



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION

SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN NIÑOS. REVISIÓN DE LA LITERATURA

TRABAJO DE FIN DE CURSO

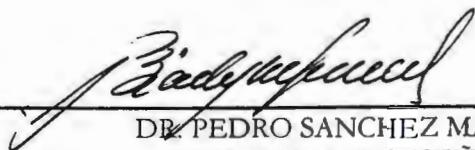
QUE PRESENTA
DRA. MARIA MONTAÑO MANCERA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

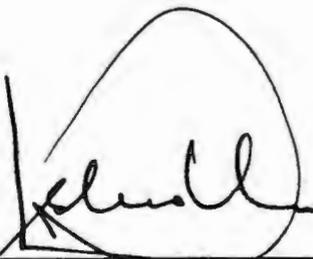
TUTOR DE TESIS:
DRA. CECILIA RIDAURA SANZ



ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. REVISION
DE LA LITERATURA



DR. PEDRO SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO



DRA. CECILIA RIDAURA SANZ
TUTOR DE TRABAJO DE FIN DE CURSO

I N D I C E

RESUMEN	1
SUMMARY	3
DEFINICION	4
ETIOLOGIA Y PATOGENIA	5
a) Factores ambientales	6
b) Factores microbianos	7
c) Factores inmunológicos	8
	9
ENFERMEDAD DE CROHN	
• Frecuencia	10
• Cuadro Clínico	11
• Criterios diagnósticos	13
a) Examen físico	14
b) Laboratorio	14
c) Radiología	15
d) Endoscópico	16
e) Serología	16
f) Histopatología	16
• Tratamiento	18
1. Farmacológico	18
Corticoesteroides	18
5-aminosalicilatos	19
Inmunomoduladores	20
Antibióticos	20
2. Nutricional	20
3. Quirúrgico	20
• Pronóstico	21
COLITIS ULCERATIVA	
• Frecuencia	22
• Cuadro Clínico	22
• Criterios Diagnósticos	24
a) Serológico	26
b) Radiológico	26
c) Endoscópico	26
d) Histopatológico	27
• Tratamiento	29
a) Médico	29

b) Quirúrgico	30
• Pronóstico	30

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE COLITIS ULCERATIVA Y ENFERMEDAD DE CROHN	32
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN NIÑOS. REVISION DE LA LITERATURA.

Ridaura-Sanz C, Ramírez-Mayans Jaime, Bornstein-Quevedo L, Zárate-Mondragón F; Montaña-Mancera M.

RESUMEN

La colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son enfermedades inflamatorias intestinales crónicas idiopáticas (EII) que pueden presentarse en la población pediátrica. Los estudios epidemiológicos basados en esta población son escasos. Existen diferencias geográficas en la frecuencia y epidemiología de estas entidades probablemente condicionadas por las variaciones genéticas y los estímulos ambientales. En las últimas décadas, se ha observado un incremento en la incidencia de EC mientras que la colitis ulcerativa se ha mantenido estable. En los niños la enfermedad inflamatoria intestinal tiene características especiales entre las que se pueden mencionar:

- 1) Un curso más agresivo
- 2) Una baja frecuencia en países en desarrollo
- 3) Un cuadro clínico caracterizado por dolor abdominal y con manifestaciones extraintestinales de afectación renal y articular primordialmente.
- 4) Mayor frecuencia de pancolitis al momento del diagnóstico.
- 5) La forma indeterminada es diagnosticada con mayor frecuencia
- 6) Una importante repercusión en los aspectos social, psicológico, así como en el crecimiento y desarrollo.
- 7) Mejor respuesta al tratamiento

Dado que las series publicadas en población pediátrica están constituidas por pocos casos ya que la información obtenida es de estudios realizados en áreas geográficas específicas (un promedio de incidencia de 0.2 a 8.5 casos por cada 100,000 habitantes por año en Suecia y E.U.) con el fin de acumular los datos

necesarios para establecer la tendencia epidemiológica de una determinada región . La información derivada del análisis de estas series puede contribuir a un mejor conocimiento de esta enfermedad en niños.

