntary weight stable/loss			Score
	5 = Involuntary weight stable, weight loss 1-9%	10 = Weight loss ≥ 10%	_____
Perirectal Disease 0 = None, asymptomatic tags			Score
	7.5 = 1-2 indolent fistula, scant drainage, no tenderness	15 = Active fistula, drainage, tenderness, or abscess	_____
Extra-intestinal Manifestations (fever ≥ 38.5 °C for 3 days over past week, definite arthritis, uveitis, E. nodosum, P. gangrenosum) 0 = None			Score
		10 = One or more	_____
Total Score (0-125):			</TB> _____

Figura 10 – Weight Pediatric Crohn Disease Activity Index (wPCDAI)

1.6.2 IL PEDIATRIC ULCERATIVE COLITIS ACTIVITY INDEX (PUCAI)

Il Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) rappresenta un indice valido e facilmente calcolabile per misurare l'attività di malattia nei casi di UC pediatrica. A differenza del PCDAI, il PUCAI considera solo aspetti clinici come il dolore addominale, il sanguinamento rettale, il numero di evacuazioni nelle 24 ore e la loro consistenza e limitazioni alle attività quotidiane provocate dalla malattia (Figura 11).

Lo score varia da 0 a 85 e l'attività di malattia viene misurata nel seguente modo:

- Malattia in remissione per score inferiori a 10
- Attività lieve di malattia per score compreso tra 10 e 34

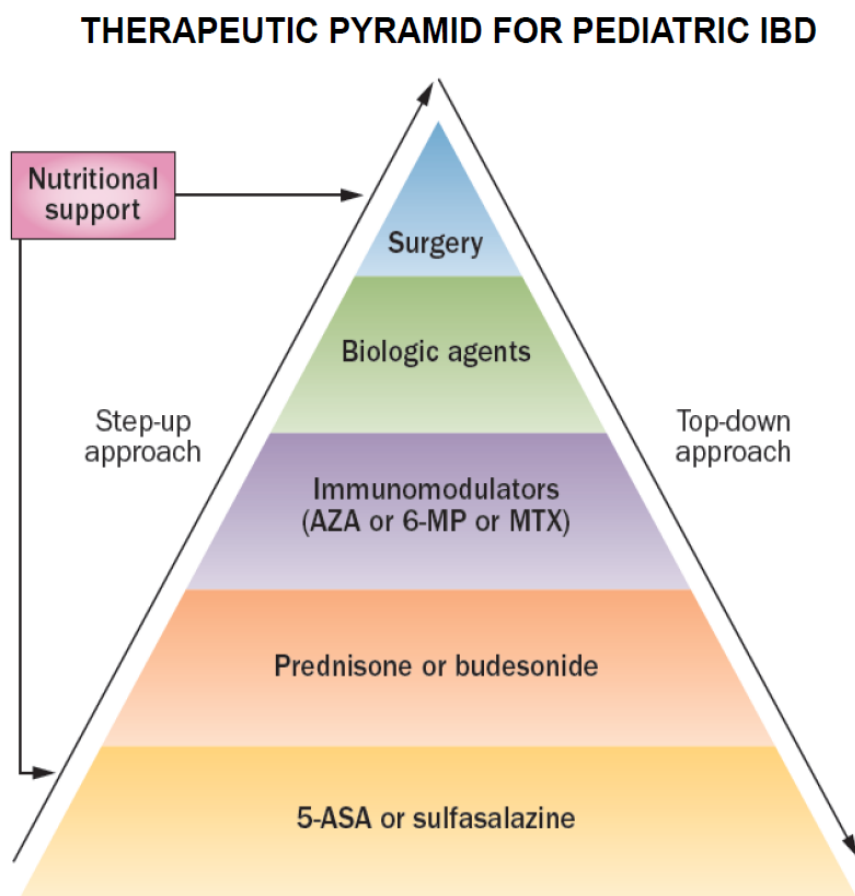
- Attività moderata per score compreso tra 35 e 64
- Attività severa per score compreso tra 65 e 85

A ciascuno degli aspetti analizzati è stato attribuito un punteggio sulla base di un'analisi di regressione multivariata condotta su 157 bambini con UC, la quale ha mostrato che il sanguinamento rettale ha il peso maggiore sullo score finale. Gli studi di validazione hanno dimostrato un'eccellente correlazione tra il PUCAI e il grado di infiammazione alla colonscopia (99).

Item	Points
1. Abdominal pain	
No pain	0
Pain can be ignored	5
Pain cannot be ignored	10
2. Rectal bleeding	
None	0
Small amount only, in < 50% of stools	10
Small amount with most stools	20
Large amount (> 50% of stool content)	30
3. Stool consistency of most stools	
Formed	0
Partially formed	5
Completely unformed	10
4. Number of stools per 24 hours	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
> 8	15
5. Nocturnal stools (any episode causing waking)	
No	0
Yes	10
6. Activity level	
No limitation of activity	0
Occasional limitation of activity	5
Severe restricted activity	10
TOTAL MAXIMUM SCORE	85

Figura 11 - Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)

1.7 TERAPIA



Aloi M, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014;11:99-108

Figura 12 - Approcci terapeutici nelle IBD pediatriche

Gli obiettivi a breve termine della terapia delle IBD sono il controllo dei sintomi e la guarigione della mucosa (definita come “mucosal healing”); gli obiettivi a lungo termine sono modificare il decorso della patologia, prevenire le recidive, ridurre le complicanze, ottimizzare il potenziale di crescita, prevenire la chirurgia e salvare l'intestino, mantenere un adeguato stato nutrizionale e migliorare la qualità di vita del paziente (100-103).

Il management iniziale della maggior parte dei pazienti con IBD si basa sul supporto nutrizionale e sulle terapie convenzionali che comprendono i corticosteroidi, gli aminosalicilati e i farmaci immunomodulatori. L'approccio convenzionale prevede di utilizzare i farmaci secondo una scala che va dai farmaci caratterizzati da un miglior profilo

di sicurezza ma minor efficacia (come mesalazina e sulfasalazina) a quelli che presentano una miglior efficacia ma un aumentato rischio di effetti collaterali (corticosteroidi, immunomodulatori, farmaci biologici); questo approccio è definito come “step-up” e ha il vantaggio di riservare l'uso dei farmaci dotati di maggiore tossicità ai pazienti che necessitano di una terapia più aggressiva. Tuttavia, le terapie convenzionali non hanno un ruolo nel modificare il rischio di complicanze o la necessità del trattamento chirurgico; per questo i gastroenterologici pediatri si stanno spostando verso un approccio di tipo “top-down” che prevede l'adozione di una terapia aggressiva in fase precoce, con lo scopo di modificare la storia naturale della patologia (104) (Figura 12).

CAPITOLO 2: STUDIO NUTRIBD

2.1 Introduzione allo studio: il ruolo della dieta nelle IBD e il rischio di sviluppare disturbi del comportamento alimentare

La dieta gioca un ruolo importante nella patogenesi e nel trattamento delle IBD. I pazienti sono a rischio di deficit nutrizionali sia nei periodi di riacutizzazione della malattia, a causa della riduzione dell'intake calorico e del malassorbimento, che in fase di remissione (105-109). Al di là del ruolo ben stabilito della nutrizione enterale esclusiva nell'induzione della remissione nella malattia di Crohn, altri approcci dietetici risultano meno supportati da evidenze scientifiche (110). Quale sia lo schema alimentare più adeguato ai pazienti con IBD è oggetto di dibattito scientifico, ma al tempo stesso di notevole interesse per le famiglie e i soggetti affetti. Nei soggetti con IBD è molto frequente il ricorso a diete di eliminazione di specifici o multipli alimenti, indicazione non sempre proveniente da personale sanitario dedicato, spesso fonte di autoprescrizione o di informazioni tratte da fonti poco attendibili (111,112). Ciò può avere risvolti negativi sia in termini di stato nutrizionale (deficit vitaminici e di oligoelementi), sia da un punto di vista sociale che psicologico (alterata qualità di vita e funzionamento sociale) (113). Questi ultimi e altri fattori legati alle IBD stesse (inappetenza, esacerbazione dei sintomi legata all'alimentazione) possono determinare un aumentato rischio di disturbo del comportamento alimentare, in particolare nei soggetti adolescenti. Secondo lo studio di Jimmy K. Limdi del 2016 il ricorso a diete speciali in pazienti con IBD è una pratica comune: il 60% dei pazienti riporta peggioramento dei sintomi intestinali con l'assunzione di determinati alimenti e circa il 66% ricorre a diete di esclusione autoprescritte (dieta priva di lattosio, dieta priva di proteine del latte vaccino, dieta vegana, dieta priva di glutine, dieta vegetariana, dieta di esclusione di un singolo alimento) (111). Il frequente ricorso a diete speciali, la percezione che il cibo o determinati cibi possano scatenare alcuni sintomi o peggiorare il decorso della malattia possono indurre il soggetto con IBD ad assumere comportamenti alimentari anomali, selettivi o addirittura fobici nei

confronti di alcuni alimenti; inoltre è difficile differenziare alcuni sintomi propri delle IBD (calo ponderale, dolori addominali, vomito, amenorrea) da quelli che possono caratterizzare un disturbo del comportamento alimentare. Risulta quindi possibile che questa condizione sia più frequente nei soggetti con IBD e spesso misconosciuta in questi soggetti, perché attribuita alla patologia stessa. Nel contesto italiano (ma anche nella letteratura internazionale) vi è una scarsità di dati sia sulle reali abitudini alimentari dei pazienti con IBD in età pediatrica che sulla possibile maggior suscettibilità allo sviluppo di disturbi del comportamento alimentare in questa categoria di soggetti (114).

2.2 SCOPI DELLA TESI

L'obiettivo primario dello studio NUTRIBD è valutare i dati antropometrici e l'intake energetico (EI) dei pazienti pediatrici con IBD per confrontarlo con:

- I livelli di assunzione di riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana (LARN)
- Il fabbisogno energetico previsto sulla base dell'equazione di Schofield
- L'intake energetico dei controlli (confrontabili per età e genere).

