

Kronične upalne bolesti crijeva (IBD) u djece – novosti u etiologiji, fenotipu, dijagnostici i liječenju

Sanja Kolaček^{1,2}, Iva Hojsak^{1,2}

Kronične upalne bolesti crijeva (IBD) - Crohnova bolest, ulcerozni kolitis i neklasificirana upalna bolest crijeva sve se češće dijagnosticiraju u dječjoj i adolescentnoj dobi. Navedeno je posebice važno, jer se klinička slika, proširenost i težina bolesti uvelike razlikuju ako je bolest nastala u pedijatrijskoj populaciji. Štoviše, navedeno je to izraženije što je dob kad se bolest javila mlađa. Baš je porast incidencije ovih bolesti, ali i njihova specifičnost u dijagnostici i liječenju, dovela do razvoja specifičnih algoritama za dijagnostiku i liječenje IBD-a u djece. Velik je broj istraživanja koja pokušavaju odgovoriti na pitanje zašto se bolest sve češće javlja, koji su etiopatogenetski mehanizmi njezina nastanka te što je to što čini kliničku sliku i terapijski odgovor različitim u dječjoj dobi. Namjena je stoga ovog preglednog rada prikazati i raspraviti specifičnosti IBD-a u djece, poglavito u odnosu na epidemiologiju, fenotipska obilježja i specifičnosti dijagnostičkog i terapijskog pristupa.

Ključne riječi: Kronične upalne bolesti crijeva; Crohnova bolest; colitis, ulcerozni; djeca

UVOD

U svakog četvrtog do petog oboljelog od kronične upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD) dijagnoza se postavlja u dječjoj dobi, tj. prije navršene osamnaeste godine života. U toj relativno velikoj kohorti oboljele djece i Crohnova bolest (CD) i ulcerozni kolitis (UC) posjeduju brojne specifičnosti i gotovo se u svakom svojem obilježju razlikuju od IBD-a dijagnosticiranoga u odraslih osoba. Štoviše, i odrasli bolesnici u kojih je bolest započela u dječjoj dobi razlikuju se od bolesnika čija je bolest dijagnosticirana u odrasloj dobi. Naposljetku, u etiopatogenezi IBD-a, bez obzira na to u kojoj će se dobi klinički očitovati, sve se više naglašava neprijeporna važnost promijenjenog mikrobioma i epigenetičkih mehanizama u translaciji okolišnih čimbenika u doživotnu – a možda i transgeneracijsku - promjenu aktivnosti gena, koja je nužna za nastanak poremećene imunološke reakcije na sadržaj vlastitoga crijeva. Baš je rano djetinjstvo razdoblje u kojemu se oblikuje individualna crijevna mikroflora, a i epigenetički su procesi najživlji. Slijedom navedenoga danas nije moguće raspravljati o etiopatogenezi IBD-a bez posebnog naglaska na ulogu promijenjenih okolišnih čimbenika upravo tijekom prvih godina života.

Namjena je ovog članka prikazati i raspraviti specifičnosti IBD-a u djece, poglavito u odnosu na epidemiologiju, fenotipska obilježja i specifičnosti dijagnostičkog i terapijskog pristupa. Također će biti riječi o nasljednim poremećajima koji se u ranoj dječjoj dobi očituju teškim oblicima bolesti, a posebno je raspravljena i uloga okolišnih čimbenika koji, djelujući u najranijem djetinjstvu, mogu utirati put nastanku IBD-a u kasnijoj životnoj dobi.

EPIDEMIOLOGIJA

Kao što je već u Uvodu naglašeno, u gotovo jedne četvrtine bolesnika dijagnoza IBD-a bit će postavljena tijekom prvih 18 godina života. Incidencija bolesti u djece varira od zemlje do zemlje i kreće se oko 0,25 do 13,3 na 100 000 stanovnika

¹ Zavod za dječju gastroenterologiju i prehranu, Refrentni centar Ministarstva zdravstva RH za dječju gastroenterologiju i poremećaje prehrane, Klinika za dječje bolesti Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Iva Hojsak, dr. med., Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagerb, email: ivahojsak@gmail.com

Primljeno/Received: 20. 1. 2017., Prihvaćeno/Accepted: 22. 3. 2017.

na godinu, bilježeći stalni porast tijekom proteklih nekoliko desetljeća, posebice u sjevernoj hemisferi Zemlje i u industrijski razvijenim zemljama (1, 2). Porast incidencije odvija se pretežito na račun Crohnove bolesti, dok se učestalost UC-a u posljednjem desetljeću više ne povećava (3). No pojedine zemlje odstupaju od tog trenda, pa je tako učestalost UC-a u Finskoj dvostruko viša negoli CD-a (4). Porast incidencije CD-a u nekim je zemljama najbrži u prvih 10 godina života (5), dok je drugima porast incidencije najbrži u dobi od 10. do 19. godine (6). Poznavanje tih podataka važno je kako bi se baš u toj dobi istražili okolišni čimbenici koji pridonose porastu prevalencije. Glede stanja u Europi, najbolji epidemiološki pokazatelji o IBD-u u djece su podatci dobiveni iz europskog registra novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika, poznatog pod nazivom "IBD EUROKIDS registry". Riječ je o prospektivnom web-baziranom registru utemeljenom 2004. godine, u koji se regrutiraju bolesnici iz 44 tercijarna centra iz 18 država Europe i Izraela, čija je bolest dijagnosticirana temeljem "Porto" dijagnostičkih kriterija (7). Do prosinca 2016. godine uključena su 4744 novodijagnosticirana pedijatrijska bolesnika od kojih 61% boluje od CD-a, 31% od UC-a, a preostalih 8% od neklasificiranog oblika bolesti (engl. *IBD unclassified*, IBD-U) (8). Srednja dob u trenutku postavljanja dijagnoze bila je 12,5 godina za oboljele od CD-a, kod UC-a 11,6, a u djece oboljele od IBD-U srednja je dob bila 11 godina. Što se tiče raspodjele po spolu, u ovom registru, slično kao i u ostalim pedijatrijskim epidemiološkim studijama (9, 10), razlike nema kod UC-a, dok je CD češća u dječaka (59% vs. 41%). U odraslih ispitanika, tj. nakon puberteta udio djevojčica raste, pa je u odrasloj dobi više žena nego muškaraca sa CD-om (9). U Hrvatskoj je naš Referentni centar jedan od suosnivača IBD EUROKIDS registra i tijekom proteklih 13 godina (do prosinca 2016. godine) regrutirali smo 289-ero novooboljele djece s IBD-om, od koje 49,4% boluje od CD-a, 46,2% od UC-a, a 4,4% ima IBD-U. Prosječna je dob naših bolesnika s CD-om 13, a s UC-om 12,5 godina (11). Kao što je iz predočenih podataka razvidno, naši se podatci ne razlikuju od europskog prosjeka, ali valja imati na umu da su to podatci tercijarnog centra, koji mogu odstupati od vrijednosti na razini cijele države.

Zaključno, za razliku od odraslih osoba, učestalost IBD-a u djece je u daljnjem značajnom porastu, pretežito na račun Crohnove bolesti, koja je češća u dječaka dok se nakon puberteta taj omjer mijenja u korist ženskog spola.

ETIOPATOGENEZA

Rizik pojavnosti unutar obitelji

Najvažniji čimbenik rizika u etiopatogenezi IBD-a je prisutnost bolesti u obitelji. U oboljele djece pozitivna obi-

teljska anamneza znatno je češća (19-41%) nego u bolesnika u kojih je bolest započela nakon 18. godine života (5-10%). Pozitivna je obiteljska anamneza također to učestalija što je oboljelo dijete mlađe (12). Ako je samo jedan roditelj bolestan, rizik za dijete je 2-13 puta viši u usporedbi s općom populacijom, a ako od IBD-a boluju oba roditelja, prije ili kasnije svako će treće dijete također oboljeti. U obiteljima s jednim bolesnim djetetom rizik da će drugo dijete oboljeti iznosi 2-3% ako je riječ o CD-u te 0,5-1% ako je riječ o UC-u. Transmisiji bolesti najviše su izložene kćeri čije majke boluju od CD-a, što upućuje na spolno uvjetovanu dispoziciju, koja može biti i epigenetski posredovana. U usporedbi sa sporadičnom pojavom bolesti, djeca s pozitivnom obiteljskom anamnezom oboljevaju u ranijoj životnoj dobi, a s drugim oboljelim članovima podudaraju se u tipu IBD-a i u lokalizaciji bolesti, ali ne i u težini kliničke slike (sažeto u (13, 14)).

Rizik obolijevanja unutar obitelji upućuje na nasljednu predispoziciju, ali i na mogućnost izloženosti zajedničkim okolišnim čimbenicima, koji su oboje prikazani u daljnjem tekstu.

Važnost nasljeđa (tablice 1 i 2).

Genetička su istraživanja do danas opisala više od 163 gena povezanih s povišenim rizikom razvoja IBD-a, koji pretežito kodiraju molekule prirodne ili stečene imunosti, te sposobnost autofagije i intracelularnog procesuiranja mikroorganizama u CD-u i obilježja crijevne sluznične barijere u UC-u (15). No unatoč tako velikom broju rizičnih lokusa, nasljeđem se može razjasniti samo 7,5% pojavnosti UC-a i oko 13,6% pojavnosti CD-a. To ujedno označava mnogo veću važnost okolišnih čimbenika u etiopatogenezi IBD-a. Jedini su izuzetak monogene bolesti čija je klinička prezentacija katkad identična (ili vrlo slična) IBD-u – najčešće CD-u, no one se znatno češće javljaju u prvim godinama života i obilježene su izuzetno teškim kliničkim slikama, nerijetko sa smrtnim ishodom. Uzročne genske mutacije, patogeneza i klinički simptomi prikazani su u tablici 1, a najčešća stanja i obilježja kod kojih valja pomisliti na monogenske bolesti navedeni su u tablici 2.

