

Approccio nutrizionale alle malattie infiammatorie croniche intestinali in età pediatrica

VINCENZA TARGIANI¹, DONATELLA TOMASELLI², CARMELA BAGNATO²

¹ U.O.C. Pediatria e Neonatologia, Ospedale Madonna delle Grazie, Matera;

² U.O.S.D. Nutrizione Clinica e Dietologia, Ospedale Madonna delle Grazie, Matera

Introduzione

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sono delle complesse condizioni cliniche, ad andamento cronico-ricidivante, che interessano uno o più segmenti intestinali.

La più recente classificazione pediatrica distingue le MICI in tre diversi fenotipi clinici: rettocolite ulcerosa (RCU), Morbo di Crohn (MC) e colite indeterminata (IBD-U). Nelle ultime decadi si è assistito a un progressivo aumento dei tassi di incidenza delle MICI in età pediatrica. Studi epidemiologici recenti hanno rilevato che circa il 25% delle nuove diagnosi di MICI sono effettuate prima dei 18 anni di età. Il 4% dei bambini affetti da MICI ha un'età < 5 anni e il 18% < 10 anni^{1,2}. Le MICI diagnosticate in età pediatrica tendono a presentarsi in maniera più aggressiva³.

La eziopatogenesi è multifattoriale ed è correlata a fattori genetici, ambientali e alterazioni del sistema immunitario. L'ipotesi patogenetica attualmente più accreditata è quella di un'abnorme risposta immunologica mucosale nei confronti di antigeni ubiquitari, quali la stessa flora batterica residente, in soggetti geneticamente predisposti⁴.

In condizioni fisiologiche, l'intestino, stimolato da agenti microbici e da agenti assunti con la dieta, determina una risposta infiammatoria controllata e autolimitantesi da parte del sistema immune mucosale. Nelle MICI si perde questo autocontrollo e si assiste a una risposta immunologica sproporziona-

ta e aberrante che determina una proliferazione e iperattivazione delle cellule immunitarie, con conseguente danno tissutale e uno stato infiammatorio cronico.

L'aumento di incidenza delle MICI in Paesi recentemente industrializzati, nei quali negli ultimi decenni si è assistito a una modifica delle abitudini alimentari verso stili sempre più "occidentalizzati", rappresenta una delle prove più eclatanti dell'influenza di fattori ambientali, tra cui l'alimentazione, nella patogenesi delle MICI. L'alimentazione ha un ruolo chiave nell'omeostasi del microbiota intestinale, influenzando la composizione batterica, la funzione di barriera della mucosa e, non per ultimo, la risposta immunitaria mucosale⁵.

La *western diet*, povera di fibre, ricca di grassi, di proteine di origine animale, di acidi grassi polinsaturi, di zuccheri raffinati, altera la composizione del microbiota intestinale, causando disbiosi con conseguente aumento della permeabilità intestinale, basso grado di infiammazione a livello mucosale e può portare, in soggetti geneticamente predisposti, allo sviluppo di una malattia infiammatoria cronica intestinale⁶.

Valutazione stato nutrizionale e terapia nutrizionale

La terapia nelle MICI ha come obiettivi: l'induzione e il mantenimento prolungato della remissione, il controllo dei sintomi e il miglioramento della qualità di vita. Nei bambini, visto il particolare periodo di sviluppo psico-

PAROLE CHIAVE

Malattie infiammatorie croniche intestinali, Malattia di Crohn, Nutrizione enterale esclusiva, Dieta di esclusione malattia di Crohn (CDED)

CORRISPONDENZA

Carmela Bagnato
carmela.bagnato@libero.it

fisico, è necessario aggiungere ad essi l'ottimizzazione della crescita e dello sviluppo puberale.

Parlando di MICI in età pediatrica si deve necessariamente tener conto degli aspetti nutrizionali e dietetici legati sia alla malattia sia al delicato periodo di sviluppo. Pur non riscontrando, oggigiorno, gravi deficit nutrizionali e quadri eclatanti di scarso accrescimento e ritardato sviluppo puberale, come si verificava in passato, i bambini e gli adolescenti affetti da MICI possono comunque, più degli adulti, andare incontro a deficit nutrizionali ⁷.

