

# Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano refractaria a terapia anti-TNF

## Refractory Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease to Anti-TNF Therapy

Angie Vanessa Vergara-Espitia,<sup>1\*</sup>  Diana Paola Sánchez,<sup>2</sup> 

### ACCESO ABIERTO

**Citación:**

Vergara-Espitia AV, Sánchez DP. Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano refractaria a terapia anti-TNF. Revista. colomb. Gastroenterol. 2025;40(2):200-212.  
<https://doi.org/10.22516/25007440.1213>

<sup>1</sup> Gastroenterólogo Pediatra, Universidad El Bosque. Pediatra, Universidad Nacional de Colombia. Especialista en Epidemiología, Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Gastroenterólogo Pediatra, Universidad de Barcelona. Líder del programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Pediatría, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

\*Correspondencia: Angie Vanessa Vergara-Espitia. vvergarae@unbosque.edu.co

Fecha recibido: 05/05/2024  
Fecha aceptado: 30/05/2024

### Resumen

**Antecedentes:** la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de inicio muy temprano (VEO-IBD), definida por el inicio de síntomas antes de los 6 años, es un desafío clínico para el grupo tratante. El objetivo de este reporte de caso es compartir la experiencia al abordar a un paciente con enfermedad de inicio muy temprano. **Caso clínico:** se presenta el caso de un niño de 3 años con EII, fenotipo enfermedad de Crohn (EC), que debutó a los cuatro meses de edad. Se le realizó un abordaje exhaustivo para descartar diagnósticos diferenciales como alergias, inmunodeficiencias y tuberculosis intestinal. Dada la edad temprana, se consideró el componente genético y se efectuaron estudios genéticos. El paciente cursó con pancolitis y compromiso perianal, y fue estratificado como de alto riesgo según las guías de la ECCO-ESPGHAN. Luego de fallas terapéuticas con infliximab y adalimumab, se inició ustekinumab con éxito. Esta terapia ha logrado la remisión clínica hasta la fecha, y ha demostrado ser efectiva en casos refractarios de EC en la infancia. **Conclusiones:** lograr un diagnóstico preciso ante la sospecha de EII pediátrica es importante seguir las recomendaciones establecidas en guías de práctica clínica para el diagnóstico y abordaje individualizado. Aunque la mayoría de casos de VEO-IBD se debe a una causa multifactorial, el componente genético puede tener una fuerte contribución, y esta asociación es más fuerte cuando la edad de inicio es en menores de 2 años. Los casos de VEO-IBD tienen un compromiso más grave en términos de extensión y comportamiento.

### Palabras clave

Enfermedades inflamatorias intestinales, pediatría, enfermedad de Crohn.

### Abstract

**Background:** Very early-onset inflammatory bowel disease (VEO-IBD), defined as symptom onset before the age of 6 years, presents a significant clinical challenge for healthcare teams. This case report aims to share clinical experience in managing a patient with VEO-IBD. **Case Report:** We present the case of a 3-year-old boy diagnosed with inflammatory bowel disease (IBD), Crohn's disease (CD) phenotype, with disease onset at four months of age. A comprehensive evaluation was conducted to rule out differential diagnoses such as food allergies, immunodeficiencies, and intestinal tuberculosis. Given the early onset, a genetic component was suspected, and genetic testing was performed. The patient presented with pancolitis and perianal involvement and was stratified as high-risk according to the ECCO-ESPGHAN guidelines. After therapeutic failure with infliximab and adalimumab, ustekinumab was initiated with successful clinical remission to date. This therapy has proven effective in refractory pediatric CD cases. **Conclusions:** To achieve an accurate diagnosis in suspected pediatric IBD, it is essential to follow clinical practice guidelines and apply individualized diagnostic approaches. Although most VEO-IBD cases have multifactorial etiology, genetic factors may play a significant role, particularly in children under 2 years of age. VEO-IBD is often associated with more severe disease in terms of extent and behavior.

### Keywords

Inflammatory bowel diseases, pediatrics, Crohn's disease.



## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de inicio muy temprano (VEO-IBD), definida por el inicio de síntomas antes de los 6 años de edad, representa del 6% al 15% de los casos de EII que ocurren en pediatría<sup>(1,2)</sup>. Dos subclasificaciones de VEO-IBD son la EII de inicio infantil (IO-IBD), definida cuando el debut de la enfermedad se manifiesta antes de los 2 años, y la EII de inicio neonatal, cuando se presenta en los primeros 28 días de vida<sup>(3,4)</sup>.

Aunque la mayoría de casos de VEO-IBD se debe a una causa multifactorial, el componente genético puede tener una fuerte contribución, y esta asociación es más fuerte cuando la edad de inicio es en menores de 2 años (IO-IBD), en quienes la posibilidad de identificar un defecto monogénico responsable de la inflamación entérica es aún mayor<sup>(1,2,5)</sup>. A la fecha, se han descrito más de 70 variantes genéticas, asociadas generalmente a errores innatos de la inmunidad que afectan la función de los linfocitos B y T o defectos hiper- o autoinflamatorios relacionados con disfunción del epitelio de barrera<sup>(1,6,7)</sup>.

Elegir la terapia óptima a una edad tan temprana es un desafío para el equipo tratante, dado el retraso casi inevitable en la confirmación del diagnóstico para administrar la terapia específica. Con el fin de alcanzar un diagnóstico preciso ante la sospecha de EII pediátrica, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (EPSGHAN) estableció en 2014 los criterios de Oporto, que integran la mayor parte de evidencia sobre los métodos recomendados para el diagnóstico y conducir a un mejor abordaje individualizado<sup>(8)</sup>.

Algunas de las pruebas fundamentales para la evaluación inicial son la endoscopia digestiva alta, la ileocolonoscopia con biopsias múltiples de todos los trayectos evaluados y la exploración completa del intestino delgado, los avances en modalidades diagnósticas por imágenes, biomarcadores serológicos y fecales que han aumentado la capacidad de detectar y hacer seguimiento a estas enfermedades<sup>(1,8)</sup>. El objetivo de este reporte de caso es compartir la experiencia y desafío clínico al abordar un paciente con esta enfermedad de inicio muy temprano.

## CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino hijo de padres no consanguíneos, sin antecedentes de riesgo perinatal o neonatal; tampoco tiene antecedentes familiares de atopía, inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes o EII. El cuadro clínico inició a los cuatro meses de vida consistente en episodios de diarrea líquida abundante de 3-30 deposiciones cada día, algunas con moco, pero sin sangre, diurnas y nocturnas, e inapetencia. A los 10 meses se sospechó

alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV) y se indicó una prueba diagnóstica y terapéutica con fórmula extensamente hidrolizada (FEH) y dieta materna de exclusión de proteína de leche de vaca (PLV) sin mejoría de los síntomas. De los 12 a los 16 meses de edad persistió con diarrea a pesar de las múltiples estrategias de manejo extra institucional que en su mayoría fueron antibióticos y antiparasitarios, por lo que presentó pérdida de peso progresiva que lo llevó a desnutrición aguda. Al cuadro de diarrea se asoció la aparición de aftas orales, rechazo de alimentos, fiebre intermitente y edema en los miembros inferiores.

A los 17 meses de edad, en la primera valoración se encontró a un paciente en regular estado general, delgado, pálido, taquicárdico, febril, hipoactivo; con astenia, adinamia, cabello quebradizo, edema bipalpebral, úlceras orales y adenopatías cervicales, axilares e inguinales bilaterales no dolorosas de menos de 1 cm de diámetro; el abdomen estaba marcadamente distendido, blando, depresible y doloroso a la palpación; no había irritación peritoneal y el ano no tenía evidencia de lesiones, había hipotrofia glútea y de miembros inferiores, además de edema en las extremidades de predominio distal. En la antropometría se encontró con talla baja y desnutrición aguda tipo kwashiorkor (peso: 7,84 kg, talla: 74 cm, talla/edad: -2,7 desviación estándar [DE], peso/talla: -2,12 DE). Los paraclinicos se presentan en la **Tabla 1**.