Okolišni čimbenici

Mali utjecaj nasljeđa, unatoč velikom broju identificiranih rizičnih genskih lokusa, trend daljnjeg porasta IBD-a u djece, usprkos činjenici da se naši geni nisu mijenjali tisućama godina, upućuje na važnost okolišnih čimbenika koji djeluju baš u toj dobi. Na to upućuju i brojne studije o epidemiologiji bolesti u migranata i u njihove djece rođene u novom okruženju, u kojem se učestalost obolijevanja više ne razlikuje od matične populacije domicilnih zemalja, bez

TABLICA 1. Mongenske bolesti s kliničkom slikom sličnom kroničnim upalnim bolestima crijeva (prilagođeno prema (78, 79)); AD – autosomno dominantno, AR – autosomno recesivno, CD – Crohnova bolest, CVID – obična varijabilna imunodeficijencija, EBV – Epstein-Barr virus; HLH – hemofagocitna limfohistiocitoza, IBD – kronična upalna bolest crijeva, IL – interleukin, IPEX – *immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome*, SCID – teška kombinirana imunodeficijencija, X – X vezano.

Sindrom	Gen	Nasljeđivanje	Gastrointestinalna manifestacija	Perianalna bolest/strikture	Ostale značajke/ simptomi
Epitelna barijera					
X-vezana ektodermalna imunodeficijencija	<i>IKBKG</i>	X	Kao CD, enterokolitis	-	Povećana sklonost infekcijama, autoimune bolesti
Distrofična bulozna epidermoliza	<i>COL7A1</i>	AR	Umjereni do jaki enterokolitis	Striktore	Bulozna epidermoliza kože
Kindlerov sindrom	<i>FERMT1</i>	AR	Kao UC	Striktore	Bulozna epidermoliza kože
Obiteljski proljev	<i>GUCY2C</i>	AD	Enterokolitis Bolest slična CD može se javiti i u odrasloj dobi	Striktore	Vrlo rani sekretorni proljev
ADAM17 deficijencija	<i>ADAM17</i>	AR	Enterokolitis	-	Promjene na koži, kosi i noktima
TTC7A deficijencija	<i>TTC7A</i>	AR	Enterokolitis	Striktore	Atrezija crijeva
Hiperimuni i autoimuni poremećaji					
Nedostatak mevalonat kinaze	<i>MVK</i>	AR	Enterokolitis	-	Periodička vrućica, bolovi u zglobovima, limfadenopatija, recidivirajuće infekcije, hipogamaglobulinemija, pridružene autoimune bolesti
Obiteljska mediteranska vrućica	<i>MEFV</i>	AR	Kao UC	-	Periodička vrućica, poliserozitis, autoimune bolesti
Obiteljska hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) tip V	<i>STXB2</i>	AR	Enterokolitis	-	Vrućica, splenomegalija, hemofagocitoza, citopenija
X-vezani limfoproliferativni sindrom tip 2	<i>XIAP</i>	X	Kao CD; tanko ili debelo crijevo	Može biti prisutna perianalna bolest	Simptomi slični HLH, često vezani uz EBV infekciju
X-vezani limfoproliferativni sindrom tip 1	<i>SH2D1A</i>	X	Enterokolitis	-	Infekcije
Nedostatak fosfolipaze C-2	<i>PLCG2</i>	AD	Kao UC	-	Blaga imunodeficijencija, promjene na koži
Hermansky-Pudlak 1	<i>HPS1</i>	AR	Kao CD; granulomi	Perianalna fistula, apsces	Okulokutani albinizam, poremećaji zgrušavanja, neutropenija
Hermansky-Pudlak 4	<i>HPS4</i>	AR	Kao CD; granulomi	Perianalna fistula, apsces	Okulokutani albinizam, poremećaji zgrušavanja, neutropenija
Hermansky-Pudlak 6	<i>HPS6</i>	AR	Enterokolitis	-	Okulokutani albinizam, poremećaji zgrušavanja, neutropenija
Poremećaji fagocitoze					
Kronična granulomatozna bolest	<i>CYBB</i>	X	Kao CD; granulomi	Perianalna fistula, apsces	Teške infekcije, ekcem kože
Kronična granulomatozna bolest	<i>CYBA</i>	AR	Kao CD; granulomi	Perianalna fistula, apsces	Infekcije, neutropenija
Kronična granulomatozna bolest	<i>NCF1</i>	AR	Kao CD; granulomi	Perianalna fistula, apsces	Infekcije, neutropenija
Kronična granulomatozna bolest	<i>NCF2</i>	AR	Kao CD; granulomi	Perianalna fistula, apsces	Infekcije, neutropenija
Kronična granulomatozna bolest	<i>NCF4</i>	AR	Kao CD; granulomi	-	Infekcije, neutropenija
Kongenitalna neutropenija	<i>G6PC3</i>	AR	Kao CD	Perianalna fistula, apsces	Infekcije, neutropenija, oralne i genitalne ulceracije
Glikogenoza tip Ib	<i>SLC37A4</i>	AR	Kao CD; granulomi	Perianalna fistula, apsces; striktore	Infekcije, neutropenija
Nedostatak leukocitnih adhezijskih molekula tip 1	<i>ITGB2</i>	AR	Kao CD	Perianalna fistula, apsces	Infekcije, rana dob početka simptoma, oralne ulceracije

Sindrom	Gen	Nasljedivanje	Gastrointestinalna manifestacija	Perianalna bolest/ strikture	Ostale značajke/ simptomi
<i>Poremećaji T i B limfocita</i>					
CVID1	ICOS	AR	Kolitis	-	Infekcije, autoimune bolesti
CVID8	LRBA	AR	Kao CD	-	Infekcije, autoimune bolesti
Nedostatak IL-21	IL21	AR	Kao CD; granulomi	-	Respiratorne infekcije, infekcije kriptosporidijem
Agamaglomulinemija	BTK	X	Kao CD; kolitis	-	Infekcije, autoimune bolesti, smanjen broj B stanica na periferiji
Agamaglomulinemija	PIK3R1	AR	Kolitis	-	Infekcije, eritema nodozum, artritis, potpuni nedostatak B stanica
Hiper IgM sindrom	CD40LG	X	Kolitis	Perianalna fistula, apsces	Autoimune bolesti (uključujući i sklerozirajući kolangitis), oralne ulceracije, kronična neutropenija
Hiper IgM sindrom	AICDA	AR	Kao CD	-	Autoimune bolesti
Omenn sindrom	DCLRE1C	AR	Kao CD	-	Eritrodermija, limfadenopatija, hepatosplenomegalija, hipereozinofilija, povišen IgE, infekcije
SCID	ZAP70	AR	Kao UC	-	Višestruke alergije, teške infekcije, sklerozirajući kolangitis
SCID/Omenn syndrome	RAG2	AR	Kolitis	-	Teške infekcije
SCID	IL2RG	X	Enterokolitis	-	Teške infekcije
SCID	CD3gama	AR	Kolitis	-	Teške infekcije
Wiskott-Aldrich sindrom		X	Kao UC	-	Ekcem, trombocitopenija sklonost infekcijama, autoimuna hemolitička anemija, neutropenija, artritis, vaskulitis
Hoyeraal-Hreidarsson sindrom	DKC1	X	Enterokolitis	Striktore	Diskeratoza, supresija koštane srži, poremećaj u razvoju
Hoyeraal-Hreidarsson sindrom	RTEL1	AR	Kolitis	Striktore	Diskeratoza, supresija koštane srži, poremećaj u razvoju
Hiper IgE sindrom	DOCK8	AR	Enterokolitis; granulomi	-	Atopijski dermatitis, sklonost infekcijama
<i>Imunoregulacija</i>					
IPEX	FOXP3	X	Enterokolitis	-	Poliendokrinopatija, ekcem, visoke vrijednosti IgE, učestale infekcije, autoantitijela
IPEX-like	IL2RA	AR	Enteropatija	-	Poliendokrinopatija, ekcem, visoke vrijednosti IgE, učestale infekcije, autoantitijela
IPEX-like	STAT1	AD	Enteropatija	-	Učestale infekcije, kandidijaza
Defekt signalizacije IL10	IL19RA	AR	Kao CD	Obimne destruktivne lezije /fistule, apscesi	
Defekt signalizacije IL10	IL10RB	AR	Kao CD	Obimne destruktivne lezije /fistule, apscesi	Krvavi proljev, folikulitis, oralne ulceracije, artritis
Defekt signalizacije IL10	IL10	AR	Kao CD	Obimne destruktivne lezije /fistule, apscesi	Krvavi proljev, folikulitis, oralne ulceracije, artritis
<i>Ostalo</i>					
MASP nedostatak	MASP2	AR	Kao UC	-	Sklonost infekcijama i autoimunim bolestima
Trihoheptoenterički sindrom	SKIV2L	AR	Enterokolitis	-	Hepatitis, trihoreksis nodoza, niske vrijednosti imunoglobulina
Trihoheptoenterički sindrom	TTC37	AR	Enterokolitis	-	Hepatitis, trihoreksis nodoza, niske vrijednosti imunoglobulina

TABLICA 2. Znaci i simptomi koji upućuju na monogenetsku bolest (prilagođeno prema (79)).

Vrlo rana pojava simptoma (najčešće unutar prve dvije godine života)
Teška ili vrlo rana pojava perianalne bolesti
Atipični endoskopski i patohistološki nalaz
Pozitivna obiteljska anamneza
Učestale ili atipične infekcije
Rezistencija na standardnu terapiju
Promjene kože, kose, noktiju, zubi (bulozne promjene, ekcem, suha kosa, pioderma)
Povećanje limfnih čvorova, splenomegalija
Hemofagocitna limfocitocitoza
Pridružene autoimune bolesti
Endokrinopatije
Rana pojava tumorskih bolesti

obzira na podrijetlo njihovih roditelja (16). Slijedom navedenoga, uz već dobro razrađene okolišne rizične čimbenike svojstvene odraslim bolesnicima poput pušenja, uzimanja nesteroidnih antireumatika, apendektomije i obilježja urbanizacije, sve se više pozornosti posvećuje okolini u ranoj dječjoj dobi. Poglavitno je riječ o čimbenicima povezanim s pojačanom higijenom i s ponekim obilježjima dojenačke i rane dječje prehrane. Pojačana higijena, odnosno izlaganje okolišu u kojemu je izloženost raznovrsnim mikroorganizmima reducirana, ogleda se u bilježenju češće pojave bolesti u djece rođene carskim rezom, koja žive u obiteljima bolje educiranosti i boljeg materijalnog statusa, u koje je infestiranost crijevnim parazitima rjeđa, a uzimanje antibiotika u prvoj godini života značajno češće (3, 4, 17). Veću učestalost bolesti u sjevernim zemljama studije su povezale sa značajno nižim vrijednostima vitamina D u krvi. A glede obilježja rane dječje prehrane mnogo je riječi bilo o tome da izostanak ili kraće dojenje i uzimanje zamjenskih mliječnih dojenačkih formula povisuju rizik kasnijeg obolijevanja od IBD-a (18, 19).

