

BOALA CROHN LA COPIL

Crohn's disease in children

Dr. Daniela Popeia

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

REZUMAT

Boala Crohn este o boală inflamatorie cronică, cu etiologie nedeterminată, care afectează toate segmentele tractului gastrointestinal, la care se asociază multiple manifestări extraintestinale (observate în 25-35% dintre cazuri).

Deși patogenia sa exactă rămâne necunoscută, date evidente sugerează o anomalie în controlul „fiziologic“ al procesului inflamator determinat de bacterii și alte antigene. Diagnosticul debutează prin realizarea unei anamneze detaliate, urmată de un examen fizic performant și de confirmare prin teste de laborator, evaluare radiologică – tranzit baritat, endoscopie (colonoscopie) – și histologică.

Noile tratamente (corticoizii, 5-aminosalicilat (ASA), imunomodulatoare și antibiotice) asociate cu terapia nutrițională, chirurgicală și psihosocială au schimbat radical evoluția acestei boli, în prezent, decesul fiind extrem de rar la populația pediatrică.

Cuvinte cheie: boala Crohn; copil.

ABSTRACT

Crohn's disease is a chronic inflammatory condition that may affect any part of the gastrointestinal system and multiple extraintestinal organs. Although its exact pathogenesis remains unknown, increasing evidence suggest an abnormality in the control of „pathologic“ inflammation caused by bacterial and other antigens. Diagnosis starts with a careful history and physical examination, and confirmation rests with radiologic and histologic studies. Newer treatments are more specifically targeting the cascade of cytokine-mediated that perpetuate inflammation. The indications for surgery in Crohn's disease are: failure of medical therapy; obstruction – acute or chronic (gastroduodenal, small bowel, large bowel); hemorrhage; perforation; fistula; growth retardation; carcinoma; obstructive uropathy. Within 10 to 15 years of diagnosis, approximately 50% to 70% of children with Crohn's disease require surgery.

With appropriate management, death from Crohn's disease is extremely rare in the pediatric population.

Key words: Crohn's disease; child.

Cu puțin peste 70 de ani în urmă, Crohn, Ginsburg și Oppenheimer prezentau în JAMA (1932, 99, 1323), sub denumirea de ileită regională, o boală care a fost etichetată ca boala Crohn. După 25 de ani s-a recunoscut că boala Crohn afectează fără echivoc colonul (Hyams JS, 1996). În cursul ultimilor 20 de ani, clinicienii au evidențiat manifestările proteiforme ale acestei boli, cu un „răspuns“ inconstant la terapia medicală și cu tendința puternică la recidive.

În prezent, noile tratamente (corticoizi, 5-aminosalicilat – ASA, imunomodulatoare și antibiotice) asociate cu terapia nutrițională, chirurgicală și psiho-socială au schimbat radical evoluția acestei

boli, decesul fiind în prezent extrem de rar la populația pediatrică.

Articolul prezintă datele actuale privind boala Crohn la copil. Se trec în revistă: datele epidemiologice, patogeniza, anatomopatologia, fiziopatologia simptomelor gastrointestinale, manifestările clinice (simptomele gastrointestinale și extraintestinale, anomaliile procesului de creștere și deficiențele nutriționale), diagnosticul (examenul fizic, datele de laborator, evaluarea radiografică, evaluarea endoscopică și histologică), diagnosticul diferențial, tratamentul (farmacologic, nutrițional, chirurgical, psihologic), prognosticul.

Adresă de corespondență:

Dr. Daniela Popeia, Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București

EPIDEMIOLOGIE

Datele cu privire la frecvența cu care boala Crohn afectează copiii în diferite regiuni geografice sunt limitate.

Vârful de frecvență al bolii în populația pediatrică pare să fie între 13 și 19 ani, cu o incidență specifică de vârstă de aproximativ 16/100.000 (Haug C et al, 1989; Olafsdottir EJ et al, 1989). Unii autori au sugerat că incidența bolii Crohn la populația adultă în emisfera vestică a crescut din 1950 până în 1980, scăzând în următorii ani. O evidență anecdotică sugerează un trend similar la copii. La jumătatea anilor '80, prevalența bolii Crohn la copiii scoțieni și englezi era între 9,5 și 11/100.000 copii sub vârsta de 18 ani (Ferguson A et al, 1993). Sexul masculin și feminin sunt egal afectate, albi fiind mai frecvent afectați decât „non-albi”. Boala Crohn pare să fie mai frecventă la evrei în raport cu non-evreii, și în populația evreiască boala era mai frecventă în familiile din Europa (Polonia și Rusia). În SUA, boala Crohn este mai frecventă în zona nordică în comparație cu sudul și mai frecventă în ariile urbane în comparație cu cele rurale (Sonnenberg A și colab., 1991).

PATOGENEZĂ

Etiologia bolii Crohn (BC), ca și a colitei ulcerose (CU), rămân necunoscute. Dacă aceste două entități sunt manifestări diferite ale unei singure boli sau dacă ele reprezintă două entități diferite cu manifestări clinice similare este, de asemenea, necunoscut (Hyams JS, 1996).

Deoarece boala Crohn pare să fie, de departe, cea mai frecventă la rudele de gradul I ale indivizilor afectați, decât la populația generală, unii cercetători au sugerat că poate exista o predispoziție genetică pentru această entitate. Riscul dezvoltării bolii Crohn se apropie de 50% la fratele geamăn al unui geamăn monozigot, în comparație cu 3% la un geamăn dizigot (Sofaer J, 1993). În momentul diagnosticului, probabilitatea constatării unei boli intestinale inflamatorii la o rudă de prim grad a unui proband este între 5% și 25% (Bennet RA et al, 1991); frații indivizilor cu boală Crohn au de 17-35 de ori probabilitate mai mare de a dezvolta boala decât aceea din populația generală.

Boala Crohn apare cu o frecvență crescută la pacienții cu sindromul Turner, sindromul Hermansky-Pudlak, tipul 1b de glicogenoză. Studiile HLA au fost în general nerelevante; se sugerează o asociere cu HLA-DR₄ (Sofaer J, 1993).

Etiologia infecțioasă a fost discutată, dar nici o evidență nu a fost identificată privind rolul unui agent patogen specific. Unii cercetători au sugerat că poate fi în cauză o micobacterie atipică, datorită faptului că expresia infecției micobacteriene intestinale poate fi similară cu cea observată la pacienții cu boala Crohn.

Eforturi recente au fost focalizate pe anomalii sistemului imun al mucoasei intestinale și al tulburării de reglare a inflamației intestinale (Sartor RB, 1994). Schematic (fig. 1), un stimul antigenic, fie de origine microbiană, fie de origine dietetică, stimulează sistemul imun al mucoasei intestinale.

Inflamația mucoasei apare într-o modalitate controlată și protejată (inflamație fiziologică) și, la o gazdă normală, inflamația este autolimitată. La o gazdă predispusă genetic ori la o persoană cu o „injurie” anterioară a mucoasei, cascada procesului inflamator nu este autolimitată și producerea continuă de mediatorii ai inflamației, prin activarea celulelor imune, conduce la injuria tisulară și fibroză.

Această cascadă de evenimente sugerează că o celulă țintă particulară poate să nu fie implicată în injuria tisulară în boala Crohn. Mai degrabă distrucția tisulară poate apărea după modul „spectator inocent” (innocent bystander) (Shanahan F, 1989).

Produsele bacteriene cum ar fi endotoxina (lipopolizaharid), peptidoglican polizaharid și *N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine* (FMLP) sunt activatori potenți ai celulelor inflamatorii (Doerfler ME et al, 1989). Date recente au demonstrat că devierea materiilor fecale, odată cu rezecția ileală, a scăzut probabilitatea unei boli recurente în ileonul „neoterminal”, fapt care sugerează că stimularea prin „bolul fecal” (*fecal stream*) este crucială în patogeniza bolii recurente la nivelul „sitului” anastomotic (ileonul neoterminal) (Rutgeerts P et al, 1991).