Gli obiettivi secondari sono:

- Valutare la prevalenza del ricorso a “diete speciali”, la fonte di prescrizione di tali schemi dietetici e il supporto a tali diete dato da eventuali accertamenti eseguiti in merito.
- Valutare l'intake di macro e micronutrienti nei pazienti con IBD e confrontarlo con i livelli d'assunzione raccomandati (RDA) e con l'intake dei controlli
- Valutare il rischio di disturbi del comportamento alimentare (DCA) nei pazienti IBD e nei controlli
- Valutare il grado di aderenza alla dieta mediterranea

2.3 MATERIALI E METODI

Lo studio NUTRIBD è uno studio prospettico multicentrico. Sono stati contattati attraverso la SIGENP (Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica) i principali centri di gastroenterologia pediatrica e di questi hanno aderito al progetto: Ancona, Trieste, Monza, Alessandria, Roma. Ai centri è stato richiesto di arruolare bambini di età compresa tra 8-18 anni con diagnosi di IBD da almeno sei mesi (effettuata secondo i criteri di Porto) e soggetti di pari età e genere non affetti da IBD e provenienti dalle stesse aree geografiche (controlli). Sono stati esclusi dall'arruolamento:

- Soggetti con patologie concomitanti che possono richiedere un trattamento dietetico specifico (celiachia, allergie alimentari, diabete, dislipidemia, malattie metaboliche, malattie onco-ematologiche, fibrosi cistica, patologie renali ed epatiche croniche, insufficienza pancreatica).
- Soggetti con disturbi della condotta alimentare in atto.

I partecipanti allo studio sono stati arruolati in occasione delle visite di follow-up, per quanto riguarda il gruppo dei casi, e dell'accesso presso i Centri coinvolti, per quanto riguarda il gruppo dei controlli, nel periodo compreso tra Giugno 2019 ed Agosto 2020 e dopo acquisizione del consenso informato in forma scritta; al gruppo dei controlli appartengono tutti i pazienti afferenti ai Centri coinvolti eccetto coloro che presentano i criteri di esclusione sopra elencati o altre condizioni croniche che possono avere ricadute sulle abitudini alimentari. Al momento dell'arruolamento sono stati registrati dati demografici, clinici, dietetici e inerenti l'attività fisica tramite compilazione del case report form (CRF) (Figura 13).

In particolare, nel case report form per i casi sono indicati i seguenti dati:

- Dati demografici quali età, sesso ed etnia
- Tipo di IBD

- Estensione di malattia secondo la classificazione di Paris e fenotipo
- Data della diagnosi
- Valore della calprotectina fecale
- Attività clinica della malattia misurata attraverso l'indice PUCAI per la Rettocolite Ulcerosa e la colite non classificata e l'indice wPCDAI per la Malattia di Crohn. L'attività di malattia è stata classificata usando cut-off precedentemente validati nel seguente modo: malattia in remissione (PCDAI<12,5 o PUCAI<10), lieve (PCDAI 12,5-40 o PUCAI 10-34), moderata (PCDAI 40-57,5 o PUCAI 35-64), severa (PCDAI>57,5 o PUCAI>65).
- Manifestazioni extra-intestinali di malattia
- Terapia in atto distinguendo tra farmaci biologici, steroidi, immunomodulatori, amino-salicilati e altro
- Pregressi interventi chirurgici correlati alla IBD specificando la data e la tipologia di intervento eseguito (ileostomia, colostomia, colectomia con ileoanastomosi e confezionamento di pouch, fistulectomia, stricturoplastica, resezione intestinale specificando la porzione di intestino resecata e l'estensione).
- Dati auxologici quali peso, altezza e indice di massa corporea (BMI)
- Ricorso a diete particolari specificando la tipologia di dieta seguita (dieta priva di lattosio, dieta priva di proteine del latte vaccino, dieta vegana, dieta priva di glutine, dieta vegetariana, dieta di esclusione di un singolo alimento), la fonte di prescrizione (gastroenterologo pediatra, pediatra di libera scelta, nutrizionista, autoprescrizione o altro) ed eventuali esami eseguiti in merito alla necessità di tale dieta.
- Assunzione della nutrizione enterale specificando la frequenza (totale o parziale), il tipo di prodotto e la quantità giornaliera assunta
- Assunzione di integratori o vitamine specificando il nome del prodotto e il dosaggio
- Attività fisica praticata a scuola e al di fuori dell'orario scolastico specificando il tipo di sport e le ore a settimana.

- Tempo trascorso davanti a televisione, computer, playstation o altri giochi elettronici.

Nel case report form per i controlli sono invece indicati:

- Dati demografici quali età, sesso ed etnia
- Dati clinici al momento dell'arruolamento quali peso, altezza, indice di massa corporea (BMI).
- Ricorso a diete particolari specificando la tipologia di dieta seguita (dieta priva di lattosio, dieta priva di proteine del latte vaccino, dieta vegana, dieta priva di glutine, dieta vegetariana, dieta di esclusione di un singolo alimento), la fonte di prescrizione (gastroenterologo pediatra, pediatra di libera scelta, nutrizionista, autoprescrizione o altro) ed eventuali esami eseguiti in merito alla necessità di tale dieta.
- Assunzione di integratori o vitamine specificando il nome del prodotto e il dosaggio
- Attività fisica praticata a scuola e al di fuori dell'orario scolastico specificando il tipo di sport e le ore a settimana.
- Tempo trascorso davanti a televisione, computer, playstation o altri giochi elettronici.



[Progetto multicentrico di valutazione delle abitudini alimentari, dei parametri auxologici e delle alterazioni del comportamento alimentare in bambini e adolescenti italiani affetti da IBD rispetto alla popolazione generale

CASE REPORT FORM IBD

DATA ACCESSO.....

CENTRO.....

MEDICO COMPILATORE.....

CODICE ARRUOLAMENTO.....

DATA DI NASCITA..... ETA'.....

ETNIA..... SESSO ☐ M ☐ F

Caratteristiche della patologia

☐ MC estensione sec. Paris..... wPCDAI..... PGA.....

☐ RCU estensione sec. Paris..... PUCAI..... PGA.....

☐ IBDU estensione sec. Paris..... PUCAI..... PGA.....

data della diagnosi.../.../...

Calprotectina fecale data .../.../... valore.....µg/g

☐ Manifestazioni extraintestinali di malattia.....

Terapia in atto

☐ farmaco biologico.....

☐ farmaco immunomodulatore.....

☐ farmaco amino-salicilati.....

☐ steroidi.....

☐ altro.....

Il paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico? ☐ Si ☐ No

CRF versione 1.0 30/08/2013

Data dell' intervento .../.../...

Se sì che tipo di intervento?

- ☐ ileostomia
- ☐ colostomia
- ☐ colectomia con ileopanastomosi e confezionamento di pouch
- ☐ fistulectomia
- ☐ stricturoplastica
- ☐ resezione intestinale (indicare la porzione di intestino resecata e l'estensione)

Dati clinici attuali

Peso (Kg) Altezza (cm) Peso-per-altezza (Z-score).....

BMI Plica tricipitale (cm).....

Il paziente segue diete particolari? ☐ Sì ☐ No

Se sì quale tipologia di dieta sta seguendo?

- ☐ dieta priva di lattosio ☐ dieta priva di proteine del latte vaccino
- ☐ dieta vegana ☐ dieta priva di glutine
- ☐ dieta vegetariana
- ☐ dieta di esclusione di un singolo alimento. Se sì indicare quale.....

Da chi è stato prescritto tale regime dietetico?

- ☐ gastroenterologo-pediatra ☐ pediatra di libera scelta
- ☐ nutrizionista ☐ autoprescrizione
- ☐ altro.....

Sono stati effettuati esami in merito alla necessità di tale dieta? ☐ Sì ☐ No

Se sì quali?

Assume nutrizione enterale? ☐ Sì ☐ No

Se sì con quale frequenza? ☐ totale ☐ parziale

Versione 1.0 del 14/02/2019

tipo di prodotto..... quantità/die.....
 Assume integratori o vitamine ? ☐ Si ☐ No
 Se sì quali?
 nome farmaco..... dosaggio.....
 nome farmaco..... dosaggio.....
 Quante ore a settimana di attività fisica pratica a scuola?
 ore/settimana.....
 Pratica attività sportiva al di fuori dell' orario scolastico? ☐ Si ☐ No
 Se sì quale?..... ore/settimana.....
 Quanto tempo passa davanti alla televisione/computer/playstation o altri giochi elettronici?
 ore/settimana.....
 In allegato: PUCAI/wPCDAI/PGA
wPCDAI

Anamnesi (ultima settimana)		Punteggio
Dolore addominale		
- Assente		0
- Lieve: breve, non interferisce con l'attività		10
- Moderato/grave: giornaliero, di lunga durata, notturno		20
Benessere generale		
- Nessuna limitazione delle attività, bene		0
- Occasionale difficoltà nel mantenere adeguate livello di attività rispetto ai pari		10
- Frequenti limitazioni delle attività, molto scarso		20
Scariche/die		
- 0-1 liquide, non sangue		0
- < 2 semi-formate con poco sangue o 2-5 liquide		7.5
- ≥ 6 liquide, con sanguinamenti maggiori o diarrea notturna		15
Laboratorio		
VES (mm/h)		
<20		0
20-50		7.5
> 50		15
Albumina (g/dl)		
≥ 3.5		0

Venice 1.0 del 14/03/2019

Figura 13 - Case Report Form

Ad entrambi i gruppi di pazienti sono stati somministrati i seguenti questionari:

1. Questionario di frequenza alimentare (FFQ) compilato consultando l'atlante delle porzioni secondo Scotti-Bassani, da riferirsi ad un periodo temporale di almeno sei mesi e considerando tutti i pasti, compresi quelli consumati a scuola (merenda, pranzo a mensa). Abbiamo utilizzato il questionario validato dalla Division of Human Nutrition of Wageningen University che si compone di 53 categorie tra cibi e bevande; per ognuna di queste categorie il soggetto doveva indicare la porzione assunta e la frequenza sotto la guida del personale medico.
2. Questionario di aderenza alla dieta mediterranea (KIDMED). Il KIDMED TEST è stato sviluppato e validato da Serra-Majem et al. Lo score varia da 0 a 12 e si basa su 16 domande alle quali il soggetto può rispondere da solo o sotto la guida del medico. In caso di risposta affermativa ad aspetti negativi che contrastano i principi della dieta mediterranea è stato attribuito il punteggio -1, mentre alle risposte affermative ad aspetti positivi che rispecchiano i principi della dieta mediterranea è stato attribuito il punteggio +1. La somma restituiva lo score finale. L'aderenza alla dieta mediterranea è stata considerata scarsa se lo score era inferiore o uguale a 3, moderata se lo score era compreso tra 4 e 7, alta se era superiore o uguale ad 8.
3. Questionario di valutazione del rischio di sviluppo di disturbi della condotta alimentare (DCA): il questionario Children Eating Attitude Test (ch-EAT26) per i soggetti di età compresa tra gli 8 e i 14 anni e il questionario EAT26 per i soggetti di età superiore a 14 anni; sono stati considerati a rischio di sviluppo di DCA i soggetti che hanno riportato uno score superiore o uguale a 20.

