

COLITA ULCEROASĂ

Ulcerative colitis in children

Prof. Dr. Florea Iordăchescu

Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „Dr. V. Gomoiu“, București

REZUMAT

Colita ulceroasă cronică nespecifică rămâne o boală cu etiologie necunoscută, deși multe informații noi continuă să fie aduse de cercetările de bază și de „trialurile“ clinice.

În cele mai multe cazuri, colita ulceroasă răspunde la terapia medicală. Selectarea adecvată a terapiei medicamentoase pentru un copil anume cu colită ulceroasă, depinde de extinderea și severitatea afecțiunii. Articolul trece în revistă informațiile „la zi“ privind diagnosticul și managementul adecvat care trebuie instituit imediat după evaluarea copilului cu colită ulceroasă.

Cuvinte cheie: colita ulceroasă; copil.

ABSTRACT

Chronic nonspecific ulcerative colitis remains a disease of unknown etiology, although much new information continues to be gleaned from basic research and clinical trials. In most instances, ulcerative colitis responds to medical therapy. Selecting appropriate drug therapy for a specific child depends on the extent and severity of colitis. This article summarizes the clinical information, diagnostic studies and approaches to management that should be considered when evaluating a child for ulcerative colitis.

Key words: ulcerative colitis; children.

Boala intestinală inflamatorie cronică (*chronic inflammatory bowel disease-IBD*), cunoscută mai frecvent sub denumirea de colită ulceroasă (*ulcerative colitis*), a fost revizuită în 1988 în *Pediatric Clinics of North America* (Kirschner BS, 1988, 35, 189). De atunci s-au acumulat o serie de informații noi. O serie de noi aspecte relativ la datele de predispoziție genetică și la modificările mucoasei intestinale ca răspuns imun al acesteia, au fost obținute prin cercetări asupra mecanismelor lor patogenice de bază. Pacienții au beneficiat de o serie de medicamente noi, care au dus la „lărgirea“ arsenalului terapeutic disponibil până atunci în tratamentul colitei ulceroase.

Articolul descrie progresele recente în domeniu și prezintă „la zi“: tabloul clinic, evaluarea diagnosticului și „managementul“ copiilor cu colită ulceroasă (CU).

1. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE

Într-o serie de țări, datele de sănătate ale populației au fost abținute prin cercetări epidemiologice; o serie de rapoarte ample au evidențiat o creștere a incidenței bolii inflamatorii intestinale cronice (BI IC). În ceea ce privește copiii, un studiu amplu efectuat în Scoția a evidențiat o creștere de trei ori a cazurilor noi de boală Chron (BC) între 1968 și 1983, și o creștere de 4,4 ori din 1968 în 1988 (Barton JR și colab., 1989; Ferguson A și colab., 1994).

În contrast, colita ulceroasă a prezentat o fluctuație anuală, dar nu un *trend* ascendent consistent în cursul aceleiași perioade.

Istoricul familial pozitiv cercetat într-un studiu internațional multicentric care a comparat 499 de copii cu BI IC (302 cu BC și 197 cu CU) cu 998

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Florea Iordăchescu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie“, Bulevardul C-tin Brâncoveanu, Nr. 20, Sector 4, București

de copii sănătoși-control a fost considerat cel mai important factor de risc pentru copiii cu BI IC (odds ratio 5,6) (Gilat T și colab., 1987). Alți factori potențiali care pot influența dezvoltarea CU la copii, cum ar fi alimentația la sân *versus* alimentația în formule, predispoziția la gastroenterită infantilă sau intoleranța alimentară și evenimentele stresante (ex.: moartea părinților, divorț, sărăcie) nu erau statistic diferite – în acest studiu – între pacient și grupul de control.

Studiile pe gemeni demonstrează, de asemenea, o creștere a probabilității pentru CU când unul dintre gemeni are CU; totuși, influența este mult mai puțin observată pentru BC (boala Crohn) (Tysk C și colab., 1988). Prevalența BI IC (boala inflamatorie intestinală cronică) este crescută la evreii Ashkenazi și la cei din SUA, în contrast cu cei din Israel (Roth MP și colab., 1989). Interesant, asiaticii din sudul Asiei care s-au deplasat din India în Anglia au prezentat de asemenea o înaltă incidență, sugerând că factorii de mediu pot influența dezvoltarea BI IC (Probert CSJ și colab., 1993).

Recunoașterea că nefumătorii sunt mai probabil candidați să dezvolte CU și că fumatul poate ameliora simptomele susține de asemenea rolul influenței exogene în modularea activității CU.

2. STUDII GENETICE

Predispoziția familială și etnică pentru BI IC a condus la investigații intense asupra asocierii genetice în această entitate. Toyada și colegii (1993) au raportat că pacienții cu CU au o mare probabilitate de a prezenta alelele HLA-DR2 (în contrast cu alelele HLA-DR 1/Dq5 prezente la pacienții cu BC). Cu toate acestea, heterogenitatea genetică a pacienților cu CU este demonstrată de prezența anticorpilor anticitoplasmatici perinucleari (p-ANCA) în majoritatea cazurilor (66%-83%), dar nu la toți pacienții afectați (Duerr RH et al. 1991; Proujousky R et al, 1993; Seibold F et al, 1994; Winter HS et al, 1994; Yang H et al, 1993).

Prezența de p-ANCA pare să identifice un subgrup de pacienți cu CU care sunt la risc pentru dezvoltarea colangitei sclerozante primare și inflamației cronice a rezervorului ileo-anal (i.e., „pouchitis”) la acei pacienți colectomizați și cu „pungi ileale” (*ileal pouch*) (Duer RH et al, 1991; Seibold F et al, 1994).

3. ETIOPATOGENIE

Deși patogeniza CU este necunoscută, ipoteze curente includ predispoziția genetică care este

reflectată printr-un răspuns imunologic alterat în interiorul mucoasei intestinale (Mac Dermott RI et al, 1981; Sartor RB, 1994; Toyodta H et al, 1993; Yang H et al, 1993).

Studii recente au utilizat „*Knock-out gene techniques*” (tehnicile de scoatere cu forța a genei) cu producerea experimentală de enterocolită la șoarecii IL-10-deficient mice, cu deficiență de interleukin (IL)-10 (Kuhn R et al, 1993) și colită la șoarecii IL-2-deficient mice, cu deficiență în IL-2 (Sadlack et al, 1989). Microflora intestinală este necesară în acțiunea de „triggering” și în perpetuarea BI IC la ambele modele animale. Când aceste animale sunt crescute într-un mediu steril, fie nu se îmbolnăvesc (*disease-free*), fie dezvoltă o formă atenuată de boală.

Boala la șoarecii IL-2 deficienți pare să reprezinte un model pentru CU la om. La 100% dintre aceste animale care supraviețuiesc în primele 9 săptămâni de viață se dezvoltă o BI IC similară clinic și histologic cu CU. Intestinul subțire nu este afectat în acest model.

Mombaerts TP și colab. (1993) au descris la șoarece o entitate **T-cell receptor** (ex.: TCR α , TCR β , TCR β x δ) **mutant** ce se aseamănă cu CU de la oameni. Autorii Mombaerts și colab. sugerează că boala ar putea avea originea în absența $\alpha\beta$ *T-cell-mediated supression of β cells*. Aceasta ar fi concordantă cu modificările mucoasei umane din CU, care s-au demonstrat a fi secundare *producerii exaggerate* de Ig, în special a subclaselor IgG1 în CU (Mac Dermott RO și colab., 1981). De asemenea, s-au observat la șoareci *predispoziții genetice diferite* – ex.: *tulpini permissive* – (129/Sv și C3H/Hc) și *mai puțin permissive* (BALB/c) – *ale mutațiilor*.

Deși în trecut investigatorii au cercetat o etiologie specifică (ex.: infecțioasă), ca o cauză a CU, în prezent se pare că mai mulți agenți infecțioși pot fi „triggeri” inițiali, sau ai unei recidive a CU (Kirschner BS, 1993; Sartor RB, 1994; Schumacher G și colab., 1993). Date privind rolul cytokinelor în CU pot procura baza unei terapii țintite și specifice în boala umană (Murch SH et al, 1991, Roth MP et al, 1989).