Se trataba de un paciente con diarrea crónica y compromiso nutricional grave, con múltiples diagnósticos diferenciales, por lo que se inició una serie de estudios y valoraciones multidisciplinarias en busca de la etiología, incluida una endoscopia digestiva alta, que fue normal, y una colonoscopia, con los hallazgos que se describen en la **Figura 1**.

La histopatología reportó dos mucosas completamente ulceradas, que corresponden al ciego y al colon transverso, incremento de eosinófilos en el colon descendente y escasos signos de cronicidad por la presencia de algunas ramificaciones dispersas; los hallazgos no eran específicos de alguna entidad, pero podrían corresponder a un proceso infeccioso frente a una EII en fase inicial (**Figura 2**). Las tinciones especiales: Ziehl-Neelsen (ZN) y ZN modificado fueron negativas para bacilos resistentes al ácido-alcohol. Las tinciones de ácido peryódico-Schiff (PAS) y de plata metenamina fueron negativas para identificar estructuras micóticas (**Figuras 3A, C y D**), la inmunohistoquímica para citomegalovirus (CMV) fue negativa (**Figura 3B**).

El manejo inicial consistió en mantener la nutrición enteral exclusiva con fórmula elemental, que garantiza el aporte calórico requerido para una adecuada recuperación nutricional, además de ser una estrategia de manejo en casos de APLV y manejo de inducción en la enfermedad de Crohn (EC), dos de los diagnósticos diferenciales. También recibió suplementación con multivitaminas, ácido fólico, zinc,

**Tabla 1.** Paraclínicos de ingreso

<b>Hematológico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemoleucograma: Hb: 7,7, Hto: 23,8, VCM: 93,9, CHCM: 32,5, ADE: 28%, recuento de eritrocitos: 2,53 (bajo), leucocitos: 15.700, neutrófilos: 3600 (23%), linfocitos: 9800 (62%), monocitos: 1800 (11%), eosinófilos: 300 (2,2%), plaquetas: 516.000.</li> <li>- Recuento de reticulocitos corregido: 2,8 (porcentaje de reticulocitos: 5,2%)</li> </ul>
<b>Reactantes de fase aguda</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PCR: 2,24 mg/dL (VR: 0,01-0,82) elevada</li> <li>- VSG: 97 (VR: 0-20 mm) elevada</li> </ul>
<b>Bioquímica hepática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ALT: 11</li> <li>- AST: 15</li> <li>- Fosfatasa alcalina: 78</li> <li>- GGT: 11,5</li> <li>- Bilirrubina total: 0,19</li> <li>- B. directa: 0,05</li> <li>- TP: 11,9 (control: 11,4)</li> <li>- INR: 1,05</li> <li>- Albúmina: 2,3 g/dL (VR 3,8-5,4)</li> <li>- Prealbúmina: 8 (VR: 11-34)</li> </ul>
<b>Función renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Creatinina: 0,15</li> <li>- BUN: 10,8</li> </ul>
<b>Infección gastrointestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coprograma: sin moco, sin sangre, PH 7, leuco más de 5 x campo, parásitos no se observan.</li> <li>- Adenovirus y rotavirus negativo.</li> <li>- <i>Film array GI</i>: negativo</li> </ul>
<b>Otros focos de infección</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uroanálisis normal con urocultivo negativo</li> <li>- Hemocultivos n.º 2 negativos</li> <li>- Radiografía de tórax normal</li> </ul>

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; BUN: nitrógeno ureico en sangre; GGT:  $\gamma$ -glutamil transferasa; GI: gastrointestinal; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; INR: índice internacional normalizado; PCR: proteína C-reactiva; TP: tiempo de protrombina; VCM: volumen corpuscular medio; VR: valor de referencia; VSG: velocidad de sedimentación globular. Tabla elaborada por los autores.

sulfato feroso, reposición de albúmina y transfusión de glóbulos rojos.

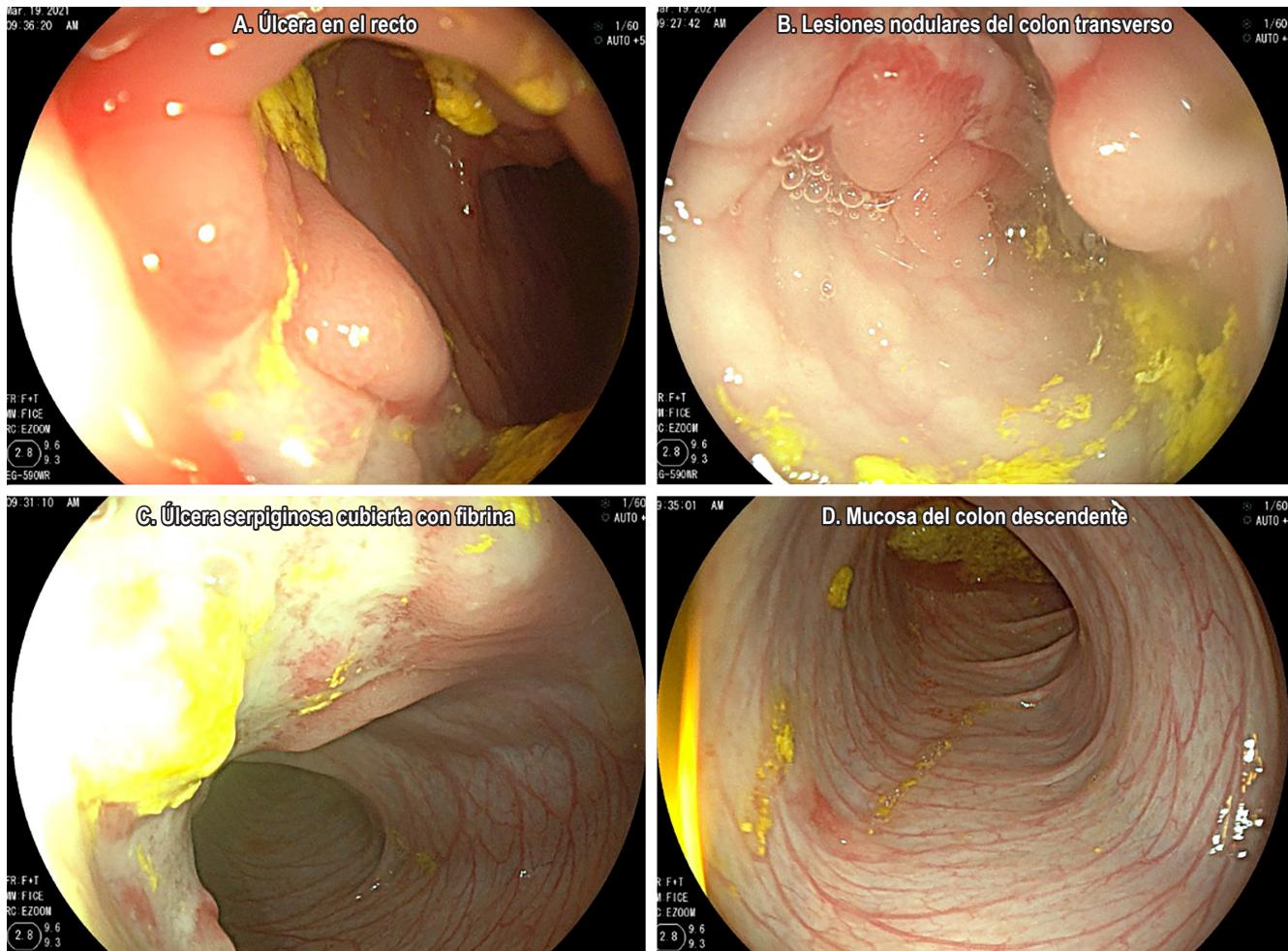
Durante la estancia clínica, el paciente logró tolerar la fórmula enteral por vía oral, disminuyó los episodios de diarrea, ganó peso, mejoró la distensión abdominal y se resolvieron los edemas; sin embargo, persistía con picos febriles aislados. Debido a los hallazgos endoscópicos, era pertinente descartar por completo la etiología infecciosa, especialmente tuberculosis gastrointestinal (TB) y otras causas no infecciosas de fiebre persistente, como defectos de la inmunidad o de la integridad de la barrera intestinal, por lo que se indicó realizar un exoma.