SUMMARY

Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are chronic idiopathic inflammatory bowel disorders (IBD) that are diagnosed in the pediatric population. There are seldom epidemiologic studies based in this group of age. Geographic differences in frequency and epidemiology have been found in this entity perhaps secondary to genetic variability and environmental influences. In the last decades, an increased incidence in CD has been observed while ulcerative colitis has maintained stable.

In children the inflammatory bowel disease has special characteristics which are listed below:

- 1) A more aggressive clinical course
- 2) Low frequency in developing countries
- 3) The main clinical symptom is abdominal pain and the extraintestinal manifestations are represented by renal and articular abnormalities.
- 4) At the diagnosis pancolitis is found more frequently
- 5) Indeterminate colitis is diagnosed with a higher frequency
- 6) important impact on social, psychological, growth and developmental aspects.
- 7) The response to medical treatment is better.

Since the studies published about pediatric population of series with a small amount of cases with information obtained from specific geographic areas (the incidence average rate for pediatric IBD range from 0.2 to 8.5 per 100,000 in Sweden and United States) they are performed to accumulate the information and establish the epidemiological trend in a given geographic region . The information obtained from the analysis of these series may contribute to a better understanding of the entity in children.

D E F I N I C I O N

La enfermedad inflamatoria intestinal es un término genérico utilizado para describir alteraciones idiopáticas que están asociadas con inflamación gastrointestinal y se encuentra representada por la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn y la colitis indeterminada. Estas alteraciones deben ser distinguidas de otras condiciones que pueden mostrar hallazgos clínicos y de laboratorio similares como son las infecciones, alteraciones alérgicas y neoplasias. Ya que la EII puede estar asociada con un amplio espectro de manifestaciones extraintestinales, el conocimiento del espectro clínico es importante para que el clínico pueda encontrar problemas pediátricos asociados como son el retraso en el crecimiento, artritis, hepatitis y anemia.

La definición final de la CU , la enfermedad de Crohn y la colitis indeterminada se apoya en su localización y características inflamatorias en el tubo digestivo. En la colitis ulcerativa el proceso inflamatorio se encuentra confinado a la mucosa, la cual inicia en el recto e involucra en extensión variable el colon durante la evolución de la enfermedad. La inflamación localizada al recto se encuentra en un 10% de los pacientes y se denomina proctitis ulcerativa, la afectación limitada al colon izquierdo esta presente en un 30% de los casos y la pancolitis esta presente en el 40 a 50% de los casos. La inflamación asociada a la enfermedad de Crohn puede involucrar cualquier porción del tubo digestivo desde la boca hasta el ano. Puede afectar todas las capas de la pared intestinal. La inflamación limitada al íleon terminal se encuentra en el 30% de los casos, la afectación de íleon y colon esta presente en el 60% de los pacientes y la lesión colónica aislada se observa en el 10 a 20% de los niños afectados; puede existir lesión gastroduodenal en el 30-40% de los pacientes

ETIOLOGIA Y PATOGENIA

Factores genéticos

La evidencia epidemiológica sugiere que los factores genéticos son un componente importante en la presentación de enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerativa (CU). En un estudio multicéntrico que comparó 499 niños con EII (302 EC y 197 CU) con 998 niños sanos, se demostró que una historia familiar positiva era el factor de riesgo más consistente en niños con EII, apoyando a diversos estudios que sugieren una influencia genética como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad^{1,2,3}. El riesgo de padecer EC y CU en familiares de primer grado es de 1.6 a 5.2%. Otros ejemplos que señalan la influencia genética incluyen un mayor riesgo en niños cuando ambos padres se encuentran afectados, las variaciones étnicas y la asociación con enfermedades genéticas como son la espondilitis anquilosante⁴, el síndrome de Turner⁵, el síndrome de Hermansky-Pudlak y la enfermedad de glucogéno tipo 1b. Se ha documentado la afectación en una misma familia por enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerativa, lo cual sugiere que estas dos enfermedades pueden compartir uno o más genes en común o pueden representar un pleiotrofismo genético⁶. La asociación más consistente para el locus de susceptibilidad IBD1 en el cromosoma 16 fue identificado en miembros de una familia afectada con presentación de la enfermedad antes de los 22 años y un curso agresivo; este estudio fue el primero en sugerir que el gen causante de la EC podía ser asociado a un fenotipo clínico específico⁷. Los estudios en gemelos demuestran una probabilidad incrementada para la CU cuando uno de ellos tiene la enfermedad, sin embargo la influencia es menor que lo observado en la enfermedad de Crohn⁸. La EC es más común en familiares en primer grado de