4. MANIFESTĂRI CLINICE ÎN CU LA COPIL

CU tinde să aibă o evoluție mai complicată la copii decât la adulți. Există o mare probabilitate de afectare pancolonică versus implicarea colonică limitată, o creștere a șansei de extensie proximală a bolii inițial localizate și o rată crescută de colectomie (Mir-Madglessi SH et al, 1986). Diagnosticul,

în general se efectuează când pacientul are vârstă între 5 și 16 ani, dar a fost descris și un debut în cursul perioadei de sugar (Chong SKF et al, 1986; Gryboski JD, 1993; Gryboski JD, 1994). Variabilitatea în vârsta de debut, extensia afectării intestinale, severitatea simptomelor intestinale și a manifestărilor extraintestinale determină diverse „patternuri” de prezentare clinică, care necesită o abordare individuală a terapiei.

Mulți gastroenterologi pediatri consideră că un copil mic cu pancolită ar constitui un caz cu o evoluție particular definită; totuși, Gryboski raportează rezultate contrastante la un grup de 38 de copii cu CU care au fost diagnosticați sub vârsta de 10 ani (Gryboski JD, 1993). Deși 71% dintre acești copii au pancolită, majoritatea prezintă un tablou clinic blând (53%) sau modest (37%) al bolii. Numai 2 copii au necesitat colectomie după o perioadă de urmărire de 6 ani și 7 ani.

Michener et al (1982) au observat că frecvența colectomiei la copiii cu CU a scăzut semnificativ în cursul ultimelor două decade. Deși 48,9% dintre copiii cu CU au efectuat colectomie între anii 1955 și 1965, rata intervenției chirurgicale a scăzut la 26,2% între 1965 și 1974.

Această schimbare reflectă fără îndoială ameliorarea prin terapia medicală (ex.: suport nutrițional pe cale parenterală, antibiotice cu spectru larg și medicamente imunosupresoare). Pe lângă tratamentul medical, colonoscopia utilizată mai degrabă pentru supravegherea cancerului, decât pentru realizarea unei „colectomii profilactice”, a devenit practică standard în multe centre pentru copii a căror boală se ameliorează prin terapia medicală.

Semne și simptome prezente

Cele mai importante manifestări ale CU sunt: scaune amestecate cu sânge și mucus și crampe la nivelul porțiunii inferioare abdominale, care sunt cel mai intense în cursul defecației.

Episoadele sunt caracterizate ca ușoare, moderate sau severe, fiind în raport cu frecvența scaunelor, intensitatea „sensibilității” abdominale, febra și concentrația Hb și albuminei (Truelove SC și colab., 1959; Werlin SL și colab., 1977).

Manifestări sistemice și extraintestinale

Deși prezența de sânge amestecat cu materiile fecale alertează părinții în vederea unei supravegheri medicale, în perioada inițială scaunele și simptomele de CU pot fi fruste. În cazurile în care manifestările sistemice și extraintestinale preced

și le „estompează” pe cele intestinale, se pot crea erori de diagnostic și întârziere în recunoașterea CU (Hyams J, 1994; Kirschner BS, 1988). Erorile de diagnostic pot include: colita infecțioasă acută (în special când un patogen enteric este izolat – în concurență cu debutul CU), anemia prin deficiență de fier, artrita reumatoidă juvenilă, tulburările de alimentație și problemele de creștere atribuite cauzelor endocrine (Hyams J, 1994; Kirschner BS, 1988; Motil KJ et al, 1993; Schumacher G et al, 1993).

Scăderea în greutate

O scădere în greutate neașteptată sau insuficiența de a menține o viteză normală a creșterii pot apărea în cursul fazei prodromale, anterioare semnelor de debut ale CU. În populația de pacienți studiată de Kirschner BS (1996), 68% dintre copii aveau o scădere în greutate (în medie 4,1kg) în momentul diagnosticului.

Artralgiile și artrita

Artralgiile și artrita sunt printre cele mai frecvente „acuze” extraintestinale la copiii cu CU (Lindsey CA et al, 1974; Passo MH et al, 1986). În general, afectarea articulară este pauciarticulară, cu interesarea articulațiilor mari (genunchi, gleznă și coxofemurală). Acuzele articulare coincid frecvent cu activitatea bolii și se ameliorează cu terapia medicală care scade inflamația intestinală de bază. Deformările articulare nu sunt o manifestare a CU asociate bolii articulare. Simptomele articulare refractare pot necesita terapie antiinflamatorie nonsteroidiană, deși aceasta trebuie să fie limitată ca durată din cauza posibilității de a determina o exacerbare a bolii (Gibson GR et al, 1992). Prezența spondilitei anchilozante este constant legată de diagnosticul de boală Crohn, în special la acei pacienți care sunt pozitivi pentru HLA- B27 (Passo MH et al, 1986).

Întârzierea creșterii și maturății sexuale

Întârzierea procesului de creștere la copii cu CU apare anterior recunoașterii CU și independent de medicația corticosteroidă.

Prezența sa este sugerată fie prin reducerea vitezei creșterii (CM/an) pentru vârstă sau prin scădere a înălțimii de la anterioara „măsurătoare” a copilului. O rată de creștere sub 5 cm/an anterior maturății sexuale necesită o evaluare promptă pentru a stabili dacă procesul de creștere a fost oprit (*National Center for Health Statistics Percentiles*, Maryland, 1980).

Interferența cu creșterea este mai comună la pacienții cu BC (35%-85%) decât la cei cu CU (6%-12%) (Kanof MD et al; Kirschner BS et al, 1988; Motil KJ et al, 1993). Estimarea vârstei scheletice prin efectuarea unei radiografii a mâinii

depistează o întârziere a maturății osoase la copiii fără un anterior record al creșterii.

Cauza insuficienței creșterii la copiii cu CU este multifactorială. La copiii investigați s-au depistat: subnutriția cronică, reducerea nivelului de peptide promotore ale creșterii (ex.: factorul de creștere insuline-like-(IG7) – sau somatomedinei C) sau posibil-creșterea cytokinelor circulante (Kelts DG et al, 1979; Kirschner BS et al, 1986; Murch SN et al, 1991; Thomas AG et al 1993; Thomas AG et al, 1993).

Malabsorbția

Malabsorbția generalizată este o manifestare clinică a CU deoarece intestinul subțire nu este afectat în această afecțiune. Malabsorbția lactazei poate să apară și să determine meteorism, crampe abdominale sau diaree; ea poate fi suspectată la pacienții a căror etnie îi plasează la risc pentru deficiența lactazei intestinale (ex.: evrei, afro-ameericani, asiatici).

Enteropatia cu pierdere de proteine caracterizată prin „pierdere“ de proteine prin intestinul inflammat poate fi cuantificată fie prin determinarea în fecale a α 1-antripsinei, fie în specimene randomizate, fie ca și *clearance* (Grille et al, 1984).

Deficiența nutrițională

Reducerea aportului caloric a fost documentată la copiii cu BC (boală Crohn) și insuficiența a creșterii care au o ingestie de 1764 KJ/zi (420Kcal/zi), mai puțin decât la subiecții sănătoși – control (Thomas AG et al, 1993).

Necesitățile de proteine pot crește deasupra celor recomandate în mod normal, când există o pierdere enterică de proteine (Grill B and al, 1984). Anemia prin deficiență de fier este observată în mod frecvent la copiii cu CU și pacienții afectați trebuie să primească doze terapeutice de fier (5mg/kg/zi) până ce anemia este corectată. O serie de preparate pot necesita o triere înainte de a stabili forma farmaceutică de fier care este tolerată de pacient. Pacienții care nu răspund la suplimentarea orală pot necesita administrarea de fier pe cale parenterală. Barbara Kirschner (1996) utilizează fier dextran complex pe cale intravenoasă la copiii selectați cu anemie cronică. Doze test sunt recomandate pentru a putea identifica hipersensibilitatea la fier și scăderea riscului de reacții serioase. Deficiența de zinc, care poate acompania excesiva pierdere enterică de albumină trebuie tratată prin suplimentare de sulfat de zinc (200 mg/zi) timp de 2-4 săptămâni.

Întârzierea maturății sexuale

Dezvoltarea pubertății poate fi întârziată sau oprită la pacienții cu CU activă (Hyams J, 1994; Kirschner BS, 1990).

Deoarece efortul de creștere la adolescent este legat de stadiul de pubertate, interferența cu dezvoltarea sexuală este frecvent epuizantă pentru pacientul cu CU. Studiile efectuate de Kirschner BS (1996) arată că atunci când apare menarha nu este necesar de a se anunța încetarea creșterii lineare (Kirschner BS, 1990). Creșterea după menarhă este influențată, la fetele cu boală intestinală inflamatorie (BI I), de vârsta la care s-a instalat menarha. Fetele la care menarha începe înainte de 13 ani cresc cu o medie de 10,6 cm după debutul acesteia, în timp ce în cazurile cu menarha după 16 ani cresc numai cu 2,3 cm.