Durante los 27 días de estancia hospitalaria, el abordaje fue multidisciplinario (**Tabla 2**). Cuando se logró la estabilidad clínica, la mejoría de los síntomas gastrointestinales y la recuperación del peso (peso/talla -0,95 DE), se decidió darle egreso para continuar los estudios y seguimiento de forma ambulatoria, pero lamentablemente no fue posible lograr una adherencia adecuada.

La siguiente valoración en el contexto de un brote de la EII a los 2 años, casi 12 meses después del abordaje inicial,

para ese momento persistía con diarrea de 6-8 deposiciones, algunas nocturnas sin moco ni sangre, con dolor y distensión abdominal, rechazo a la alimentación y vómito, además de edema en la rodilla izquierda, inyección conjuntival bilateral, aftas orales, aparición de lesión perianal y fiebre intermitente. En el examen físico, se encontró al paciente en regular estado general, febril, con inyección conjuntival bilateral, aftas orales, abdomen distendido, doloroso a la palpación sin masas ni megalías, sin irritación peritoneal, la región perianal tenía evidencia de acrocordón y escasa secreción purulenta. La antropometría persistía con talla baja y mantenía relación de peso adecuado para la talla.

Los exámenes al ingreso reportaron anemia grave, elevación de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular [VSG] y proteína C-reactiva [PCR]), hipoalbuminemia, trombocitopenia, *film-array* gastrointestinal negativo y calprotectina elevada. Dado el diagnóstico presuntivo de EII de inicio temprano, en el contexto de un brote de EII con actividad grave de la enfermedad (puntaje PCDAI de 60), se realizó el abordaje completo, que incluyó estudios endoscópicos de control (**Figura 4**), enterorreso-

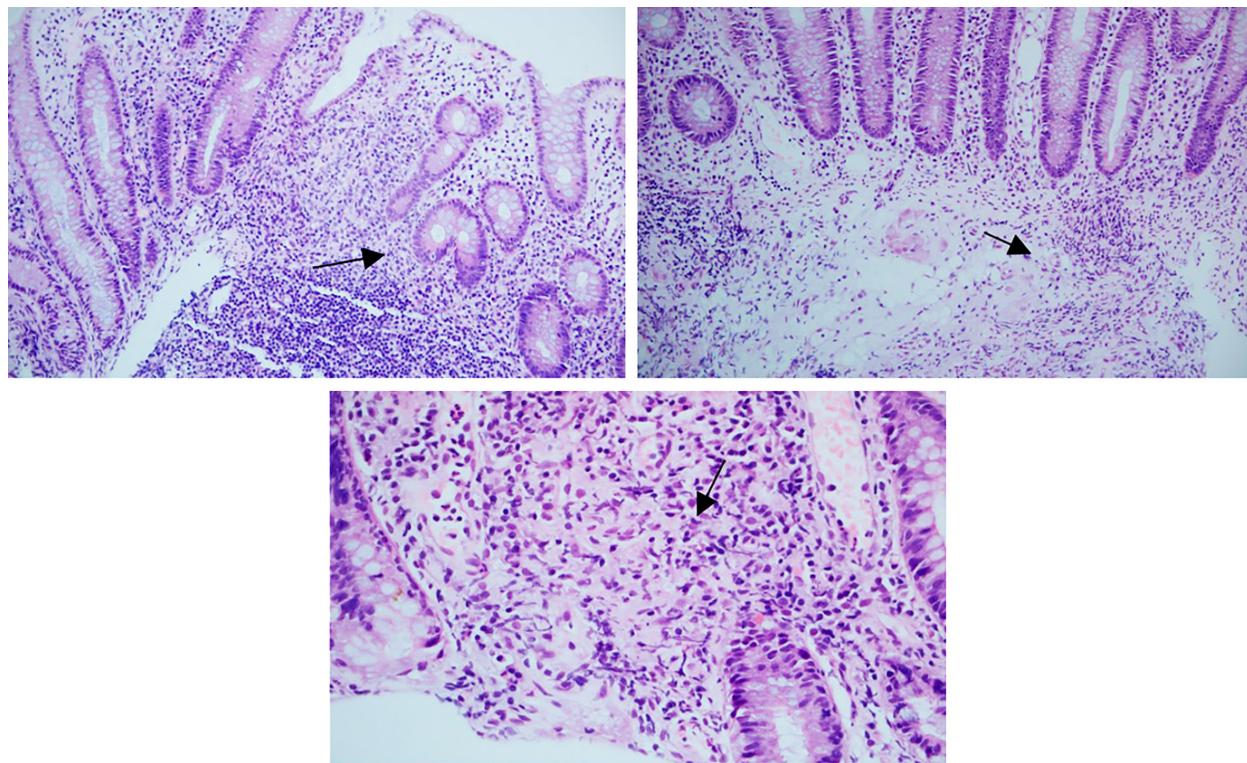


**Figura 1.** Colonoscopia inicial. **A.** Ano y región perianal sin lesiones, mala preparación. A 5 cm del margen anal se encuentra una gran úlcera rectal profunda recubierta por fibrina. **B y C.** Rectosigmoides con edema y nodularidad. En el colon transverso se evidencian múltiples lesiones nodulares ulceradas que conforman un conglomerado que produce estenosis parcial de la circunferencia del colon. **D.** El resto de la mucosa valorada hasta el ciego es de aspecto normal. No se logra canular la válvula ileocecal. Se toman biopsias escalonadas y una muestra del colon transverso (lesión nodular) para PCR para micobacterias. Diagnóstico: lesiones nodulares inflamatorias y ulceradas en el rectosigmoides y el colon transverso. Imagen propiedad de los autores.

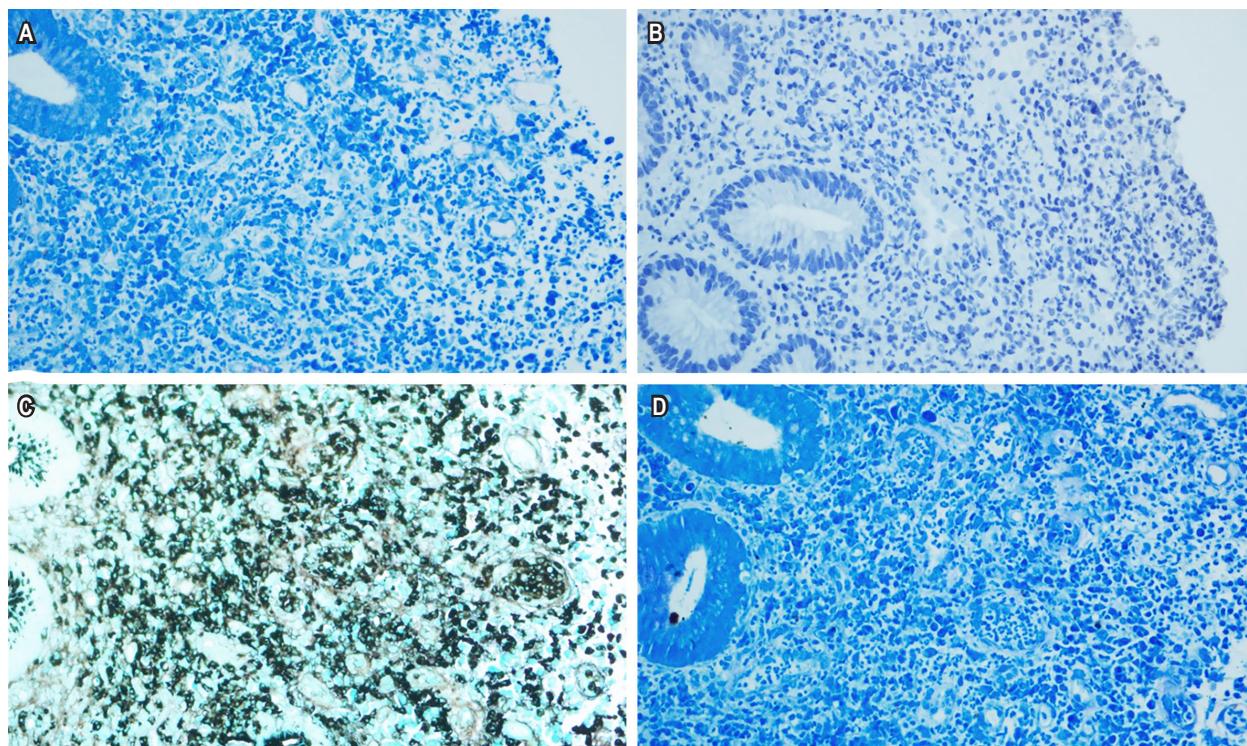
nancia para identificar el compromiso del intestino delgado y resonancia de pelvis para evaluar la extensión del compromiso perianal (**Figura 5**). Además, se decide realizar nuevamente un abordaje multidisciplinario con énfasis en el contexto social del paciente que conllevó a la no adhesión al seguimiento.