pacientes afectados que en la población en general. El riesgo de desarrollar EC alcanza el 50% en gemelos monocigotos en comparación con el 3-4% de los heterocigotos⁹. La asociación entre la enfermedad de Crohn y la región pericentromérica del cromosoma 16 originalmente se detectó en un escaneo genómico realizado por Hugot y cols en 1996¹⁰. Debido a que los modelos mendelianos simples de herencia no explican por completo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa es probable que estas enfermedades sean multifactoriales, siendo el resultado final de múltiples y diferentes vías patogénicas que involucran diferentes genes (o grupos de genes) y diferentes formas de herencia¹¹.

Factores ambientales

La enfermedad inflamatoria intestinal se piensa es el resultado de la interacción entre uno o más factores ambientales en individuos genéticamente susceptibles. Los estudios epidemiológicos sugieren que es más común en países industrializados que en países en desarrollo. Se ha atribuido a factores dietéticos como la ingesta de grasas polinsaturadas y azúcares refinadas sin que se haya establecido una prueba documentada de dicha hipótesis. Sin embargo la exposición a parásitos intestinales y la mala higiene se sugiere pueden influenciar la inmunidad intestinal y disminuir la susceptibilidad en individuos genéticamente predispuestos, el diagnóstico realizado por primera vez de EC en familias que han emigrado de países en desarrollo a industrializados se ha atribuido en parte a estas diferencias¹²

Existen factores perinatales relacionados con la salud materna que se ha visto incrementan el riesgo de desarrollar EII en el producto. Se sugiere que la infección materna prenatal, embarazos complicados con preeclampsia, amenaza de aborto y diabetes gestacional se consideran factores de riesgo potenciales¹³.

De la misma forma se ha investigado el papel de la exposición al virus del sarampión en la patogénesis de EC¹⁴, sin embargo a pesar de la aplicación de la vacuna contra el sarampión no se ha observado una disminución en la incidencia de esta entidad con lo cual es difícil el sustentar a este microorganismo como causal de la presentación de la EC en niños de madres expuestas durante el embarazo.

El tabaco se ha documentado como factor de riesgo ambiental para el desarrollo de la EII. Se identificó por primera vez en 1982 el efecto protector de el uso de cigarrillos en la CU y por el contrario el efecto deletéreo sobre el curso de la EC^{15,16}. Los estudios de la exposición durante la infancia al humo del cigarrillo han sugerido que existe una disminución del riesgo para presentar CU aunque la asociación no ha sido uniforme^{17,18}. La alimentación al pecho materno se ha postulado como protectora para el desarrollo de CU o EC¹⁹, sin embargo los estudios realizados no son concluyentes para sustentar la asociación y existen variaciones de acuerdo al área geográfica y otras variantes ambientales particulares a la población estudiada.

Factores microbianos

Aunque se ha investigado en forma exhaustiva la presencia de ciertos patógenos intestinales como agentes causales de la EII no se ha logrado aislar un agente específico y la evidencia sugiere que bacterias intestinales comensales y sus productos son los disparadores ambientales que inician y perpetúan la EII, reactivan una enfermedad en remisión, resultan en las complicaciones sépticas frecuentes de la EC y contribuyen al desarrollo de varias manifestaciones extraintestinales características de la enfermedad inflamatoria intestinal²⁰. La evidencia observacional concluye los siguientes puntos: 1) Las lesiones intestinales en la EII ocurren predominantemente en áreas de mayor cuenta

bacteriana²¹ 2) la desviación del flujo fecal esta asociado con mejoría distal de pacientes con IC y la recurrencia ocurre en forma consistente al restaurar el flujo fecal²² y 3) los pacientes genéticamente susceptibles a CU que son sometidos a una anastomosis ileo-anal desarrollan inflamación de la mucosa después de la colonización de la boca de ileostomía por bacterias entericas²³. La evidencia clínica por otra parte ha demostrado en modelos animales que la flora bacteriana intestinal normal se requiere para la expresión de la enfermedad en forma independiente al defecto subyacente^{21, 24}.