In una seconda fase dello studio i dati raccolti attraverso il questionario alimentare sono stati elaborati tramite software winfood in modo da valutare l'intake energetico totale, di macro e micronutrienti di entrambi i gruppi. L'intake energetico, di macro e di micronutrienti è stato confrontato con i valori giornalieri raccomandati (RDA) per la

popolazione italiana (LARN: livelli di assunzione di riferimento di Nutrienti ed energia), considerando un livello mediano di attività fisica; l'intake energetico (EI) è stato anche confrontato con il fabbisogno energetico giornaliero (TEE: Predicted total energy expenditure) previsto sulla base dell'equazione di Schofield e considerando un livello lieve di attività fisica (Tabella 4).

Schofield's equations for calculating REE (kcal/d).

Age	Boys	Girls
Schofield formula		
0–3 year	$59.5 \times (\text{weight in kg}) - 30$	$58.3 \times (\text{weight in kg}) - 31$
3–10 year	$22.7 \times (\text{weight in kg}) + 504$	$20.3 \times (\text{weight in kg}) + 486$
10–18 year	$17.7 \times (\text{weight in kg}) + 658$	$13.4 \times (\text{weight in kg}) + 692$

Tabella 4 - Equazione di Schofield

Successivamente i dati inerenti la dieta, insieme a quelli derivanti dal case report form, dal questionario di aderenza alla dieta mediterranea e da quello di valutazione del rischio di sviluppo di DCA, sono stati confrontati tra i due gruppi dello studio (IBD vs controlli). Per il confronto tra le variabili continue o categoriali sono stati utilizzati test parametrici o non parametrici tenendo conto della normalità delle ipotesi; i valori di $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi. Tutti i dati sono stati elaborati e analizzati mediante graphPAD Prism versione 6.

2.4 RISULTATI

Nello studio NUTRIBD sono stati arruolati 110 casi di IBD e 110 controlli. I pazienti con IBD e i controlli risultano confrontabili in termini di età (mediana dell'età $\pm$ DS: $14,6 \pm 2,2$ e $13,6 \pm 2,4$ anni rispettivamente, $p=0,45$) e sesso (maschi = 52,7% e 43,6% rispettivamente, $p=0,22$).

2.4.1 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Sono stati inclusi nel nostro studio 110 pazienti con IBD: 48 con Malattia di Crohn (42,7%), 60 con Rettocolite Ulcerosa (54,5%) e 3 con Colite Non Classificata (2,7%). Sulla base degli

indici di attività di malattia, il 66,4% dei pazienti era in remissione, il 27,3% aveva un'attività lieve di malattia, il 4,5% aveva un'attività moderata e l'1,8% aveva un'attività di malattia di tipo severo. Caratteristiche aggiuntive quali terapia in atto, durata di malattia, precedenti interventi chirurgici, estensione di malattia e fenotipo secondo la classificazione di Paris sono elencate in tabella (Tabella 5).

	All IBD (n=110)	Controls (n=110)	IBD vs CTRs(p)	CD (n=48)	UC (n=59)	CD vs UC (p)
Age (median, IQR)	14.6 (12.7-16)	13.6 (11.6-16.4)	0.45	15 (13.6-15.9)	14.3 (12.3-16)	0.23
Males (n, %)	58 (52.7)	48 (43.6)	0.22	17 (35.4)	26 (44)	0.43
Duration of disease (months median, IQR)	31 (14.1–58.6)			33.7 (19.7-56.9)	28.3 (11-61.1)	0.54
Disease's location, behavior and severity (Paris classification) (n,%)				L1: 6 (12.7) L2: 4 (8.5) L3: 21 (44.6) L1L4b: 1 (2.1) L2L4a: 1 (2.1) L3L4a: 13 (27.6) L3L4b: 1(2.1) B1: 35 (74.5) B2: 8 (17) B2B3: 4 (8.5) P: 8 (17) G1: 4 (8.5)	E1: 8 (12.6) E2: 9 (14.3) E3: 3 (4.7) E4: 43 (68.3) S1: 15 (23.8)	
Drugs (n,%) 5-ASA Immunomodulators Steroids Biologics	108 (98.2%) 49 (45) 32 (29) 10 (9) 47 (42)			5 (10.4) 15 (31.2) 2 (4.2) 38 (79.2)	42 (71.2) 23 (38.9) 7 (11.8) 14 (23.7)	<0.0001 0.42 0.18 <0.0001
Previous IBD related surgery (n%)	11 (10)			8 (16.7)	3 (5.1)	0.06
Disease' activity w-PCDAI/PUCAI (n, %) Remission Mild Moderate Severe	 73 (66.4) 30 (27.3) 5 (4.5) 2 (1.8)			 33 (68.7) 12 (25) 2 (4.1) 1 (2)	 34 (57.6) 18 (30.5) 3 (5) 1 (1.6)	0.80

Tabella 5 - Caratteristiche dei pazienti arruolati nello studio NUTRIBD

Lo studio NUTRIBD ha evidenziato come la percentuale dei pazienti in trattamento con farmaci biologici è significativamente maggiore nei casi di CD rispetto a quelli di UC (79.2% vs 23.7%, $p<0.0001$); mentre la percentuale dei pazienti in trattamento con aminosalicilati è significativamente maggiore nei casi di UC rispetto a quelli di CD (71.2% vs 10.4%, $p<0.0001$).

2.4.2 DATI ANTROPOMETRICI

Gli z-score relativi ad altezza, peso e BMI sono risultati significativamente inferiori nei pazienti con IBD rispetto ai controlli (per il peso è: -0,5 vs 0,25, $p=0,0005$; per l'altezza: +0,26 vs +0,33, $p=0,036$; per il BMI è: -0,6 VS +0,11, $p=0,007$) (figura 14 e Tabella 6).

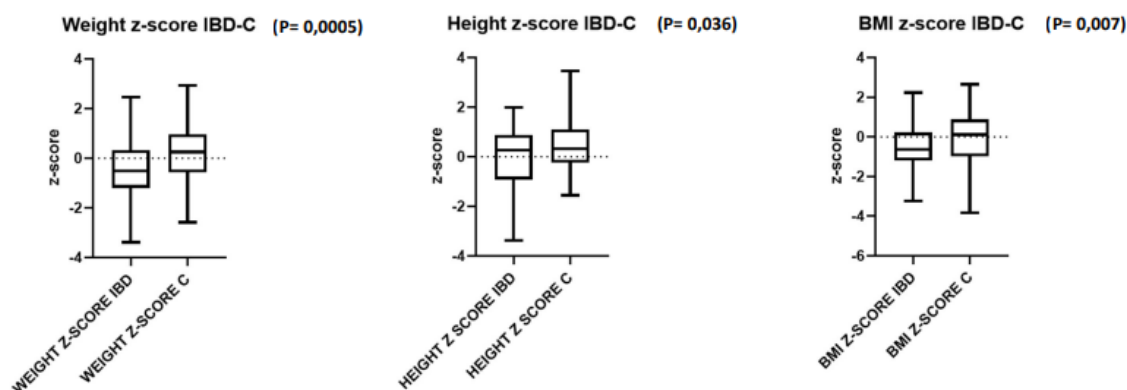


Figura 14 - z-score relativi a peso, altezza e BMI nei pazienti con IBD rispetto ai controlli nello studio NUTRIBD

	All IBD (n=110)	Controls (n=110)	<i>p</i>	CD (n=48)	UC (n=59)	<i>p</i>
Weight (kg, median, IQR)	50.2 (44.1-64.1)	54 (44.2-64)	0.86	49 (43.6-58.3)	51 (45.3-66)	0.30
Weight z-score (median, IQR)	-0.51 (-1.2-0.32)	0.25 (-0.62-.95)	0.005	-0.54 (-1.2-0.44)	-0.38 (-1.04-0.24)	0.25
Height (cm, median, IQR)	161.3 (153.8-2.9)	160.3 (150-170.3)	0.61	160 (154.3-71.6)	163 (153-173)	0.75
Height z-score (median, IQR)	0.26 (-0.91-0.87)	0.33 (-0,28-1.09)	0.04	-0.01 (-1.0-0.9)	0.43 (-0.85-0.87)	0.23
BMI(kg/m ² medi an, IQR)	19.7 (17.33-.59)	20.5 (18.1-2.33)	0.19	18.8 (17.4-21.8)	19.3 (17-23.4)	0.71
BMI z-score (median, IQR)	-0.62 (-1.2-0.23)	0.11 (-0.99 – 0.87)	0.007	-0.73 (-1.35-0.2)	-0.55 (-1.15-0.28)	0.48

Tabella 6 - Dati antropometrici dei pazienti arruolati nello studio NUTRIBD

Lo studio NUTRIB non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra gli z-score relativi a peso, altezza, BMI dei pazienti con CD rispetto ai pazienti con UC (-0,54 vs -0,38, $p=0,25$; -0,01 vs 0,43, $p=0,23$; -0,73 vs -0,55, $p=0,48$) (Tabella 6).

2.4.3 INTAKE ENERGETICO

L'intake energetico EI (kcal/die), il rapporto EI/RDA (%) e il rapporto EI/TEE (%) sono risultati significativamente inferiori nei pazienti con IBD rispetto ai controlli (1893 vs 2068 kcal/die, $p=0,009$; 71,5% vs 84,7%, $p<0,0001$; 79,8% vs 90,8%, $p=0,007$) (Figura 15).