Leziunile cutaneo-mucoase

Leziunile cu aspect în „ciorchine“ sau ulcerațiile orale largi (ex.: stomatita aftoasă) sunt frecvent prezente în cursul puseului inițial sau al recidivelor CU. Leziunile cutanate extraintestinale ale CU includ *eritemul nodos*, *pyoderma gangrenosum* și *erupțiile difuze papulonecrotice*. Evoluțiile favorabile uzuale ale leziunilor cutaneo-mucoase coincid cu ameliorarea CU, deși *pyoderma gangrenosum* poate fi refractară și necesită o terapie intensivă locală și sistemică. Asocierea simptomelor colitice și ulcerelor orale recurente cu ulcere genitale trebuie să alerteze medicul de posibilitatea unui sindrom Behçet.

Boala renală

Calculii renali se dezvoltă la aproximativ 6% dintre pacienți; ei sunt predominant constituiți din acid uric în CU și din oxalat în BC. BC poate fi precedată de o perioadă de hematurie microscopică asimptomatică.

Amiloidoza secundară a fost raportată la pacienții copii cu BC, dar în literatură nu sunt date care să confirme apariția amiloidozei la pacienții copii cu CU.

Boala hepatobiliară

Afectarea ficatului și a tractului biliar este neobișnuită, apărând la mai puțin de 4% dintre copiii cu BI I (CU și BC) (Lloyd-Still JD, Cahan J, 1987). Cea mai frecventă complicație descrisă – *PSC-primary sclerosing cholangitis* – apare aproape exclusiv la copiii cu CU. Interesant, multe dintre cazurile raportate de pediatri aveau semne clinice și date de laborator de boală hepato-biliară anterior semnelor intestinale de CU. Cele mai multe cazuri sunt identificate din cauza unei creșteri a fosfatazei alcaline sau γ -glutamyltransferazei, evidențiate în cursul monitorizării de rutină a pacienților.

Pruritul poate să nu fie prezent precoce în evoluția bolii.

Recent, asocierea p-ANCA cu PSC a condus la conceptul că această asociere poate fi un marker de susceptibilitate genetică pentru această complicație (Duerr RH et al, 1991; Scibold F et al, 1994). Colangiografia retrogradă endoscopică este necesară pentru evidențierea PSC-*primary sclerosing cholangitis*. Dacă acidul ursodeoxicolic crește suficient fluxul biliar ca să reducă sau să prevină progresiunea „stenozei“ căii biliare aceasta rămâne necunoscută; din cauza serioaselor implicații ale colangitei sclerozante primare și relativei protecții a *ursodeoxicholate*, mulți pediatri gastroenterologi folosesc acest medicament în doză de 15-25 mg/kg/zi pentru copiii cu PSC (Roth MP et al, 1989).

Alte cauze de boală hepatică cronică – în special hepatita autoimună – trebuie excluse prin teste serologice adecvate și puncție-biopsie hepatică, când funcția hepatică este persistent anormală.

Complicații oculare

Complicațiile oftalmologice pot fi un semn de BI I (boală inflamatorie intestinală) sau BI I secundară terapiei cu corticosteroizi (Hyams J, 1994). Uveita, irita și episclerita sunt rare, apărând la mai puțin de 1% dintre pacienții afectați. Corticosteroizii cresc frecvența cataractei subcapsulare posterioare și cresc presiunea intraoculară.

Tripathi RC, Kirschner BS, Kipp MA et al (1994) și Tripathi RC, Kipp MA, Tripathi BL et al (1994) au studiat rolul corticoterapiei steroide

asupra dezvoltării acestei complicații la copiii cu BI I (boală inflamatorie intestinală) și au constatat că susceptibilitatea individuală la corticosteroizi, mai degrabă decât doza de steroizi cumulată, pare să influențeze frecvența opacităților lenticulare și creșterea presiunii intraoculare.

Creșterea presiunii intraoculare mai mare de 20 mmHg a fost constatată la 22% dintre copiii tratați cu steroizi, dar la nici un caz control.

Din fericire, scăderea dozei de prednison la mai puțin de 10 mg/zi a redus presiunea intraoculară la normal la cei mai mulți copii. Cataracta subcapsulară posterioară (ex.: gradul 1 care nu interferă cu acuitatea vizuală) era observată la 20,7% dintre copii; totuși, numai 5,2% dintre pacienți prezentau creșterea presiunii intraoculare și cataractă, sugerând o diferită susceptibilitate individuală pentru aceste leziuni oculare. În lumina acestor constatări, evaluarea oftalmologică trebuie să fie efectuată la un interval de 6 luni la copiii ce primesc o terapie de lungă durată cu corticosteroizi.

5. DIAGNOSTICUL COLITEI ULCEROASE LA COPIL

Pentru detalii în stabilirea diagnosticului CU la copil și adolescent a se vedea tabelul 1.

Tabelul 1. Stabilirea diagnosticului de colită ulcerosă la copil și adolescent

Istoric	Crampe abdominale Sânge amestecat în scaun
Examen fizic	Date antropometrice Sensibilitate abdominală Stadiul pubertal pentru vârstă
Teste hematologice Hemogramă Nr. de trombocite Reactanții de fază acută VSH PCR, Orosomuroid Albumina serică Electrolitiți serici Examenul scaunului Sânge (ocult) și leucocite Culturi din scaun (coprocultură) Ouă și paraziți Evaluare endoscopică Studii radiologice	Leucocitoză Anemie Trombocitopenie Crescuți sau normali Frecvent scăzută (< 3,3g/dl) Atenție pentru: K, Ca, Mg De obicei prezente Se exclud bacteriile patogene* Negativ Colonoscopie cu biopsie** Film radiografic al abdomenului pentru evaluarea diametrului colonului Tranzit gastrointestinal Tranzit baritat cu dublu contrast (rar indicat)

*Culturi de rutină plus teste pentru *Yersinia*, *E. coli*H7: O157 și *Clostridium difficile*

**Limitarea insufllării de aer prin clismă baritată sau colonoscopie la pacienții cu boală severă pentru a reduce probabilitatea inducerii megacolonului toxic

Considerații generale

Copiii cu CU pot să nu fi avut anterior probleme de sănătate. În aceste cazuri, impactul emoțional, mai ales în unele situații (de exemplu: examinarea rectală, efectuarea unei clisme baritate, a unei endoscopii) poate fi considerabil. Pentru aceasta se va asigura copilului un confort care să permită prezența unuia dintre părinți în cursul examinărilor și a stabilirii încrederii în medicul examinator.

Excluderea agenților patogeni intestinali

Probabil cel mai important aspect al diagnosticului de CU este excluderea unei infecții enterice. Agenții patogeni ce pot mima CU includ: *Shigella*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Yersinia*, *Escherichia coli O157:H7*, *Clostridium difficile* și *Entamoeba histolytica*. În unele cazuri, gastroenterita este asociată cu sau este un „trigger“ al primului episod al BI I (Kirschner BS, 1993; Schumacher G et al, 1993).

Manifestările histologice diferențiază colita infecțioasă acută de BI I (Surawicz CM et al, 1994); totuși, nu întotdeauna este posibil să se diferențieze cu acuratețe un proces infecțios de CU precoce în evoluția bolii, chiar cu o evaluare a materialului biologic (Markowitz J et al, 1993).

Teste de laborator

Într-un prim stadiu, testele *screening* trebuie să includă *examenul scaunului* pentru agenții patogeni enterici, prezența de sânge ocult și de leucocite în fecale și o *serie de teste selectate în sânge*.

Testele sanguine folosite în *screening*-ul copiilor cu CU includ: hemograma completă cu atenție asupra detectării reducerii volumului corpuscular mediu, cu prezența sau nu a leucocitozei, numărul de trombocite, seralbumina, VSH, PCR (Campbell CA et al, 1982; Holquist L et al, 1989; Kirschner BS, 1988). Holquist L și colab. (1989) notează că trombocitoza, hipalbuminemia și orosomuroidul seric crescut se corelează cel mai bine cu inflamația histologică a colonului în CU. Important de subliniat, totuși, este că 36% dintre copiii pacienți au rezultatele testelor sanguine normale. Reactanții de fază acută (VSH, PCR, orosomuroid) sunt mai crescuți la pacienții cu BC decât la cei cu CU (Campbell CA et al, 1982; Holquist L et al, 1989; Kirschner BS et al, 1989).