Los agentes microbianos que se ha sugerido como causales de la enfermedad inflamatoria intestinal son:

Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerativa
<i>Mycobacterium paratuberculosis</i>	<i>Escherichia coli</i> enteropatógena
<i>Mycobacterium kansasii</i>	Diploestreptococcus
Paramyxovirus (sarampión)	<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Shigella</i>
<i>Chlamydia</i>	<i>Helicobacter hepaticus</i>
RNA reovirus	Virus RNA
Formas L de <i>Pseudomonas maltophilia</i>	

Modificado de Sartor RB. Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis and experimental intestinal inflammation. In: Kirsner JB, editor. Inflammatory bowel disease, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 153-178.

Factores inmunológicos

La enfermedad inflamatoria intestinal es el mejor ejemplo de una inflamación de la mucosa en forma crónica y descontrolada originada por alteraciones en alguna de las propiedades básicas del sistema inmune comprendido en la mucosa del tubo digestivo y son:

- 1) Tolerancia oral: Se refiere al fenómeno que constituye el marco principal de un tono inmunologicamente suprimido en el intestino inducido principalmente por la liberación de TGF-Beta el cual es una citocina supresora de la respuesta de linfocitos T y B mientras que selectivamente activa la vía de la IgA, de esta forma impide que la reacción provocada por los alimentos ingeridos al estar en contacto con una mucosa con alto contenido de células inflamatorias produzca una reacción al antígeno en forma sistémica²⁵
- 2) Inflamación crónica controlada (fisiológica): el tejido linfático asociado al tubo digestivo (GALT), mantiene la reacción a los diferentes componentes alimenticios como una reacción inflamatoria local que no tiene implicaciones sistémicas.
- 3) Producción secretora local de IgA. : Principal inmunoglobulina en las secreciones que no activa complemento ni se une a receptores Fc por lo cual no es mediador de la respuesta inflamatoria. Por el contrario, la IgA secretora dirigida en contra de las moléculas microbianas de superficie bloquea su unión al epitelio previniendo la infección. Tiene la capacidad de aglutinar bacterias y virus formando grandes complejos que son atrapados en la barrera mucosa y se eliminan en las heces fecales²⁶

Se infiere que en pacientes genéticamente susceptibles una respuesta inmune anormal desencadenada por factores que en otros individuos representaría solo un estímulo ambiental inocuo y sin trascendencia, provoca inflamación persistente con las manifestaciones intestinales y extraintestinales que caracterizan a la EII.

ENFERMEDAD DE CROHN

Frecuencia

Los datos sobre la frecuencia de la EC en niños en las diferentes áreas geográficas son limitados^{27,28,29}. En México hay pocos informes sobre la frecuencia de esta patología. Arista y cols en una revisión de la patología crónica del ileon terminal encuentran 16 casos de enfermedad de Crohn en 36 productos de resección intestinal en 82,000 pacientes adultos que acudieron al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán de 1970-1990. De acuerdo a esa casuística la frecuencia relativa por año es de 0.001³⁰.

Probablemente la baja frecuencia se deba a una mayor frecuencia relativa de colitis infecciosas y a un subdiagnostico de la enfermedad. El análisis de la incidencia de la enfermedad de Crohn indica una elevación de 1960 a 1980 con una subsecuente estabilización, mientras que la CU ha mostrado un patrón más estable^{29,32}. No se ha demostrado en forma consistente un cambio en la incidencia de la CU durante las últimas décadas contrario a lo evidenciado en la EC³³. En Norte América se reporta una prevalencia de 26 a 198 casos por cada 100,000 personas³⁴, en comparación con una prevalencia de 8.3 a 214 casos por cada 100,000 habitantes en Europa^{35,36}. El pico de frecuencia en la población pediátrica ocurre en la adolescencia, con una incidencia específica de 16 por cada 100,000 personas³¹. La distribución por sexo en niños indica que existe un predominio masculino en la enfermedad de Crohn³⁸ y los caucásicos afectados con más frecuencia que otros grupos étnicos. En Estados Unidos es más frecuente en el norte del país que en el sur del territorio con un mayor predominio de la áreas urbanas con respecto a las rurales³⁷.