Țesutul intestinal inflamator conține o creștere marcată de concentrate de citokine proinflamatoare (interleukine – IL-1, IL-6 și IL-8). Aceste citokine au multiple efecte locale ce includ:

- „recrutarea” celulelor inflamatorii datorită creșterii adeziunii moleculelor celulare la nivelul vaselor;
- creșterea producerii de eicosanoide de către neutrofile;
- degranularea eozinofilelor și creșterea producției de collagen (Dinarelo CA et al, 1993);
- inducția de sinteză a oxidului nitric în macrofage și neutrofile;

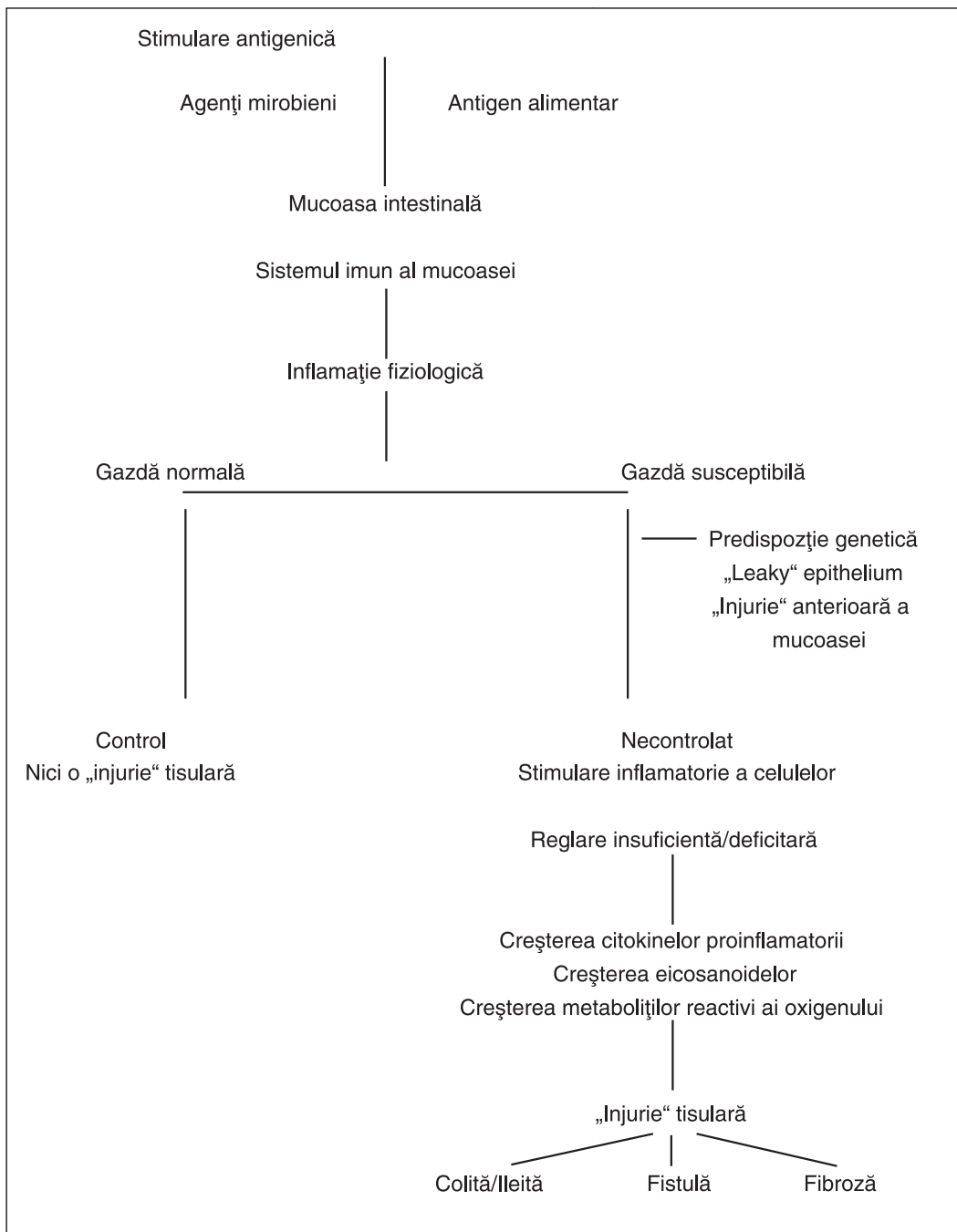


Figura 1. Schemă propusă asupra patogenezei bolii Crohn (după Hymas JS, 1996)

- creșterea producerii de colagen (Dinarello CA et al, 1993): IL-1 și IL-6 sunt stimuli potenți ai producției hepatice de reactanți de fază acută. Metaboliții reactivi de oxigen produși de neutrofilele participante la răspunsul inflamator local sunt citotoxine potente și cauză de „injurie“ celulară sau de moarte (Yamada T et al, 1994).

Produsele celulelor inflamatorii ca histamina, prostaglandinele și leucotrienele determină secreția de clor de către celulele epiteliale, contribuind la

producerea diareei (Musch MW et al, 1994).

Celulele mononucleare stimulate care produc citokine proinflamatorii potente – IL-1 –, produc, de asemenea, antagonistul receptorului IL-1 (IL-1ra) care blochează efectele IL-1 asupra celulelor țintă (Dinarello CA, 1991). Nu este încă sigur dacă aceste date sunt de importanță primară în patogenia bolii Crohn. Citokinele imunoreglatoare adiționale, cum ar fi IL-4 și IL-10 pot, de asemenea, controla răspunsul inflamator.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Elementul anatomo-patologic inițial în boala Crohn pare să fie ulcerarea localizată deasupra unui folicul limfoid (leziune aftoasă). Pe măsură ce boala progresează, ulcerarea se extinde, inflamația se extinde în straturile profunde, luând aspectul unei infiltrații semnificative cu limfocite, histiocite și plasmocite. Inflamația marcată a submucoasei se asociază cu edem, dilatația vaselor limfatice și depunere de collagen. Abcesele criptice și depleția de celule „în cupă“ (*goblet-cell*) pot apărea, dar mai puțin proeminente decât în colita ulceroasă. Caracteristic, există o implicare segmentală intestinală cu grade variate de afectare microscopică. Nu este nevoie să fie constatate granuloamele pentru stabilirea diagnosticului de boală Crohn, deși ele pot fi prezente în aproximativ 50% dintre cazuri pe specimene rezecate. În timp, peretele intestinal se „îngroșează“, secundar edemului, inflamației cronice și fibrozei. Gradul de „îngroșare“ a peretelui intestinal poate fi sever, astfel încât diametrul lumenului intestinal este suficient de redus pentru a determina obstrucție. Pot apărea fistule când inflamația intestinală transmurală se extinde prin seroasă în structurile adiacente, cum ar fi organele contiguate cu intestinul – vezica urinară, vaginul sau perineul. Implicarea alături de intestin a mezenterului și ganglionilor limfatici duce la posibila realizare a unei „mase“ inflamatorii. Trei tipuri de implicare a intestinului sunt comune în boala Crohn la copil (Gryboski JD et al, 1978). Aproximativ 50-60% dintre pacienți prezintă afectarea ileonului terminal și a variabile segmente ale colonului, cel mai comun a colonului ascendent. Aproximativ 30-35% prezintă numai afectarea intestinului subțire, mulți dintre ei având afectat ileonul terminal. Aproximativ 10-15% dintre copii prezintă boala limitată numai la colon. Boala gastroduodenală documentată prin biopsia mucoasei reprezintă mai mult decât 1/3 din toți pacienții (Lenaerts C et al, 1989). Deși aceste „pattern“-uri de implicare a colonului sunt utilizate în clasificarea bolii, este important de apreciat că boala Crohn poate afecta orice porțiune a tractului digestiv (*alimentary system*) și biopsia ariilor macroscopice evidențiază frecvent procesul inflamator microscopic (Hyams JS, 1006).