Evaluarea radiologică a vârstei scheletice este indicată la copiii cu statură mică neexplicată, pentru a stabili dacă maturația întârziată a scheletului este prezentă.

Evaluarea endoscopică

Evaluarea endoscopică asociată cu biopsii – în cele mai multe situații – stabilește diagnosticul de CU (Holomquist L et al, 1989; Kirschner BS et al, 1993; Rossi T, 1988; Surawicz CM et al, 1994; Truelove SC et al, 1959).

În unele cazuri de colită, datele endoscopice și histologice sunt atipice pentru CU și BC. Acești copii sunt etichetați ca având colită nedeterminată. În plus, precoce în evoluția CU, datele histologice pot să nu permită unui histopatolog să efectueze, fără echivoc, diagnosticul de CU. Markowitz și colab. (1993) au notat că 5 din 12 copii care au necesitat colectomie au prezentat un aspect histologic atipic, constând din zone cu absența inflamației în rect și sigmoid.

Copiii cu boală activă severă nu trebuie să li se efectueze insuflație cu bariu sau colonoscopie extensivă pentru a evita precipitarea unui megacolon toxic (Kirschner BS, 1996).

Sedarea

Pediatrii gastroenterologi utilizează, de obicei, în mod conștient sedarea, când efectuează endoscopia la copii (Ament M et al, 1988; Rossi T, 1988). Relaxarea indusă crește complianța pacientului și reduce teama pentru următoarele studii, în felul acesta, asigurându-se o examinare completă. Kirschner BS (1996) recomandă sedarea copilului cu midazolam (0,1mg/kg) și meperidine (1mg/Kg), care se administrează intravenos. Dozele următoare sunt administrate cu indicația nedepășirii unei doze cumulative de 0,3 mg/kg de midazolam și de 2mg/kg de meperidine. O monitorizare adecvată a saturației transcutanate a O₂, a alurei cardiace și presiunii sanguine trebuie menținută.

În unele centre se utilizează *fentanyl* intravenos sau alte droguri. Anestezia generală cu intubație traheală este rezervată copiilor care nu suportă endoscopia sau acelor care au „probleme“ ce pot determina accentuarea hipoxemiei în cursul sedării, cum ar fi bolile congenitale de cord cianogene sau bolile severe pulmonare sau neurologice.

Studii radiologice

De la introducerea endoscopiei, clisma baritată nu mai este în general folosită inițial în diagnosticul CU. Dacă există dubii asupra formei clinice de colită (CU versus BC) după sigmoidoscopie flexibilă sau colonoscopie, este indicată o radiografie gastrointestinală superioară urmată de vizionarea intestinului subțire în scopul determinării dacă aspectele radiologice de BC sunt prezente. În unele cazuri, endoscopia gastrointestinală

superioară este utilizată pentru excluderea BC în esofag, stomac sau duoden.

Scopul intervenției terapeutice

Intervenția medicală se adresează:

- controlului acuzelor gastrointestinale;
- realizării unui aport nutrițional adecvat pentru o creștere lineară normală și „un plus“ în greutate;
- alinării simptomelor extraintestinale (ex.: artralgie și artrită sau anemie);
- evaluării impactului bolii reflectat prin afectarea activităților sociale și absențelor școlare.

Activitățile școlare (ex.: activitățile privilegiate – gimnastica, camera de baie) pot necesita să fie modificate. Suportul emoțional trebuie să includă o atenție specială față de anxietate, depresie și autoconsiderare, manifestări raportate la copiii cu BI I (Engström I, Lindquist BL, 1991; Steinhausen HC, Kies H, 1982).

6. TRATAMENTUL COLITEI ULCEROASE

Tratamentul medical

Managementul medical al CU este prezentat în tabelul 2.

Boala ușoară

Terapia standard pentru copiii cu formă activă ușoară este reprezentată de sulfasalazină sau de unul dintre noile preparate 5-ASA (5-aminosalicilat; mesalamine), fie singură, fie în combinație cu clismă (ex.: corticosteroid sau mesalamină) sau corticosteroid foam (Barton JR et al, 1989; Biddle WL et al, 1990; Ferry GD et al, 1993; Giaffer MH et al, 1992; Griffiths A et al, 1993; Mulder CJJ et al, 1988; Sutherland LR et al, 1987; Tolia, 1992; Van Hees PAM et al, 1981).

Adolescenții preferă spuma („foam“) datorită „ușurinței“ de administrare și reducere a senzației de distensie rectală și urgenței.

Doza inițială de SASP pe cale orală este de 25-40 mg/kg/zi; aceasta este crescută la 50-75 mg/kg/zi (maximum 4g/zi) dacă este necesar.

Preparatele 5-ASA pot fi eficiente la unii pacienți cu CU care nu au răspuns sau sunt „alergici“ la SASP (Barden L et al, 1989; Giaffer MH et al, 1992; Tolia V, 1992). Efectele adverse la SASP sunt bine cunoscute și includ cefalee, tulburări gastrointestinale (în special grețuri), reacții de hipersensibilitate (ex.: erupții cutanate sau anemie hemolitică), și exacerbarea diareei sanguinolente (Barden N et al, 1989; Gryboski JD et al, 1989; Werlin SL et al, 1979). Complicații rare asociate

Tabelul 2. Dozele medicamentelor utilizate în colita ulceroasă la copil

Aminosalicilați	
Sulfasalazina orală	50-75 mg/kg/zi în 3-4/zi p.o
Mesalamină (5-aminosalicilat)*	30-50 mg/kg/zi în 2-3/zi p.o.
Mesalazine-topical-clisma	2-4 g h.s.
Mesalazine supozitoare	0,5 g h.s
Corticosteroidi	
Prednison	
(Inițial)	1-2 mg/kg/zi p.o.
(Întreținere)	Gradual taper (alt. day v.discont.)
Metilprednisolone intravenos	1-1,5 mg/kg/zi
Hidrocortizon spumă-rectal	80 mg.h.s.
Hidrocortizon cremă	50-100 mg 1-2/zi
Metronidazole (C difficile)	10-15 mg/kg/zi div.p.o.
6-Mercaptopurină	1-1,5 mg/kg/zi div.p.o.
Azathioprina	1,5-2 mg/kg/zi
Cyclosporina**	Cazuri selectate (highly)
(Inițial)	2 mg/kg b.i.d. sau perfuzie continuă
(Întreținere)	2-6 mg/kg b.i.d. p.o.
Metotrexat***	Limitat la data disponibilității
	5-25 mg o dată pe săptămână

*Preparatele ASA trebuie proscrie la copiii cu un istoric de sensibilitate-sulfa sau efecte adverse la sulfasalazină

**Cyclosporina-nivelurile sanguine, presiunea sanguină și funcția renală trebuie monitorizate cu grijă

***Numărul de celule (incluzând numărul trombocitelor) trebuie controlat înaintea fiecărei doze săptămânale pentru primele 4 săptămâni, apoi la fiecare 2 săptămâni timp de 1 lună și apoi în fiecare lună

sunt: hepatotoxicitatea, neutropenia și trombocitopenia (Boyer DL et al, 1989; Gremse DA et al 1989). Unii copii prezintă reacții similare cu mesalamina și ocazional durere rectală intensă la preparatele topice (Barden L et al, 1989). Desensibilizarea la SASP poate fi un succes la unii copii cu reacții de hipersensibilitate selectate (Tolia V, 1992). Barda și colab. (1989) compară mesalazina cu SASP în privința toleranței și efectelor adverse la copii. Din 45 de copii care au primit inițial SASP și care ulterior au fost tratați cu mesalazine, 73% au preferat mesalazina datorită ușurinței de administrare și reducerii grețurilor și vărsăturilor. Totuși, 6 copii erau incapabili să tolereze mesalazina din cauza cefaleei sau durerilor abdominale, dar au fost tratați cu succes cu SASP. Autorii au raportat că ambele medicamente erau echivalente în eficacitate în menținerea remisiunii după colită, fie datorită CU sau BC.

Studii limitate la pacienți cu CU localizată la nivel rectosigmoidian au prezentat rezultate benefice cu clisme cu butirat (Scheppach W et al, 1992).