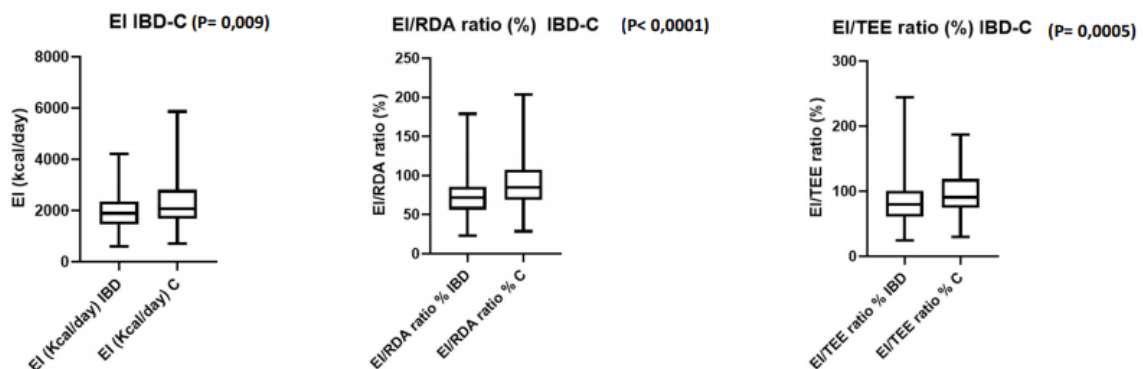


Figura 15 - Intake energetico EI (kcal/die), rapporto EI/RDA (%) e rapporto EI/TEE (%) nei pazienti con IBD rispetto ai controlli nello studio NUTRIBD.

Lo studio NUTRIB non ha riscontrato un'associazione statisticamente significativa tra l'attività di malattia e l'intake energetico rapportato con gli RDA ($r=0,057$, $p=0,55$) e con il TEE ($r=0,020$, $p=0,83$).

2.4.4 INTAKE DEI MACRONUTRIENTI

I pazienti con IBD riportano un intake di lipidi (mediana di 49 vs 64,3 gr/die, $p<0,0001$) e di proteine (mediana di 80,6 vs 90,6 gr/die, $p=0,02$) significativamente inferiore rispetto ai controlli (Figura 16).

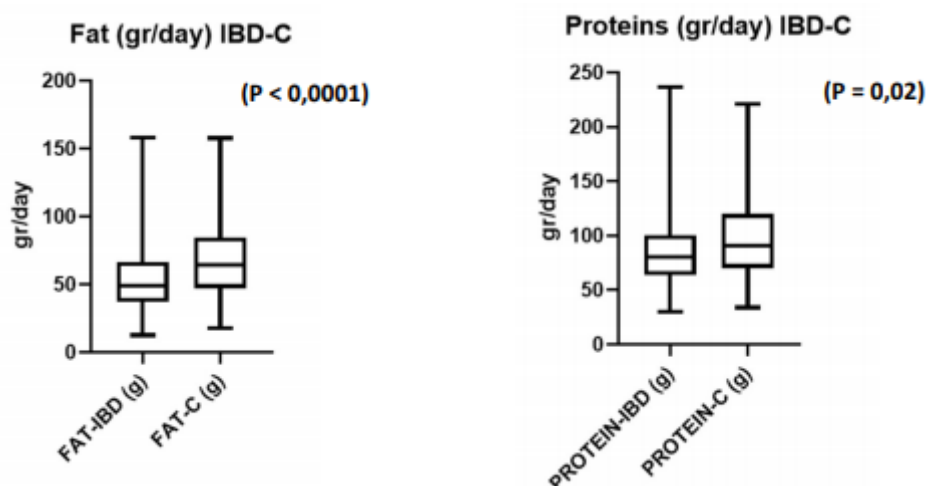


Figura 16 - Intake di lipidi (gr/die) e proteine (gr/die) nei pazienti con IBD rispetto ai controlli nello studio NUTRIBD.

Non sono state riscontrate differenze per quanto riguarda l'intake totale di carboidrati (gr/die) nei pazienti con IBD rispetto ai controlli (mediana di 289,8 vs 311,7 gr/die, $p=0,077$) ma la percentuale di carboidrati che contribuisce all'intake energetico (CHO %) è maggiore nei casi rispetto ai controlli (CHO %: 61 vs 58; $p=0,012$) (Figura 17).

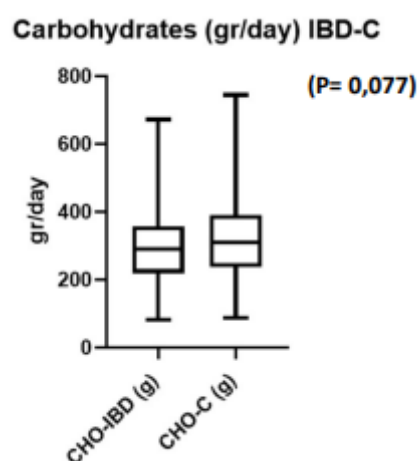


Figura 17 - Intake di carboidrati (gr/die) nei pazienti con IBD rispetto ai controlli nello studio NUTRIBD

2.4.5 INTAKE DEI MICRONUTRIENTI

I pazienti con IBD hanno riportato un intake dei principali micronutrienti (ferro, calcio, potassio, vitamina B12, tiamina, acido folico, vitamina B6, vitamina A, vitamina E e vitamina D) significativamente inferiore rispetto ai controlli (Figura 18).

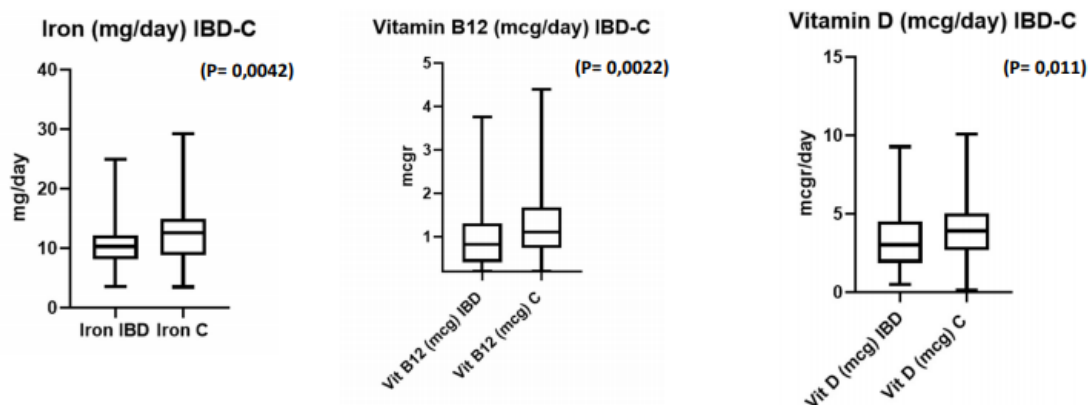


Figura 18 - Intake di ferro (mg/die), vitamina B12 (mcg/die), vitamina D (mcg/die) dei pazienti con IBD rispetto ai controlli nello studio NUTRIBD.

I pazienti con IBD hanno inoltre riportato un rapporto elettroliti/RDA, vitamine/RDA, micronutrienti/RDA espresso in percentuale (%) significativamente inferiore rispetto ai controlli. Il rapporto sodio/RDA non differisce tra i casi e i controlli ma in entrambi i gruppi gli apporti mediani di sodio superano gli intake raccomandati dai LARN (Figura 19).

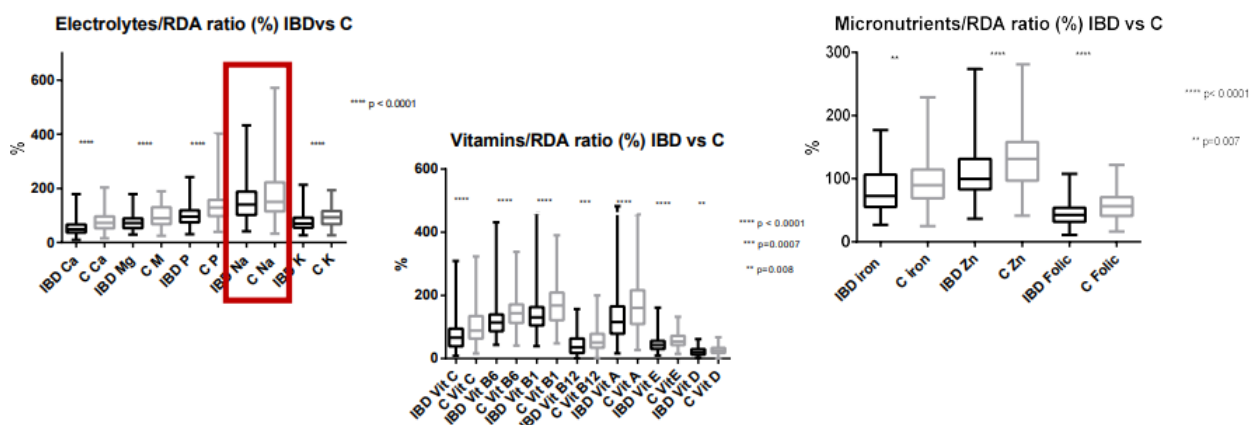


Figura 19 - Rapporto elettroliti/RDA, vitamine/RDA, micronutrienti/RDA in percentuale nei pazienti con IBD rispetto ai controlli nello studio NUTRIBD.

In particolare lo studio NUTRIBID ha evidenziato come nei bambini con IBD gli intake di calcio, vitamina B12, vitamina C, potassio e magnesio rapportati con gli RDA siano significativamente inferiori rispetto ai controlli (48,8% vs 72,5%, p<0,001; 35,6% vs 51,4%, p=0,0007; 66,3% vs 88,9%, p<0,0001; 69,9% vs 92,9%, p<0,0001; 71,2% vs 89,7%, p<0,0001 rispettivamente).

2.4.6 ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA

La mediana dello score del KIDMED test è risultata significativamente minore nei pazienti con IBD rispetto ai controlli (mediana: 4 vs 5, $p=0,0027$) (Figura 20).

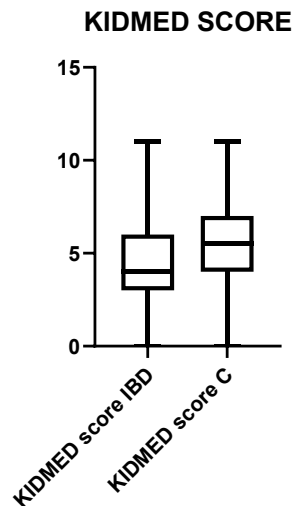


Figura 20 - KIDMED score nei pazienti con IBD rispetto ai controlli nello studio NUTRIBD

Una scarsa aderenza alla dieta mediterranea risulta più frequente nei casi di IBD rispetto ai controlli (37,2% vs 22,7%, $p=0,013$) (Figura 21).