FIZIOPATOLOGIA SIMPTOMELOR GASTROINTESTINALE

Inflamația activă a mucoasei intestinului subțire și a colonului inițiază o serie de evenimente care

determină diaree, sângerare gastrointestinală și dureri abdominale. Mucoasa inflamată secretă cantități crescute de electroliți și apă și concomitent este afectată în ceea ce privește abilitatea de a absorbi aceste substanțe.

Mediatorii inflamației, cum ar fi prostaglandinele și leucotrienele, alterează permeabilitatea intestinală și transportul electroliților. Malabsorbția acizilor grași care ajung astfel în colon afectează absorbția electroliților și apei. Funcția anormală a ileonului terminal poate determina pierderea de acizi biliari cu o eventuală scădere a concentrației acestora în lumen, conducând la steatoree. Sărurile biliare pot, de asemenea, afecta absorbția colonică a electroliților. Creșterea excesivă bacteriană în intestinul subțire în caz de obstrucție sau de fistulă entero-enterică poate conduce la leziuni ale mucoasei, deconjugarea sărurilor biliare, și mai mult, o agravare a diareei.

Boala mucoasei intestinale afectate difuz conduce la exsudarea proteinelor serice ce determină enteropatie prin pierdere de proteine. Mai mult, boala extensivă a mucoasei intestinale conduce la pierderi ușoare-medii de sânge, iar ulcerarea penetrantă în straturile intestinale profunde poate afecta vasele sanguine mari, determinând potențial hemoragii masive. Durerea abdominală este, de obicei, rezultat fie al distensiei intestinale asociată cu obstrucție, fie al inflamației seroase și inflamației transmurale.

MANIFESTĂRI CLINICE

În timp ce simptomele gastrointestinale sunt de obicei prezente la stabilirea diagnosticului (tabelul 1), manifestările extraintestinale pot fi observate la 25-35% dintre pacienți și pot reprezenta manifestări inițiale la unii pacienți (tabelul 1)(Hyams JS, 1994). Un interval prelungit (peste 6 luni) există, în mod obișnuit, între debutul simptomelor și diagnosticul bolii Crohn la copil.

Tabelul 1. Prezentarea manifestărilor clinice la copiii cu boală Crohn (după Hyams JS, 1993)

Manifestări	Procentaj
Dureri abdominale	75
Diaree	65
Scădere în greutate	65
Retardul creșterii	25
Grețuri/vărsături	25
Sângerări rectale	20
Boală perirectală	15
Manifestări extraintestinale	25

Simptome gastrointestinale

Durerea abdominală și diareea sunt prezente la majoritatea copiilor afectați (Barton JR et al, 1990; Burbige EJ et al, 1975; Gryboski JD et al, 1978; Posthuma R et al, 1985; Raine PAM, 1984). Durerea este localizată obișnuit în cadranul drept inferior și poate fi asociată cu sensibilitate la palpare împreună cu o plenitudine sau cu o „masă”. Poate fi observată, de asemenea, prezența unei dureri periombilicale sau situate în stânga. Pot fi notate, de asemenea, implicarea esofagiană sau gastroduodenală, disconfortul epigastric, adesea de natură „dispeptică” (Griffiths AM et al, 1989). Frecvent, durerea abdominală asociată cu boala Crohn este severă și poate trezi copilul din somn.

Diareea poate fi variabilă ca severitate (de la 1-2 scaune semiconsistente pe zi la o diaree marcată – peste 6 scaune pe zi), cu sau fără semne de deshidratare. Scaunele sanguinolente sunt mai frecvente în afectarea colonică decât în afectarea intestinului subțire, deși ulcerările profunde ale mucoasei intestinului subțire pot precipita hemoragii severe. Boala perirectală (ex.: fistule, fisuri) poate fi observată în aproximativ 15-30% dintre pacienți (Markowitz J et al, 1984). Anorexia, greața și vărsăturile sunt comune.

Simptome extraintestinale

Manifestările sistemice ca febra, oboseala, scăderea în greutate sunt notate la majoritatea pacienților. O prezentare a manifestărilor extraintestinale ale bolii inflamatorii intestinale este expusă în tabelul 2.

Tabelul 2. Manifestări extraintestinale ale bolii inflamatorii intestinale (după Hyams JS, 1984)

Neurologic

Neuropatie periferică
Perineurită
Abcese epidurale spinale
Stroke

Procesul de creștere

Întârzierea creșterii
Întârzierea pubertății

Hematologic

Anemia prin deficiență de fier
Deficiența de folat
Deficiența de vitamina B₁₂
Anemia hemolitică autoimună
Anemia în bolile cronice
Anemia cu corpi Heinz
Neutropenie
Trombocitoză
Trombocitopenia

Renal/Urologie

Nefrolitiază
Hidronefroză obstructivă
Fistula enterovezicală
Infecția tractului urinar
Glomerulonefrita cu complexe imune
Abcese perinefretice
Hipertensiunea arterială

Tegumente

Eritemul nodos
Piodermita gangrenoasă
Boala perianală
Eritemul multiform
Vasculite cutanate
Periarterita nodoasă
Manifestări cutanate metastatice în boala Crohn
Boala Crohn a vulvei
Pelagra
Psoriazis
Epidermoliza buloasă acquisită
Pioderma vegetans
Erupția veziculo-pustuloasă
Sindromul Hermansky-Pudlak cu albinism
Alopecie
Acrodermatitis enteropathica
Celulita scrotală
Acnee

Cavitatea bucală

Stomatita aftoasă
Glosita
Cheilita
Pyostomatita vegetans
Amigdalita granulomatoasă

Ficat/Căi biliare

Infiltrație grasă
Colangita sclerozantă/pericolangita
Hepatita cronică
Ciroza
Hepatita granulomatoasă
Colelitiaza
Abcesele hepatice
Sindromul Budd-Chiari
Colecistita necalculoasă
Carcinom al tractului biliar
Amiloidoză
Tromboza venei porte

Sistemul osos

Osteopenia
Osteonecroza
Osteoporoza
Osteomalacia

Articulații

Artralgii
Artrită
Spondilita ankilozantă
Sacroileita
Sinovita granulomatoasă
Osteoartropatia hipertrofică

Ochi

Uveita
Episclerita
Sclerita
Ulcere corneene
Blefarita

continuare în p. 153

Conjunctivita
Keratita
Decolarea de retină
Infiltrate choroidale
Nevrita retrobulbară
Cataracta
Miozita orbitală
Pseudotumor orbital
Creșterea presiunii intraoculare

Vasculare

Tromboflebita
Vasculita
Poliarterita nodoasă
Arterita Takayashu
Tromboza venei porte
Sindromul Budd-Chiari
Vasculita pulmonară
Arterita cu celule gigante
Tromboembolismul SNC

Pancreas

Pancreatita acută/cronică
Insuficiența pancreatică

Pulmonar

Vasculita pulmonară
Alveolita fibrozantă
Pneumonia eozinofilică
Pneumomediastin

Cord

Miocardita
Pericardita

Musculo-scheletal

Miozita granulomatoasă
Dermatomiozita
Miozita vasculitică
Miopatia steroid-indusă

Cancer extraintestinal

Leucemia acută mielocitară
Limfoame
Sindroame mielodisplastice

Cele mai comune organe țintă sunt tegumentele, articulațiile, ficatul, ochiul și oasele (Hyams JS, 1994).

Eritemul nodos este mult mai frecvent în boala Crohn decât în colita ulceroasă și, de obicei, reflectă inflamația intestinală activă. La aproximativ 75% dintre pacienții la care este prezent eritemul nodos, se dezvoltă, de asemenea, artrită. *Pioderma gangrenosum* este rară la pacienții cu boală Crohn.

Pot fi observate două modele de implicare articulară, ce includ o formă periferică – sinovita enteropatică și colita artritică – și o formă axială ce include spondilita ankilozantă sau sacroileita. Articulațiile genunchilor și șoldurile sunt cele mai comun afectate articulații periferice. Deoarece la 50% dintre pacienții cu boală inflamatorie intestinală la care artrita este prezentă, de asemenea, o inflamație oculară, evaluarea oftalmologică de rutină este justificată.