Cuadro Clínico

Las manifestaciones clínicas dependen de la localización y extensión de la enfermedad. El dolor abdominal y diarrea están presentes en la mayoría de los niños afectados^{39,40}. En la enfermedad de Crohn el dolor se localiza comúnmente en la fosa iliaca derecha y puede asociarse con dolor a la palpación así como con la presencia de una masa. Cuando hay lesión a nivel esofágico o gastroduodenal, el dolor epigástrico a menudo referido como “dispéptico” puede estar presente⁴¹. El dolor abdominal asociado a la EC, es muy intenso y puede despertar al niño mientras duerme. La diarrea es variable en severidad, fluctuando de 1 o 2 evacuaciones líquidas al día hasta más de seis en 24 horas, ocurriendo tanto en el día como en la noche. La presencia de sangre macroscópica es más común cuando hay lesión a nivel de colon que cuando el intestino delgado está involucrado, aunque la ulceración profunda del intestino delgado puede precipitar una hemorragia severa. Puede además acompañarse de hiporexia, pérdida de peso, náusea, vómito y lesión perirectal (15-30%)⁴².

Las características como retraso en el crecimiento lineal y desarrollo de pubertad pueden confundir el diagnóstico si son predominantes en el cuadro clínico^{43,44}.

Es difícil establecer la edad de inicio de la enfermedad debido a que hay etapas subclínicas con hallazgos inespecíficos como detención de peso y talla, retraso en el desarrollo y disminución de la velocidad de crecimiento^{45,46}. La pérdida de peso es un signo temprano siendo a menudo multifactorial ya que interaccionan la disminución de la ingesta por hiporexia secundaria a liberación de citocinas inflamatorias, hiporexia voluntaria por presencia de dolor abdominal postprandial y presencia de diarrea secundaria a malabsorción.

Se observan manifestaciones extraintestinales en el 25% al 35% de los pacientes y pueden ser la manifestación inicial en algunos pacientes⁴⁷. Las manifestaciones sistémicas como fiebre, fatiga y pérdida de peso se observan en la mayoría de los pacientes. Los órganos blanco más comúnmente afectados son piel, articulaciones, ojo y huesos⁴⁷. El eritema nodoso es más común en la enfermedad de Crohn y a menudo refleja la presencia de inflamación intestinal aguda. En aproximadamente el 75% de los pacientes que presentan eritema nodoso desarrollan eventualmente diferentes grados de artritis. El pioderma gangrenoso es poco frecuente en la EC. La afectación articular se puede observar principalmente de dos tipos la forma periférica conocida como sinovitis enteropática o artritis colítica siendo los tobillos, rodillas y caderas las articulaciones más comunes. La forma axial incluye a la espondilitis anquilosante o sacroilitis. Las complicaciones hepáticas como la hepatitis crónica y la colangitis esclerosante se desarrollan en menos del 1% de los pacientes con enfermedad de Crohn pero pueden condicionar cirrosis hepática o insuficiencia hepática⁴⁸. La disminución de la densidad ósea se ha reportado en pacientes con EC al momento del diagnóstico y durante el curso de la enfermedad⁴⁹, siendo los factores involucrados una dieta inadecuada con deprivación calórico-proteica, inadecuada ingesta de calcio o malabsorción, deficiencia de vitamina D, producción excesiva de citocinas por el colon inflamado que interfiere con el metabolismo óseo y la inhibición por corticoesteroides de la absorción de calcio y la inhibición directa de la formación de hueso, la pérdida acelerada del mineral óseo puede ocurrir con el reposo en cama prolongado y la hipercalciuria inducida por los corticoesteroides. Dentro de las manifestaciones extraintestinales adicionales presentes en la enfermedad de Crohn pueden ser la hidronefrosis derecha en el marco de la inflamación ileocólica cuando una masa inflamatoria comprime el uretero ipsilateral, hipercoagulabilidad con trombosis