Agenții antispasmodici – loperamid sau diphenoxilat cu atropină – pot fi utili în diminuarea diareei și crampele la copiii cu boală ușoară. Doze mici din aceste preparate (2 mg) înainte de a merge la școală sau la masă pot reduce anxietatea datorată urgenței de defecare sau incontinenței, deși unii gastroenterologi pediatri evită prescrierea acestor medicamente pentru prevenirea excesivă a folosirii lor și a inducerii megacolonului toxic (Kirschner BS, 1996).

Boala moderată-severă

Prezența frecventă de scaune diareice cu sânge, crampe abdominale severe sau sensibilitate la palparea abdomenului, febră, anemie și hipoalbuminemie sunt indicații pentru terapia cu corticosteroizi. Se recomandă methyl prednisolon intravenos sau hidrocortizon în doză echivalentă de 1-2 mg/kg/zi de prednison. Administrarea de lichide intravenos, a unei medicații și unele restricții ale aportului dietetic pot fi necesare pentru a diminua motilitatea intestinală. Eficiența unor practici terapeutice ca perfuzia continuă cu hidrocortizon sau corticotropin (Meyers S et al, 1983) *versus* administrarea în *bolus* la copiii foarte sever bolnavi este necunoscută. Puls-terapia cu methylprednisolon în doze mari (1 g/zi, 3 zile) determină o rată de remisiune inferioară și o mai mare probabilitate de colectomie decât dozele convenționale de prednisolon (64 mg/zi) într-un studiu pe pacienți spitalizați pentru CU (Rosemberg W et al, 1990). Antibioticele (ex.:

aminoglicozide și metronidazol sau cefalosporine de generația a doua) sunt frecvent administrate în cazurile severe de CU, deși eficacitatea lor nu a fost stabilită.

Un raport relativ recent (Turunen U et al, 1994) sugerează că ciprofloxacina reduce incidența colectomiei la pacienții care sunt refractari la terapia cu corticosteroizi (Turunen U și colab, 1994). Perfuziile cu albumină (1g/kg/zi) și cu concentrate de eritrocite sunt benefice la pacienții cu edeme hipoproteice sau anemie severă și pierderi de lichide. Monitorizarea hematologică și a electroliților (K, Ca, Mg) este esențială.

Răspunsul la terapia medicală intensivă

Perspectivile privind timpul de răspuns la copiii cu CU severă au suferit schimbări de la descrierea efectuată de Werlin și colab. (1977). În studiul citat, 14 copii cu CU severă și 5 copii cu colită severă tip BC au primit un regim terapeutic intensiv de corticosteroizi i.v. asociat unui suport nutrițional adecvat. Semnele clinice de ameliorare au fost notate în curs de 12 zile de intervenție medicală, în cele mai multe cazuri. Răspunsul copiilor în experiment la primul „atac” de colită, a fost mult mai bun decât la cei care au prezentat recidive. (83% versus 31%). Durata răspunsului a fost scurtă, numai 1 caz din 8 a răspuns inițial, observându-se un răspuns mai bun după 24 de luni.

Seashore și colab. (1982) au studiat efectul nutriției parenterale și terapiei i.v. cu steroizi la 8 copii cu CU severă. 4 cazuri au devenit asimptomatice în decurs de 7-20 de zile, și 4 au necesitat intervenție chirurgicală. În cursul perioadei de urmărire, 2 din 4 care au răspuns la terapia medicală au evoluat favorabil, iar 2 au primit medicație adițională. Autorii au evidențiat că nu au putut identifica manifestările specifice clinice sau de laborator care să precizeze care pacienți vor răspunde la terapia medicală.

Gold și colab. (1993) au raportat rezultate mai bune la 10 copii cu CU severă spitalizați de peste 2 săptămâni în terapie intensivă. În cursul urmăririi evoluției pe o perioadă de 7 luni, numai 2 pacienți au necesitat intervenție chirurgicală, 6 din 10 pacienți erau în remisiune și 2 au avut boală activă.

Terapia de întreținere

Corticosteroizii sunt administrați zilnic până când crampele și hematochezia încetează. Ei se scad progresiv cu 2,5-5, mg la fiecare 1-2 săptămâni. Oprirea progresivă a corticosteroizilor poate

rar să fie urmată de dezvoltarea unei cefalee severe, ce semnaleză un tablou de *pseudotumor cerebri*, sau de un ileus acut ce simulează o obstrucție intestinală (Stelzer M et al, 1990).

Unii pediatri gastroenterologi întrerup terapia cu corticosteroizi prin reducere progresivă a dozei, ajungând după o perioadă la stoparea terapiei. Alți pediatri gastroenterologi continuă terapia prin administrarea tip *alternate-day regimen*. Prednisonul în doză de 40-50 mg în administrare unică la fiecare a 2-a zi poate menține remisiunea bolii, permițând, de asemenea, o creștere normală (Sadeghi-Nejad A, Senior B, 1968). Powell-Tuck și colab. au observat că scăderea corticosteroizilor în tipul *alternate-day*, scade frecvența recidivelor la pacienții adulți care prezintă frecvent experiența unei exacerbari CU (Powell-Tuck J et al, 1981). Noile preparate de corticosteroizi (ex.: budesonide) care „suferă” rapid „*un prim pas*” în metabolizarea hepatică sunt utilizați în „trialuri clinice” la pacienții cu BI I (Greenberg GR et al, 1994; Gross V et al, 1994; Löfberg R et al, 1994; Rutgeerts T et al, 1994). Studiile europene au demonstrat eficacitatea budesonidului în preparatele topice (în clisme) la pacienții cu colită ulceroasă distală (Löfberg R et al, 1994). Diminuarea supresiei axei hipotalamo-hipopituitar-adrenale, în comparație cu corticosteroizii convenționali, este benefică în reducerea riscului insuficienței creșterii și demineralizării osoase la copii.

Terapia imunosupresoare la copil

Azathioprina și 6-Mercaptopurina

Medicamentele imunosupresive ca azathioprina și 6-mercaptopurina (6-MP), suprimă activitatea bolii la aproximativ 70% dintre copiii steroideo-dependenți sau steroideo-refractari, astfel permițând reducerea sau întreruperea terapiei (Markowitz J et al, 1990; Verhave M et al, 1990). Perioada lungă de timp necesară pentru a produce un efect general exclude utilizarea lor în cursul episoadelor acute ale colitei acute severe. Complicațiile induse de drog la pacienții pediatrici sunt scăzute și rar este necesară întreruperea terapiei (Markowitz J et al, 1990; Verhave M et al, 1990). Avertizarea adecvată asupra pancreatitei și a necesității unei monitorizări regulate de laborator privind neutropenia, trombocitopenia, anemia sau disfuncția hepatică este esențială. Kirschner BS (1996) a văzut trei copii (doi cu CU și unul cu BC) care au prezentat pancreatită în cursul primelor 2 săptămâni de la inițierea terapiei; toate aceste cazuri s-au rezolvat prin discontinuarea intermitentă și apoi întreruperea terapiei. Potențialul malign pe termen lung

nu pare să fie mai mare decât la populația generală (Present DM et al, 1989). Doza recomandată de 6-MP este 1,0-1,5 mg/kg/zi și 1,5-2 mg/kg/zi pentru azathioprină. Kirschner BS (1996) sfătuiește părinții să anunțe medicul când apar febra sau alte semne de boală infecțioasă, ca să se efectueze culturi adecvate și să se instituie în timp util terapie cu antibiotice.

Methotrexat (MTX)

MTX a fost raportat ca benefic la pacienții adulți cu CU sau cu BC (Feagen BG et al, 1995; Korzarek AR et al, 1989; Korzaerck RA, 1993) deși efectul său pare a fi mai constant la pacienții cu BC. Rolul său în BII nu a fost descris. Graham LD și colab., (1992) pe un lot de copii cu artrită reumatoidă care au primit doze totale de 0,8-3g pentru 84-296 de săptămâni, n-au notat hepatotoxicitate și nici evidență de fibroză (Graham LD et al, 1992).

Cyclosporina

Cyclosporina a fost utilizată la adulți selectați și la câțiva copii cu CU severă refractară (Kirschner BS et al, 1989; Lichtiger S et al, 1994; Ramakrishna J et al, 1994; Sandborn WJ et al, 1992; Treem WR et al, 1991). Inducția remisiunii poate fi urmarea fie a terapiei orale (Treem WR et al, 1991), fie a terapiei parenterale (Kirschner BS et al 1989; Lichtiger S et al, 1994; Ramakrishna J et al, 1994; Sandborn WJ et al, 1992).