Osteoartropatia hipertrofică este observată la aproximativ 30% dintre pacienți. Valori patologice ale aminotransferazelor serice sunt prezente la aproximativ 15% dintre copiii cu boală intestinală inflamatorie în cursul evoluției (Hyams JS et al, 1995). Creșterile tranzitorii ale aminotransferazelor serice sunt frecvent asociate cu accesele de mânie, cu medicații ca 6-mercaptopurina sau sulfasalazina, hiperalimentația parenterală și steatoza hepatică după corticoterapie, malnutriția sau masiva creștere în greutate. Două entități cronice care pot, de asemenea, să se asocieze cu creșteri ale transaminazelor serice sunt hepatita cronică activă și colangita sclerozantă. Aceste complicații se dezvoltă la mai puțin de 1% dintre toți copiii cu boală Crohn și pot evolua spre ciroză hepatică și insuficiență hepatică.

Complicațiile oculare sunt observate frecvent în cadrul altor manifestări extraintestinale (a se vedea tabelul 2). Pacienții cu afectare colonică, mai frecvent decât cei cu boală a intestinului subțire, prezintă uveită, sclerită sau episclerită. Administrarea cronică de doze zilnice mari de corticoizi se poate complica cu creșterea presiunii intraoculare și cataractă.

Diminuarea densității osoase a fost raportată la pacienții cu boală Crohn la stabilirea diagnosticului (Ghosh S et al, 1994) și în cursul evoluției bolii (Clements D et al, 1992). Factorii care pot fi operativi includ o dietă săracă, cu deprivare proteino-calorică, aport inadecvat de calciu sau malabsorbție, deficiența de vitamina D, producerea excesivă de citokine de intestinul inflammat care interferează cu metabolismul osos și inhibiția corticosteroidă a absorbției calciului și inhibiția directă a formării osoase. Pierderea minerală accelerată a oaselor poate apărea în condițiile unei odihne prelungite la pat și hiper calciuriei induse de corticosteroizi.

Complicațiile extraintestinale adiționale includ: hidronefroza dreaptă în cadrul inflamației ileocolice când o „masă“ inflamatorie afectează ureterul drept, hipercoagulabilitatea cu tromboză venoasă, pancreatita, anemia autoimună și vasculita (Hyams JS, 1994).

Anomalii ale creșterii și deficiențele nutriționale

La 20% dintre copiii cu boală Crohn, o scădere a vitezei creșterii poate precede simptomele gastro-intestinale, evidente cu luni sau ani (Kanof ME et al, 1988).

Deficitul înălțimii absolute este observat la 40% dintre copii (Grand J et al, 1986) și aproape 50%

dintre pacienți au greutate sub 90% din cea așteptată (Motil KJ et al, 1991). Factorii care au fost propuși că ar contribui la o „slabă” creștere la acești copii includ: malnutriția cronică, administrarea de corticosteroizi și o modalitate insuficient definită a retardului creșterii, ca efect al inflamației cronice intestinale (tabelul 3).

Malnutriția apare din cauza aportului dietetic suboptimal, creșterii „pierderilor” gastrointestinale și malabsorbției. Deși cele mai multe studii nu au demonstrat creșterea necesităților calorice bazale la pacienții cu boală Crohn, factori ca febra pot crește solicitările calorice. Anorexia este foarte des întâlnită și nu este totdeauna secundară riscului/fricii de precipitare a simptomelor gastrointestinale. Un apetit „central” ce reduce efectul citokinelor circulante proinflamatorii a fost sugerat, dar nu probat. Întârzierea „golirii” gastrice la copii poate conduce la o sațietate precoce (Grill BB et al, 1985). Nivelurile hormonului de creștere s-au constatat a fi normale la copiii cu întârzierea creșterii secundar bolii Crohn (Tenore A et al, 1977).

Nivelul seric al *insulin-like growth-factor-1* (IGF-1) este scăzut la cei mai mulți pacienți cu anomalii ale creșterii și reflectă probabil o stare nutrițională deficitară (Kirschner BS et al, 1986; Thomas AG et al, 1993).

Nivelurile serice ale *IGF-binding protein 1* (IGF-BP 1) sunt similare la copiii cu maladia Crohn cu întârziere sau cu creștere normală (Thomas AG et al, 1993).

Terapia zilnică cu corticosteroizi poate inhiba creșterea la diverse niveluri (Hyams JS et al, 1988). Corticosteroizii pot inhiba activitatea biologică a IGF-1 la mai multe trepte ale sintezei de collagen și promova o balanță negativă a calciului prin scăderea absorbției intestinale și creșterea pierderilor urinare. Terapia zilnică alternantă cu corticosteroizi nu pare să inhibe creșterea (Hyams JS et al, 1988). Nivelul seric al propeptidului C-

terminal al tipului de collagen I și N-terminal propeptid al tipului III collagen sunt semnificativ scăzute la copiii cu viteză scăzută de creștere și care sunt la o terapie corticosteroidă zilnică nediscriminativă privind activitatea bolii (Hyams JS et al, 1991).

Cu toate acestea, este frecvent dificil de a separa contribuțiile relative ale activității bolii de utilizarea corticosteroizilor în patogenia unei creșteri lineare scăzute (Griffiths AM et al, 1993; Hyams JS et al, 1991; Motil KJ et al, 1993). Trebuie insistat că eradicarea simptomelor gastrointestinale prin doze mari zilnice de corticoizi în raport cu compromiterea creșterii concomitente nu este considerată ca un succes al managementului medical.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul bolii Crohn este stabilit prin obținerea unui istoric (anamneze detaliate) și realizarea unui examen fizic conștiincios (tabelul 4). Testele de laborator sunt apoi efectuate pentru confirmarea diagnosticului și stabilirea severității complicațiilor (anemia și deficiențele nutriționale).

Tabelul 4. Stabilirea diagnosticului în boala Crohn (după Hyams JS, 1996)

1. Istoric/anamneză
Durerea abdominală
Diaree
Febră
Sângerări rectale
Artrite
„Flash”
(+/- istoric familial de boală intestinală inflamatorie)
2. Examen fizic
Sensibilitate abdominală
„Masă” în cadranul drept inferior
Degete hipocratice
Boală perirectală
Stomatită
Eritem nodos
Scădere în greutate

continuare în p. 155

Tabelul 3. Factorii ce contribuie la creșterea anomaliilor la copiii cu boala Crohn

Factori	Cauze
1. Aport suboptimal	Teama de înrăutățire a simptomelor gastrointestinale, anorexie, întârzierea „golirii” gastrice
2. Scaune numeroase	Leziuni sau rezecții ale mucoasei ce conduc la enteropatie cu pierderi proteice, steatoze
3. Creșterea nevoilor nutriționale	Febră, deficite cronice
4. Terapia corticosteroidă	Inhibiția formării oaselor, creșterea pierderilor de calciu
5. Boală activă (evolutivă)	Posibil rol al citokinelor inflamatorii circulante în inhibarea metabolismului osos

continuare din p. 154

3. Evaluare de laborator

Anemie
VSH accelerat
Hipoalbuminemie
Trombocitoză
Testul pozitiv – stool guaiac

4. Radiografie (tranzit baritat gastrointestinal)

Skip areas
Semnul „corzii“ ileale
Noduli
Ulcerări

5. Endoscopie

Arii/zona inflamatorii
Leziuni aftoase
Aspect de „pietre de pavaj“
Ulcere lineare
Rectal sparing

Examenul fizic

Sensibilitatea la palpare a abdomenului este constatată la majoritatea copiilor cu boală Crohn. Dacă ileonul terminal și cecul sunt implicate, o „plenitudine“ sau „masă“ în cadranul inferior drept pot fi prezente și de obicei reprezintă un flegmon. Semnele peritoneale sunt neobișnuite. O inspecție efectuată cu grijă a ariei perirectale și o examinare rectală digitală urmată de o examinare cu guaiac a fecalelor recoltate sunt obligatorii.