Una vez descartados los diagnósticos diferenciales más probables, después de una revaloración clínica, endoscópica, histológica y radiológica, clasificamos a nuestro paciente de acuerdo con los criterios de Paris con una EII tipo EC de inicio muy temprano en la subcategoría del lactante (A1a), localización colónica + perianal (L2p), con patrón inflamatorio y estenosante (B2) y con falla de crecimiento (G1).

El paciente cumplía con múltiples factores de riesgo para predecir un curso complicado de la enfermedad, como son: la no respuesta al manejo de inducción con nutrición enteral exclusiva, edad <2 años, compromiso pancolónico, anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) positivo y enfermedad perianal con indicación para iniciar tratamiento biológico. El infliximab fue la primera línea en dosis de 5 mg/kg/dosis en un esquema intensificado en frecuencia en las semanas 0-1-4 con el objetivo de tener niveles séricos >12,7 µg/mL antes de la cuarta dosis, y está recomendado en la terapia farmacológica del compromiso perianal. Todas las conductas están basadas en las recomendaciones dadas por las guías ECCO de manejo para EC pediátrica de la ESPGHAN. Además, a esta terapia se



**Figura 2.** Histología convencional. Infiltrado inflamatorio mixto con alteración de arquitectura de las criptas como signos de cronicidad dado por ocasionales ramificaciones. Presencia de granuloma mal definido. Imágenes propiedad de los autores.



**Figura 3.** Tinciones especiales. **A.** Tinción de Ziehl-Neelsen (ZN) negativo. **B.** Inmunohistoquímica para citomegalovirus negativo. **C.** Tinción de ácido peryódico-Schiff (PAS) y de plata metenamina negativo. **D.** Tinción ZN modificado negativo. Imágenes propiedad de los autores.

**Tabla 2.** Paraclínicos de extensión

Tipo de examen	Resultados
Perfil infeccioso	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PPD en 0 mm</li> <li>- RT-PCR COVID-19 negativa</li> <li>- IgM para <i>Mycoplasma pneumoniae</i>: negativo</li> <li>- PCR universal para diagnóstico de micosis (PANFUNGAL) en biopsia de colon: negativo</li> <li>- PCR para micobacterias en biopsia de colon: negativo (reporte recibido el 06/04/2021)</li> </ul>
Perfil metabólico y hormonal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gases venosos sin desequilibrio ácido-básico</li> <li>- Amonio: 22,3 = normal</li> <li>- Glicemia: 108 mg/dL</li> <li>- Iontoforesis: 33 = normal (previa de sept. de 2020: 31 = negativa) descartando fibrosis quística</li> <li>- TSH: 4,23 (VR: 0,5-4,9) = normal</li> <li>- Alfa-1 antitripsina en materia fecal: 0,44 mg/g (normal hasta 0,3) = elevada</li> </ul>
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calprotectina en materia fecal: 1251 µg/g</li> <li>- ASCA: IgA: 172,3 unidades e IgG: 64,6 unidades (VR: 0-20) = positivos</li> <li>- ANCA: mieloperoxidasa: 1,8 (VR: 0-20), serinproteinasa 3 (PR3): 2,6 (VR: 0-20) = negativos</li> <li>- TAC con engrosamiento de colon transverso e izquierdo. No se describe compromiso en el intestino delgado.</li> </ul>
Hematológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hierro sérico: 40 (VR: 50-150) = bajo, transferrina: 90 (VR: 186-388) = bajo</li> <li>- Ferritina: 90,8 (VR: 7-140) = normal, LDH: 160 U/I (VR: 145-345) = normal</li> </ul>
Inmunológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Electroforesis de proteínas:</li> <li>- Hipoalbuminemia, aumento en la región alfa-1 y discreta disminución en la región beta-1. Presencia de una banda inespecífica tenue en la región gamma.           <ul style="list-style-type: none"> <li>IgA: 234 mg/dL (VR: 21-294) = normal</li> <li>IgG: 772 mg/dL (VR: 475-1210) = normal</li> <li>IgM: 319 mg/dL (VR: 41-183) = ligeramente elevada</li> <li>IgE: &lt;25 (VR: 0-60) = normal</li> </ul> </li> </ul>

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; ASCA: anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*; COVID-19: enfermedad por coronavirus de 2019; IgA: inmunoglobulina A; IgE: inmunoglobulina E; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PPD: derivado proteico purificado; PR3: proteinasa 3; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; TAC: tomografía axial computarizada; TSH: hormona estimulante de la tiroides; VR: valor de referencia. Tabla elaborada por los autores.

asoció el inicio de azatioprina en dosis de 2 mg/kg/día, como inmunomodulador y terapia dual con salicilatos.

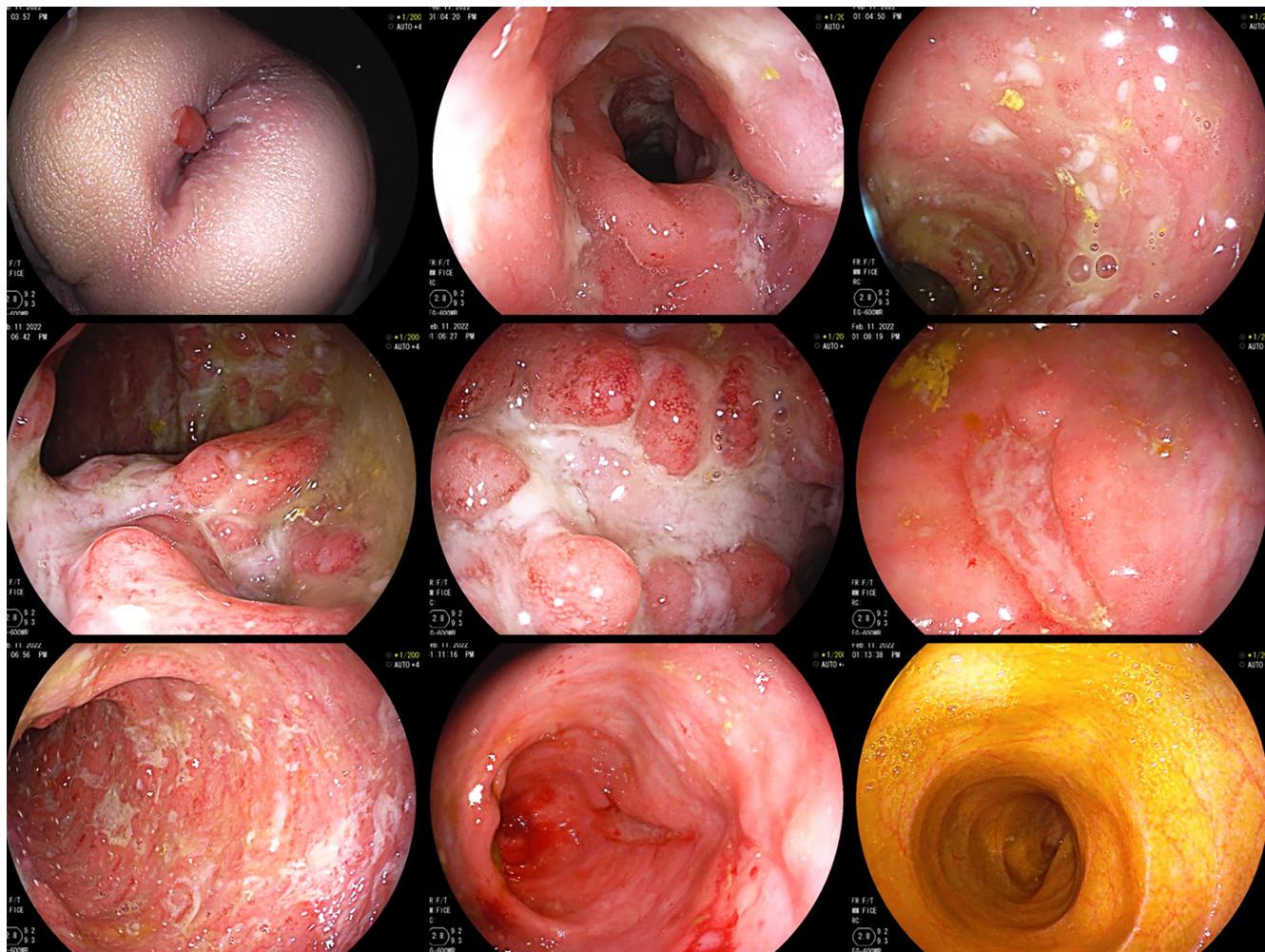
Para el manejo del compromiso perianal, además de iniciar antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) en una dosis intensificada, se indicó un esquema de antibióticos (metronidazol + ciprofloxacina) y manejo quirúrgico, que consistió en realizar fistulectomía con colocación de setón, y con esta estrategia de manejo se logró una mejoría clínica y parcial respuesta endoscópica.