No niti jedan od gore pobrojanih rizičnih čimbenika nije konzistentno potvrđen u više studija, štoviše, rezultati se često međusobno potiru. Primjerice, današnjim podacima nije moguće razlučiti je li niska razina vitamina D čimbenik rizika ili je jednostavno riječ o manjoj izloženosti sunčevim zrakama, pri čemu je razina vitamina D jedan od čimbenika, a uloga sunca dominantna. Manja učestalost IBD-a u djece u Španjolskoj povezuje se s više sunca i više vitamina D, ali istodobno je davanje antibiotika u ranoj dječjoj dobi višestruko češće negoli u razvijenim zemljama sjevera Europe (17). Naposljetku, današnja ispitivanja više ne mogu potvrditi zaštitnu ulogu dojenja, štoviše, djeca koja obolijevaju od IBD-a dulje su dojena od svojih zdravih vršnjaka, i to se pripisuje činjenici da je dojenje danas obilježje visoko-

razvijenih sredina boljeg materijalnog statusa, što potvrđuje hipotezu o boljoj higijeni kao dominantnom rizičnom okruženju (20-22). Najnovija *case-control* studija, koja je uključila 264-ero oboljelih od IBD-a (CD = 102; UC = 162) i 203 srodnih kontrola, čiji je cilj bio ispitati koji se okolišni čimbenici mogu dovesti u vezu s nastankom bolesti, pokazala je sljedeće: a) bolja educiranost majke, dulje dojenje, bolje zaposlenje oca i ranije uvođenje glutena značajno su povišivali rizik za razvoj CD-a, a posjedovanje kućnih ljubimaca, veći broj braće i sestara i spavanje u istom krevetu s njima bili su značajni zaštitni okolišni čimbenici, b) za UC povišen rizik iskazali su nepridržavanje mediteranske prehrane i rano uvođenje glutena, a važni zaštitni čimbenici ponovo su veći broj braće i sestara, posjedovanje kućnih ljubimaca i pozitivni podatak o zarazi parazitima u obitelji (21).

U najnovijim smjernicama za prehranu djece s IBD-om čitavo jedno poglavlje bavi se ulogom rane dječje prehrane u nastanku bolesti. Rezimirajući sve što je dosad objavljeno na tu temu, autori su zaključili da nema obilježja dojenačke prehrane koja se mogu pouzdano povezati s kasnijim nastankom bolesti, uključujući i duljinu dojenja. A što se tiče prehrane u kasnijoj dječjoj dobi, povišeni unos vlaknaste hrane i Ω -3 višestruko nezasićenih masnih kiselina možda imaju zaštitnu ulogu i po tome se djeca ne razlikuju od odraslih osoba (22).

Translacija okolišnih čimbenika u nekontroliranu upalnu reakciju na sadržaj vlastitoga crijeva

Od IBD-a obolijeva 1:250 stanovnika u Europi (23), bolest se javlja u obiteljskom okruženju, ali uz vrlo mali neposredni genetski utjecaj, porast incidencije najviši je u djece, no bolest se može pojaviti desetljećima nakon izlaganja rizičnom okruženju, a predispozicija za njezin nastanak prenosi se i na sljedeće generacije. Imajući sve to na umu, postavlja se pitanje na koji način djetetov organizam može zapamtiti promjene okolišnih čimbenika, bez obzira na to je li riječ o životu u „sterilnom“ okruženju ili o povoljnom djelovanju sunca/vitamina D, i to translirati u povišeni ili smanjeni rizik obolijevanja od IBD-a tijekom kasnijeg života. S aspekta dječje dobi, to je moguće utjecajem na formiranje mikrobioma i epigenetičkim mehanizmima (13), koji se opisuju u daljnjem tekstu.

A. Uloga rane dječje dobi u formiranju mikrobioma

Sve se više naglašava etiopatogenetska uloga mikrobioma, poglavitno u odnosu na razvoj prirodne i stečene imunosti i mogućnosti razvoja kronične crijevne upalne reakcije. No treba navesti da se mikrobiom formira u prvih 3-5 godina, a kasnije se vrlo malo mijenja, bez obzira na okolišne čimbenike u kasnijim desetljećima (24). Prema tome, utjecaj

na formiranje mikrobioma jedan je od mogućih mehanizama utjecaja okruženja u ranom djetinjstvu na povećani rizik od razvoja IBD-a. Štoviše, istaknuti rizični čimbenici za razvoj IBD-a, poput carskog reza, primjene antibiotika u ranoj dječjoj dobi, utjecaj podneblja/hemisfere, prehrane u dojenačkoj i ranoj dječjoj dobi – identični su onima koje su ispitivanja označila kao presudne u formiranju individualnog mikrobioma (25, 26). U obiteljskoj pojavnosti IBD-a posebno se naglašava uloga majke koja je u prijenosu bolesti značajnija od uloge oca, pa valja podsjetiti da dijete od majke ne nasljeđuje samo gene i mitohondrije nego je majčina vaginalna i crijevna flora prva koja će nastaniti djetetov probavni sustav. Utjecaj okolišnih čimbenika u perinatalnom razdoblju na razvoj određenog mikrobioma, koji će u manje-više nepromijenjenom sastavu trajati do kraja života, a majke će ih predati novorođenom djetetu, jedan je od neprijepornih mehanizama koji može objasniti translaciju okolišnih čimbenika u smanjen ili povećan rizik za razvoj IBD-a u kasnijem životu (27). To je jedno od mogućih objašnjenja tzv. „teorije pojačane higijene“.

B. Epigenetički mehanizmi u IBD-u

Epigenetika, koja doslovno znači „iznad“ genoma, definira se kao promjene u aktivnosti gena, koje nisu uzrokovane promjenom u slijedu nukleotida. Te se promjene prenose u mitozama, a ispitivanja upućuju na veliku vjerojatnost njihova prijenosa i u mejozama, što podrazumijeva transgeneracijsko „negenetičko“ nasljeđivanje promjena u aktivnosti gena (28). Tri su epigenetička mehanizma pobliže opisana: a) metilacija DNA koja se najčešće zbiva u području CpG otočića u promotorskoj regiji, budući da metilne skupine privlače posebnu skupinu proteina koji metilirani dio DNA „pokrivaju poput kape“, dotična promotorska regija postaje nedostupnom transkripcijskim faktorima, što onemogućava transkripciju gena, b) posttranslacijske modifikacije histona s metilacijom, fosforilacijom, acetilacijom i drugim promjenama histonskih izdanaka/repica dovode do pojačanog zgušnjavanja kromatina (heterokromatin), što smanjuje transkripciju gena, ili ga čine rastresitim i otvorenim (eukromatin) s poboljšanim uvjetima za transkripciju, c) mikro-RNA koji djeluje na glasničku RNA i ograničava/onemogućava njezinu translaciju u odgovarajući protein. Sva tri epigenetička mehanizma uzrokuju promjene aktivnosti gena, bez mijenjanja njegove strukture, pri čemu metilacija u pravilu smanjuje aktivnost, a demetilacija pojačava ekspresiju nekog gena. Gotovo svaka promjena u okolini od temperature, duljine dana, zagađenja zraka, pa čak i stupanj stresa i majčino raspoloženje mogu putem jednog ili istodobno više epigenetičkih mehanizama dovesti do promjene u aktivnostima gena, a poglavito se to odnosi i na različita obilježja prehrane (29). Skupni utjecaj

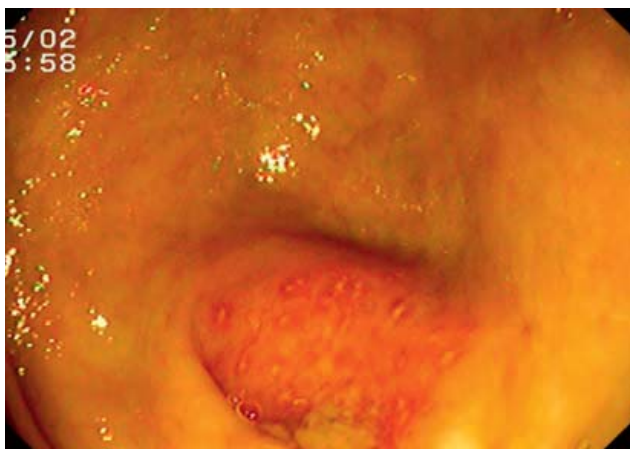
svih okolišnih čimbenika koji dolaze u doticaj s tijelom inhalacijom, ingestijom, kroz kožu ili dodiranjem, uključujući i metaboličke produkte mikrobioma, danas se naziva „exposome“, a djelovanje eksposoma na epigenetičke mehanizme naziva se *exposomal imprinting* (13, 30). Epigenetički su mehanizmi posebno aktivni *in utero* i tijekom prvih nekoliko godina života i baš se stoga rana dječja dob posebno apostrofira u etiopatogenezi kroničnih upalnih bolesti općenito i poglavito u razvoju IBD-a (30, 31). Budući da je hipoteza o epigenetičkom posredovanju utjecaja okoliša na aktivnost gena u etiopatogenezi IBD-a vrlo prihvatljiva (32, 33), brojne su studije u proteklih nekoliko godina istraživale baš tu mogućnost. Poglavito se to odnosi na uspoređivanje profila metilacije DNA-a u oboljelih od IBD-a, s istim biomarkerima u zdravih osoba, u biopsijama sluznice i u perifernim krvnim mononuklearima, te na određivanje razine protuupalnih mikro-RNA-a u sluznici debelog crijeva u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s UC-om (sažeto u (31, 32). Premda su rezultati studija obećavajući, valja naglasiti da su epigenetički mehanizmi specifični za tip stanice, pa stoga pouzdanost rezultata ovisi o preciznosti kojom se pojedine stanice mogu izdvojiti i izolirati, što je u uzimanju periferne krvi i u biopsijama tkiva pacijenata s IBD-om zasad gotovo nemoguće (31-33).