Ameliorarea este evidentă în 7-10 zile la 60%-70% dintre pacienții care intră în remisiune. Efectele adverse potențiale includ: hipertensiunea arterială, tremorul, hirsutismul, convulsiile, insuficiența renală potențială. În experiența lui Kirschner BS (1996), 6 din 7 copii cu colită severă se ameliorează suficient pentru a fi externati din spital. În cursul evoluției bolii ce a variat de la 1 lună la 4 ani, toți au suferit o recădere sau o boală prelungită steroid-dependență, ce necesită colectomie. Treem WR și colab. (1991) au raportat folosirea orală de cyclosporină (8,3 mg/kg/zi) la 6 copii cu CU severă; toți s-au ameliorat inițial, 4 au necesitat ulterior colectomie la 8 luni de la startul terapiei cu cyclosporină. Astfel, beneficiul pe termen lung al acestei terapii intensive și foarte scumpe este nesigur (Kirschner BS, 1996). Ramakrishna J et al (1994) sugerează totuși că rolul acestei medicații (cyclosporină, 6 MP) poate fi inducerea remisiunii la pacienții foarte sever bolnavi; de aici concluzia că cele două medicamente imunosupresoare (6-MP și cyclosporina) sunt probabil în unele cazuri eficiente. La unii pacienți tratați cu cyclosporină s-a dezvoltat colita

ulcerativă ca o parte a efectului imunosupresiei, urmare a transplantării hepatice (Passfall J et al, 1992).

Intervenția nutrițională

Importanța evaluării și a suportului nutrițional la copii este ilustrată de BII (boală inflamatorie intestinală) asociată cu retardul creșterii. Malabsorbția nu este o manifestare clinică a CU și de aceea nu trebuie socotită ca urmare a deficitului nutrițional constatat la acești bolnavi. O serie de studii efectuate la copii cu BII includ pacienți cu BC, mai degrabă decât cu CU. Copiii cu BC tind să-și reducă aportul dietetic sub acela recomandat pentru vârstă, pentru a diminua simptomele induse de alimentația zilnică (Kelts DG et al, 1979; Kirschner BS et al, 1981; Thomas AG et al 1993). Anularea insuficienței creșterii este urmată de o varietate de măsuri folosite pentru a pune în valoare aportul caloric, indiferent dacă se realizează prin intermediul alimentației enterale sau parenterale (Aiges H et al, 1989; Beattie RM et al, 1994; Belli DC et al, 1988; Kelts DG et al, 1979; Kirschner BS et al, 1981; Navarro J et al, 1982; Sanderson IR et al, 1987; Seashore JH et al, 1982; Seidman EG et al, 1986; Strobe CT et al, 1979). Împreună, formulele elementale și polimerice contribuie la revenirea la normal a stării de nutriție și la stimularea procesului de creștere (Aiges H et al, 1989; Beattie RM et al, 1994; Belli DC et al, 1988; Kelts DG et al, 1979; Kirschner BS et al, 1981; Navarro J et al, 1982; Seidman EG et al 1986). Recomandările calorice, dacă sunt calculate pe kg de greutate, la debutul terapiei sunt de obicei mai mari (70-100 Kcal/kg) decât la copiii sănătoși, deoarece pacienții au de obicei o scădere în greutate și necesită calorii adiționale pentru restabilirea stării de nutriție. Recomandările privind aportul de proteine sunt, în mai multe studii, similare cu cele ale copiilor sănătoși. Pentru realizarea unei creșteri normale, activitatea bolii și aportul nutrițional trebuie să fie adecvate unei perioade prelungite de timp, care durează până la completa maturație scheletică (Kirschner BS et al, 1996).

Agentii infecțioși ca „triggeri” ai recidivelor

În ciuda terapiei medicale, recidivele în CU apar la majoritatea pacienților. Frecvent, nici o cauză declanșantă nu este evidentă, dar uneori infecțiile intercurente constituie „trigger-ul” unei exacerbări a activității bolii (Gebhard RL et al, 1982; Gryboski JD et al, 1991; Kangro HO et al, 1990; Kirschner BS et al, 1993; Schumacher G et

al, 1993). Gryboski JD (1991) a raportat o frecvență mai mare decât cea așteptată a toxinei *Clostridium difficile* (16% versus 4%) în cursul exacerbării bolii intestinale inflamatorii (BII) la copii, dar alți autori nu au dovedit această afirmație.

Mulți pediatri gastroenterologi tratează copiii cu forme moderate-severe de BII și cu scaune pozitive pentru toxina de *Clostridium difficile* cu vancomicină în doze de 0,5-2 g/zi timp de 7-10 zile (Viscidi RP, 1981) sau cu metronidazol, în doză de 10-15 mg/kg/zi (maximum 1,5g/zi) (Bartlett JG, 1985). Răspunsul clinic apare de obicei în 3-6 zile și eliminarea toxinei în 7-10 zile.

Infecțiile virale pot precipita activitatea bolii la unii copii cu BII (Gebhard RL et al, 1982; Kangro HO et al, 1990). Gebhard RL și colab. (1982), determină prospectiv titrurile scăzute pentru virusurile enterice selectate (ex.: rotavirus, agentul Norwalk sau adenovirusul). În minoritatea cazurilor în care cresc titrurile serologice (8 din 77 pacienți), recidiva era mai prelungită. La copiii cu ileostomie, infecția cu rotavirus poate duce la mari pierderi de fluide, cu hipotermie consecutivă (Grill BB et al, 1984).

Infecțiile respiratorii pot, de asemenea, fi „trigger” al recidivei la copiii cu BIIC (Kangro HO et al, 1990). O evaluare prospectivă a 64 de copii cu CU și a 18 cu BC a demonstrat că 42% dintre infecțiile cu *influenza A și B*, *virusul sincițial respirator*, *Mycoplasma pneumoniae*, *rubeola*, *virusul Epstein-Barr*, *herpes simplex* și *adenovirus* erau asociate cu o exacerbare a simptomelor BIIC (bolii inflamatorii intestinale cronice).

Intervenția chirurgicală

Deși accentul acestui articol este pus pe tratamentul medical al BIIC la copil, o conștientizare a momentului corect al unei intervenții chirurgicale care ar reduce complicațiile este esențială în managementul pacienților cu BIIC.

Telander RL (1993) a arătat pentru prima dată indicațiile colectomiei la 100 de copii cu CU. Factorii majori ce impun intervenția chirurgicală sunt:

- boală intractabilă (64%);
- insuficiența refractară a procesului de creștere (14%);
- megacolonul toxic (6%);
- hemoragia (4%);
- perforația (3%);
- profilaxia cancerului (2%).

Michener WM et al (1979) au analizat riscul de dezvoltare a cancerului de colon la 333 de

pacienți cu CU în cursul copilăriei, cu urmărire pe o perioadă medie de 11 ani și 8 luni. Dintre cei 333 de pacienți cu CU, 9 au dezvoltat adenocarcinom de colon, cu un caz diagnosticat ca adenocarcinom după 11 ani de la stabilirea diagnosticului de CU. Ekblom A et al (1992) au notat că la pacienții cu pancolită riscul de cancer la 35 de ani de la diagnosticul de CU era de 30% la un grup de studiu și de 40% la cei diagnosticați anterior cu CU la vârsta de 15 ani.

Autorii concluzionează că în condițiile unei abordări active a pacienților cu CU prin tratament medical și chirurgical, la pacienții al căror colon este intact, nu există riscul unei creșteri semnifi-

ficative de malignitate colo-rectală. Explicația pentru un risc scăzut pentru cancer, față de datele anterior prezentate, constau într-un mai bun control și de durată al evoluției bolii, printr-o terapie de durată cu SASP sau acid 5-aminosalicilic. Alți autori au sugerat că suplimentarea de folat poate contribui la o reducere a frecvenței adenocarcinomului la pacienții cu CU cu evoluție de durată (Lashner et al, 1989).

Bazați pe ultimele date din literatură, se poate spune că o supraveghere colonoscopică a pacienților cu CU se recomandă a fi începută după 8 ani de la stabilirea diagnosticului de pancolită (Kirschner BS et al, 1996).