Prezența stomatitei, degetelor hipocratice, artritei sau eritemului nodos sprijină diagnosticul de boală intestinală inflamatorie. Valorile greutății și înălțimii trebuie obținute cu grijă și comparate cu valorile anterioare, pentru a calcula viteza procesului de creștere.

Evaluarea testelor de laborator

Un „screening“ complet cuprinzând numărătoarea elementelor celulare sanguine (leucocite, eritrocite, trombocite), viteza de sedimentare a eritrocitelor asociate cu un profil biochimic sunt frecvent performante în evaluarea copiilor cu simptome gastrointestinale cronice pentru stabilirea datelor care să susțină diagnosticul de boală intestinală inflamatorie.

Anemia (în 70% dintre cazuri), creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor (în 80% dintre cazuri), hipoalbuminemia (60%) și trombocitoza (60%) sunt cele mai frecvente anomalii notate la pacienții cu boală Crohn (Thomas DW, Sinatra FR, 1989). Rezultatele de laborator normale nu exclud diagnosticul de boală Crohn.

Deși anemia este cel mai frecvent secundară deficienței de fier, alte cauze potențiale includ deficiența de acid folic, vitamina B12, malnutriția și rar, hemoliza autoimună. Anemia secundară unei

boli cronice caracterizată prin scăderea fierului seric și a capacității de legare a fierului seric, ferritina serică normală sau crescută și creșterea stocării de fier în măduva osoasă pot, de asemenea, să fie observate.

Citokinele proinflamatorii, ca IL-1, interferon-gamma și factorul alfa de necroză tumorală (TNF- α), care sunt produse în mari cantități de intestinul inflammat pot circula și inhiba eritropoieza prin celulele eritroide progenitoare, inhibă producția de eritropietină și scad metabolismul fierului (Means RT jr et al, 1992).

La pacienții malnutriți, poate fi utilă determinarea calciului seric, fosfatemiei, magnezemiei și zincului seric. Aminotransferazele serice trebuie, de asemenea, determinate. Testarea hidrogenului respirator pentru malabsorbția carbohidraților poate fi utilă în ghidarea managementului dietetic.

Examenul de urină trebuie efectuat pentru excluderea piuriei sau infecției asociate cu fistulă entero-vezicală.

Evaluarea radiografică

Studiile radiografice sunt utilizate pentru:

- confirmarea diagnosticului de boală Crohn;
- evaluare distribuției afectării intestinale;
- diferențierea bolii Crohn de colita ulceroasă.

Tranzitul baritat este utilizat mai puțin frecvent decât colonoscopia pentru evaluarea bolii colonice.

Deoarece afectarea intestinului subțire este observată în mai mult de 80% dintre cazuri, este recomandată o evaluare radiologică în serie a tractului gastrointestinal superior.

Fluoroscopia seriografică și palparea abdominală sunt utilizate pentru evidențierea imaginilor nodulare, în „piatră de pavaj“ și „îngroșarea“ anselor intestinale și ariilor „stenozate“ (semnul „corzii“), a ulcerărilor profunde și fistulelor. Aspectul „nodular“ al ileonului este comun în boala Crohn și poate fi diferențiat cu dificultate de hiperplazia nodulară limfoidă (NLH – *nodular lymphoid hyperplasia*) deși în NLH nodulii sunt, de obicei, cu diametrul de 3 mm sau mai puțin.

Când o „masă“ moale, dureroasă la palpare este prezentă în cadranul inferior drept abdominal, este important de a diferenția un „flegmon“ intestinal de un „abces“ intestinal. Examenul ecografic abdominal poate evidenția îngroșarea peretelui intestinal și fluidul extraluminal ce sugerează un abces.

CT-scan poate fi mai utilă în evidențierea relației între organele adiacente și ansele intestinale, în particular privind fistulizarea în vezica urinară și vagin. Studiile cu radioizotopi sunt limitate de dozele mari de radiații implicate.

Evaluarea endoscopică și histologică

Endoscopia și biopsia mucoasei au devenit instrumente indispensabile în diagnosticul și monitorizarea bolii inflamatorii intestinale. În multe cazuri, vizualizarea directă a colonului permite frecvent diferențierea bolii Crohn de colita ulcerosă la copiii care prezintă diaree sanguinolentă, în prezența unor culturi negative pentru patogeni enterici. Colonoscopia este mai sensibilă decât studiile radiologice pentru depistarea bolii ușoare a mucoasei intestinale și pentru că procură oportunitatea obținerii de „material“ pentru examinare histologică.

Deși aspectul din colita ulcerosă și din boala Crohn este, ocazional, similar, unele modificări sunt distinctive pentru boala Crohn. Afectarea rectală este rară la pacienții cu colită ulcerosă, dar este comună în boala Crohn. Pot fi observate leziunile aftoase (ulcerații mici pe un fond eritematos) în mijlocul unei mucoase cu aparență normală. „Insule“ de inflamație cu arii anormale intricate cu arii aparent normale sunt caracteristice bolii Crohn a colonului. Pot fi prezente ulcere fisurate profunde și „îngrămădite“ pe o mucoasă edematoasă (pseudopolipi). Valva ileo-cecală poate apărea granulară, friabilă și edematoasă. Dacă intubația valvei ileo-cecale poate fi realizată în cursul colonoscopiei, se poate observa o inflamație marcată și prezența de numeroși noduli la nivelul ileonului terminal.

În aproximativ 20% dintre cazuri de boală Crohn la copil, se notează o simptomatologie de boală a tractului gastrointestinal superior, tradusă prin dureri epigastrice, sașietate precoce și pirozis (Griffiths AM

et al, 1989). Esofagogastroduodenoscopia și biopsia sunt mult mai sensibile decât evaluarea radiologică pentru detectarea bolii Crohn a esofagului, stomacului și duodenului.

Examinarea histologică a țesutului obținut prin biopsia mucoasei, în cursul endoscopiei, este importantă. Frecvent, arii grosolane, încă de aparență normală, pot releva un proces inflamator evident. Granuloamele mucoasei colonice sunt prezente în aproximativ 1/3 dintre cazurile de boală Crohn.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Manifestările proteiforme ale bolii Crohn la debut impun un lung diagnostic diferențial (tabelul 5).

Infecțiile, apendicita, patologia ovariană, neoplazmele, adenita mezenterică și invaginația intestinală se pot prezenta cu dureri în cadranul inferior drept, deși, cel mai frecvent, într-o modalitate acută.

Mai multe cauze de dureri cronice abdominale sunt frecvent considerate a fi sindrom de colon iritabil, dureri abdominale funcționale, intoleranță la glucide, boală peptică sau patologie de tract urinar. La copilul mic diareea sanguinolentă și crampele abdominale pun în discuție o purpură Schonlein-Henoch și sindrom hemolitic-uremic. Manifestările extraintestinale pot, de asemenea, constitui dileme de diagnostic.

MANAGEMENT

În mod curent, nu există o terapie pentru boala Crohn. Tratamentul este dirijat spre controlul simptomelor, adresându-se complicațiilor și

Tabelul 5. Diagnosticul diferențial al simptomelor prezente în boala Crohn (după Hyams, JS, 1993)

Simptome principale	Considerații diagnostice
Dureri abdominale în cadranul drept inferior, cu sau fără „masă“ palpabilă	Apendicită, infecții (ex: Campylobacter, Yersinia), limfom, invaginație intestinală, adenită mezenterică, diverticul Meckel, chist ovarian
Dureri abdominale periombilicale sau gastrice	Colonul iritabil, constipația, intoleranța la lactoză, ulcer peptic
Sângerare rectală, absența diareei	Fisură, polip, diverticul Meckel, sindromul ulcerației rectale
Diaree apoasă	Intestin iritabil, intoleranță la lactoză, giardia, cryptosporidium, sorbitol, laxative
Diaree sanguinolentă	Infecții, sindromul hemolitic-uremic, purpură Schänlein-Henoch, purpură, ischemie intestinală, colita de iradiere
Boala perirectală	Fisură, hemoroizi (rar), infecție streptococică, condiloma (rar)
Întârzierea creșterii	Endocrinopatii
Anorexie, scădere în greutate	Anorexie nervoasă
Artrită	Boli vasculare de collagen, infecții
Anomalii hepatice	Hepatită cronică

încercându-se prevenirea agravării sau recurenței bolii. Tratamentul trebuie adresat simptomelor pacienților, mai degrabă decât testelor de laborator normale, biopsiilor sau investigațiilor radiologice.