La malnutrizione può verificarsi sia nella rettocolite ulcerosa sia nel Morbo di Crohn; prevalentemente nel Morbo di Crohn poiché può colpire qualsiasi tratto dell'apparato gastrointestinale ma principalmente l'intestino tenue deputato all'assorbimento dei nutrienti. I meccanismi alla base della malnutrizione nelle malattie infiammatorie intestinali includono ridotta assunzione di cibo, dovuta ai sintomi spesso associati (nausea, vomito e dolore addominale); malassorbimento o perdita di nutrienti attraverso il tratto gastroenterico; aumento del fabbisogno energetico dovuto al processo infiammatorio che interessa la mucosa intestinale e, più raramente, a fattori iatrogeni (es. interventi chirurgici pregressi) ⁷. Recentemente, uno studio israeliano ha mostrato come il riscontro di indice di massa corporea (BMI) ai centili inferiori al momento della diagnosi di MICI è associato a un andamento clinico peggiore oltre che a un aumento della probabilità di dover ricorrere a terapie biologiche ⁸.

La valutazione dello stato nutrizionale e la necessità di una terapia nutrizionale di supporto giocano un ruolo fondamentale nel trattamento dei bambini con MICI. Steroidi, immunosoppressori e agenti biologici sono i farmaci su cui le più recenti linee guida incentrano la terapia delle MICI ⁹. Essi agiscono sopprimendo la risposta immunitaria e non sono esenti da effetti collaterali che, a volte, condizionano significativamente la vita dei piccoli pazienti e dei loro familiari. L'approccio nutrizionale rappresenta dunque una valida alternativa terapeutica.

Nutrizione Enterale Esclusiva (NEE)

Già dagli anni '70, la nutrizione enterale esclusiva (NEE) è stata utilizzata per il trattamento del Morbo di Crohn ed è oggi riconosciuta dalle linee guida sul management terapeutico del Morbo di Crohn come il trattamento di prima linea per l'induzione alla remissione nei pazienti con malattia attiva luminale ⁹.

Nonostante le solide prove dell'efficacia della terapia nutrizionale nei bambini, i meccanismi con cui la NEE

induce la remissione rimangono non del tutto chiari.

Recenti studi hanno ipotizzato che la modulazione del microbiota intestinale sia alla base dell'efficacia della NEE ¹⁰. Essa prevede la somministrazione esclusiva di una dieta liquida, attraverso una formula polimerica, per un periodo di 6-8 settimane. Dopo tale periodo si procede ad una reintroduzione graduale degli alimenti e a una progressiva riduzione della formula polimerica. La NEE si è dimostrata efficace nell'indurre la remissione clinica, biochimica (riduzione dei markers infiammatori, VES, PCR, calprotectina fecale), endoscopica e istologica (*mucosal healing*) ¹¹.

I benefici della NEE comprendono anche un miglioramento dello stato nutrizionale e della mineralizzazione ossea, spesso carente nei pazienti con MICI.

Inoltre, la NEE può essere utilizzata come strategia di ottimizzazione nutrizionale preoperatoria, nei pazienti candidati alla chirurgia per fallimento delle terapie mediche. Ciò è dimostrato in studi sugli adulti con Morbo di Crohn, in cui la NEE, utilizzata prima dell'intervento, è stata in grado di ridurre l'infiammazione e di migliorare gli esiti post-chirurgici ¹².

Un solo studio pediatrico, riportato da Harris et al. ¹³, ha valutato l'uso della NEE come trattamento prima dell'intervento chirurgico di resezione intestinale in bambini affetti da Morbo di Crohn. Si tratta, tuttavia, di una casistica molto circoscritta. Gli autori hanno raccolto i dati di 17 bambini con Morbo di Crohn sottoposti a emicolectomia destra. Otto di loro hanno ricevuto, prima dell'intervento, NEE per 4 settimane. La durata media della degenza ospedaliera dopo l'intervento chirurgico è stata inferiore nel gruppo che ha ricevuto la NEE, rispetto a quello che non l'ha ricevuta. Inoltre, l'uso della NEE è stato associato a un tasso ridotto di malattia severa al riscontro istologico. La NEE ha una durata breve solo per indurre la remissione ma non c'è una strategia dopo la sospensione della NEE per mantenere la remissione. La NEE inoltre è una strategia dietetica monotona, difficile da effettuare e mantenere poiché limita l'assunzione di cibi solidi. Questo causa mancanza di apporto di fibre ed altre fonti per la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA) che sono importati per i colocoliti.

L'efficacia della NEE è di frequente contrastata dalla scarsa compliance a tale regime dietetico, soprattutto nell'adolescente. Inoltre, alla sospensione della NEE, si è notata una rapida riesacerbazione dell'infiammazione intestinale, definita da un aumento dei livelli di calprotectina fecale, entro due-tre settimane dalla reintroduzione dell'alimentazione ordinaria, come ha dimostrato un recente studio di Logan ¹⁴.