Lamentablemente, durante la terapia con infliximab el paciente presentó una pérdida de respuesta mediada inmunológicamente con anafilaxia como manifestación clínica reportada durante la infusión del medicamento, por lo que requirió el cambio de biológico a adalimumab en dosis de inducción de 80 mg y continuó con 40 mg cada dos semanas como dosis de mantenimiento.

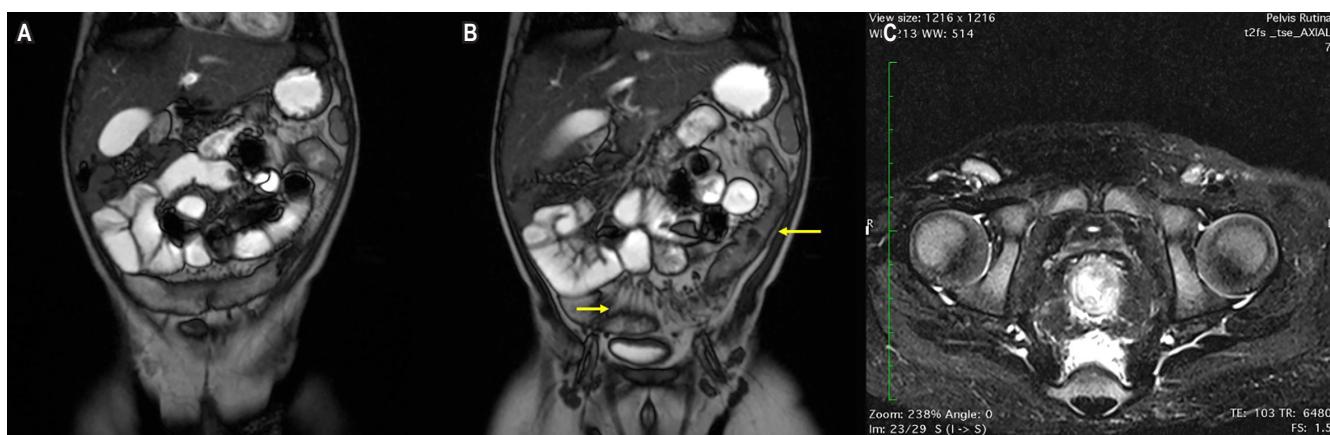
A pesar de venir recibiendo terapia de mantenimiento con adalimumab de forma adherente, el curso de la enferme-

dad era desfavorable, con una rápida progresión sin lograr remisión clínica y endoscópica. Los niveles séricos de adalimumab bajos (<0,2 µg/mL) y anticuerpos elevados (>200 ng/mL) confirmaron la falla terapéutica secundaria de tipo inmunológico al anti-TNF de segunda línea. Ante este escenario y agotadas las opciones terapéuticas disponibles en pediatría para el manejo de la EC pediátrica grave con compromiso perianal, se decidió modificar la terapia biológica a ustekinumab (biológico anti-IL-12/IL-23) como terapia de inducción y de mantenimiento a dosis inicial de 6 mg/kg y continuar cada 8 semanas a 3 mg/kg, y ha recibido la terapia hasta la fecha sin reporte de reacciones adversas.

Simultáneo al inicio de ustekinumab, debido al compromiso perianal con alto riesgo de perforación, en una junta médica multidisciplinaria se decidió realizar el manejo quirúrgico, por lo que se intentó el manejo de la fistula perianal con la colocación de setones. Sin embargo, no fue posible colocarlos por la estenosis anal y una marcada inflamación



**Figura 4.** Ileocolonoscopia de seguimiento en brote de la enfermedad. Imágenes propiedad de los autores.



**Figura 5.** Enterorresonancia y resonancia de pelvis. **A.** Adecuada distensión de asas del intestino delgado de apariencia normal sin realces patológicos ni engrosamiento de sus paredes, no hay zonas de estenosis ni dilatación. **B.** Realce patológico y engrosamiento parietal del todo el colon especialmente del colon izquierdo y del colon transverso por colitis con ingurgitación vascular. **C.** La fistula perianal tiene un trayecto interesfintérico que se asocia a absceso en los cuadrantes derechos. Imágenes propiedad de los autores.

rectal, pero en el mismo tiempo quirúrgico se realizó una ileostomía derivativa.

Después del manejo con ileostomía y dosis de inducción con ustekinumab, se evidenció una mejoría clínica con un PCDAI = 20, que demostró una disminución de más de 20 puntos (el puntaje anterior fue de 55), lo que indicó una adecuada respuesta al manejo instaurado, mejoría del apetito, disminución del dolor, ganancia de peso sostenida, recuperación de los niveles séricos de albúmina y descenso de los reactantes de fase aguda. El exoma trío no identificó una variante patogénica que se asocie a la enfermedad de inicio muy temprano.

## DISCUSIÓN

Se presenta el caso de un paciente masculino de tres años, que debutó a los cuatro meses con EII de inicio infantil con fenotipo EC de acuerdo con los criterios de Oporto<sup>(8)</sup> y con un compromiso A1aL2pB2G1 de acuerdo con la clasificación de París<sup>(9)</sup>. Estos pacientes con VEO-IBD presentan diferencias significativas con respecto a la EII pediátrica, que es la que ocurre en menores de 18 años o en adultos (**Figura 6**). Es notablemente distinta por tener una afectación predominantemente colónica, un curso más grave de la enfermedad, una respuesta reducida a la terapia convencional (59% frente a 85%,  $p = 0,003$ ), requerimiento de más intervenciones quirúrgicas (32% frente a 14%,  $p < 0,001$ ) y asociación con defectos monogénicos<sup>(1,2,4)</sup>.

Al enfrentarnos a un paciente con inicio de síntomas a una edad tan temprana y en las condiciones clínicas que lo conocimos a los 17 meses, era muy importante realizar un abordaje completo que permitiera descartar los diagnósticos diferenciales, y en este caso, ante los hallazgos endoscópicos iniciales, era fundamental descartar inmunodeficiencia y tuberculosis intestinal (TBI)<sup>(3)</sup>. Esta última imita a la EC en algunos aspectos como la presentación clínica, radiológica, endoscópica e histológica<sup>(10)</sup>. En este paciente, realizar un diagnóstico correcto era esencial para ofrecer un tratamiento adecuado.