Adherence to Mediterranean diet IBD-C (Poor, Average and High)

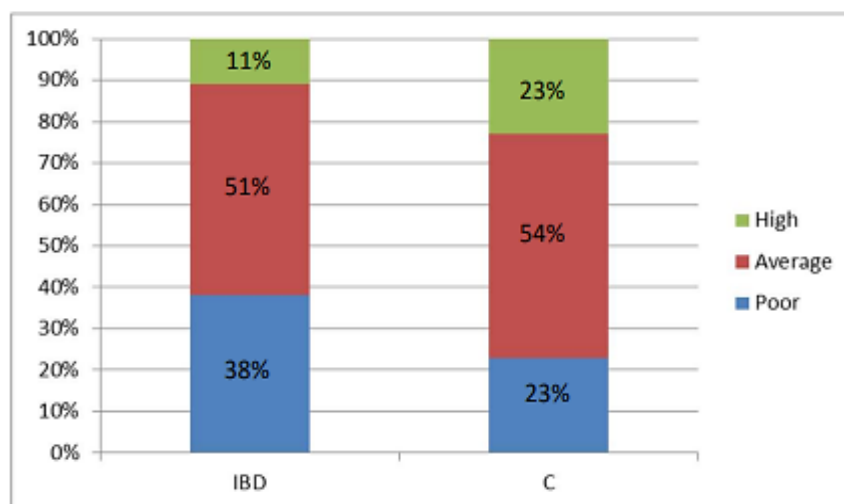


Figura 21 - Grado di aderenza alla dieta mediterranea nei pazienti con IBD rispetto ai controlli nello studio NUTRIBD.

2.4.7 DIETA DI ESCLUSIONE

Il ricorso a diete di esclusione è risultato più frequente nei pazienti con IBD rispetto ai controlli (25,4% vs 8,1%, $p < 0,0001$) (Figura 22).

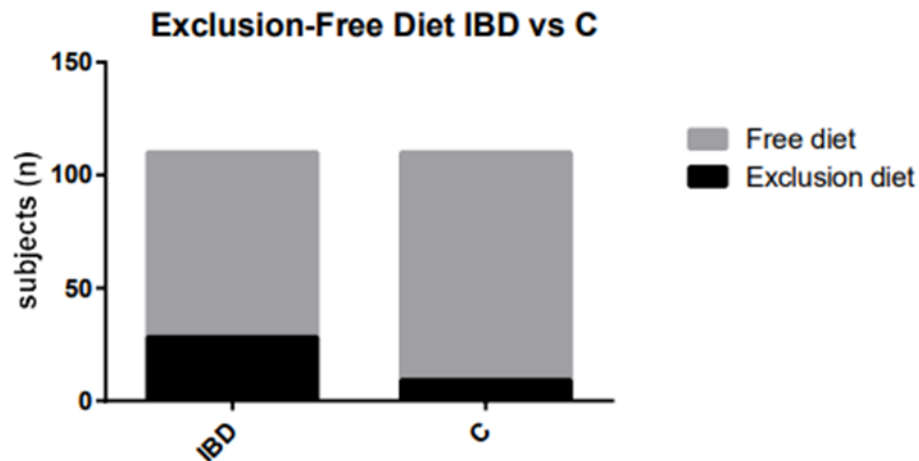


Figura 22 - Ricorso a diete di esclusione nei pazienti con IBD e nei controlli nello studio NUTRIBD

La dieta priva di lattosio è il regime dietetico più comunemente adottato nei pazienti con IBD (Figura 23).

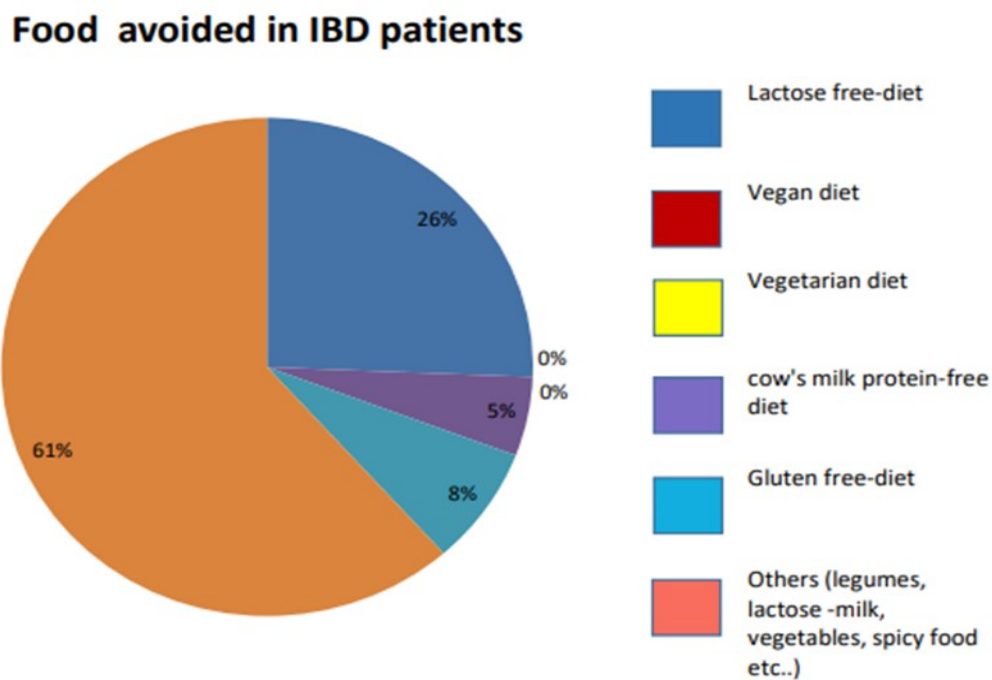


Figura 23 - Diete di esclusione e relative percentuali adottate dai pazienti con IBD nello studio NUTRIBD

2.4.8 RISCHIO DI SVILUPPARE DISTURBI DELLA CONDOTTA ALIMENTARE

Gli score totali dell'Eating Attitude Test-26/ Children Eating Attitude Test-26 (EAT-26/ChEAT-26) non differiscono tra i pazienti IBD e i controlli (mediana dello score [IQR]: 3 [2,7] vs 3 [2,7], $p=0,7$) (Figura 24).

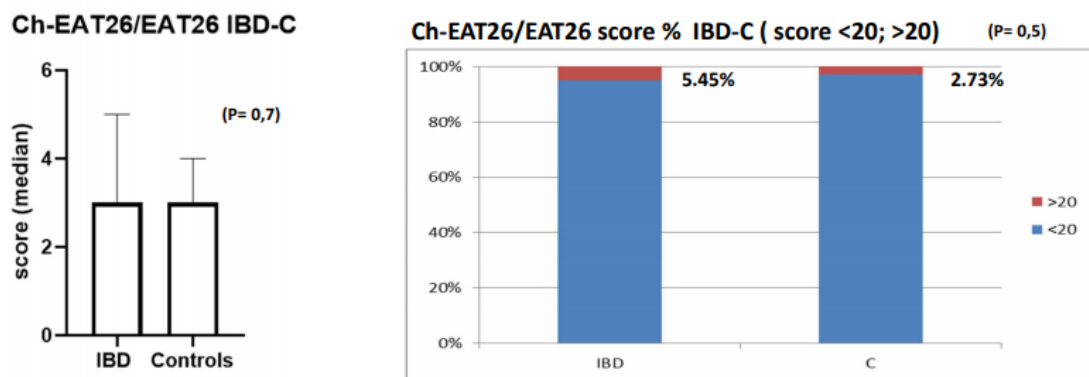


Figura 24 - Ch-EAT26/EAT26 score nei pazienti IBD e nei controlli nello studio NUTRIBD

In particolare, nei pazienti con IBD non è stata riscontrata un'associazione significativa tra lo score dell'EAT26/Ch-EAT26 test e fattori quali il tipo di IBD, la durata e l'attività di malattia, il sesso, il valore dello z-score relativo a peso, altezza e BMI.

L'analisi univariata ha inoltre dimostrato che, nei pazienti con IBD, score elevati all'EAT26/ChEAT26 risultano associati in modo significativo a fattori quali la giovane età ($r=-0,2226$, $p=0,002$), seguita dalla nutrizione enterale parziale ($r=0,32$, $p=0,0005$) e dalla dieta di esclusione ($r=0,25$, $p=0,008$) (Figura 25).

	EAT26 vs. Sex (M=1)	EAT26 vs. Age	EAT26 vs. Length of disease	EAT26 vs. UC vs CD	EAT26 vs. Exclusion diet	EAT26 vs. Partial Enteral Nutrition	EAT26 vs. Activity disease	EAT26 vs. Weight z- score	EAT26 vs. Height z- score	EAT26 vs. BMI z-score
Pearson r	0,04	-0,22	0,08	0,03	0,25	0,32	0,151	-0,170	-0,137	-0,134
P-value	0,6257	0,02	0,3733	0,7019	0,008	0,0005	0,1148	0,0759	0,1552	0,1633
Significant? (alpha = 0.05)	No	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	No	No

Figura 25 - Analisi univariata che mostra l'associazione tra le caratteristiche dei pazienti con IBD e lo score dell'EAT26/Ch-EAT26 test nello studio NUTRIBD.

2.5 DISCUSSIONE

Lo studio NUTRIBD ha valutato gli indici antropometrici e l'intake alimentare di bambini e adolescenti italiani affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali rispetto alla popolazione generale pediatrica. Inoltre, dato il numero limitato di studi sui disturbi del comportamento alimentare (DCA) nei pazienti affetti da IBD, abbiamo ritenuto interessante studiare la prevalenza di comportamenti a rischio di DCA nei casi di IBD rispetto ai controlli e di individuare quali sono i pazienti affetti da IBD a maggior rischio per DCA.

Il principale risultato del nostro studio è una significativa riduzione dell'intake energetico giornaliero nei bambini con IBD rispetto ai controlli (1893 vs 2068 kcal/die, $p=0,009$). Tale dato è in linea con studi pediatrici precedenti, condotti in contesti geografici differenti come gli Stati Uniti (115) ed Israele (113). Inoltre lo studio NUTRIBD ha evidenziato che l'intake energetico è significativamente inferiore negli IBD rispetto ai controlli, non solo in termini assoluti ma anche rapportato ai livelli di energia raccomandati dai LARN (RDA) e al fabbisogno energetico (TEE) calcolato sulla base dell'equazione di Schofield (71,5% vs 84,7%, $p<0,0001$; 79,8% vs 90,8%, $p=0,007$). In maniera analoga al nostro studio, anche altri studi hanno confrontato il valore dell'intake energetico con l'RDA ed il TEE. In particolare lo studio di Diederer et al. ha dimostrato che sia il gruppo degli IBD sia il gruppo dei controlli ha un intake energetico inferiore rispetto al fabbisogno energetico previsto, sebbene il rapporto tra i due risultati significativamente inferiore nei pazienti con IBD rispetto ai controlli (80% vs 92%, $p<0,001$) (115). Un altro studio ha dimostrato che l'intake energetico dei bambini con malattia di Crohn sia in fase attiva che in remissione risulta significativamente inferiore rispetto all'intake previsto dall'equazione di Schofield. Nel complesso l'intake energetico dei pazienti con Crohn in fase attiva risulta inferiore rispetto a quello dei pazienti in remissione e ai controlli (116). Dal nostro lavoro non emerge tuttavia una correlazione significativa tra l'EI in relazione al RDA e al TEE ed il livello di attività di malattia.