Zaključno, utjecaj okoliša u ranom djetinjstvu može trajno odrediti strukturu mikrobioma i putem epigenetičkih mehanizama dugoročno promijeniti aktivnost gena, te na oba načina programirati imunološki posredovane mehanizme, koji će u jednom trenutku života, vjerojatno nakon neke dodatne nokse (*second hit*) otkočiti kroničnu upalu. No opisani mehanizmi ne djeluju nužno odvojeno. Naš je mikrobiom epigenetički modulator koji svojim metaboličkim produktima i/ili citokinima epigenetičkim mehanizmima mijenja aktivnost gena (27). Najvjerojatnije se oba mehanizma međusobno dopunjuju u translaciji okolišnih čimbenika na procese u našem organizmu. Zašto jednom „zdrava“ komunikacija okoliša, mikrobioma i imunokompetentnih stanica, posredovana epigenetičkim mehanizmima, prestaje i počinje uzrokovati upalu, još je i danas nažalost nepoznato. Zbog toga su i prevencija i etiološka terapija IBD-a još i sad pitanja za buduća istraživanja.

SPECIFIČNOSTI FENOTIPA I KLINIČKE SLIKE U DJECE

Fenotip

Klinička slika i prirodni tijek bolesti u djece imaju brojne specifičnosti. Kako bi se bolje opisala obilježja u djece i na temelju njih razvrstao fenotip pedijatrijskog IBD-a, godine 2010. u Parizu je modificirana Montrealska klasifikacija (34). Specifičnosti / razlike Pariške prema Montrealskoj klasifikaciji odnose se na djetetovu dob u kojoj je postavljena



SLIKA 1. Fenotipska obilježja ulceroznog kolitisa u djece („cecal patch“) (fotografiju ustupio uz odobrenje A. Levine)

dijagnoza ($A=age$), zaostajanja u rastu ($G=growth$), lokalizaciju ($L=location$) i narav bolesti ($B=behaviour$) za CD, dok se razlike za UC odnose na ekstenziju bolesti ($E=extension$) i težinu kliničke slike ($S=severity$) (34).

Djeca sa CD-om, za razliku od odraslih bolesnika, imaju znatno prošireniju bolest koja već kod dijagnoze zahvaća debelo crijevo i terminalni ileum (L3) u 50-70% bolesnika, a čak 30% ima zahvaćeni i gornji probavni sustav. Tome nasuprot odrasli bolesnici imaju najčešće bolest ograničenu na terminalni ileum (L1), dok je ta lokalizacija prisutna u samo 10-15% pedijatrijskih bolesnika. Što je dijete mlađe, to je upala češće lokalizirana isključivo u debelome crijevu (L2), i to s učestalošću od 25-80%, ovisno o djetetovoj dobi u kojoj je postavljena dijagnoza (35, 36). Razlog tome je sazrijevanje Peyerovih ploča koje je nužno za nastanak upale u terminalnom ileumu, a koja nastupa tek u adolescenciji (35). I ne samo da je bolest već kod dijagnoze proširenija, nego ima veću sklonost daljnjem širenju na prethodno nezahvaćena područja crijeva i promjeni naravi bolesti iz pretežito upalne u stenozirajuću i penetrirajuću. U odraslih bolesnika oba su fenotipska obilježja najčešće stacionarna (3, 17, 36).

I fenotipska obilježja ulceroznog kolitisa u djece upućuju na znatno težu bolest, koja je u trenutku postavljanja dijagnoze u gotovo 80% bolesnika ekstenzivna ili je riječ o pankolitisu, s tendencijom daljnjeg pogoršavanja (37, 38), na što upućuje i dvostruko viša kumulativna učestalost kolektomije nakon 1, 3 i 5 godina trajanja u usporedbi s odraslim bolesnicima (17, 38). Štoviše, UC koji započinje u dječjoj dobi ima i svoja posebna fenotipska obilježja kao što su makroskopski očuvana sluznica rektuma (*rectal sparing*) i izolirana upala u području cekuma okružena urednom sluznicom okolnih dijelova debelog crijeva (*engl. cecal patch ili appediceal orifice inflammation*) (slika 1). Prvo se obilježje znatno češće javlja u mlađoj životnoj dobi i u djece

TABLICA 3. Uzroci pothranjenosti u djece sa kroničnim upalnim bolestima crijeva (sastavljeno prema (22)).

Osnovni mehanizam	Uzroci
povišene prehrambene potrebe	upala povišene bazalnih energetske potreba interakcija lijekova sa iskorištenjem nutrijenata
smanjeni unos	anoreksija, bol u trbuhu, nausea, poremećeni osjet okusa samo-nametnute eliminacijske dijete lijekovi
povećani gubitci	proljev +/- steatoreja zbog upale crijevne stijenke gubitak crijevne površine zbog kirurških resekcija gubitak fistulama interakcija lijekova sa digestijom i apsorpcijom hranjivih tvari

s težom bolešću, koja odmah kod dijagnoze zahvaća cijelo debelo crijevo izuzev rektuma, uz napomenu da je riječ samo o makroskopski, ali ne i mikroskopski urednoj sluznici rektuma (37). U odraslih bolesnika s ulceroznim kolitisom slični se entiteti (pošteta rektuma ili segmentalni UC i upala oko crvuljka) također pojavljuju, ali znatno rjeđe nego u djece (39).

Zaključno, u usporedbi s odraslim bolesnicima IBD u djece zahvaća veću površinu crijeva u trenutku postavljanja dijagnoze, uz tendenciju daljnjeg pogoršanja, a posjeduje i fenotipska obilježja koja nije moguće naći u odraslih bolesnika.

Klinička slika (tablica 4)

Simptomi bolesti u djece značajno se ne razlikuju od kliničke slike u odraslih bolesnika; u CD-u prevladavaju opći simptomi poput anoreksije, povišene temperature, periumbilikalnih postprandijalnih bolova te kronični/recidivirajući proljev, dok su u UC-u vodeći simptomi krvavi proljev i tenezmi. Zbog nespecifične kliničke slike dijagnoza CD-a se postavlja s većim zakašljenjem, koje u jedne petine djece može biti dulje od godinu dana, i to je jedan od uzroka usporenog linearnog rasta (40). U usporedbi s odraslim bolesnicima djeca imaju češće ekstraintestinalne simptome (do 20%) i perianalnu bolest u CD-u (8-30%) već u trenutku postavljanja dijagnoze, a učestalost se povisuje s trajanjem bolesti (35-38).

Najvažnija specifičnost kliničke slike u djece, poglavito u one oboljele od CD-a, jesu odstupanja u rastu, stanju uhranjenosti i u spolnom sazrijevanju. U svakog drugog djeteta s CD-om usporeni linearni rast prethodi drugim simptomima bolesti (41), često perzistira unatoč terapiji te uzrokuje smanjenje konačne visine u odrasloj dobi, koja u 20% pacijenata iznosi čak 7-8 cm (42, 43). Uzroci neis-

TABLICA 4. Tipične i netipične endoskopske promjene u djece s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolesti (prilagođeno prema (45)).

	Ulcerozni kolitis	Crohnova bolest
Tipične endoskopske promjene	<ul style="list-style-type: none"> kontinuirana upala sluznice koja započinje u rektumu i širi se proksimalno upalne promjene mogu biti edem, gubitak vaskularnog crteža, eritem i osjetljiva sluznica koja lako krvari na dodir, ulkusi koji su najčešće mali i doimaju se površnim 	<ul style="list-style-type: none"> preskakujuće lezije, između kojih se nalazi normalna sluznica promjene mogu biti afte na sluznici; linerni duboki ulkusi “kaldrnasta” sluznica stenoza
Netipične endoskopske promjene	<ul style="list-style-type: none"> poštedita rektuma (engl. <i>rectal sparing</i>) „cecal patch” – ograničeno upalno promijenjeno područje u cekumu, najčešće oko crvuljka upala terminalnog ileuma (engl. <i>backwash ileitis</i>) – blaga upala terminalnog ileuma prisutna kod pankolitisa 	<ul style="list-style-type: none"> gubitak vaskularnog crteža edem eritem

hranjenosti i usporenog rasta višestruki su i prikazani su u tablici 3. Djeca sa CD-om imaju i znatno smanjenu mišićnu masu, što perzistira i u fazama kliničke remisije, a isto se odnosi na zaostatak u spolnom sazrijevanju. Slijedom navedenoga, u svojim nedavno objavljenim smjernicama o prehrani djece s IBD-om Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN) iznosi sljedeće stavove (22):

- malnutricija, usporeni linearni rast i izostanak spolnog sazrijevanja, i u odsutnosti drugih simptoma, obilježja su aktivne bolesti i odraz neučinkovitosti odabrane metode liječenja,
- pokazatelje stanja uhranjenosti (tjelesna masa, visina, BMI) treba mjeriti kod svakog posjeta liječniku nadležnom za praćenje IBD-a,
- djetetovo napredovanje prati se upisivanjem antropometrijskih vrijednosti u odgovarajuće krivulje rasta, dok se linearni rast određuje jedan put u 6-12 mjeseci izračunavanjem promjene u Z- vrijednosti visine za dob,
- budući da brzina rasta ovisi o pubertetskom statusu, oboje treba određivati istodobno.

U zaključku treba naglasiti da je najvažnija specifičnost kliničke prezentacije u djece usporenje linearnog rasta i zaostajanje u spolnom razvoju. Stoga su ta obilježja bolesti terapijski cilj u djece prema kojemu se određuje učinkovitost odabrane metode liječenja (44).