Son escasos los estudios en pediatría que describen la diferencia entre TBI y EC; sin embargo, la presencia de diarrea crónica (82% frente a 40%  $p = 0,006$ ), sangre en las heces (74% frente a 10%,  $p < 0,001$ ), manifestaciones extra-intestinales (21% frente a 0%,  $p = 0,02$ ) y compromiso del lado izquierdo del colon con úlceras profundas y longitudinales (87% frente a 40%,  $p = 0,003$ ) son algunas de las características clínicas y endoscópicas que se asocian de forma significativa a la EC; en cambio, en los casos de TBI predominan manifestaciones como obstrucción intestinal (20% frente a 0%,  $p = 0,02$ ), ascitis (30% frente a 0%,  $p = 0,005$ ) y compromiso aislado ileocecal (40% frente a 8,7%,  $p = 0,03$ ). Estos hallazgos, aunque escasos, son similares a

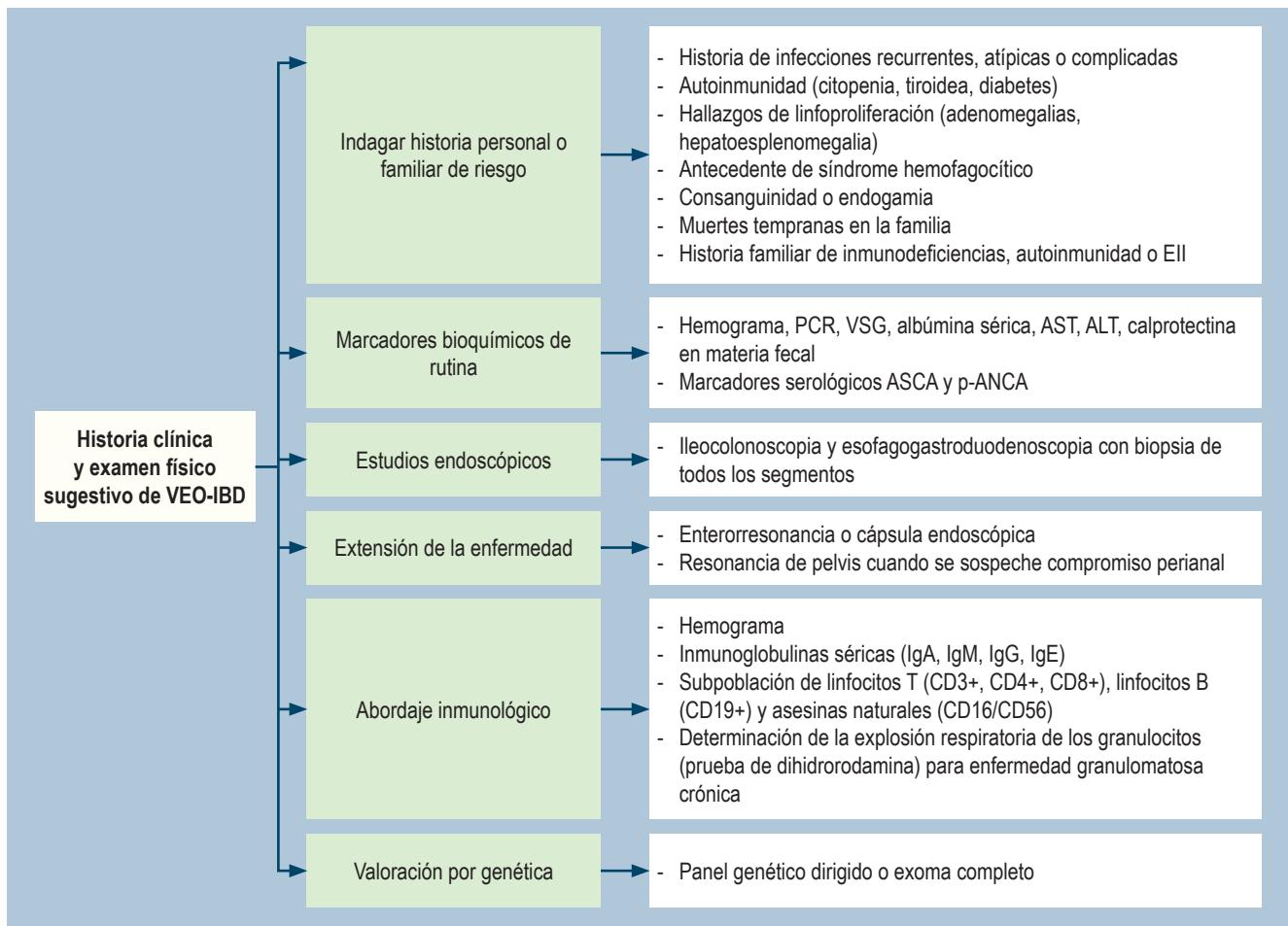
los reportados en adultos<sup>(10)</sup>. Teniendo en cuenta que no obtuvimos el aislamiento microbiológico de micobacterias y las características clínicas, endoscópicas, histológicas y radiológicas eran sugestivas de EC, se decidió continuar el enfoque de manejo como EC.

La diferenciación correcta entre los diferentes fenotipos, especialmente colitis ulcerativa (CU) y EC, tiene importantes implicaciones al definir la historia natural de la enfermedad, las estrategias terapéuticas de inducción y mantenimiento, y los aspectos quirúrgicos<sup>(8,11)</sup>.

La monitorización o seguimiento de la enfermedad desde el punto de vista clínico se realizó usando el índice de actividad de la EC (PCDAI), en la que se entiende que hay remisión clínica cuando el puntaje es menor de 10 puntos, y que hay respuesta clínica a la terapia cuando el cambio de puntaje es de por lo menos 20 puntos; en el caso de nuestro paciente, un puntaje >40 en las hospitalizaciones se interpretó como actividad grave de la enfermedad<sup>(2,12)</sup>. Además del seguimiento clínico y endoscópico, se realizó una monitorización de la enfermedad con biomarcadores de inflamación colónica, como la calprotectina en materia fecal e imágenes como la resonancia magnética<sup>(12,13)</sup>.

La estrategia de manejo en nuestro paciente se basó en las últimas guías de la Organización Europea de Crohn y Colitis y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ECCO-ESPGHAN) publicadas en el año 2020<sup>(12)</sup>, cumpliendo los criterios de estratificación de riesgo, y este es un paso clave para identificar a los pacientes con alto riesgo de un curso complicado de la enfermedad; estratificar a los pacientes pediátricos desde el diagnóstico permite orientar mejor la elección de terapia para reducir el daño intestinal. Nuestro paciente fue clasificado como un caso de alto riesgo, ya que tenía un compromiso colónico extenso estenosante, enfermedad perianal, retraso grave del crecimiento y ausencia de respuesta clínica y bioquímica después de 12 semanas de nutrición enteral exclusiva<sup>(12,14)</sup>. Por todo lo anterior y una vez descartada una inmunodeficiencia<sup>(1,3)</sup>, y ante la gravedad del curso clínico, se consideró candidato para iniciar terapia biológica con anti-TNF junto con inmunomodulador; en estos casos es trascendental tomar una decisión terapéutica organizada y basada en la evidencia.

En cuanto a la enfermedad perianal, se evaluó a detalle mediante resonancia simple y contrastada de pelvis, además de un examen físico minucioso bajo anestesia general. La enfermedad perianal en la EC (formación de fistulas o abscesos) es una complicación grave y difícil de tratar<sup>(15,16)</sup>, la prevalencia descrita en pacientes pediátricos es del 8% al 15% y los factores de riesgo que incrementan la posibilidad de desarrollar enfermedad perianal son el sexo masculino (riesgo tres veces mayor en niños frente a niñas) y uso de corticoides sistémicos como terapia de inducción (riesgo dos veces mayor)<sup>(17)</sup>.