In particolare i nostri dati evidenziano un ridotto intake proteico e lipidico nei pazienti con IBD, mentre le quantità assolute di carboidrati assunti non differiscono nei due gruppi. La quota energetica proveniente da carboidrati risulta invece maggiore nei soggetti IBD rispetto ai controlli. Tale risultato differisce dallo studio di Pons et al. che ha dimostrato che la percentuale dell'intake energetico proveniente dai carboidrati non differisce in maniera significativa tra i pazienti con CD e i controlli ($p=0,37$) (116). E' verosimile che, visto l'elevato consumo nel nostro paese di cibi a base di carboidrati, questi rimangono anche nei soggetti con IBD la principale fonte energetica a scapito di altre componenti.

Un altro aspetto analizzato nello studio NUTRIBD è stato l'intake dei micronutrienti (ferro, calcio, potassio, vitamina B12, tiamina, vitamina B6, vitamina A, E, D, acido folico). Nel nostro studio è emerso che l'intake di tutti questi micronutrienti è inferiore rispetto ai controlli e rispetto ai livelli raccomandati. In particolare nei bambini affetti da IBD si è evidenziata una carente introduzione di calcio, vitamina B12, vitamina C, potassio e magnesio rispetto ai controlli (intake dei micronutrienti/RDA: 48,8% vs 72,5%, $p<0,001$; 35,6% vs 51,4%, $p=0,0007$; 66,3% vs 88,9%, $p<0,0001$; 69,9% vs 92,9%, $p<0,0001$; 71,2% vs 89,7%, $p<0,0001$ rispettivamente).

Il medesimo risultato è stato osservato nello studio di Hartman et al. nel quale i pazienti con IBD hanno mostrato un intake significativamente inferiore di magnesio e vitamina C rispetto ai controlli (239 vs 358mg/die, $p<0,05$; 106 vs 224 mg/die, $p<0,05$) (113). In aggiunta, anche lo studio di Sousa et al ha evidenziato un'assunzione significativamente scarsa di vitamine C, E, K e calcio come conseguenza dell'esclusione dalla dieta di latticini e vegetali (117).

Nel confronto con i livelli d'assunzione giornaliera raccomandati (RDA), lo studio di Hartmann et al, evidenzia come l'intake di calcio, magnesio, vitamina A, vitamina E e fibre sia significativamente inferiore nei pazienti con IBD, rappresentando rispettivamente il 49%, il 76%, il 72%, il 57% e il 44% del valore previsto dagli RDA ($p<0,05$) (113).

Studi in letteratura evidenziano come nel lungo termine l'introduzione di un intake energetico insufficiente contribuisca a ridurre il potenziale di crescita del bambino (118); la riduzione dell'apporto calorico fornito dalla dieta, come conseguenza di un'assunzione alimentare inadeguata e del malassorbimento, riduce i livelli sierici del fattore di crescita insulino-simile e determina uno stato di resistenza all'azione dell'ormone della crescita (119-120); questo suggerisce l'importanza di monitorizzare l'adequatezza della dieta per evitare carenze nutrizionale e pertanto deficit di crescita. A questo proposito, prendendo in considerazione i dati antropometrici, lo studio NUTRIBD ha evidenziato che gli z-score relativi a peso, altezza e BMI risultano significativamente inferiori nei casi di IBD rispetto alla popolazione generale pediatrica da cui derivano i controlli.

Dallo studio NUTRIBD è emerso inoltre che il ricorso a diete di esclusione sia una pratica più comune nei casi di IBD rispetto ai controlli (25,4% vs 8,1%, $p < 0,0001$) e in particolare la dieta priva di lattosio risulta la più seguita tra le diete di esclusione; un dato simile è riportato dallo studio di Diederer et al nel quale è indicato che il 53% dei bambini con IBD evita cibi specifici per controllare i sintomi addominali e tra questi il 30% esclude i derivati del latte (115). In maniera analoga, lo studio di Green J et al ha evidenziato che la dieta priva di lattosio sia quella più comunemente utilizzata dai soggetti pediatrici con UC dopo la diagnosi (40,8%) e sia usata anche nel 30% dei pazienti con CD dopo la diagnosi (121).

Lo studio di Zallot et al. ha evidenziato come il ricorso a diete di esclusione porti spesso i soggetti con IBD a non condividere il menù con i loro familiari ed amici, il che ha conseguenze negative sulla sfera sociale e può portare a un ridotto piacere nel mangiare (122). In relazione a questo, diversi studi hanno suggerito che le modifiche apportate alla dieta e la sintomatologia gastrointestinale delle IBD possano agire come fattori predisponenti per lo sviluppo di disturbi della condotta alimentare; nel complesso, comunque, si tratta di studi che non risultano conclusivi e che per la maggior parte sono rappresentati da case report o da studi condotti su coorti ristrette di pazienti (123-127). Non è ancora chiaro se la prevalenza di DCA sia maggiore nei pazienti con patologie croniche

che hanno ricadute sulla sfera alimentare (celiachia, diabete tipo 1, IBD) rispetto alla popolazione generale, nonostante diversi riscontri suggeriscano che i giovani affetti da tali patologie possano essere a rischio di comportamenti sbagliati che possono poi portare ad uno sviluppo di DCA nel corso della loro malattia (128).

Lo studio NUTRIBD ha evidenziato come il 5.45% dei soggetti IBD ha un comportamento a rischio per lo sviluppo di DCA, percentuale che non è statisticamente differente rispetto ai controlli sani. Tale dato non trova confronto nella letteratura pediatrica, un unico lavoro di recente pubblicazione, condotto in soggetti adulti con IBD (129) ha evidenziato una prevalenza del 13% di comportamenti a rischio per lo sviluppo di un DCA (basandosi sull'EAT-26), senza tuttavia fornire un confronto con la popolazione sana.

Nell'interpretazione dei nostri dati va tenuto in considerazione che l'Eating Attitude Test non ha un'indicazione specifica per la valutazione del rischio di DCA nei pazienti con IBD e che alcuni items potrebbero non riflettere la reale predisposizione del paziente. Strumenti di screening dei disturbi alimentari utilizzati per la popolazione generale possono classificare erroneamente il rischio di sviluppare disturbi del comportamento alimentare nei pazienti con tali malattie in quanto la natura delle domande può riflettere atteggiamenti previsti dal piano di gestione della patologia; ad esempio la domanda "Provi a seguire regole precise nel tuo regime alimentare?" può risultare non appropriata in quanto un certo grado di restrizione nella dieta è previsto nel trattamento di queste patologie.

Il nostro lavoro ha successivamente valutato eventuali correlazioni tra lo score all' Eating Attitude Test e alcuni fattori demografici e clinici. In particolare abbiamo evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra uno score elevato all'Eating Attitude Test e fattori quali la giovane età, l'assunzione di nutrizione enterale parziale e il ricorso a diete d'esclusione; questi e ulteriori fattori di aumento del rischio che verranno individuati da studi futuri dovranno essere considerati per uno screening mirato di disturbi della condotta alimentare, meglio se con l'utilizzo di test specifici per i pazienti con IBD.

2.6 CONCLUSIONI

In base ai risultati dello studio NUTRIBD possiamo affermare che l'alimentazione dei bambini e adolescenti italiani affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali differisce in modo significativo rispetto alla popolazione pediatrica; la dieta nei pazienti con IBD può risultare inadeguata in termini energetici, di macro e di micronutrienti, con apporti che molto spesso non raggiungono i livelli d'assunzione raccomandati, con possibili conseguenze negative sulla salute e sulla crescita dei pazienti. Rispetto alla popolazione generale, i bambini e adolescenti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali ricorrono più frequentemente a diete di esclusione che, in associazione ad altri fattori clinici e demografici, possono aumentare il rischio di sviluppare disturbi della condotta alimentare. I nostri dati evidenziano pertanto la forte necessità di un attento monitoraggio delle abitudini alimentari e dell'atteggiamento verso il cibo di questi pazienti, al fine di evitare carenze nutrizionali e lo sviluppo di disordini del comportamento alimentare.

CAPITOLO 3: BIBLIOGRAFIA

1. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 357:1106-13.
2. Pigneur B, Seksik P, Viola S, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 357:953-61. 10.1002/ibd.21152 pmid:19834970
3. Kelsen JR, Russo P, Sullivan KE. Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019 Feb;39(1):63-79. doi: 10.1016/j.iac.2018.08.008. PMID: 30466773; PMCID: PMC6954002.
4. Fuller MK. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Special Considerations. *Surg Clin North Am*. 2019 Dec;99(6):1177-1183. doi: 10.1016/j.suc.2019.08.008. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31676056.
5. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, Shouval DS, Kowalik M, Peng K, Field M, Grushkin-Lerner L, Pai SY, Bousvaros A, Cho J, Argmann C, Schadt E, McGovern DPB, Mokry M, Nieuwenhuis E, Clevers H, Powrie F, Uhlig H, Klein C, Muise A, Dubinsky M, Snapper SB. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 May 12;26(6):820-842. doi: 10.1093/ibd/izz259. PMID: 31833544; PMCID: PMC7216773.
6. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain P, King C, Smith T, El-Serag HB. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr*. 2005 Jan;146(1):35-40. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.08.043. PMID: 15644819.
7. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28(2):445–458.