DIJAGNOSTIČKI POSTUPNIK U DJECE

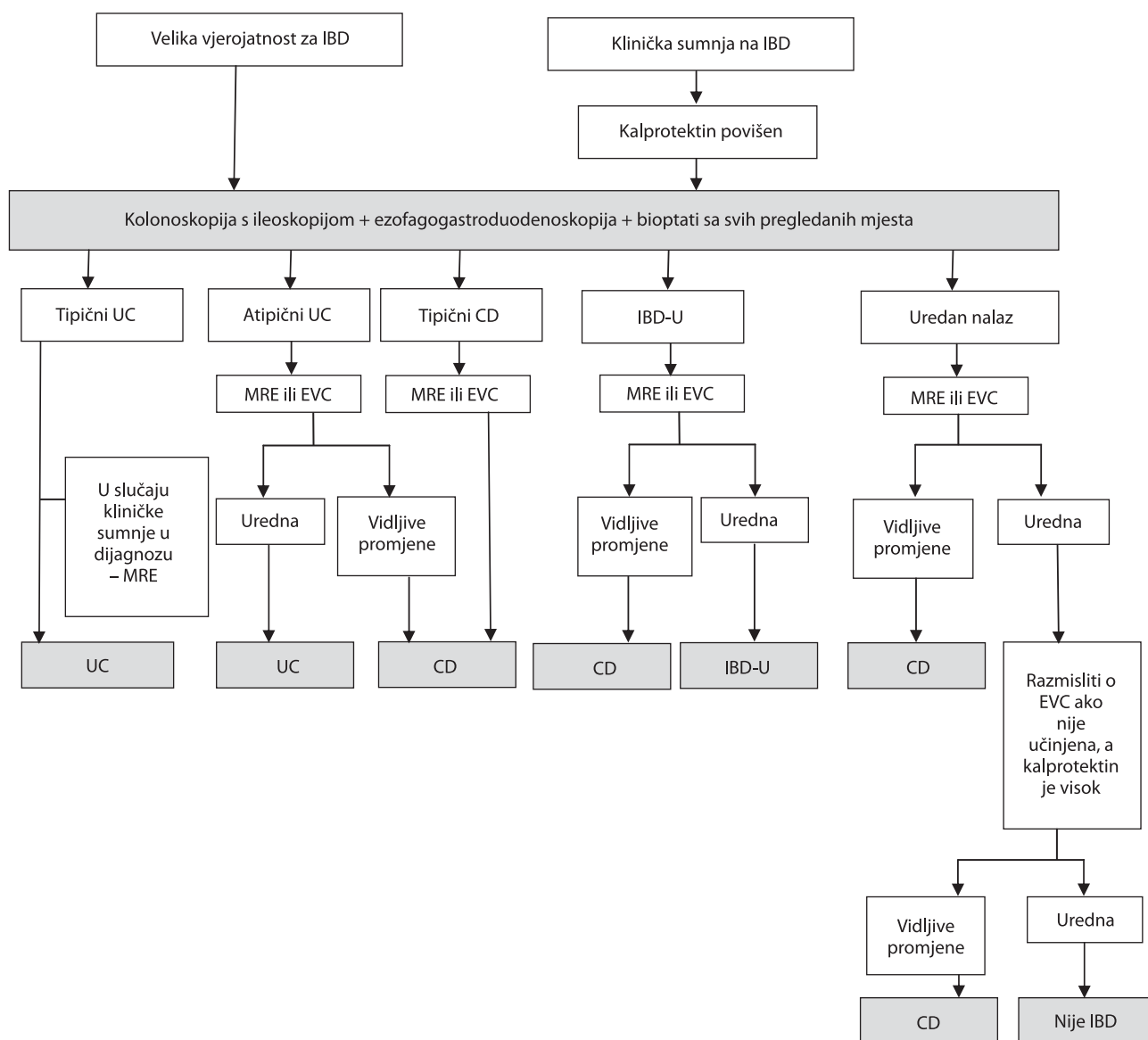
Iako se čini jednostavnim, katkad je postavljenije dijagnoze IBD-a vrlo komplicirano, posebice u dječjoj dobi kada

difeencijalna dijagnoza osim infektivnih uključuje i alergijske bolesti te imunodeficijencije. Osim toga, gdjekad je, unatoč jasnim kriterijima, teško razlikovati o kojem je podtipu bolesti riječ – CD, UC ili IBD-U. Uzimajući u obzir navedeno, u radna skupina ESPGHAN-a iznijela je 2005. godine tzv. Porto kriterije, kojima je cilj bio ujednačiti dijagnostički postupak za svu djecu s IBD-om (7). Prema ovim kriterijima navedeno je da se svoj djeci s jasnom sumnjom na IBD mora obaviti gornja i donja endoskopija, a u slučaju Crohnove bolesti ili nesigurne dijagnoze i RTG pasaža tankog crijeva. Nakon 2005. godine došlo je do razvoja novih tehnika koje su mnogo osjetljivije i specifičnije, kao što su MR enterografija i kapsularna endoskopija, a razvijene su i probirne metode, kao kalprotektin u stolici. Stoga je navedena skupina revidirala svoje kriterije 2014. godine (45), a algoritam navodimo na slici 2.

Dijagnostički protokol uvijek treba uključiti anamnezu, detaljan fizikalni pregled s inspekcijom perianalne regije, antropometrijske mjere i njihova usporedba sa standardnim vrijednostima (percentilne krivulje ili krivulje standardnih devijacija). U bolesnika sa sumnjom na IBD potrebno je obaviti osnovne laboratorijske pretrage (kompletnu krvnu sliku, C reaktivni protein, sedimentaciju eritrocita, jetrene enzime, albumin) i isključiti infektivni uzrok (7). Treba imati na umu da inicijalni rutinski laboratorijski nalazi mogu biti uredni u 10-20% djece s Crohnovom bolešću i oko 50% djece s ulceroznim kolitisom (11, 46). U laboratorijskoj dijagnostici danas je neizostavno određivanje fekalnog kalprotektina čija osjetljivost u dječjoj populaciji doseže visokih 98% (47). No kalprotektin je povišen i u drugim crijevnim bolestima, kao što su infekcije ili alergija, te mu je specifičnost za IBD značajno niža i u dječjoj dobi iznosi 68% (47). Najveća je vrijednost kalprotektina u kliničkom praćenju oboljelih i u tome što pomaže pri odluci o potrebi za kolonoskopijom u djece s nespecifičnim kliničkim i laboratorijskim pokazateljima.

Konačna dijagnoza IBD-a se u djece, jednako kao i u odraslih, postavlja na temelju endoskopskog i patohistološkog nalaza (tablica 4). U pedijatrijskom algoritmu preporučuje se da se svoj djeci, neovisno o tome je li posrijedi UC ili CD, učini i gornja i donja endoskopija s intubacijom terminalnog ileuma (35, 48). Promjene nađene tijekom endoskopije klasificiraju se istim indeksima kao i u odraslih, a to su *Mayo score* za UC (49) i *Simple Endoscopic Activity Score* za CD (50).

Kao što je prije navedeno, u pedijatrijskoj dobi bolest je već kod same dijagnoze proširena, stoga se inicijalna lokalizacija unutar tankog crijeva određuje ili MR enterografijom ili (što se mnogo rjeđe rabi) endoskopskom videokapsulom. Navedeno nije potrebno samo u slučaju kad endoskopski i patohistološki nalaz jasno upućuju na UC. Tipične promjene koje nalazimo u endoskopskom nalazu djece s UC-om i



SLIKA 2. Dijagnostički algoritam – modificirano prema revidiranim Porto kriterijima (45); CD – Crohnova bolest, EVC – endoskopska videokapsula, IBD – kronična upalna bolest crijeva, MRE - enterografija magnetnom rezonancijom, UC – ulcerozni kolitis.

CD-om navedene su u tablici 4. Za potvrdu dijagnoze potrebno je sa svih pregledanih mjesta uzeti uzorke za patohistološku analizu. Tipičan patohistološki nalaz za CD jesu granulomi koje je moguće identificirati u 40-60% djece kod dijagnoze (35, 51). Stoga njihova prisutnost potvrđuje, ali nije preduvjet za dijagnozu. Slično histološki nalaz u ulceroznom kolitisu pokazuje kroničnu upalu s kriptitisom i apscesima kripti, ali ovakav se nalaz kod dijagnoze nalazi u samo 60-70 % djece (45). Navedeno se posebice odnosi na mlađu djecu, kod koje je patohistološki nalaz prilikom dijagnoze često atipičan, a prave (tipične) patohistološke promjene katkad se nađu tek u kasnijem tijeku bolesti.

Poseban dijagnostički problem je dijagnoza IBD-a u djece u prvim godinama života (posebice prve dvije godine), jer se

tada klinička slika podudara sa simptomima različitih primarnih imunodeficijencija, ali i alergijskog (entero)kolitisa (45). Na navedene bolesti u prvom redu treba misliti ako su prisutne neke od kliničkih osobitosti prikazanih u tablici 2 i naposljetku, ako je treća dijagnoza iz spektra IBD-a, IBD-U, također dijagnostički izazov. Češće se postavlja u djece mlađe od 10 godina, a sustavnim praćenjem zabilježeno je da se ova bolest u oko 12% djece u kasnijem tijeku bolesti reklasificira u CD, a u 20% djece u UC (52, 53). Postoje značajke koje već kod same dijagnoze mogu uputiti da je riječ o CD-u ili UC-u, a ne o IBD-U, a koje su detaljno opisane u revidiranim Porto kriterijima (45).

Kod dijagnoze i praćenja bolesti u pedijatrijskoj populaciji rabe se dva indeksa aktivnosti bolesti, koja su validirana u

dječjoj dobi, a to su PUCAI (engl. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) za UC (54) i PCDAI (engl. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) za CD (55). Ovi se indeksi primjenjuju u klasificiranju bolesti u samom početku, ali imaju i značajne implikacije na odabir i/ili promjenu terapije te na daljnji tijek i prognozu bolesti.

Zaključno, konačna dijagnoza IBD-a u djece treba se temeljiti na kliničkoj slici, fizikalnom pregledu, laboratorijskim nalazima (uključujući i kalprotektin) te na sveobuhvatnoj endoskopskoj i patohistološkoj dijagnostici.

SPECIFIČNOSTI TERAPIJSKOG PRISTUPA

Cilj liječenja djece i adolescenata s IBD-om je ukloniti simptome, uvesti i održati bolest u remisiji, omogućiti normalan rast i razvoj, poboljšati kakvoću života, ali i smanjiti nuspojave liječenja. Postoje razlike u liječenju IBD-a u djece i u odraslih, a prvenstveno se odnose na terapijsku ulogu isključive enteralne prehrane u aktivnom stadiju CD-a, na raniju i učestaliju uporabu imunomodulatora, poglavito metotreksata, na ulogu elektivnih kirurških zahvata te na specifičnosti biološke terapije.