**Figura 6.** Algoritmo de abordaje en sospecha de VEO-IBD. ALT: alanina-aminotransferasa; ASCA: anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*; AST: aspartato-aminotransferasa; CD: clúster de diferenciación; EI: enfermedad inflamatoria intestinal; IgA: inmunoglobulina A; IgE: inmunoglobulina E; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; PCR: proteína C-reactiva; p-ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón perinuclear; VSG: velocidad de sedimentación globular; VEO-IBD: enfermedad inflamatoria intestinal de muy inicio temprano. Imagen propiedad de los autores.

En la EC con compromiso perianal, la recomendación es iniciar terapia anti-TNF como primera línea de manejo de inducción y mantenimiento, en combinación con antibiótico y terapia quirúrgica<sup>(16,18)</sup>. El manejo con infliximab con un esquema intensificado tanto en dosis como en intervalo de aplicación con el objetivo de obtener niveles séricos mayores de 12,7 µg/mL antes de la cuarta dosis está significativamente asociado con una mayor tasa de cicatrización de la mucosa y curación de la fistula<sup>(15,19,20)</sup>. Además, el bajo peso corporal (<30 kg), la enfermedad extensa y la hipoalbuminemia son criterios para indicar terapia biológica intensificada.

Con respecto al manejo quirúrgico de la enfermedad perianal, una vez clasificado y caracterizado el compromiso perianal a través de la resonancia magnética de pelvis,

en caso de identificar un absceso este debe ser drenado y usualmente se realiza a través de una fistulectomía parcial más colocación de setones<sup>(16,18)</sup>. Cuando además de la fistula se describen úlceras perianales profundas, exudado de material purulento e inflamación del tejido adyacente, la ostomía derivativa puede ser una opción terapéutica recomendada, especialmente en los casos con refractariedad a la terapia farmacológica<sup>(15)</sup>, como el caso descrito. Debido a la refractariedad, las intervenciones quirúrgicas usualmente se requieren en el curso de la enfermedad de los pacientes con VEO-IBD; los estudios han mostrado que este grupo requiere más frecuentemente algún tipo de intervención quirúrgica (ostomías derivativas o colectomía), y las intervenciones quirúrgicas pueden ser del 32% en los casos de VEO-IBD con inicio de síntomas antes del año de edad

frente al 14% cuando los síntomas inician después del año de edad ( $p < 0,001$ )<sup>(1,2)</sup>.

En el contexto de nuestro paciente con una enfermedad tan grave, con refractariedad al tratamiento y con compromiso perianal asociado a un alto grado de inflamación rectal, junto con expertos en el tema, como especialistas en coloproctología y cirugía pediátrica, se decidió realizar una ileostomía derivativa para favorecer reposo colónico y disminuir la carga inflamatoria<sup>(1)</sup>.

Asociado al infliximab adicionamos azatioprina como terapia de mantenimiento para disminuir el riesgo de inmunogenicidad<sup>(21)</sup>. En relación con la dosis de mantenimiento del infliximab, la dosis debe ajustarse idealmente con base en la medición de los niveles del fármaco de manera proactiva. Infortunadamente, a la quinta dosis de infusión de infliximab presentó una reacción anafiláctica con falla terapéutica de tipo inmunológico al anti-TNF, motivo por el cual modificamos la terapia a la segunda alternativa de biológico avalado en pediatría, que es el adalimumab, y su efectividad también se ha validado en el manejo de la enfermedad perianal en varios ensayos clínicos<sup>(13,22,23)</sup>.

En el curso de la enfermedad de nuestro paciente es importante discutir el concepto de falla de respuesta de tipo inmunológico a la primera y segunda línea de manejo con anti-TNF. Son escasos los estudios que evalúan el uso de anti-TNF en VEO-IBD; sin embargo, los datos disponibles sugieren una menor durabilidad de la terapia con estos biológicos (terapia con anti-TNF sostenida en un 90% al año de seguimiento, 75% a los 3 años y 55% a los 5 años), y las razones más frecuentes para descontinuar la terapia son la pérdida de respuesta, en el 57% de los casos, y las reacciones adversas, en el 24%<sup>(21,24,25)</sup>.

La monitorización con niveles séricos de biológico es fundamental para guiar los cambios de tratamiento en lugar de manejar de forma empírica la dosis del anti-TNF. Generalmente, los resultados favorables se basan en una estrecha vigilancia de la respuesta al tratamiento con ajustes oportunos de la terapia cuando clínica y endoscópicamente no se cumple con los objetivos del tratamiento<sup>(12,26)</sup>. Lamentablemente, en este paciente las condiciones socio-demográficas y el tipo de aseguramiento se convirtieron en barreras para un adecuado seguimiento médico especializado.

En la más reciente hospitalización del paciente, en una junta médica multidisciplinaria y luego de una revisión bibliográfica exhaustiva, así como después de la consulta con centros de atención especializados en el manejo de esta enfermedad a nivel internacional, se decidió modificar la terapia biológica a ustekinumab (biológico anti-IL-12/IL-23) como terapia de inducción y de mantenimiento.

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la subunidad p40, que hace parte de las citocinas

proinflamatorias IL-12/IL-23, y su mecanismo de acción consiste en impedir la interacción de estas citocinas con el receptor de la IL-12 de la superficie de los linfocitos Th1 y Th17, células involucradas en la fisiopatología de la EC<sup>(27)</sup>. Se sabe que el ustekinumab es eficaz en adultos con EC y CU refractaria al tratamiento con anti-TNF<sup>(28)</sup>.

La más reciente evidencia sugiere que el ustekinumab puede ser una alternativa de tratamiento eficaz para inducir y mantener la remisión en pacientes pediátricos con falla de respuesta a los anti-TNF; esta efectividad se ha evidenciado con mejoría en parámetros como el puntaje clínico, los parámetros bioquímicos y los parámetros de crecimiento<sup>(12,29,30)</sup>.

La efectividad y tolerancia del ustekinumab se evaluó en 50 niños con EII después de suspender la terapia con anti-TNF debido a falla primaria o reacciones adversas; uno de los resultados más destacados es la tasa de respuesta clínica del 48% después de tres meses de terapia en el fenotipo EC, y esta respuesta es de hasta el 90% cuando el paciente es *naïve* para biológico, este medicamento fue bien tolerado sin reportar eventos adversos graves<sup>(30)</sup>.

Aunque la evidencia emergente apoya el uso de ustekinumab como una alternativa de manejo en pediatría, dicho medicamento no está avalado en EII pediátrica en Colombia, por eso aún no contamos con experiencia en su uso en la población pediátrica local y, por tanto, este es el primer paciente pediátrico con VEO-IBD en recibir este tratamiento en Colombia. Elegir la terapia óptima a una edad tan temprana se convierte en un desafío tanto clínico como administrativo para el grupo tratante.

Desde el punto de vista pediátrico, cabe mencionar el compromiso nutricional con el que debutó nuestro paciente: se trataba de un grado de desnutrición grave que con el adecuado aporte enteral se obtuvo una rápida recuperación del peso; sin embargo, el fallo de medro se mantuvo constante durante el curso de la enfermedad, y se considera un indicador de mayor compromiso inflamatorio sistémico en pediatría; este hallazgo está presente en el 46% de los casos de EC pediátrica al diagnóstico<sup>(31)</sup>.

Finalmente, y después de seguir a nuestro paciente durante dos años, con un inicio muy temprano de la enfermedad en quien, además, hemos evidenciado un curso agresivo y una falla a múltiples terapias convencionales, es crucial realizar el exoma genético para detectar de forma temprana defectos monogénicos<sup>(1)</sup> que permitan ofrecer una terapia óptima dirigida, ya que algunos pacientes pueden responder exitosamente al trasplante de médula ósea<sup>(5,6)</sup>. En cambio, en los casos en los que no se logra confirmar un defecto genético o inmunológico específico, como en el caso de nuestro paciente, el tratamiento es igual a niños con EII de otras edades, entendiendo que

estos casos usualmente tienen menos respuesta a las terapias convencionales<sup>(1)</sup>.