8. Malmborg P, Grahnquist L, Lindholm J, Montgomery S, Hildebrand H. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002-2007. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;357:29-34. 10.1097/MPG.0b013e31828f21b4 pmid:23459320.
9. Josef Sýkora, Renáta Pomahačová, Marcela Kreslová, Dominika Cvalínová, Přemysl Štych, Jan Schwarz. Current global trend in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018 July 7; 24(25): 2741-2763.
10. Sandler RS. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease. In: *Inflammatory Bowel Disease. From Bench to Bedside*. Targan SR, Shanahan F eds Williams & Wikins Publ Baltimore 1994;5-31.
11. Cosnes J, Cattan S, Blain A et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-50.
12. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307–317.
13. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008;134(2):577–594.
14. Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut*. 2013;62(10):1505–1510.
15. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014;15(3):382–392.
16. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007 May 12;369(9573):1627-40. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60750-8. PMID: 17499605
17. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and

- non-Jews. *Gut*. 1993 Apr;34(4):517-24. doi: 10.1136/gut.34.4.517. PMID: 8491401; PMCID: PMC1374314.
18. Farmer RG, Michener WM, Mortimer EA. Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol*. 1980 May;9(2):271-7. PMID: 7389171.
 19. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 411:603–6.
 20. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 411 :599–603.
 21. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. International IBD Genetics Consortium (IIBDGC) Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119–124.
 22. Ek WE, D'Amato M, Halfvarsonb J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2014; 27:294-303.
 23. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142:46–54.
 24. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, et al. Epidemiology and natural history task force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013; 62:630–649.
 25. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106:563–573.

26. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:2016–2025.
27. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107:14691–14696.
28. Sharon P, Ligumsky M, Rachmilewitz D, Zor U. Role of prostaglandins in ulcerative colitis. Enhanced production during active disease and inhibition by sulfasalazine. *Gastroenterology*. 1978 Oct;75(4):638-40. PMID: 30669.
29. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, et al. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*. 2009; 1:6.
30. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science*. 2011; 332:970–974.
31. Bager P, Simonsen J, Nielsen NM, Frisch M. Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(5):857–862.
32. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(5):1342–1352.
33. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2687–2692.
34. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135:1114–22.

35. Keljo DJ, Markowitz J, Langton C, et al. Course and treatment of perianal disease in children newly diagnosed with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:383–7.
36. Sawczenko A and Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88(11):995-1000
37. De Matos V, Russo PA, Cohen AB, Mamula P, Baldassano RN, Piccoli DA. Frequency and clinical correlations of granulomas in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46(4):392–398. [PubMed: 18367950]
38. Robbins e Cotran, Abul K. Abbas e V. Kumar. Le basi patologiche delle malattie.
39. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014.
40. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for Inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflammatory Diseases* 2011; 17:1314-21.
41. Aloï M, Birimberg-Schwartz L, Buderus S, Hojsak I, Fell JM, Bronsky J, et al. Treatment Options and Outcomes of Pediatric IBDU Compared with Other IBD Subtypes: A Retrospective Multicenter Study from the IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Jun;22(6):1378–83.
42. Birimberg-Schwartz L, Wilson DC, Kolho KL, Karolewska-Bochenek K, Afzal NA, Spray C, et al.; paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. pANCA and ASCA in Children with IBD-Unclassified, Crohn's Colitis, and Ulcerative Colitis-A Longitudinal Report from the IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Aug;22(8):1908–14.
43. Dimakou K, Pachoula I, Panayotou I, Stefanaki K, Orfanou I, Lagona E, et al. Pediatric inflammatory bowel disease in Greece: 30-years experience of a single center. *Ann Gastroenterol.* 2015 Jan-Mar;28(1):81–6.

44. Rinawi F, Assa A, Eliakim R, Mozer-Glassberg Y, Nachmias Friedler V, Niv Y, et al. The natural history of pediatric-onset IBD-unclassified and prediction of Crohn's disease reclassification: a 27-year study. *Scand J Gastroenterol*. 2017 May;52(5):558–63.
45. Nemati S, Teimourian S. An Overview of Inflammatory Bowel Disease: General Consideration and Genetic Screening Approach in Diagnosis of Early Onset Subsets. *Middle East J Dig Dis*. 2017 Apr;9(2):69–80.
46. Prenzel F, Uhlig HH. Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD - a metaanalysis. *J Crohn's Colitis*. 2009 Dec; 3(4):277–81.
47. Paul SP, Sandhu BK. Long-term Outcome of Inflammatory Bowel Disease-Unclassified in Children. *Indian Pediatr*. 2017 Sep;54(9): 742–5.
48. Aziz DA, Moin M, Majeed A, Sadiq K, Biloo AG. Paediatric Inflammatory Bowel Disease: Clinical Presentation and Disease Location. *Pak J Med Sci*. 2017 Jul-Aug;33(4): 793–7.
49. Winter DA, Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Lionetti P, Mearin ML, Chong SK, et al.; Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. Pediatric IBD-unclassified Is Less Common than Previously Reported; Results of an 8-Year Audit of the EUOKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Sep;21(9): 2145–53.
50. Ashton JJ, Bonduelle Q, Mossotto E, Coelho T, Batra A, Afzal NA, et al. Endoscopic and Histological Assessment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Over a 3-Year Followup Period. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Mar;66(3):402–9.
51. Cannioto Z, Berti I, Martelossi S, et al. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age. *Eur J Pediatr* 2009;168(2):149–55.
52. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr*. 2003; 143(4):525–531. [PubMed: 14571234]

53. Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(8):2005–2010. [PubMed: 12190168]
54. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18(3):509–523. [PubMed: 15157824]
55. Adamiak T, Walkiewicz-Jedrzejczak D, Fish D, et al. Incidence, clinical characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin: a population-based epidemiological study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(6):1218–1223. [PubMed: 23528339]
56. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015 Nov;169(11):1053-60. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1982. PMID: 26414706; PMCID: PMC4702263.
57. Hildebrand H, Karlberg J, Kristiansson B. Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994 Feb;18(2):165-73. doi: 10.1097/00005176-199402000-00008. PMID: 8014763.
58. Aloï M, Cucchiara S. Extradigestive manifestation of IBD in pediatrics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13:23-32.
59. Ardizzone S, Sarzi Puttini P, Cassinotti A et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liv Dis* 2008;40S:S253-9.
60. Danese S, Semeraro S, Papa A et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:7227-36.
61. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011;7:235-41.
62. Cardile S, Romano C. Current issues in pediatric inflammatory bowel disease-associated arthropathies. *World J Gastroenterol* 2014;7:45-52.

63. Friedman S, Blumberg RS. Malattie infiammatorie intestinali. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17.th ed. Milano: McGraw-Hill; 2009: 1829-42.
64. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases* 2015; 21(8): 1982-92.
65. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *Journal of Crohn's & colitis* 2013; 7(1): 1-33.
66. Compston JE, Judd D, Crawley EO, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1987; 28:410–5.
67. Vestergaard P. Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Minerva Med*. 2004; 95:469–80.
68. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, Merle V, Salomez JL, Branche J, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1106-13. doi: 10.1053/j.gastro.2008.06.079. Epub 2008 Jul 3. PMID: 18692056.
69. Timmer A, Behrens R, Buderus S, Findeisen A, Hauer A, Keller KM, Kliemann G, Lang T, Lohr W, Rzehak P, Koletzko S; CEDATA-GPGE Study Group. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr*. 2011 Mar;158(3):467-473.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.014. Epub 2010 Nov 4. PMID: 21051046.
70. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, Kirschner BS, Cohen SA, Gold BD, Abramson O, Heyman MB. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel

- disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jan;15(1):63-8. doi: 10.1002/ibd.20604. PMID: 18626963; PMCID: PMC2605161.
71. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, Evans J, Kugathasan S, Otley A, Pfefferkorn M, Rosh J, Mezoff A, Moyer S, Oliva-Hemker M, Rothbaum R, Wyllie R, delRosario JF, Keljo D, Lerer T, Hyams J; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007 Jun;119(6):1113-9. doi: 10.1542/peds.2006-1865. PMID: 17545378.
72. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014 May;109(5):637-45. doi: 10.1038/ajg.2013.131. Epub 2013 May 14. PMID: 23670113.
73. Henderson P, Casey A, Lawrence SJ, Kennedy NA, Kingstone K, Rogers P, Gillett PM, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jun;107(6):941-9. doi: 10.1038/ajg.2012.33. Epub 2012 Feb 28. PMID: 22370604.
74. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1998 Oct;115(4):822-9. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70252-5. PMID: 9753483.
75. Hoffenberg EJ, Fidanza S, Sauaia A. Serologic testing for inflammatory bowel disease. *J Pediatr*. 1999 Apr;134(4):447-52. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70202-7. PMID: 10190919.
76. Bartůnková J, Kolářová I, Sedivá A, Hölzelová E. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies, and specific IgE to food

- allergens in children with inflammatory bowel diseases. *Clin Immunol*. 2002 Feb;102(2):162-8. doi: 10.1006/clim.2001.5145. PMID: 11846458.
77. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; Colitis Foundation of America, Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD, Griffiths AM, Jevon GP, Higuchi LM, Hyams JS, Kirschner BS, Kugathasan S, Baldassano RN, Russo PA. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 May;44(5):653-74. doi: 10.1097/MPG.0b013e31805563f3. PMID: 17460505.
78. de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, de Ridder L, Paerregaard A, Veres G, Dias JA, Escher JC; EUROKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Mar;54(3):374-80. doi: 10.1097/MPG.0b013e318231d984. PMID: 21857248.
79. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinkas L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2008 Mar;2(1):1-23. doi: 10.1016/j.crohns.2007.11.001. Epub 2008 Jan 18. PMID: 21172194.
80. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinkas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of

- Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):7-27. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.003. Epub 2010 Jan 15. PMID: 21122488.
81. 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.
 82. Yantiss RK, Farraye FA, O'Brien MJ, Fruin AB, Stucchi AF, Becker JM, Reddy SI, Odze RD. Prognostic significance of superficial fissuring ulceration in patients with severe "indeterminate" colitis. *Am J Surg Pathol*. 2006 Feb;30(2):165-70. doi: 10.1097/01.pas.0000189178.00440.bf. PMID: 16434889.
 83. Haskell H, Andrews CW Jr, Reddy SI, Dendrinos K, Farraye FA, Stucchi AF, Becker JM, Odze RD. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol*. 2005 Nov;29(11):1472-81. doi: 10.1097/01.pas.0000176435.19197.88. PMID: 16224214.
 84. Perisic VN, Filipovic D. Ileoscopy and its clinical role in the assessment of backwash ileitis in children with ulcerative pancolitis: Belgrade experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988 Jan-Feb;7(1):146-8. doi: 10.1097/00005176-198801000-00029. PMID: 3335979.
 85. Newman SL. Ileoscopy, colonoscopy, and backwash ileitis in children with inflammatory bowel disease: quid pro quo? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987 May-Jun;6(3):325-7. PMID: 3430241.
 86. Maltz R, Podberesky DJ, Saeed SA. Imaging modalities in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pediatr*. 2014 Oct;26(5):590-6. doi: 10.1097/MOP.0000000000000131. PMID: 25029227.
 87. Essary B, Kim J, Anupindi S, Katz JA, Nimkin K. Pelvic MRI in children with Crohn disease and suspected perianal involvement. *Pediatr Radiol*. 2007