La ricerca di nuove terapie *food-based*, capaci di in-

durre la remissione sia clinica che endoscopica e allo stesso tempo meglio accettate dai pazienti e consentirne un uso a lungo termine anche come terapia di mantenimento, è un filone di ricerca in forte espansione e molto interessante.

Dieta di esclusione per la malattia di Crohn (CDED)

La Dieta di Esclusione per la Malattia di Crohn (CDED: *Crohn's Disease Exclusion Diet*), descritta da Levine¹⁵, per la prima volta nel 2014, è quella al momento più promettente e con maggiori evidenze cliniche.

La CDED è una scommessa a lungo termine, che, a differenza della NEE, agisce sui meccanismi che influenzano l'aspetto dell'infiammazione (dieta e microbiota), aumenta il tempo di remissione clinica e promuove abitudini di vita sane. L'impiego della CDED ha consentito un'inversione di tendenza nel trattamento della malattia di Crohn pediatrica.

La CDED è progettata per essere bilanciata da un punto di vista nutrizionale e ha dimostrato di rispondere alle esigenze del paziente in termini di accettabilità e compliance. La CDED, includendo fibre e substrati per gli acidi grassi a catena corta in grado di correggere la disbiosi batterica presente in questi pazienti. Oltre ad indurre la remissione, la CDED offre un trattamento per il mantenimento della remissione a lungo termine. È una strategia che può essere utilizzata come monoterapia, come terapia di combinazione, per la riduzione dell'escalation dei farmaci e come terapia di supporto per i pazienti refrattari¹⁶.

Un recente studio controllato randomizzato, condotto da Levine¹⁵, ha dimostrato che CDED insieme alla Nutrizione Enterale Parziale (PEN: *Partial Enteral Nutrition*) è stata tollerata meglio rispetto alla NEE nei bambini con Morbo di Crohn con grado da lieve a moderato. Entrambe le diete sono state efficaci nell'indurre la remissione entro la sesta settimana. È stato riscontrato però che la combinazione di CDED più PEN ha indotto una remissione prolungata e ha prodotto cambiamenti nel microbiota fecale in una proporzione significativamente più alta di pazienti rispetto alla NEE. Questi dati supportano l'uso di CDED più PEN per indurre la remissione nei bambini con Morbo di Crohn.

La CDED prevede la copertura dei fabbisogni nutrizionali mediante somministrazione di miscela polimerica liquida, nutrizionalmente completa priva di fibre e di lattosio, combinata con una dieta di esclusione priva di alimenti pro-infiammatori. L'apporto di proteine ad alto valore biologico e di zuccheri, viene garantito dalla somministrazione di carboidrati complessi.

La CDED si articola temporalmente in tre fasi diverse di durata le prime due 6 settimane ciascuna mentre la terza, che inizia alla tredicesima settimana, può durare anche 9 mesi o più. Durante le tre fasi viene progressivamente ridotta la dieta polimerica, aumentando di contro la percentuale di calorie assunte tramite alimenti solidi. Essa, prevede, alimenti obbligatori, alimenti permessi e alimenti da escludere.

La prima fase ha come obiettivo la remissione clinica della malattia: vengono eliminati tutti i cibi potenzialmente pro-infiammatori e il 50% del fabbisogno energetico e di nutrienti viene garantito dalla somministrazione dalla miscela polimerica liquida (PEN).

Gli alimenti obbligatori sono solo cinque: uova, petto di pollo, patate, mele e banane, mentre sono espressamente vietati cibi caratterizzanti la *western diet* come carni rosse, insaccati, latticini, derivati di farine raffinate, legumi, bevande zuccherate e gassate, dolci e limitata l'assunzione di frutta e verdura per l'elevato apporto di fibre. Sono permessi alimenti quali pesce fresco magro (1 volta a settimana), riso, olio d'oliva e dolcificanti come miele e zucchero in modiche quantità.

La PEN viene ridotta al 25% nelle due fasi successive durante le quali, pur rimanendo invariati gli alimenti obbligatori, aumentano progressivamente quelli permessi.

Nello specifico nella seconda fase, sono concessi pasti comprendenti porzioni di carne rossa, piccole quantità di verdure (es. zucchine) o tonno (solo 1 vaschetta a settimana in olio extravergine di oliva).

Nella terza fase, di mantenimento, lo schema dietetico da seguire è simile, senza alimenti obbligatori e con l'aggiunta di qualche alimento permesso in più. Uno o due giorni a settimana (es. week-end, giorni festivi) è possibile assumere anche i cibi vietati in altre fasi, fermo restando l'invito ad evitare alimenti da produzione industriale o da fast food.