U nastavku navodimo osobitosti liječenja za CD i UC koje se temelje na smjernicama ESPGHAN-a i ECCO-a (44, 56).

Crohnova bolest

Najveća specifičnost liječenja CD-a u djece je uloga isključive enteralne prehrane (engl. *exclusive enteral nutrition*, EEN) u liječenju aktivne bolesti. Preporučuje se kao prvi odabir, jer se bolest uvodi u remisiju jednako uspješno kao primjena kortikosteroida, a bez nuspojava koje prate uzimanje steroida (57). EEN podrazumijeva unošenje samo enteralnog pripravka peroralno ili nazogastričnom sondom tijekom nekoliko tjedana, a u tom razdoblju bolesnik uz enteralni pripravak smije piti samo vodu, odnosno ne može uzimati nikakve druge namirnice. Način na koji EEN djeluje nije u cijelosti poznat, a mogući mehanizmi uključuju odmor crijeva (tzv. engl. *bowel rest*), poboljšanje nutritivnog statusa u bolesnika, imunomodulatorni i protuupalni učinak te utjecaj na crijevnu mikrofloru (58). Djelotvornost EEN-a potvrđena je u velikom broju studija rezultati kojih su sažeti na drugome mjestu (22, 57). EEN ima i pozitivan nutritivni učinak, ubrzava rast i mineralizaciju kosti te djeluje na cijeljenje sluznice. Stoga sva relevantna pedijatrijska gastroenterološka udruženja preporučuju EEN kao lijek izbora, odnosno prvu liniju terapije za uvođenje u remisiju CD-a u djece (44). Prije se smatralo da je učinak EEN-a mnogo bolji ako CD zahvaća samo tanko crijevo, no učinak je dobar u svih bolesnika s luminalnim oblikom bolesti, neovisno o dijelu zahvaćenog crijeva (57).

Što se tiče izbora enteralnog proizvoda, polimerički enteralni pripravak s cjelovitim bjelančevinama jednako je učinkovit kao semielementarni i elementarni te mu se, zbog boljeg okusa i prihvatljivije cijene, daje prednost (44). EEN se uvodi postupno, posebice kod vrlo neishranjenih bolesnika, povećavajući u početku količinu tijekom 3-5 dana, a potom i koncentraciju, a ukupni dnevni unos u konačnici treba osigurati oko 120% energetske potrebe. Optimalna duljina primjene nije poznata. Postoje različite sheme u različitim centrima u kojima se EEN primjenjuje od 4-12 tjedana, ali najčešće se ipak provodi i preporuča njezina primjena tijekom 6-8 tjedana (44). Djelotvornost EEN-a u vidu poboljšanja kliničkih parametara i laboratorijskih nalaza uočava se već nekoliko dana nakon uvođenja ove terapije, a potpuna normalizacija nalaza očekuje se u prva dva tjedna poslije početka terapije. Nakon dovršenja isključive enteralne prehrane bolesnik postupno, kroz nekoliko tjedana, prelazi na normalnu prehranu. Način na koji se uvodi normalna prehrana razlikuje se između institucija i zasad nema jednoznačnog obrasca. Svakako se preporuča postupno povećavati energetske gustoću i vrstu namirnica te proporcionalno tome smanjivati količinu enteralnih pripravaka, osiguravajući cijelo vrijeme dostatan energetske unos.

Najveći problem prilikom primjene EEN-a je postići suradljivost i ustrajnost bolesnika u njezinoj dostatnoj primjeni. Većina djece i adolescenata u tome uspijeva, no ako pijenjem ne mogu uzeti dnevnu količinu, EEN se primjenjuje nazogastričnom sondom. Enteralna prehrana može se piti tijekom cijeloga dana, ali ju je najbolje rasporediti u obroke (najčešće 5-6 obroka na dan), jer se na taj način smanjuje osjećaj gladi i imitira fiziološki ciklički način hranjenja.

Ako se EEN pokaže neučinkovitim ili se ne može primijeniti iz drugih razloga, daju se sistemski kortikosteroidi. Kod djece s blagom i umjereno aktivnom bolešću koja zahvaća ileocekalno područje umjesto prednizona/prednizolona može se dati budesonid, ali iako je riječ o lijeku koji se razgrađuje prilikom prvog prolaska kroz jetru, čime se značajno smanjuje broj nuspojava, njegova učinkovitost u uvođenju bolesti u remisiju značajno je niža od sistemskih kortikosteroida, svega 42-55% (44). Budući da su nuspojave u dječjoj dobi česte, poglavito one vezane za rast i pojavu puberteta, primjenu steroida treba ograničiti na najmanju moguću mjeru i ne primjenjivati ih radi održavanja remisije.

Iznimno, kod teškog fistulirajućeg oblika bolesti, kod vrlo izraženog zastoja rasta i jakih ekstraintestinalnih manifestacija, s liječenjem CD-a se već kod dijagnoze može početi i biološkom terapijom, primjena koje se inače preporuča kod kortikosteroid-rezistentne forme bolesti te bolesti koja je aktivna unatoč optimiziranoj imunomo-

dulatornoj terapiji. Iskustva o primjeni biološke terapije radi inicijalnog uvođenja bolesti u remisiju limitirana su na nekoliko studija koje su pokazale dobar učinak u oko 90% djece, no velik broj djece (oko 50%) zahtijeva trajnu primjenu biološke terapije radi ostanka u remisiji (59).

Za održanje remisije primjenjuju se isti lijekovi kao u odrasloj dobi: tiopurini (azatioprin i 6-merkaptopurin), metotreksat i biološka terapija. Azatioprin je najčešće rabljen lijek za održavanje remisije, a prije početka liječenja treba odrediti genotip TPMT-a (tiopurin metiltransferaze). Specifičnost dječje dobi je rana primjena azatioprina, tj. već kod postavljanja dijagnoze, kako bi podržao remisiju koja se nastoji postići primjenom EEN-a ili steroida.

Kao prva linija terapije održavanja remisije ili kao zamjena za azatioprin ako on ne djeluje, preporuča se metotreksat, jedan put na tjedan subkutano ili intramuskularno (44, 60). Uz metotreksat daje se folacin u dozi od 5 mg (24-72 h nakon primjene metotreksata). Iako se danas u pedijatrijskoj populaciji s CD-om vrlo često primjenjuje, mali je broj studija koje su istražile njegovu učinkovitost. Dosad je objavljeno 10 opservacijskih studija prema kojima se učinkovitost metotreksata procjenjuje na 37-62% u prvih 6 mjeseci terapije te 25-68% u prvih godinu dana liječenja (61).

Kao što je već navedeno, u bolesnika s lošim odgovorom na imunomodulatornu terapiju indicirana je uporaba biološke terapije infliksimabom ili adalimumabom. U odlučivanju o odgovoru na terapiju te eventualnoj potrebi za povećanjem doze, skraćanjem intervala davanja ili promjenom terapije, danas uvelike pomaže određivanje razine lijeka i protutijela na lijek (smjernice navedene u tablici 5). Valja naglasiti da, unatoč dokazanom inicijalnom pozitivnom odgovoru na biološku terapiju, 30-50% djece zahtijevat će ili skraćanje intervala ili povećanje doze lijeka već u prvoj godini liječenja, a nakon praćenja od 3-5 godina učinak se izgubi u svakog djeteta unatoč prilagodbi doze (59, 62).

Kao što je već spomenuto, velik broj djece kod same dijagnoze ima zastoj rasta, a jedan od ciljeva liječenja je to

nadoknaditi, omogućiti djetetu pravodobni ulazak u pubertet i ostvarenje konačne visine sukladne genetičkom potencijalu. To je moguće ostvariti jedino odgovarajućim liječenjem koje će bolest uvesti u duboku remisiju, odnosno doći će do cijeljenja lezija sluznice. No postoje određene terapijske mjere koje značajnije pogoduju mineralizaciji kosti, napretku na tjelesnoj masi te rastu, a one uključuju primjenu isključive enteralne prehrane prilikom uvođenja bolesti u remisiju i izbjegavanje kortikosteroidne terapije, primjena biološke terapije, a kod djece s lokaliziranim oblikom bolesti u predpubertetu može se učiniti i elektivna resekcija zahvaćenog dijela crijeva (44).

Napokon, valja naglasiti da imunosupresivno liječenje i liječenje biološkom terapijom može imati brojne nuspojave. To se posebice odnosi na one ozbiljne kao što su oportunističke i teške infekcije te maligne bolesti. Otprije je poznato da primjena tiopurina povećava kumulativni rizik od limfoma i Epstein-Barrova virusa (EBV) potaknute limfoproliferativne bolesti (62). To je i razlog zašto se u nekim zemljama sve češće kao prva linija terapije preporuča metotreksat. Poznato je da najveći rizik za limfoproliferativnu bolest nosi primoinfekcija EBV-om, stoga neki centri preporučuju rutinsko određivanje serologije na EBV prije početka terapije tiopurinima (63). No za razliku od odraslih većina djece s IBD-om (oko 60%) seronegativna je kod dijagnoze, pa se preporuča u slučaju kliničke sumnje na EBV infekciju ponoviti serološko testiranje te u slučaju serokonverzije isključiti tiopurine iz terapije (63).

Najzloćudniji limfom opisan u bolesnika s IBD-om je hepatosplenički T stanični limfom (HSTCL), koji se češće javlja u mladih muškaraca s IBD-om koji su na kombinaciji biološke terapije i tiopurina, ali opisani su i slučajevi s dugotrajnom (barem dvije godine) monoterapijom tiopurinima (59, 64). Iako je ovaj tumor izuzetno rijedak, izrazito je zloćudan i dovodi do smrtnog ishoda unutar dvije godine nakon dijagnoze, unatoč kemoterapiji ili transplantaciji koštane srži. Stoga se danas u pedijatrijskoj dobi, posebice u muške djece, češće preporuča kombinacija biološke terapije i metotreksata, umjesto tiopurina, a ako se tiopurini i rabe u kombinaciji s biološkom terapijom, preporuča ih se ukinuti nakon šest mjeseci zajedničke primjene (44). No unatoč tome što postoje dokazi da dugotrajna primjena ove najučinkovitije terapije (tiopurini i biološka terapija) povećava rizik od pojave malignih bolesti, ukupni je rizik vrlo mali (procjenjuje se da iznosi 6,1 na 10 000 bolesnika-godina na imunosupresivnoj i biološkoj terapiji (65)), a važno je naglasiti da i sama aktivna neliječena upala također povećava rizik od malignih novotvorina (62).