- Feb;37(2):201-8. doi: 10.1007/s00247-006-0372-2. Epub 2006 Dec 16. PMID: 17180366.
88. Chalian M, Ozturk A, Oliva-Hemker M, Pryde S, Huisman TA. MR enterography findings of inflammatory bowel disease in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Jun;196(6):W810-6. doi: 10.2214/AJR.10.5474. PMID: 21606274.
 89. Durno CA, Sherman P, Williams T, Shuckett B, Dupuis A, Griffiths AM. Magnetic resonance imaging to distinguish the type and severity of pediatric inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Feb;30(2):170-4. doi: 10.1097/00005176-200002000-00014. PMID: 10697136.
 90. Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, Burton SS, Huprich JE, Hough DM, Johnson CD, Bruining DH, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Pardi DS, Mandrekar JN. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Jul;193(1):113-21. doi: 10.2214/AJR.08.2027. PMID: 19542402.
 91. Haber HP, Busch A, Ziebach R, Stern M. Bowel wall thickness measured by ultrasound as a marker of Crohn's disease activity in children. *Lancet.* 2000 Apr 8;355(9211):1239-40. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02092-4. PMID: 10770308.
 92. Maconi G, Greco S, Duca P, Ardizzone S, Massari A, Cassinotti A, Radice E, Porro GB. Prevalence and clinical significance of sonographic evidence of mesenteric fat alterations in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Nov;14(11):1555-61. doi: 10.1002/ibd.20515. PMID: 18521926.
 93. Torricelli Pietro, Zompatori Maurizio. Manuale di diagnostica per immagini
 94. Migaleddu V, Quaia E, Scanu D, Carla S, Bertolotto M, Campisi G, Sirigu D, Virgilio G. Inflammatory activity in Crohn's disease: CE-US. *Abdom Imaging.* 2011 Apr;36(2):142-8. doi: 10.1007/s00261-010-9622-8. PMID: 20464392.
 95. 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.
96. Otley A, Loonen H, Parekh N, Corey M, Sherman PM, Griffiths AM. Assessing activity of pediatric Crohn's disease: which index to use? *Gastroenterology.* 1999 Mar;116(3):527-31. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70173-3. PMID: 10029610.
 97. Andre C, Descos L, Landais P, Fermanian J. Assessment of appropriate laboratory measurements to supplement the Crohn's disease activity index. *Gut.* 1981 Jul;22(7):571-4. doi: 10.1136/gut.22.7.571. PMID: 6973509; PMCID: PMC1419331.
 98. Macfarlane PI, Miller V, Wells F, Richards B. Laboratory assessment of disease activity in childhood Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986 Jan;5(1):93-6. doi: 10.1097/00005176-198601000-00017. PMID: 3944748.
 99. 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.
 100. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004 Jun;18(3):509-23. doi: 10.1016/j.bpg.2004.01.002. PMID: 15157824.
 101. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Moore G. Mucosal healing in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Feb;19(2):429-44. doi: 10.1002/ibd.22977. PMID: 22539420.
 102. Osterman MT. Mucosal healing in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013 Mar;47(3):212-21. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182732ff5. PMID: 23340060.

103. Sandborn WJ. The future of inflammatory bowel disease therapy: where do we go from here? *Dig Dis*. 2012;30 Suppl 3:140-4. doi: 10.1159/000342742. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23295705.
104. Aloï M, Nuti F, Stronati L, Cucchiara S. Advances in the medical management of paediatric IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb;11(2):99-108. doi: 10.1038/nrgastro.2013.158. Epub 2013 Aug 20. PMID: 23958601.
105. Harries AD, Rhodes J. Undernutrition in Crohn's disease: an anthropometric assessment. *Clin Nutr*. 1985 May;4(2):87-9. doi: 10.1016/0261-5614(85)90048-2. PMID: 16831712.
106. Cabré E, Gassull MA. Nutrition in inflammatory bowel disease: impact on disease and therapy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2001 Jul;17(4):342-9. doi: 10.1097/00001574-200107000-00008. PMID: 17031181.
107. O'Sullivan M. Vitamin D as a novel therapy in inflammatory bowel disease: new hope or false dawn? *Proc Nutr Soc*. 2015 Feb;74(1):5-12. doi: 10.1017/S0029665114001621. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25490986.
108. Lomer MC, Kodjabashia K, Hutchinson C, Greenfield SM, Thompson RP, Powell JJ. Intake of dietary iron is low in patients with Crohn's disease: a case-control study. *Br J Nutr*. 2004 Jan;91(1):141-8. doi: 10.1079/bjn20041022. PMID: 14748947.
109. Riordan AM, Hunter JO, Cowan RE, Crampton JR, Davidson AR, Dickinson RJ, Dronfield MW, Fellows IW, Hishon S, Kerrigan GN, et al. Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet: East Anglian multicentre controlled trial. *Lancet*. 1993 Nov 6;342(8880):1131-4. doi: 10.1016/0140-6736(93)92121-9. PMID: 7901473.
110. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P,

- Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D; European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct;8(10):1179-207. doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24909831.
111. Limdi JK, Aggarwal D, McLaughlin JT. Dietary Practices and Beliefs in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jan;22(1):164-70. doi: 10.1097/MIB.0000000000000585. PMID: 26383912.
 112. Hagin S, Lobato DJ, Sands BE, et al. Dietary behaviors in newly diagnosed youth with Inflammatory Bowel Disease. *Children's Health Care*. 2017 Jan;46.4:408-420.
 113. Hartman C, Marderfeld L, Davidson K, Mozer-Glassberg Y, Poraz I, Silbermintz A, Zevit N, Shamir R. Food Intake Adequacy in Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Oct;63(4):437-44. doi: 10.1097/MPG.0000000000001170. PMID: 26925608.
 114. Ilzarbe L, Fàbrega M, Quintero R, Bastidas A, Pintor L, García-Campayo J, Gomollón F, Ilzarbe D. Inflammatory Bowel Disease and Eating Disorders: A systematized review of comorbidity. *J Psychosom Res*. 2017 Nov;102:47-53. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.09.006. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28992897.
 115. Diederer K, Krom H, Koole JCD, Benninga MA, Kindermann A. Diet and Anthropometrics of Children With Inflammatory Bowel Disease: A Comparison With the General Population. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Jul 12;24(8):1632-1640. doi: 10.1093/ibd/izy027. PMID: 29697827.

116. Pons R, Whitten KE, Woodhead H, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Dietary intakes of children with Crohn's disease. *Br J Nutr*. 2009 Oct;102(7):1052-7. doi: 10.1017/S0007114509359085. Epub 2009 Apr 30. PMID: 19402936.
117. Sousa Guerreiro C, Cravo M, Costa AR, Miranda A, Tavares L, Moura-Santos P, MarquesVidal P, Nobre Leitão C. A comprehensive approach to evaluate nutritional status in Crohn's patients in the era of biologic therapy: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007 Nov;102(11):2551-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01439.x. Epub 2006 Aug 4. PMID: 17680845.
118. Kleinman RE, Baldassano RN, Caplan A, Griffiths AM, Heyman MB, Issenman RM, Lake AM, Motil KJ, Seidman E, Udall JN; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition. Nutrition support for pediatric patients with inflammatory bowel disease: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Jul;39(1):15-27. doi: 10.1097/00005176-200407000-00005. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Oct;39(4):430. PMID: 15187775.
119. Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc*. 2001 Feb;60(1):91-106. doi: 10.1079/pns200070. PMID: 11310428.
120. Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Azhar I, Ruiz JC, Magnine P, Colomb V, Le Bihan C, Folio D, Lenoir G. Insulin-like growth factor I correlates with lean body mass in cystic fibrosis patients. *Arch Dis Child*. 2003 Nov;88(11):956-61. doi: 10.1136/adc.88.11.956. PMID: 14612353; PMCID: PMC1719365.
121. Green TJ, Issenman RM, Jacobson K. Patients' diets and preferences in a pediatric population with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol*. 1998 Nov-Dec;12(8):544-9. doi: 10.1155/1998/928706. PMID: 9926264.
122. Zallot C, Quilliot D, Chevaux JB, Peyrin-Biroulet C, Guéant-Rodriguez RM, Freling E, Collet-Fenetrier B, Williet N, Ziegler O, Bigard MA, Guéant JL, Peyrin-

- Biroulet L. Dietary beliefs and behavior among inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jan;19(1):66-72. doi: 10.1002/ibd.22965. PMID: 22467242.
123. Baylé FJ, Bouvard MP. Anorexia nervosa and Crohn's disease dual diagnosis: a case study. *Eur Psychiatry*. 2003 Dec;18(8):421-2. doi: 10.1016/j.eurpsy.2003.01.002. PMID: 14680721.
 124. Gryboski JD. Eating disorders in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1993 Feb;88(2):293-6. PMID: 8424437.
 125. Holaday M, Smith KE, Robertson S, Dallas J. An atypical eating disorder with Crohn's disease in a fifteen-year-old male: a case study. *Adolescence*. 1994 Winter;29(116):865-73. PMID: 7892797.
 126. Mallett P, Murch S. Anorexia nervosa complicating inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child*. 1990 Mar;65(3):298-300. doi: 10.1136/adc.65.3.298. PMID: 2334208; PMCID: PMC1792244.
 127. Satherley R, Howard R, Higgs S. Disordered eating practices in gastrointestinal disorders. *Appetite*. 2015 Jan;84:240-50. doi: 10.1016/j.appet.2014.10.006. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25312748.
 128. Quick VM, Byrd-Bredbenner C, Neumark-Sztainer D. Chronic illness and disordered eating: a discussion of the literature. *Adv Nutr*. 2013 May 1;4(3):277-86. doi: 10.3945/an.112.003608. PMID: 23674793; PMCID: PMC3650496.
 129. Wabich J, Bellaguarda E, Joyce C, Keefer L, Kinsinger S. Disordered Eating, Body Dissatisfaction, and Psychological Distress in Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD). *J Clin Psychol Med Settings*. 2020 Jun;27(2):310-317. doi: 10.1007/s10880-020-09710-y. PMID: 32172438.