Questa dieta è stata valutata da un primo studio pilota nel 2014 da un gruppo di lavoro israeliano¹⁷ su 47 pazienti (33 bambini e 14 adulti) affetti da Morbo di Crohn dimostrando una remissione clinica della malattia in età pediatrica nel 70% dei casi, avvalorata da una sensibile diminuzione degli indici di flogosi (VES e PCR).

In studi successivi è stato dimostrato che la CDED ottiene risultati terapeutici comparabili a quelli della NEE con il vantaggio di una maggiore accettazione da parte dei pazienti. La validità della CDED viene confermata anche dal confronto del microbiota intestinale al termine delle due diete. Nel caso della NEE si assiste ad una regressione alla situazione microbiologica prece-

dente al trattamento, mentre nella CDED le modifiche del microbiota, soprattutto in termini di diversità, persistono anche diversi mesi dopo. È mancata tuttavia, una valutazione endoscopica che non ha permesso di osservare l'eventuale *mucosal healing*, considerato l'obiettivo finale da raggiungere per constatare la remissione della malattia^{15,18,19}.

La nostra esperienza, anche se su un numero limitato di pazienti, è in accordo con i dati di letteratura. Al momento stiamo seguendo 6 pazienti, età media 12 anni (6-16), sottoposti a tale regime dietetico. È stato valutato a tutti i pazienti lo stato nutrizionale all'inizio della terapia ed a 6 settimane mediante rilevazione dei parametri antropometrici – peso, altezza, indice di massa corporea – ed indici di laboratorio – albumina, transferrina, emocromo, Vit. B12, folati, elettroliti, sideremia, vit. D –. È stata prescritta terapia nutrizionale mediante calcolo BEE + attività fisica + indice per patologia, sono stati inoltre rilevati all'inizio gli indici infiammatori (VES e PCR) e calprotectina fecale. Abbiamo ripetuto la valutazione degli indici nutrizionali, di laboratorio ed i parametri clinici a 6 settimane dall'inizio della dieta (fase 1): tutti hanno presentato un miglioramento dello stato nutrizionale e sintomatologico, accompagnati da negativizzazione degli indici di flogosi ematici (VES e PCR) e riduzione della calprotectina fecale. Tali dati, sono rimasti stabili anche nelle successive due fasi della terapia nutrizionale in 4 pazienti, che continuano la fase di mantenimento. Uno dei pazienti, in particolare ha presentato un notevole miglioramento dello stato nutrizionale, della sintomatologia degli indici di laboratorio ma, al termine della fase 2 ha presentato un aumento della calprotectina fecale. Solo uno, ha presentato nel corso della seconda fase, una colonizzazione da *Clostridium difficile*, pertanto si è reso necessario eseguire terapia antibiotica mirata e

un ciclo di corticosteroidi, al momento in fase di decalage. In un piccolo paziente, affetto da una forma stenotante e candidato alla chirurgia, la CDED è stata utilizzata al fine di migliorare lo stato nutrizionale ed abbiamo ottenuto ottimi risultati.

Questi menzionati sono dati preliminari. Stiamo continuando il trattamento con CDED e contiamo di pubblicare uno studio con elaborazione dei dati statistici appropriati non appena il campione diventerà più rappresentativo.

Conclusioni

L'approccio nutrizionale nelle MICI, in età evolutiva, in cui il bambino aumenta le proprie dimensioni (accrescimento) e contemporaneamente modifica, in modo progressivo, forma e composizione corporea (maturazione e sviluppo), ha suscitato negli ultimi anni notevole interesse. La diagnosi di queste affezioni croniche, in età pediatrica, ad oggi trattabili ma non curabili, prevede una lunga durata di malattia, pertanto la risoluzione dell'infiammazione e della disbiosi e allo stesso tempo il miglioramento dello stato nutrizionale dei bambini con MICI con un approccio dietetico ben tollerato, è un aspetto molto interessante che giustifica il crescente interesse della ricerca e mira a svelare il potenziale di questa strategia.

La CDED rappresenta ad oggi, la strategia nutrizionale con maggiori evidenze cliniche e di supporto, risultata efficace, ben tollerata ed utilizzabile a lungo termine per l'induzione e il mantenimento della remissione clinica ed endoscopica nei bambini affetti da MICI.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interesse.

DA RICORDARE

La patogenesi delle MICI è multifattoriale, correlata a fattori genetici, ambientali e alterazioni del sistema immunitario.