Există frecvent considerabile disocieri între manifestările endoscopice și radiografice pe de o parte, și simptomele clinice ale pacienților, pe de altă parte.

Tratamentul bolii Crohn este prezentat didactic, în 4 compartimente: 1) farmacologic, 2) nutrițional, 3) chirurgical și 4) psihosocial.

Tratamentul farmacologic

O serie de clase de medicamente sunt în mod curent folosite în tratamentul bolii Crohn. Acestea includ: corticosteroizii, preparatele 5-aminosalicilat (ASA), imunomodulatele și antibioticele, la care se adaugă noi agenți (tabelul 6).

Corticosteroizii

Corticosteroizii au efecte profunde asupra sistemului imun al copilului și răspunsului inflamator. Efectele importante propuse care pot fi utile la pacienții cu boală Crohn includ: inhibiția proliferării celulelor T, scăderea producției de IL-1 de către macrofage, scăderea producției de IL-2 de către monocite și macrofage, scăderea expresiei moleculelor de adeziune a celulelor endoteliale și scăderea permeabilității vasculare, ce conduce la reducerea migrației neutrofilelor din sânge la locul inflamației (Anders T et al, 1994). Corticosteroizii sunt capabili să inducă remisiunea la cei mai mulți pacienți cu boală inflamatorie intestinală mai puțin extinsă sau mai extinsă. Terapia este inițiată prin administrarea de prednison sau metilprednisolon (1-2 mg/kg/zi). La pacienții bolnavi, corticosteroizii pe cale intravenoasă sunt adesea folosiți datorită unei experiențe adecvate ce sugerează o

eficiență crescută în comparație cu terapia orală. Ca urmare a ameliorării simptomelor, doza zilnică este scăzută progresiv în câteva săptămâni, cu o schemă de tipul *alternate-day/dose* (0,2-0,5 mg/Kg de prednison). Scopul final este de a opri total folosirea corticosteroizilor.

Dozele mari de corticosteroizi pot masca semnele de sepsis intraabdominal sau de perforație. Efectele adverse semnificative asociate cu utilizarea cronică au ca urmare suprimarea procesului de creștere, acneea, faciesul cu aspect de „lună plină“, hirsutism, vergeturi, cataractă subcapsulară posterioară, necroză aseptică a capului femural, colaps vertebral, hipertensiune arterială și depresie. Cele mai multe complicații ale terapiei cu corticosteroizi adesea pot fi evitate prin: coadministrarea altor medicamente antiinflamatorii sau imunomodulatorii pentru a minimaliza doza de prednison și printr-o precoce luare în considerație a chirurgiei pentru simptomele refractare.

Deoarece efectele adverse ale corticosteroizilor limitează frecvent utilizarea acestora, așteptările au fost orientate spre formularea unor medicații corticosteroide care să aibă o înaltă activitate topică antiinflamatoare și o activitate sistemică redusă datorită unei inactivări hepatice rapide. Budesonidul, un corticosteroid înrudit structural cu 16-alfa/hidroxiprednisolon este eficient în boala Crohn activă a ileonului și colonului la adulți (Greenberg GR et al, 1989). Efectele sale adverse par să fie mai mici decât ale prednisonului. Utilitatea sa la copii nu a fost stabilită (Hyams JS, 1996).

Agenții amino-5-salicilat

Deși sulfasalazina este încă utilizată larg în tratamentul bolii Crohn, noii agenți 5-ASA (ex: mesalamina și mesalazina) care au o mai mare eficacitate în inflamația intestinului subțire și un mai bun profil de securitate au, în prezent, o

Tabelul 6. Tratamentul farmacologic al bolii Crohn

Medicament	Doza zilnică	Indicații	Comentarii
Prednison	1-2 mg/Kg, max 40-60 mg	Boala intestinului subțire și gros	După stabilirea remisiunii scăderea dozelor cu 5 mg săptămânal Încercare de a atinge schema q.o.d. Se continuă scăderea progresivă și apoi oprirea medicației
Agenți 5-ASA – Sulfasalazina – Mesalamine – Mesalazine	30-50 mg/Kg maxim 3 g maxim 3,6 g maxim 4, 8 g	Colon Colon/intestin subțire Colon/intestin subțire	Poate avea o valoare profilactică
Metronidazol	15-20 mg/Kg (max 1 g)	Boală perirectală sau Crohn colonică	Poate necesita folosire prelungită Neurotoxicitate importantă
6-mercaptopurină sau azathioprină	1-2 mg/Kg (max 100 mg)	Boală severă Toxicitate a corticoterapiei	Efectul poate fi întârziat pentru 3-6 luni Necesitate a monitorizării cu grijă

utilizare mai largă. Acești compuși au demonstrat că au efecte anti-inflamatorii ce includ inhibarea producerii de eicosanoizi de către celulele inflamatorii, inhibarea producerii radicalilor de oxigen prin activarea neutrofilelor, servind ca radicali *scavenger* și inhibă legarea FMLP la neutrofilele umane (Peppercorn M, 1994).

Agenții 5-ASA sunt utilizați în mod curent pentru a induce remisiunea bolii active și a preveni recurența indusă de tratamentul medical sau chirurgical. Boala colonică ușoară sau moderată răspunde în mod obișnuit bine la toți agenții 5-ASA. Boala inflamatorie a intestinului subțire, în special cea a ileonului terminal este, în mod curent tratată cu mesalamină și mesalazină, care sunt parțial eliberate în intestinul subțire, în opoziție cu sulfasalazina, care este eliberată primar în colon. O serie de studii au demonstrat că mesalamina și mesalazina pot diminua probabilitatea unei boli recurente peste 2 ani de urmărire la aproximativ 50% dintre cazuri în comparație cu *placebo*, ca urmare a remisiunii medicale sau chirurgicale (Gendre JP et al, 1993; Prantera C et al, 1992).

Doza de 5-ASA utilizată pare a fi decisivă. Deși datele exacte privind copiii sunt absente, o doză de 50 mg/kg/zi pare a fi adecvată (Hyams JS, 1996).

Agenții imunomodulatori

Agenții imunomodulatori, care în mod curent sunt utilizați în tratamentul bolii Crohn includ 6-mercaptopurina, azathioprina, methotrexatul și cyclosporina. Există o experiență considerabilă la copii cu 6-mercaptopurină și azathioprină, deși nu există încercări dublu-orb și placebo-controlate a utilizării lor la populația cu BII (boală inflamatorie intestinală) (Hyams JS, 1996). Se pare că utilizarea agenților imunomodulatori are o deosebită eficacitate în reducerea corticosteroizilor la pacienții dependenți de dozele mari de corticosteroizi (Markowitz J et al, 1006, 1984; Verhave M et al, 1990).

Deși mecanismul de acțiune al agenților imunomodulatori în boala Crohn este neclar, aceștia afectează semnificativ metabolismul și activarea limfocitelor. Dozele variază de la 1-2 mg/kg/zi. Supresia activității măduvei osoase și pancreatice sunt cele două foarte importante efecte adverse.

Nu există date privind utilizarea methotrexatului sau cyclosporinei în boala Crohn la copii, deși aceste medicamente imunomodulatoare au fost și sunt utilizate la populația pediatrică (Treem WR et al, 1994).

Cyclosporina s-a demonstrat a fi eficace în boala Crohn severă la adulți, deși recurența este comună la întreruperea medicamentului (Brynskow J et al, 1991).

Hanauer SB et al (1993) sugerează rolul ciclosporinei în tratamentul bolii Crohn fistuloase. Tratamentul de lungă durată cu agenți imunomodulatori trebuie efectuat cu grijă din cauza toxicității lor în utilizarea de lungă durată (Hyams JS, 1996).