BIBLIOGRAFIE

1. Aiges H, Markowitz J, Rosa L, et al – Home nocturnal supplemental nasogastric feedings in growth retarded adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999, 97, 905
2. Ament ME, Berquist WE, Vargas J et al – Fiberoptic upper endoscopy in infants and children. *Pediatr Clin North Am*, 1988, 35, 141
3. Barden L, Lipson A, Pert P et al – Mesalazine in childhood inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 1989, 3, 597
4. Bardett JC – Treatment of Clostridium difficile colitis. *Gastroenterology*, 1985, 89, 1192
5. Barton JR, Gillon S, Ferguson A – Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1983, marginal fall in ulcerative colitis, three-fold rise in Chron's disease. *Gut*, 1989, 30, 618
6. Beattie RM, Schriffrin EJ, Donnet-Hughes A et al – Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Chron's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 1994, 8, 609
7. Belli, DC, Seidman E, Bouthillier L et al – Chronic intermittent elemental diet improve growth failure in children with Chron's disease. *Gastroenterol*, 1988, 94, 603
8. Biddle WL, Miner PB – Long-term use of mesalamine enemas to induce remission in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1990, 99, 113
9. Bousvaros A, Werlin S, Tolia V et al – Effects of ursodeoxycholic acid on biochemical parameters in children with primary sclerosing cholangitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1995, 21, 325
10. Boyer DL, Ulyses B, Li K et al – Sulfasalazine-induced hepatotoxicity in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastr Nutr* 1989, 8, 528
11. Campbell CA, Walker-Smith JA, Hindocha P et al – Acute phase proteins in chronic inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1982, 1, 193
12. Chong SKF, Blackshaw AJ, Morson BC et al – Prospective study of colitis in infancy and early childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1986, 5, 352
13. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ et al – Neutrophil cytoplasmic antibodies: A link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1991, 100, 1385
14. Ekblom A, Helmick CG, Zack M et al – Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*, 1992, 103, 954
15. Ergstrom I, Lindguise BL – Inflammatory bowel disease in children and adolescents: A somatic and psychiatric investigation. *Acta Pediatr Scand*, 1991, 86, 640
16. Feagen BG, Rochon J, Fedorak RN et al – Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*, 1995, 332, 292
17. Ferguson A, Shosh S, Choudari CP – Analysis of disease distribution, activity and complications in the patients with inflammatory bowel disease. *L'Internist*, 1994, 2, 17
18. Ferry GD, Kirschner BS, Grand RJ et al- Olsalazine versus sulfosalazine in mild to moderate childhood ulcerative colitis. Results of the pediatric Gastroenterology Collaborative Research Group clinical trial. *Pediatric Gastroenterol Nutr*, 1993,17,32
19. Gebhard RL, Greenberg HB, Sigh N et al – Acute viral enteritis and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1982,83,1207
20. Gjaffer MH, O'Brien CJ, Holdsworth CD – Clinical tolerance to three 5 –aminosalicylic acid releasing preparations in patients with inflammatory bowel disease intolerant or allergic to sulfasalazine. *Aliment Pharmacol Therap*, 1992,6,51.
21. Gibson GR, Whitacre EB, Ricotti CA – Colitis induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Report of four cases and review of the literature. *Arch Intern Med*, 1992, 152, 625.
22. Gilat T, Hacoheh D, Lilos P et al – Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterology*, 1987, 22, 1019
23. Gold DM, Levine JJ, Pettei MJ – Prolonged medical therapy for severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1993, 104, A708
24. Graham LD, Myones BL, Rivas-Chacon RF et al – Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*, 1992, 128, 468
25. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F et al – Oral budesonide for active Chron's disease. *N Engl J Med*, 1994, 331, 836
26. Gremse DA, Bancroft J, Moyer MS – Sulfasalazine hypersensitivity with hepatotoxicity, thrombocytopenia and erythroid hypoplasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1989, 9, 261
27. Griffiths A, Koletzko S, Sylvester F et al – Slow-release 5-aminosalicylic acid therapy in children with small intestinal Chron's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1993, 17, 186
28. Grill BB, Andiman WA, Gryboski JD – Rotavirus induced electrolyte losses in a patient with ileostomy. *Am J Dis Child*, 1983, 137, 1127
29. Grill B, Hillemeier AC, Gryboski JD – Fecal α 1-antitrypsin clearance in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1984, 3, 56
30. Gross V, Roth M, Uberschaer T et al – Treatment of active Crohn's ileocolitis with enteric coated budesonide. *Gastroenterology*, 1994, 106, A 694
31. Gryboski JD, Spiro HM – Prognosis in children with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1978, 74, 807
32. Gryboski JD – Clostridium difficile in inflammatory bowel disease relapse. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1991, 13, 30

33. **Gryboski JD** – Ulcerative colitis in children 10 years or younger. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1993, 17, 24
34. **Gryboski JD** – Chron's disease in children 10 years old or younger. Comparison with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol, Nutr*, 1994, 18, 174
35. **Holmquist L, Ahren C, Fallstrom SP** – Relationship between results of laboratory tests and inflammatory activity assessed by colonoscopy in children and adolescents with ulcerative colitis and chron's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1989, 9, 187
36. **Hyams J** – Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1994, 19, 7
37. **Kangro HO, Chong SKF, Hardiman A et al** – A prospective study of viral and mycoplasma infections in chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1990, 98, 549
38. **Kanof MD, Bayless TM** – Decreased height velocity in Chron's disease. *Gastroenterology*, 1985, 88, 1437
39. **Kelts DG, Grand RJ, Shen G et al** – Nutritional basis of growth failure in children and adolescents with Chron's disease. *Gastroenterology*, 1979, 76, 720
40. **Kirschner BS, Voinchet O, Rosenberg IH** – growth retardation in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1978, 75, 504
41. **Kirschner BS, Klich, JR, Kalman SS et al** – Reversal of growth retardation in Crohn's disease with therapy emphasizing oral nutritional restitution. *Gastroenterology*, 1981, 80, 10
42. **Kirschner BS, DeFavaro MV, Jensen W** – Lactose malabsorption in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1981, 81, 829
43. **Kirschner BS, Sutton MM** – Somatomedin-C levels in growth-impaired children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1986, 91, 830
44. **Kirschner BS** – Inflammatory disease in children. *Pediatr Clin North Am*, 1988, 35, 189
45. **Kirschner BS, Whittington PF, Malfeo-Klein R** – Experience with cyclosporin A (Cy A) in severe non-specific ulcerative colitis. *Pediatr Res*, 1989, 25, A117
46. **Kirschner BS** – Consequence for growth and development in chronic inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr Scand*, 1990, 366, 98
47. **Kirschner BS, Uebler N, Sutton MM** – Growth after menarche in pediatric patients with chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993, 104: A 629.
48. **Kirschner BS** – Does acute infection trigger chronic inflammation in pediatric patients with chronic inflammatory bowel disease *Gastroenterology*. 1993, 104:A 725
49. **Korareck AR, Patterson DJ, Gelfand MD et al** – Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med*, 1989, 110, 353
50. **Kozareck RA** – Review article: immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 1993, 7, 117
51. **Kühn R, Lohler J, Rennick D et al** – Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*, 1993, 75, 263
52. **Langholz E, Munkholm P, Davidsen M et al** – Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1992, 103, 1444
53. **Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL et al** – Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis – a case control study. *Gastroenterology*, 1989, 97, 255
54. **Lichtiger S, Present D, Kornbluth A et al** – Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*, 1994, 330, 1841
55. **Lindsey CB, Schaller JG** – Arthritis associated with inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr*, 1974, 84, 16.
56. **Lloyd-Still JD, Cahan J** – Liver disease associated with childhood inflammatory bowel disease (IBD), abstr. *Hepatology*, 1987, 7, 1008.
57. **Löfberg R, Thomson O Ostergaard, Langholz E et al** – Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 1994, 8, 623
58. **MacDermott RP, Nash GS, Bertovich MJ et al** – Alteration of Ig M, Ig G and Ig A syntheses and secretion by peripheral blood and intestinal mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1981, 81, 844
59. **Markowitz J, Rosa J, Grancher K et al** – Long-term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Chron's disease. *Gastroenterology*, 1990, 99, 1347
60. **Markowitz J, Kahn E, Grancher K et al** – Atypical rectosigmoid histology in children with newly diagnosed ulcerative colitis. *A J Gastroenterol*, 1993, 88, 2034
61. **Meyers S, Sachar DB, Goldberg JD et al** – Corticotropin versus hydrocortisone in the intravenous treatment of ulcerative colitis. A prospective randomized double-blind clinical trial. *Gastroenterology*, 1983, 85, 351
62. **Michener WM, Farmer RG, Mortimer EA** – Long-term prognosis of ulcerative colitis with onset in childhood or adolescence. *J Clin Gastroenterol*, 1979, 1, 301
63. **Michener WM, Whelan G, Greenstreet RL et al** – comparison of the clinical features of Chron's disease and ulcerative colitis with onset in childhood or adolescence. *Cleveland Clin Quart*, 1982, 49, 13
64. **Mir-Madjlessi SH, Michener WM, Farmer RG** – Cause and prognosis if idiopathic ulcerative proctosigmoiditis in young patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1986, 5, 570
65. **Mombaerts P, Mizoguchi E, Grusby MJ et al** – Spontaneous development of inflammatory bowel disease in T cell receptor mutant mice. *Cell*, 1993, 75, 275
66. **Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L et al** – Growth failure in children with inflammatory bowel disease. A prospective study. *Gastroenterology*, 1993, 105, 681
67. **Mulder CJJ, Tygat GNJ, Wiltink EHH et al** – Comparison of 5-aminosalicylic acid (3g) and prednisolone phosphate enemas (30 mg) in the treatment of distal ulcerative colitis. A prospective randomized double-blind trial. *Scand J Gastroenterol*, 1988, 23, 1005
68. **Murch SH, Lamkin VA, Savage MO et al** – Serum concentration of tumour necrosis factor in childhood chronic inflammatory bowel disease. *Gut*, 1991, 32, 913
69. **National Center of Health Statistics Percentiles**. National Center for Health Statistics (NCHS) Hyattsville, Maryland, 1980
70. **Navarro J, Vargas J, Cesard JP et al** – Prolonged constant rate elemental enteral nutrition in Chron's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1982, 1, 541
71. **Passfall J, Distler A, Riecken EO et al** – Development of ulcerative colitis under the immunosuppressive effect of cyclosporine. *Clin Invest*, 1992, 70, 611
72. **Passo MH, Fitzgerald JF, Brandt KD** – Arthritis associated with inflammatory bowel disease in children. Relationship of joint disease to activity and severity of bowel lesion. *Dig Dis Sci*, 1986, 31, 492
73. **Powell-Tuck J, Brown RL, Chambers TG et al** – A controlled trial of alternate day prednisolone as a maintenance treatment for ulcerative colitis. *Digestion*, 1981, 22, 263
74. **Present DM, Meltzer SJ, Krumholz MP et al** – 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease. Short and long-term toxicity. *Ann Int Med*, 1989, 111, 641
75. **Probert CSJ, Jayanthi V, Hughes AO et al** – Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Chron's disease: An epidemiological study among Europeans and South Asians in Leicestershire. *Gut*, 1993, 34, 1547
76. **Proujousky R, Fawcett PT, Gibney KM et al** – Examination of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1993, 17, 193.
77. **Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K et al** – Combined use of cyclosporine A (CSA) and azathioprine (AZA) in pediatric inflammatory bowel disease (IBD). *Gastroenterology*, 1994, 106, A23
78. **Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP** – High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*, 1990, 12, 40
79. **Rossi T** – Endoscopic examination of the colon in infants and children. *Pediatr Clin North Am*, 1988, 35, 334
80. **Roth M-P, Petersen GM, McElree c et al** – Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1989, 97, 900
81. **Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H et al** – A comparison of budesonide with prednisolone for active Chron's disease. *N Engl J Med*, 1994, 331, 842
82. **Sadeghi-Nejad A, Senior B** – The treatment of ulcerative colitis in children with alternate-day corticosteroids. *Pediatrics*, 1968, 43, 840
83. **Sadlack B, Merz H, Schorle H et al** – Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. *Cell*, 1993, 75, 253
84. **Sandborn WJ, Goldman DH, Lawson GM et al** – Measurement of colonic tissue cyclosporine concentration in children with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1992, 15, 125