## CONCLUSIONES

- Los casos de VEO-IBD tienen un compromiso más grave en términos de extensión y comportamiento.
- Aunque la mayoría de casos de VEO-IBD se debe a una causa multifactorial, el componente genético puede tener una fuerte contribución, y esta asociación es más fuerte cuando la edad de inicio es en menores de dos años, por lo que hacer el exoma genético es de suma importancia en el abordaje inicial.
- El compromiso perianal en la EII pediátrica es un marcador de enfermedad más grave y se considera un factor predictivo de mal resultado a largo plazo.
- La TBI imita a la EC en aspectos como la presentación clínica, radiológica, endoscópica e histológica.
- Para lograr un diagnóstico preciso ante la sospecha de EII pediátrica es importante seguir las recomendaciones establecidas en guías de práctica clínica para el diagnóstico y abordaje individualizado.
- La diferenciación correcta entre los diferentes fenotipos tiene importantes implicaciones al definir la historia natural de la enfermedad y las estrategias terapéuticas, además de los aspectos quirúrgicos.
- Elegir la terapia óptima a una edad tan temprana es un desafío para el equipo tratante, por eso es importante seguir guías de manejo, las recomendaciones de expertos y el manejo multidisciplinario.
- La monitorización con niveles séricos de biológico es fundamental para guiar los cambios de tratamiento en lugar de manejar de forma empírica la dosis del anti-TNF.

- El ustekinumab representa una opción de tratamiento en pacientes con EC como alternativa a los biológicos anti-TNF.
- Los pacientes con VEO-IBD frecuentemente requieren más intervenciones quirúrgicas. En este grupo de pacientes las ostomías derivativas pueden favorecer el reposo colónico, disminuir la carga inflamatoria y mejorar la calidad de vida cuando no hay respuesta a la terapia convencional y la progresión del compromiso colónico es grave.

## Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron con el diseño, elaboración y redacción del manuscrito.

## Fuente de financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización del manuscrito.

## Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

## Agradecimientos

Al servicio de Gastroenterología Pediátrica, Patología e Imágenes diagnósticas del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. A la Dra. Judith Kelsen, directora del Very Early Onset - Inflammatory Bowel Disease Program, The Children's Hospital de Filadelfia.

## REFERENCIAS

1. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients with Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(3):389-403.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002567>
2. Cucinotta U, Arrigo S, Dipasquale V, Gramaglia SMC, Laganà F, Romano C, et al. Clinical Course of Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76(5):590-595.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003730>
3. Parente P, Pastore M, Grillo F, Fassan M, Francalanci P, Dirodi A, et al. Very Early Onset-IBD: evidence for the need of a multidisciplinary approach. *Pathologica.* 2022;114(1):3-11.  
<https://doi.org/10.32074/1591-951X-336>
4. Krauthammer A, Weintraub I, Shaoul R, Lev-Tzion R, Broide E, Wilschanski M, et al. Infantile-onset inflammatory bowel disease has variable long-term outcomes. *Front Pediatr.* 2023;11:1097779  
<https://doi.org/10.3389/fped.2023.1097779>
5. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014;147(5):990-1007.e3.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023>
6. Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: Implications for the understanding of

- inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(12):1795-805. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303956>
7. Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M, Drury S, Godwin H, Reeve K, et al. Phenotypic and genotypic characterisation of inflammatory bowel disease presenting before the age of 2 years. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(1):60-9. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw118>
  8. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, De Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795-806. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000239>
  9. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1314-21. <https://doi.org/10.1002/ibd.21493>
  10. Singh SK, Srivastava A, Kumari N, Poddar U, Yachha SK, Pandey CM. Differentiation between Crohn disease and intestinal tuberculosis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(1):e6-11. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001625>
  11. Martín De Carpi J, Vila V, Varea V. Aplicación de los criterios de Oporto para el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica en un centro pediátrico de referencia. *An Pediatr*. 2011;75(4):232-8. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.03.011>
  12. Van Rheenen PF, Aloia M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(2):171-94. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jja161>
  13. Vera-Chamorro JF, Sanchez-Franco C, Vargas-Sandoval M, Mora-Quintero DV, Riveros-López JP, Sarmiento-Quintero F, et al. Consenso colombiano de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2023;38(Supl 1):1-75. <https://doi.org/10.22516/25007440.943>
  14. Akkelle BS, Sengul OK, Volkan B, Tutar E, Ergelen R, Yardimci S, et al. Outcomes of pediatric fistulising perianal Crohn's disease. *Turkish J Gastroenterol*. 2021;32(3):240-7. <https://doi.org/10.5152/tjg.2021.191034>
  15. De Zoeten EF, Pasternak BA, Mattei P, Kramer RE, Kader HA. Diagnosis and treatment of perianal crohn disease: NASPGHAN clinical report and consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(3):401-12. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182a025ee>
  16. Amil-Dias J, Kolacek S, Turner D, Pærrregaard A, Rintala R, Afzal NA, et al. Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(5):818-35. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001562>
  17. Brückner A, Werkstetter KJ, De Laffolie J, Wendt C, Prell C, Weidenhausen T, et al. Incidence and risk factors for perianal disease in pediatric Crohn disease patients followed in CEDATA-GPGE registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(1):73-8. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001649>
  18. Wetwittayakhlang P, Al Khoury A, Hahn GD, Lakatos PL. The Optimal Management of Fistulizing Crohn's Disease: Evidence beyond Randomized Clinical Trials. *J Clin Med*. 2022;11(11):3045. <https://doi.org/10.3390/jcm11113045>
  19. Plevris N, Jenkinson PW, Arnott ID, Jones GR, Lees CW. Higher anti-tumor necrosis factor levels are associated with perianal fistula healing and fistula closure in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(1):32-7. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001561>
  20. Yarur AJ, Kanagalal V, Stein DJ, Czul F, Quintero MA, Agrawal D, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(7):933-40. <https://doi.org/10.1111/apt.13970>
  21. Kerur B, Fiedler K, Stahl M, Hyams J, Stephens M, Lu Y, et al. Utilization of Antitumor Necrosis Factor Biologics in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Retrospective Cohort Study From North America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(1):64-9. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003464>
  22. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA, Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012;143(2):365-374.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.04.046>
  23. Faubion WA, Dubinsky M, Ruemmele FM, Escher J, Rosh J, Hyams JS, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(3):453-60. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001021>
  24. Kelsen JR, Grossman AB, Pauly-Hubbard H, Gupta K, Baldassano RN, Mamula P. Infliximab therapy in pediatric patients 7 years of age and younger. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(6):758-62. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000533>
  25. Weintraub Y, Collen Veit L, Hussey S, Mitrova K, Croft NM, Kang B, et al. P570 Efficacy and safety of Adalimumab in Very Early-onset IBD - A Multicentre Study from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohn's Colitis*. 2024;18(Supplement\_1):i1114-5. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad212.0700>
  26. Marsal J, Barreiro-de Acosta M, Blumenstein I, Cappello M, Bazin T, Sebastian S. Management of Non-response and Loss of Response to Anti-tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Front Med*. 2022;9:897936. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.897936>
  27. Gisbert JP, Chaparro M. Ustekinumab to treat Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(10):688-698. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.08.006>
  28. Chapuis-Biron C, Kirchgesner J, Pariente B, Bouchnik Y, Amiot A, Viennot S, et al. Ustekinumab for Perianal Crohn's Disease: The BioLAP Multicenter Study from the

- GETAID. Am J Gastroenterol. 2020;115(11):1812-20.  
<https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000810>
29. Dayan JR, Dolinger M, Benkov K, Dunkin D, Jossen J, Lai J, et al. Real World Experience with Ustekinumab in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;69(1):61-7.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002362>
30. Koudsi M, Martinez-Vinson C, Pigneur B, Willot S, Djamel D, Enaud R, et al. Ustekinumab use in pediatric inflammatory bowel disease: a French multicenter study from the pediatric GETAID. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023;76(6):763-770.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003758>
31. Jin HY, Lim JS, Lee Y, Choi Y, Oh SH, Kim KM, et al. Growth, puberty, and bone health in children and adolescents with inflammatory bowel disease. BMC Pediatr. 2021;21(1):35.  
<https://doi.org/10.1186/s12887-021-02496-4>