Antibioticele

Terapia cu antibiotice este utilizată pe diverse căi. Abcesele intra-abdominale ce se dezvoltă ca urmare a fistulizării sunt tratate cu antibiotice cu spectru larg, ce trebuie să acopere flora abdominală și cuprinde, în mod obișnuit, ampicilina, gentamicina, clindamicina și, dintre chimioterapice, metronidazolul. O terapie similară este utilizată în cele mai multe cazuri, chiar în absența evidenței abceselor, la pacienții ce prezintă sensibilitate la nivelul cadranelui inferior drept abdominal, febră din cauza unei prezumții de „microfistulizare“ și infecție localizată.

Boala fistuloasă perianală este tratată frecvent cu metronidazol, care are o mare utilizare în boala colonică severă. Acest chimioterapic anti-aerobic pare să afecteze capacitatea neutrofilelor de a migra la zonele inflamatorii (Amdt H et al, 1994).

Antibioticele pot altera flora intestinală și scad stimularea antigenică a sistemului imun al mucoasei intestinale.

Noi agenți

Noii agenți terapeutici utilizați sunt:

- Inhibitori ai sintezei leucotrienelor
- Modulatori ai moleculelor de adeziune
- Receptori solubili pentru citokinele proinflamatorii
- Anticorpi față de citokinele proinflamatorii
- Antagoniști ai receptorilor citokinelor

Terapia nutrițională

Intervenția nutrițională poate fi utilizată ca o terapie primară sau adjuvantă. Date contradictorii privind eficacitatea unei diete elementare par să fie comparabile cu teoria corticosteroidă în inducerea remisiunii în boala Crohn cu evoluție ușoară-moderată (Gonzales-Huia F et al, 1994, Lachs H et al, 1991, Ruuska T et al, 1994). Deoarece dieta elementară nu este agreabilă/gustoasă, în special la copil, este necesar să fie administrată prin intermediul unui tub nazo-gastric.

Cea mai mare utilitate a tratamentului nutrițional la copilul cu maladia Crohn este indicația sa în caz de malnutriție, cauză a insuficienței procesului de creștere.

Dieta elementară cronică intermitentă ameliorează insuficiența creșterii, realizând o revenire a procesului de creștere la pacienții Tanner 3 și 4 tratați cu suplimente calorice intensive (Belli DC et al, 1988; Polk DB et al, 1992).

Tratamentul chirurgical

În decurs de 10-15 ani de la stabilirea diagnosticului, aproximativ 50-70% dintre copiii cu boală Crohn au necesitat intervenții chirurgicale (Davies G et al, 1990). Indicațiile intervenției chirurgicale sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7. Indicațiile chirurgicale în boala Crohn (după Hyams JS, 1993)

1. Insuficiența terapiei medicale

Simptome intractabile
Toxicitate corticosteroidă
Invalidare socială

2. Obstrucția acută sau cronică

Gastroduodenală
Intestinul subțire
Colonul

3. Hemoragii

Leziuni ale intestinului subțire
Leziuni ale colonului
Colita fulminantă, cu sau fără megacolon toxic

4. Perforație

Liberă
Închisă cu abcese

5. Fistule

Boala perirectală intractabilă
Entero-enterică
Entero-cutanată
Entero-vezicală/urinară
Entero-vaginală

6. Retard al creșterii

7. Carcinom

8. Uropatie obstructivă

Din nefericire, chirurgia de rezecție nu este curativă, și probabilitatea unei recidive pare să crească cu durata evoluției postoperatorii. După rezecția ileonului terminal, evidențierea endoscopică a unei boli recurente este constatată în ileonul neoterminal în peste 70% la adulți la 1 an, iar în 35% sunt simptomatici (Rutgeerts P et al, 1990).

Rata de recurență după panproctocolectomie și ileostomie depinde într-un anumit grad de prezența sau absența bolii ileale în momentul intervenției chirurgicale. Cei cu ileocolită prezintă 70% rată de recidivă în decurs de 10 ani, în comparație cu 15% la cei care au numai colită (Hyams JS et al, 1982).

Copilul care a suferit multiple operații chirurgicale prezintă o problemă de management semnificativă. Pentru a preveni pierderea unei substanțiale lungimi a intestinului din cauza multiplelor rezecții, s-a dezvoltat stricturoplastia. Prin această procedură, se efectuează o incizie longitudinală în intestinul stenozat și „deschizătura“ este apoi închisă transversal. Obstrucția este „alinată/ușurată“ fără a sacrifica intestinul. Prezența inflamației severe, abcesului sau flegmonului la nivelul operației reprezintă o contraindicație a acestei proceduri.

Terapia psihiatrică

Ca în orice boală cronică, boala Crohn poate avea un impact semnificativ social nu numai asupra copilului afectat, ci și asupra familiei.

Pentru adolescenții ce încearcă să-și câștige independența față de părinți, situația poate fi, în mod particular, dificilă, din cauza conflictului potențial cu părinții privind complianța cu regimul de medicație și cu alimentația. Este imperativ de a încerca să permitem copiilor și adolescenților cu boală Crohn să participe la activitățile adecvate vârstei.

Sprijinul de grup poate fi foarte util.

PROGNOSTIC

Pentru cei mai mulți copii cu boala Crohn, evoluția este una de exacerbări și remisiuni. O minoritate (5%) dintre pacienți au ceea ce pare să fie o perioadă de simptome (la stabilirea diagnosticului) urmată de o perioadă de remisiune prelungită.

O altă minoritate (sub 5%) are o boală „recalcitrantă“, ce necesită o terapie medicală agresivă continuă și multiple proceduri chirurgicale.

Deși cauzele celor mai multe exacerbări sunt neclare, bolile virale intercurente par a fi cele mai comune cauze precipitante.

Istoria naturală a bolii Crohn se va schimba când medicația anti-inflamatorie va deveni disponibilă.

Pentru pacienții cu boală Crohn cu evoluție de lungă durată a bolii colonului care nu au fost tratați prin rezecție chirurgicală, riscul de malignizare poate fi similar cu cel constat în colita ulceroasă cronică (Gillen CD et al, 1994). Supravegherea colonoscopică poate fi adecvată în aceste cazuri.

Se poate considera în prezent, că în condițiile unui management adecvat, decesul în boala Crohn este extrem de rar la populația pediatrică (Hyams JS et al, 1996).