Teške infekcije jedna su od najozbiljnijih nuspojava, posebice biološke terapije. No nedavno objavljeni pregled literature pokazao je da je rizik za teške infekcije u

TABLICA 5. Terapijski postupak kod gubitka odgovora na biološku terapiju (antiTNF α) nakon određivanja razine lijeka i protutijela na lijek (prilagođeno prema (80)).

Razina lijeka	Protutijela na lijek	Postupak
niska	NE	povećati dozu istog lijeka
niska	DA	dodati imunomodulator, ako je bez učinka prijeći na drugi antiTNF α lijek
visoka	NE	ako postoji jasno pogoršanje IBD-a prijeći na drugu vrstu terapije
visoka	DA	ako postoji jasno pogoršanje IBD-a prijeći na drugu vrstu terapije

pedijatrijskih bolesnika na biološkoj terapiji jednak onima na imunosupresivnoj terapiji (352 prema 333 na 10 000 bolesnika -godina praćenja), ali još i danas značajno niži od djece liječene kortikosteroidima (730 na 10 000 bolesnika-godina praćenja) i od odraslih bolesnika liječenih biološkom terapijom (654 na 10 000 bolesnika-godina praćenja).

Zaključno, liječenje Crohnove blesti u dječjoj dobi, unatoč svim suvremenim postignućima u terapiji, poglavito onoj biološkoj, i dalje je izazov, posebice imajući u vidu da će 30% bolesnika imati progresiju bolesti, 60% komplicirani tijekom bolesti, 20% će zahtijevati kirurško liječenje u prve 3 godine, a samo 10% pacijenata bit će u trajnoj remisiji (66).

Ulcerozni kolitis

Liječenje ulceroznog kolitisa u djece vrlo je slično onome u odraslih bolesnika. Kao prva linija liječenja blagog do umjerenog UC-a primjenjuje se peroralno mesalazin za uvođenje u remisiju i njeno održanje (56). Učinkovitost se povisuje istodobnom primjenom lokalne terapije mesalazinskih čepića ili klizmi. Kod blage ili umjereno aktivne bolesti, koja ne reagira na mesalazin, može se pokušati s primjenom sulfasalazina. Kod bolesnika s umjereno teškom bolešću i općim simptomima te onih s teškom aktivnom bolešću za postizanje remisije primjenjuju se kortikosteroidi u jednakoj dozi i na isti način kao u CD-u. U terapiji održanja remisije u bolesnika koji ne podnose mesalazin, koji unatoč njegovoj primjeni imaju aktivnu bolest ili su se prezentirali teškim akutnim UC-om, rabe se imunomodulatori – tiopurini. Valja naglasiti da se metotreksat u liječenju UC-a nije pokazao učinkovitim i stoga se ne preporuča. Ako je bolest i dalje aktivna, unatoč imunomodulatornoj terapiji, primjenjuje se biološka terapija infliksimabom.

Liječenje teškog akutnog UC-a u djece vrlo je zahtjevno i treba ga provoditi u specijaliziranom centru, koji uz „standardni ekspertni tim“ posjeduje i kirurški tim s iskustvom u kirurškom zbrinjavanju djece s teškim/fulminantnim UC-om. Preporuča se da u timu budu i „adultni“ koloproktološki i dječji abdominalni kirurg (67). Prva linija liječenja je intravenska kortikosteroidna terapija, a ako nema poboljšanja, uvodi se druga linija terapije koja je danas najčešće infliksimab, iako se može primijeniti i takrolimus i ciklosporin. No s primjenom infliksimaba se može nastaviti kao terapijom održavanja, dok se za takrolimus i ciklosporin preporuča njihovo ukidanje nakon 4 mjeseca primjene, odnosno prelazak na tiopurine. U bolesnika koji nisu primali tiopurine, inicijalna biološka terapija može poslužiti kao most dok se ne postigne njihov zadovoljavajući učinak (potrebno nekoliko mjeseci davanja prije postizanja terapijskog učinka). Usprikoš svojoj adekvatnoj terapiji oko 30% djece s akutnim teškim UC-om zahtijevat

će kolektomiju, ako ne u akutnoj fazi, onda tijekom sljedeće godine praćenja (68).

Bolest refraktarna na svu standardnu terapiju

Specifičnost dječje dobi je, nažalost, sve veći udio bolesnika koji nemaju adekvatan odgovor na svu raspoloživu, gore spomenutu terapiju. Stoga se odnedavno opisuju prva iskustva s primjenom lijekova poput vedolizumaba i talidomida. O primjeni vedolizumaba u liječenju pedijatrijskog IBD-a postoji tek nekoliko opservacijskih studija, a uspješnost terapije u održanju remisije nakon 14 tjedana bila je u CD-u 25-40%, a u UC-u 40-76% (69, 70).

Nešto je veći broj studija o primjeni talidomida u djece sa CD-om (71), a nedavna metaanaliza koja je uz odrasle uključila i djecu s IBD-om pokazala je da oko 70% bolesnika postiže klinički odgovor, a potpunu remisiju njih 52% (72). Zanimljivo je da kod bolesnika koji su ušli u remisiju njih čak 80% ostaje u njoj i nakon 6 mjeseci, što je bolje od ikoje druge terapije, osobito stoga jer je riječ o bolesnicima koji su u pravilu bili rezistentni na sve ostale dostupne lijekove. Nažalost, primjena talidomida ograničena je njegovim teratogenim učinkom i nuspojavama, među kojima je najvažnija periferna neuropatija koja, ako se pojavi, zahtijeva prekid terapije u više od 50% bolesnika (72).

Kirurško liječenje

Kirurško liječenje, unatoč onom dostupnom medikamentoznom, ostaje jedno od važnih modaliteta liječenja IBD-a u djece. Posebno je dobro utemeljena terapijska uloga elektivne kirurške resekcije u djece s lokaliziranim oblikom CD-a, poglavito ako se poduzme prije završetka puberteta u pedijatrijskih bolesnika sa zastojem rasta. Najčešće je riječ o izoliranoj ileocekalnoj lokalizaciji bolesti (L3), resekcija koje može uvesti bolest u dugotrajnu remisiju te ubrzati rast u idućih šest mjeseci nakon operacije (44, 73). Osim toga, vrlo je važna uloga kirurškog liječenja u zbrinjavanju perianalne bolesti u CD-u, koja ovisno o vrsti perianalne bolesti uključuje inciziju apscesa, postavljanje slobodnog (engl. *noncutting*) setona te u odabranim slučajevima i fistulotomiju - uvijek uz odgovarajuću medikamentoznu terapiju. Važno je naglasiti da kirurško liječenje CD-a u djece mora biti pošteno, a prednost se daje tehnikama očuvanja duljine crijeva – minimalnim resekcijama, strikturoplastikama itd. (74).

Uloga kirurgije u liječenju UC-a već je spomenuta, a ponovo je važno naglasiti da proktokolektomiju i formiranje kontinentnog *poucha* treba prepustiti iskusnom kirurškom timu (56).

Cijepljenje

Cijepljenje ima neprijepornu ulogu u pedijatrijskoj skrbi zdrave i bolesne djece. No važnost cijepljenja i prilagodba samog „kalendara“ cijepljenja djeci koja su kronično bolesna posebice je važna, jer su djeca s kroničnim bolestima posebno sklona infekcijama. S druge strane, liječenje IBD-a vrlo često zahtijeva primjenu imunosupresivne terapije, tijekom koje se ne preporuča vakcinacija živim cjepivima (75). Stoga je potrebno svim novodijagnosticiranim bolesnicima utvrditi status procijepljenosti i saznati jesu li preboljeli varičelu. Ako nije poznato jesu li preboljeli varičelu, nužno je odrediti titar protutijela na virus, a ako ih nema, provesti cijepljenje. No to je vrlo teško provesti u praksi, jer je prezentacija bolesti često umjereno teška do teška i zahtijeva ranu imunosupresivnu terapiju, a živim cjepivima (MoPaRu – morbili, rubeola, parotitis; VZV – varičela zoster, žuta groznica) ne smije se cijepiti unutar tri tjedna prije početka primjene imunosupresivne terapije i smiju se dati tek tri mjeseca nakon njenog prekida (75). Sva druga neživa cjepiva treba primijeniti prema kalendaru cijepljenja, ali postoji mogućnost da će imunološki odgovor biti lošiji, pa nakon cijepljenja treba odrediti titar protutijela radi uvida u uspješnost vakcinacije. U bolesnika s IBD-om preporuča se i godišnje cijepljenje protiv gripe (75).

Tranzicija – prijelaz u internističku skrb

Fenotipske značajke bolesti, pristup i liječenje razlikuje se u djece i odraslih (tablica 6). Stjecajem punoljetnosti pedijatrijski bolesnici prelaze u internističku zdravstvenu skrb, koja od njih zahtijeva potpunu samostalnost i odgovornost (76). Postoje dokazi da adolescenti s kroničnim bolestima često nisu spremni samostalno se brinuti o svom zdravlju, odnosno prilikom nestrukturiranog prelaska u adultnu skrb češće dolazi do pogoršanja bolesti, odgađa se ili izbjegava odlazak „novom“ liječniku, ne primjenjuje se adekvatno terapija ili se samoinicijativno prekida s uzi-

TABLICA 6. Razlike u skrbi bolesnika s IBD-om u dječjoj i odrasloj dobi (prilagođeno prema (81)).