Il microbioma intestinale è influenzato dalla dieta e determina la risposta immune mucosale.

La valutazione nutrizionale riveste un ruolo importante nell'approccio terapeutico delle MICI in età pediatrica.

La Nutrizione Enterale Esclusiva è riconosciuta come trattamento di prima linea per l'induzione alla remissione nei bambini con malattia di Crohn luminale attiva. Tuttavia è scarsamente accettata per l'assenza di cibi solidi e la monotonia.

La CDED rappresenta un'alternativa dietetica da utilizzare a lungo termine. Risulta essere più accettata e induce remissione clinica prolungata.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Molodecky NA, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.e42.
- 2 Roberts SE, et al. A systematic review and meta-analysis of paediatric inflammatory bowel disease incidence and prevalence across Europe. *J Crohns Colitis* 2020;14:1119-1148.
- 3 Ruel J, et al. IBD across the age spectrum - is it the same disease?. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:88-98.
- 4 Schirbel A, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: established and evolving considerations on its etiology and therapy. *J Dig Dis* 2010;11:266-276.
- 5 Levine A, Boneh RS, Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut* 2018;67:1726-1738.
- 6 Pfeffer-gik T, Levine A. Dietary clues to the pathogenesis of Crohn's disease. *Dig Dis* 2014;32:389-394.
- 7 Balestrieri P, et al. Nutritional aspects in inflammatory bowel diseases. *Nutrients* 2020;12:372.
- 8 Yerushalmy-feler A, et al. BMI in the lower and upper quartiles at diagnosis and at 1-year follow-up is significantly associated with higher risk of disease exacerbation in pediatric inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr* 2021;180:21-29.
- 9 Van rheen PF, et al. The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN guideline update. *J Crohns Colitis* 2020;jjaa161.
- 10 Diederer K, et al. Exclusive enteral nutrition mediates gut microbial and metabolic changes that are associated with remission in children with Crohn's disease. *Scientific Reports* 2020;10:1-17.
- 11 Narula N, et al. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD000542.
- 12 LI Y, et al. Role of exclusive enteral nutrition in the preoperative optimization of patients with Crohn's disease following immunosuppressive therapy. *Medicine* 2015;94(5).
- 13 Harris RE, et al. Prehabilitation: the impact of preoperative exclusive enteral nutrition on paediatric patients with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:503-507.
- 14 Logan M, et al. The reduction of faecal calprotectin during exclusive enteral nutrition is lost rapidly after food re-introduction. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:664-674.
- 15 Levine A, et al. Crohn's disease exclusion diet plus partial enteral nutrition induces sustained remission in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2019;157:440-450.e8.
- 16 Herrador-lópez M, Martín-masot R, Navas-lópez VM EEN yesterday and today... CDED today and tomorrow. *Nutrients* 2020;12:3793.
- 17 Sigall-boneh R, et al. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1353-1360.
- 18 Sigall boneh R, et al. Dietary therapy with the Crohn's disease exclusion diet is a successful strategy for induction of remission in children and adults failing biological therapy. *J Crohns Colitis* 2017;11:1205-1212.
- 19 Sabino J, Lewis JD, Colombel J-F. Treating inflammatory bowel disease with diet: a taste test. *Gastroenterology* 2019;157:295-297.

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

1. Le MICI nei bambini:

- a. hanno un andamento cronico recidivante
- b. guariscono se la diagnosi è precoce
- c. sono distinte in 4 diversi fenotipi
- d. si trattano con Antibiotici

2. La malnutrizione proteico calorica nei bimbi con MICI :

- a. è più frequente nel Crohn
- b. è più frequente nella rettocolite ulcerosa
- c. ha uguale prevalenza in entrambe
- d. nessuna delle precedenti

3 La dieta da esclusione per la Malattia di Crohn dei bimbi descritta da Levine:

- a. non ha evidenze cliniche come trattamento delle MICI
- b. è quella che al momento ha più evidenze cliniche
- c. non è mai stata impiegata per il trattamento delle MICI
- d. tutte le precedenti

4. I risultati della CDED comparati con la NEE :

- a. sono comparabili ma entrambe non sono ben tollerate
- b. sono comparabili ma la CDED è meglio tollerata
- c. sono comparabili ma la NEE è meglio tollerata
- d. nessuna delle precedenti

How to cite this article: Targiani V, Tomaselli D, Bagnato C. Approccio nutrizionale alle malattie infiammatorie croniche intestinali in età pediatrica. *Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica* 2021;13:72-77.

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>