BIBLIOGRAFIE

1. **Andus T, Targan SR** – Glucocorticoids. In: Targan SR, Shanahan F (eds) Inflammatory bowel disease. From bench to bedside, 457-502, Williams and Wilkins, Baltimore, 1994.
2. **Arndt H, Palitzsch KD, Grisham MR** et al – Metronidazole inhibits leukocyte-endothelial cell adhesion in rat mesenteric venules. *Gastroenterology*, 1994, 106, 1271.
3. **Barton JR, Ferguson A** – Clinical features, morbidity and mortality of Scottish children with inflammatory bowel disease. *Q J Med*, 1991, 75, 423.
4. **Belli DC, Seidman E, Bouthillier L** et al – Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1988, 94, 603.
5. **Bennett RA, Rubin PH, Present DH** – Frequency of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1991, 100, 1638.
6. **Brynskov J, Freund L, Norby Rasmussen S** et al – Final report on a placebo-controlled, double-blind randomized multicenter trial of cyclosporine treatment in active Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 1991, 26, 689.
7. **Burlige EJ, Huang SS, Bayless TM** – Clinical manifestations in Crohn's disease in children and adolescents. *Pediatrics*, 1075, 55, 866.
8. **Clements D, Motley RJ, Harries A** et al – Longitudinal study of cortical bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 1992, 27, 1055.
9. **Crohn B, Ginzburg L, Oppenheimer G** – Regional ileitis. Pathologic and clinical entity. *JAMA*, 1932, 99, 1323.
10. **Davies G, Evans CM, Whand WS** et al – Surgery for Crohn's disease in childhood. Influence of site of disease and operative procedure on outcome. *Br J Surg*, 1991, 78, 891.
11. **Dinarello CA** – Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood*, 1001, 77, 1627-1652.
12. **Dinarello CA, Wolff SM** – The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med*, 1003, 328, 100-113.
13. **Doerfler ME, Danner RL, Shelhammer JH** et al – Bacterial lipopolysaccharides prime neutrophils for enhanced production of leukotriene B₄. *J Clin Invest*, 1989, 83, 970.
14. **Ferguson A, Rifkind EA, Doig CM** – Prevalence of chronic inflammatory bowel disease in British children. In: McConnell RB, Rosen P, Fiocchi C (eds) Cytokines and animal models: a combined path to inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1993, 104, 1202.
15. **Gendre JP, Mary JY, Florent C** et al – Oral mesalazine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease. A multicentric placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 1993, 104, 435.
16. **Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ** et al – Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis at diagnosis. *Gastroenterology*, 1994, 107, 1031.
17. **Gillen CD, Walmisley RS, Prior P** et al – Ulcerative colitis and Crohn's disease. A comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut*, 1994, 35, 1590.
18. **Gonzalez-Huix F, de Leon R, Fernandez-Banares F** et al – Polymeric enteral diets as primary treatment of active Crohn's disease. A prospective steroid-controlled trial. *Gut*, 1993, 34, 778.
19. **Grand RJ, Motil KJ** – Growth failure in inflammatory bowel disease. In: Bayless TM (ed) Current therapy in gastroenterology and liver disease, 2nd ed, 223-229, BC Dekker, Toronto, 1986.
20. **Greenberg GR, Feagan BG, Martin F** et al – Oral budesonide for active Crohn's disease. *N Engl J Med*, 1994, 331, 836.
21. **Griffith AM, Alemayehu E, Sherman P** – Clinical features of gastroduodenal disease in adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1989, 8, 166.
22. **Griffith AM, Nguyen P, Smith C** et al – Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut*, 1993, 34, 939.
23. **Grill BB, Lange R, Markowitz R** et al – Delayed gastric emptying in children with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*, 1989, 7, 216.
24. **Gryboski JD, Spito AM** – Prognosis in children with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1978, 74, 807.
25. **Hanauer SB, Smith MB** – Rapid closure of Crohn's disease fistulas with continuous intravenous cyclosporine A. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88, 646.
26. **Haug K, Schrupf EH, Halvorsen JE** et al – The study group for inflammatory bowel disease in Western Norway: Epidemiology of Crohn's disease in Western Norway. *J Gastroenterol*, 1989, 24, 1271.
27. **Hyams JS** – Crohn's disease in children. *Pediatric gastroenterology I. Ped Clin N Am*, 1996, 43, 1, 255-277.
28. **Hyams JS** – Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1994, 19, 7.
29. **Hyams JS, Carey DE** – Corticosteroids and growth. *J Pediatr*, 1988, 113, 249.
30. **Hyams JS, Fitzgerald J, Wyzga N** et al – Relationship of interleukin-1 receptor antagonist to mucosal inflammation in inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1995, 21, 419.
31. **Hyams JS, Grand RJ, Colodny AH** et al – Course and prognosis after colectomy and ileostomy for inflammatory bowel disease in childhood and adolescence. *J Pediatr Surg*, 1982, 17, 400.
32. **Hyams JS, Markowitz J, Treem WR** et al – Characterization of hepatic abnormalities in children with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel disease*, 1995, 1, 27.
33. **Hyams JS, Moore RE, Leichtner AM** et al – Relationship of type 1 procollagen to corticosteroid therapy in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr*, 1988, 112, 893.
34. **Hyams JS, Treem WR, Carey DE** et al – Comparison of collagen propeptides as growth markers in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1991, 100, 971.
35. **Kanof ME, Lake AM, Bayless TM** – Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1988, 55, 1523.
36. **Kirschner BS, Sutton MM** – Somatomedin-C levels in growth impaired children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1986, 91, 830.
37. **Lanaerts C, Roy CC, Vaillancourt M** et al – High incidence of upper gastrointestinal tract involvement in children with Crohn's disease. *Pediatrics*, 1989, 83, 777.
38. **Lochs H, Steinhardt HJ, Klaus-Wenz B** et al – Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's disease. Results of the European Cooperative Crohn's disease study IV. *Gastroenterology*, 1991, 101, 881.
39. **Markowitz J, Daum F, Aiges H** et al – Perianal disease in children and adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1984, 86, 829.
40. **Markowitz J, Rosa J, Grancher K** et al – Long-term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1990, 99, 1347.
41. **Means RT jr, Krantz SB** – Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood*, 1992, 80, 1639.
42. **Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L** et al – Growth failure in children with inflammatory bowel disease. A prospective study. *Gastroenterology*, 1993, 105, 681.
43. **Musch MW, Chang EB** – Diarrhea in inflammatory bowel disease. In: Targan SR, Shanahan F (eds) Inflammatory bowel disease: from bench to bedside, 239-254, Williams and Wilkins, Baltimore, 1994.
44. **Olafsdottir EJ, Gjermund F, Haug K** – Chronic inflammatory bowel disease in children in western Norway. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1989, 8, 454.
45. **Peppercorn M** – Antiinflammatory agents. In: Targan SR, Shanahan F (eds) Inflammatory bowel disease: from bench to bedside, 478-486, Williams and Wilkins, Baltimore, 1994.
46. **Polk DB, Hattner JT, Kerner JA jr** – Improved growth and disease activity after intermittent administration of a defined formula diet in children with Crohn's disease. *J Parenter Enter Nutr*, 1992, 16, 449.
47. **Posthuma R, Moroz SP** – Pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Surg*, 1985, 20, 478.
48. **Prantera C, Pallone F, Brunetti G** et al – Oral 5-aminosalicylic acid (Asacol) in the maintenance treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1992, 103, 363.
49. **Raine PAM** – BAPS collective reviews chronic inflammatory bowel disease. *J Pediatr Surg*, 1984, 19, 18.
50. **Rutgeerts P, Gebhoes K, Peeters M** et al – Effect of faecal stream diversions in the neoterminal ileum. *Lancet*, 1991, 334, 771.
51. **Rutgeerts P, Gebhoes K, Vantrappen G** et al – Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1992, 99, 356.

52. **Ruuska T, Savilathi E, Maki M** et al – Exclusive whole protein enteral diet versus prednisolone in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol*, 1994, 19, 175.
53. **Sartor RB** – Cytokines in intestinal inflammation. Pathophysiology and clinical considerations. *Gastroenterology*, 1994, 106, 533.
54. **Shanahan F** – Pathogenesis of inflammatory bowel disease. A perspective. *Autoimmunity Forum. Gastroenterology*, 1989, 1, 3.
55. **Sofaer J** – Crohn's disease. The genetic contribution. *Gut*, 1003, 34, 869.
56. **Sonnenberg A, Mc Carty DJ, Jacobsen SJ** – Geographic variations of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology*, 1991, 100, 143.
57. **Tenore A, Berman WF, Parks JS** et al – Basal and stimulated serum growth hormone concentrations in inflammatory bowel disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977, 44, 632.
58. **Thomas AG, Holly JMP, Taylor F** et al – Insulin-like growth factor-1, insulin like growth factor binding protein-1 and insulin in children with Crohn's disease. *Gut*, 1993, 34, 994.
59. **Thomas DW, Sinatra FR** – Screening laboratory tests for Crohn's disease. *West J Med*, 1989, 150, 163.
60. **Treem WR, Hyams JS** – Cyclosporine therapy for gastrointestinal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1994, 18, 270.
61. **Verhave M, Winter HS, Grand RJ** – Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr*, 1990, 117, 809.
62. **Yamada T, Grisham MB** – Pathogenesis of tissue injury: role of reactive metabolites of oxygen and nitrogen. In: Targan SR, Shanahan F (eds) *Inflammatory bowel disease: from bench to bedside*, 133-150, Willimas and Wilkins, Baltimore, 1994.