Skrb u dječjoj dobi	Skrb u odrasloj dobi
orijentirana prema obitelji	partnerski pristup orijentiran k bolesniku
odluke donose roditelji i liječnik, dok je uloga bolesnika pasivna	odluke donose bolesnik i liječnik
specifični ciljevi liječenja: • praćenje rasta i razvoja • smanjenje ionizirajućeg zračenja • prevencija rizičnih ponašanja	specifični ciljevi liječenja: • očuvanje plodnosti i trudnoće • prevencija karcinoma • ostvarenje karijere
skrb: • multidisciplinarni pristup • endoskopije u općoj anesteziji	skrb: • kraći pregledi (eng. business-like) • manja usredotočenost na smanjenje boli

manjem lijekova. Stoga se nametnula potreba za strukturiranim, organiziranim prijelazom - tranzicijom, cilj koje je bolesnikova suradnja s oba medicinska tima (pedijatrijski i internistički) kako bi stekao potrebne sposobnosti i autonomnost. Tranzicija je planirano i svrhovito usmjerenje adolescenata s kroničnim bolestima prema zdravstvenoj zaštiti odraslih. Naglasak je pritom na postupni prijelaz brige, ali i odgovornosti, sa skrbnika (najčešće roditelja) na bolesnika. Tranzicija započinje u pedijatrijskoj dobi, a završava u centrima za odrasle bolesnike koji su odgovorni za njezin uspješan završetak (77). Za razliku od tranzicije koja je proces prilagodbe i prijelaza (zahtijevajući vremensko razdoblje), transfer (prijelaz) je događaj koji znači fizički prijelaz (jednu točku u vremenu) medicinske skrbi od pedijataru k internistima.

Način na koji se provodi tranzicija različit je u različitim zemljama, a ugrubo se dijeli u tri kategorije:

- izdvojena organizirana tranzicijska klinika u kojoj zajedno rade pedijatar i internist te cijeli potporni tim, a ovu kliniku posjećuju zajedno bolesnik i skrbnik minimalno 1-2 godine,
- alternirajući posjeti pedijatru i internistu na koje u početku dolaze zajedno bolesnik i skrbnik, a potom samo bolesnik,
- zajednički pregledi pedijatra i internista koje u početku posjećuju zajedno bolesnik i skrbnik, a potom samo bolesnik, a traju od 3-12 mjeseci.

Nema jasnih dokaza koji je od ovih modela najuspješniji i najisplativiji. U Republici Hrvatskoj za adolescente s IBD-om primjenjuje se treći model tranzicijske skrbi, a njegova vrijednost trenutno je u procesu evaluacije.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad. *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:423-39.

2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46-54 e42; quiz e30.
3. Ruel J, Ruane D, Mehandru S, et al. IBD across the age spectrum: is it the same disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:88-98.
4. Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S, et al. Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003, a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1778-83.
5. Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147:803-813 e7; quiz e14-5.
6. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1133-42.
7. Ibd Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology H, Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:1-7.
8. Website of the IBD EUROKID Registry, preuzeto 8. prosinca 2016.
9. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut*. 2014;63:423-32.
10. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, et al. Gender differences in presentation and course of disease in pediatric patients with Crohn disease. *Pediatrics*. 2007;120:e1418-25.
11. Močić-Pavić A, Hojsak I, Mišak Z, Kolaček S. Pediatric inflammatory bowel disease: experience in a tertiary pediatric center. *Paediatr Croat*. 2014;58:73-8.
12. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis*. 2013;45:89-94.
13. Peloquin JM, Goel G, Villablanca EJ, et al. Mechanisms of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:31-64.
14. Van Der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9:107-24.
15. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491:119-24.
16. Pinsk V, Lemberg DA, Grewal K, et al. Inflammatory bowel disease in the South Asian pediatric population of British Columbia. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1077-83.
17. Malmborg P, Hildebrand H. The emerging global epidemic of paediatric inflammatory bowel disease--causes and consequences. *J Intern Med*. 2016;279:241-58.
18. Klement E, Cohen RV, Boxman J, et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1342-52.
19. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, et al. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr*. 2009;155:421-6.
20. Baron S, Turck D, Leplat C, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*. 2005;54:357-63.
21. Strisciuglio C, Giugliano FP, Martinelli M, et al. Impact of Environmental and Familial Factors in a Cohort of Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;
22. ESPGHAN Position paper on nutrition in pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; in press.
23. Stone MA, Mayberry JF, Baker R. Prevalence and management of inflammatory bowel disease: a cross-sectional study from central England. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1275-80.
24. Yatsunenکو T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486:222-7.
25. Fallani M, Young D, Scott J, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51:77-84.
26. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology*. 2011;157:1385-92.
27. Fofanova TY, Petrosino JF, Kellermayer R. Microbiome-Epigenome Interactions and the Environmental Origins of Inflammatory Bowel Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:208-19.
28. Fernandez-Twinn DS, Constancia M, Ozanne SE. Intergenerational epigenetic inheritance in models of developmental programming of adult disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;43:85-95.
29. Vickers MH. Early life nutrition, epigenetics and programming of later life disease. *Nutrients*. 2014;6:2165-78.
30. Karatzas PS, Mantzaris GJ, Safioleas M, et al. DNA methylation profile of genes involved in inflammation and autoimmunity in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e309.
31. Zilbauer M, Zellos A, Heuschkel R, et al. Epigenetics in Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition: Present Trends and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:521-9.
32. Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER, et al. Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology*. 2013;145:293-308.
33. Jenke AC, Zilbauer M. Epigenetics in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28:577-84.
34. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1314-21.
35. De Bie CI, Paerregaard A, Kolaček S, et al. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:378-85.
36. Duricova D, Fumery M, Annesse V, et al. The natural history of Crohn's disease in children: a review of population-based studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:125-134.
37. Levine A, De Bie CI, Turner D, et al. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:370-7.
38. Fumery M, Duricova D, Gower-Rousseau C, et al. Review article: the natural history of paediatric-onset ulcerative colitis in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:346-55.
39. Park SH, Yang SK, Park SK, et al. Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28:125-30.
40. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003;88:995-1000.
41. Cezard JP, Touati G, Alberti C, et al. Growth in paediatric Crohn's disease. *Horm Res*. 2002;58 Suppl 1:11-5.
42. Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, et al. Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics*. 2006;118:124-9.
43. Herzog D, Fournier N, Buehr P, et al. Early-onset Crohn's disease is a risk factor for smaller final height. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:1234-9.
44. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1179-207.
45. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:795-806.
46. Mack DR, Langton C, Markowitz J, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007;119:1113-9.

47. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:637-45.
48. Robert ME, Tang L, Hao LM, et al. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:183-9.
49. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-9.
50. Daperno M, D'haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505-12.
51. De Matos V, Russo PA, Cohen AB, et al. Frequency and clinical correlations of granulomas in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:392-8.
52. Aloï M, Birimberg-Schwartz L, Buderus S, et al. Treatment Options and Outcomes of Pediatric IBDU Compared with Other IBD Subtypes: A Retrospective Multicenter Study from the IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1378-83.
53. Winter DA, Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, et al. Pediatric IBD-unclassified Is Less Common than Previously Reported; Results of an 8-Year Audit of the EUKID Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:2145-53.
54. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* .2007;133:423-32.
55. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;12:439-47.
56. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:340-61.
57. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD000542.
58. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, Detotto E, et al. Efficacy of non-invasive mechanical ventilation in the general ward in patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted for hypercapnic acute respiratory failure and pH < 7.35: a feasibility pilot study. *Intern Med J*. 2015;45:527-37.
59. De Bie CI, Escher JC, De Ridder L. Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:985-1002.
60. Hojsak I, Misak Z, Jadresin O, et al. Methotrexate is an efficient therapeutic alternative in children with thiopurine-resistant Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:1208-13.
61. Cesarini M, Festa S, Papi C. Methotrexate in Crohn's disease: a new face for an old drug? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;1-10.
62. Kolho KL, Ainamo A. Progress in the treatment and outcome of pediatric inflammatory bowel disease patients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:1337-1345.
63. Gordon J, Ramaswami A, Beuttler M, et al. EBV Status and Thiopurine Use in Pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:711-4.
64. Papamichael K, Mantzaris GJ, Peyrin-Biroulet L. A safety assessment of anti-tumor necrosis factor alpha therapy for treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:493-501.
65. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, et al. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:874-81.
66. Gasparetto M, Guariso G. Highlights in IBD Epidemiology and Its Natural History in the Paediatric Age. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:829040.
67. Turner D, Travis SP, Griffiths AM, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:574-88.
68. Romano C, Syed S, Valenti S, et al. Management of Acute Severe Colitis in Children With Ulcerative Colitis in the Biologics Era. *Pediatrics*. 2016;137:
69. Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, et al. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:2121-6.
70. Conrad MA, Stein RE, Maxwell EC, et al. Vedolizumab Therapy in Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:2425-31.
71. Diamanti A, Capriati T, Papadatou B, et al. The clinical implications of thalidomide in inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11:699-708.
72. Bramuzzo M, Ventura A, Martellosi S, et al. Thalidomide for inflammatory bowel disease: Systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4239.
73. Hojsak I, Kolacek S, Hansen LF, et al. Long-term outcomes after elective ileocecal resection in children with active localized Crohn's disease – a multicenter European study. *J Pediatr Surg*. 2015;50:1630-5.
74. Amil Dias J, Kolacek S, Turner D, et al. Guidelines for surgical management of Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; submitted.
75. Veereman-Wauters G, De Ridder L, Veres G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:830-7.
76. Trbojević T, Hojsak I, Ivković L, Kolaček S. Uloga tranzicijske klinike u zdravstvenoj zaštiti adolescenata s kroničnom upalnom bolesti crijeva. *Liječ Vjesn*. 2016;138:93-98.
77. De Silva PS, Fishman LN. Transition of the patient with IBD from pediatric to adult care-an assessment of current evidence. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1458-64.

SUMMARY

Chronic inflammatory bowel diseases in children – novelties in the etiology, phenotype, diagnosis and treatment

Sanja Kolaček, Iva Hojsak

Chronic inflammatory bowel diseases (IBD) including Crohn's disease, ulcerative colitis and IBD unclassified have been ever more frequently diagnosed in childhood and adolescence. This tendency is highly important because the clinical picture, spread and severity of these diseases greatly differ when occurring in pediatric population. In particular, the younger the age at onset, the more pronounced these characteristics are. The increase in the incidence of these diseases, as well as their diagnostic and therapeutic specificities, has led to development of specific algorithms for IBD diagnosis and treatment in children. Numerous studies have been conducted in an attempt to identify the cause of the growing prevalence of IBD, the etiopathogenetic mechanisms involved, and what makes the clinical picture and therapeutic response different in children. The aim of this review is to present and discuss the specific features of IBD in children, with special reference to the epidemiology, phenotypic characteristics, and specificities of diagnostic and therapeutic approach.

Key words: Inflammatory bowel diseases; Crohn disease; colitis, ulcerative; children