85. Sanderson JR, Udeen S, Davies PSW et al – Remission induced by an elemental diet in small bowel Chron's disease. *Arch Dis Child*, 1987, 61, 123
86. Sartor RB – Cytokines in intestinal inflammation. Pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology*, 1994, 106, 533
87. Scheppach W, Sommer H, Kirchner T et al – Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1992, 103, 51
88. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B et al – A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and non-relapsing colitis. Microscopic findings. *Scand J Gastroenterol*, 1993, 28, 1077
89. Seashore JH, Hillemeier AC, Gryboski JD – Total parenteral nutrition in the management of inflammatory bowel disease in children. A limited role. *Am J Surg*, 1982, 143, 504
90. Seidman EG, Bouthillier L, Weber AM et al – Elemental diet versus prednisone as primary treatment of Chron's disease. *Gastroenterology*, 1986, 90, A1625
91. Seibold F, Slametschka D, Gregor M et al – Neutrophil autoantibodies: A genetic marker in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1994, 107, 543
92. Steinhausen H-C, Kies H – Comparative studies of ulcerative colitis and Chron's disease in children and adolescents. *J Child Psych*, 1982, 23, 33
93. Stelzer M, Phillips D, Fonkalsrud EW – Acute ileus from steroid withdrawal simulating intestinal obstruction after surgery for ulcerative colitis. *Arch Surg*, 1990, 125, 914
94. Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME – Home parenteral nutrition in children with Chron's disease. An effective management alternative. *Gastroenterology*, 1979, 77, 272
95. Surawicz CM, Haggitt RC, Husseman M et al – Mucosal biopsy diagnosis of colitis: Acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1994, 107, 755
96. Sutherland LR, Martin F, Greer S et al – 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis and proctitis. *Gastroenterology*, 1987, 92, 1894
97. Telander RL – Surgical management of inflammatory bowel disease in children. In: Telander R(ed): *Problems in General Surgery: Surgical Treatment of Inflammatory Bowel Disease*. Philadelphia, JB Lippincott, 1993
98. Tenore A, Berman WF, Parks JS et al – Basal and stimulated growth hormone concentrations in inflammatory bowel disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977, 44, 622
99. Thomas AG, Holly JM, Taylor F et al – Insulin like growth factor-1, insulin like growth factor binding protein-1 and insulin in childhood Chron's disease. *Gut*, 1993, 34, 944
100. Thomas AG, Taylor F, Miller V – Dietary intake and nutritional treatment in childhood Chron's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1993, 17, 75
101. Tolia V – Sulfasalazine desensitization in children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 1992, 87, 1029
102. Toyoda H, Wang SJ, Yang HY et al – Distinct association of the HLA class II genes with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1993, 104, 741
103. Treem WR, Davis PM, Hyams JS – Cyclosporine treatment of severe ulcerative colitis in children. *J Pediatr*, 1991, 119, 994
104. Tripathi RC, Kirschner BS, Kipp MA et al – Corticosteroid treatment for inflammatory bowel disease in pediatric patients increases intraocular pressure. *Gastroenterology*, 1992, 102, 1957
105. Tripathi RC, Kipp MA, Tripathi BJ et al – Ocular toxicity of prednisone in ediatric patients with inflammatory bowel disease. Lens and Eye toxicity. *Research*, 1992, 9, 469
106. Truelove SC, Witts LS – Cortisone in ulcerative colitis: Final report on a therapeutic trial. *Br Med J*, 1955, 2, 1041
107. Turunen Um Färkkilä M, Vouristo M et al – A double-blind controlled six-month ciprofloxacin treatment improves prognosis in ulcerative colitis [Abstract]. *Gastroenterology*, 1994, 106, A786
108. Tysk C, Lindberg E, Jänerot G et al – Ulcerative colitis and chron's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of the heritability and the influence of smoking. *Gut*, 1988, 29, 990
109. Van Hees PAM, Van Lier HJJ, Van Elteren PH et al – Effect of sulfasalazine in patients with active Chron's disease. A controlled double-blind study. *Gut*, 1981, 22, 404
110. Verhave M, Winter HS, Grand RJ – Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr*, 1990, 117, 809
111. Viscidi RP, Bartlett JG – Antibiotic-associated pseudomembranous colitis in children. *Pediatrics*, 1981, 17, 381
112. Werlin SL, Grand RJ – Severe colitis in children and adolescents. Diagnosis, course and treatment. *Gastroenterology*, 1977, 73, 828
113. Werlin SL, Grand RJ – Bloody diarrhea – a new complication of sulfasalazine. *J Pediatr*, 1978, 92, 450
114. Winter HS, Landers CJ, Winkelstein A et al – Antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis. *J Pediatr*, 1994, 125, 707
115. Yang H, Rotter JI, Toyota H et al – Ulcerative colitis: A genetically heterogenous disorder defined by genetic (HLA class II) and subclinical (antineutrophil cytoplasmic antibodies) markers. *J Clin Invest*, 1993, 92, 1080