venosa, pancreatitis, anemia autoinmune y vasculitis⁴⁸. Existe un rubro especial en los pacientes con enfermedad de Crohn y corresponde a las anomalías en el crecimiento y las deficiencias nutricionales, en el 20% de los niños la disminución de la velocidad de crecimiento puede preceder a los síntomas gastrointestinales por meses o años⁵⁰. Se ha reportado que hasta el 40% de los niños presentan déficits absolutos de altura, con casi el 50% de los pacientes con medidas de peso para la edad menores al 90% de lo esperado para su edad⁵¹. Los factores contribuyentes al pobre crecimiento de estos pacientes incluyen la malnutrición crónica, administración de esteroides y efecto de la inflamación crónica que retarda el crecimiento⁴⁶. La malnutrición ocurre por una ingesta dietética subóptima, pérdidas gastrointestinales incrementadas, aumento en los requerimientos nutricionales, terapia con corticoesteroides y malabsorción secundaria a daño de la mucosa o resección que conduce enteropatía perdedora de proteínas y esteatorrea. Los niveles de hormona de crecimiento son normales en niños con retraso en el crecimiento secundario a enfermedad de Crohn⁵². Se debe enfatizar que la erradicación de los síntomas gastrointestinales con dosis altas de corticoesteroides que condiciona compromiso concomitante no se considera un éxito en el manejo médico⁴⁶.

Criterios Diagnósticos

El diagnóstico de enfermedad de Crohn se establece en forma tentativa al obtener una historia clínica detallada y una exploración física completa. Las pruebas de laboratorio se emplean para confirmar el diagnóstico y establecer la severidad de las complicaciones como son la anemia o las deficiencias nutricionales.

- a) Examen Físico: El dolor a la palpación del abdomen se encuentra en la mayoría de los niños con EC. Si se encuentran afectados el íleon terminal o el

ciego, se puede palpar una masa a nivel del cuadrante inferior derecho. Los datos de irritación peritoneal son raros al momento del diagnóstico. Debe realizarse inspección del área perianal, realizar tacto rectal y prueba de detección de sangre en heces. La presencia de estomatitis, artritis o eritema nodoso apoya el diagnóstico. Las medidas de peso y talla deben obtenerse para compararlas con valores previos y determinar la velocidad de crecimiento.

- b) Laboratorio: La biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular (VSG) y el perfil bioquímico se realizan en la evaluación de niños con síntomas gastrointestinales crónicos para establecer los datos que apoyan la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal. Se encuentra anemia en el 70% de los casos, aumento de la VSG en el 80%, hipoalbuminemia en un 60% y trombocitosis en el 60% de los niños con EC. La anemia identificada es secundaria en forma más frecuente a deficiencia de hierro, otras causas potenciales incluyen la deficiencia de folatos, deficiencia de vitamina B12, desnutrición y rara vez a hemólisis autoinmune⁵³. La anemia de la enfermedad crónica se caracteriza por la disminución del hierro sérico y la capacidad de unión del hierro, ferritina incrementada o normal, y aumento en el depósito a nivel de médula ósea de hierro. Las citocinas proinflamatorias como la IL-1, el interferón gamma y el FNT alfa que se producen en altas cantidades en el intestino inflamado pueden circular e inhibir la producción de eritropoyetina y alterar el metabolismo del hierro⁵⁴. En pacientes desnutridos, la medición de calcio, fósforo, magnesio y zinc pueden ser de ayuda para la valoración metabólica completa. Las aminotransferasas séricas deben de ser determinadas para establecer la presencia de afectación hepática al momento del diagnóstico. La prueba de hidrógeno exhalado para la malabsorción de carbohidratos puede ser útil como guía para la prescripción dietética. El

examen general de orina debe realizarse para excluir la presencia de piuria o infección asociada a fístulas enterovesicales.

c) Estudios de radiología : Los datos radiológicos que se observan en los estudios baritados son importantes para confirmar el diagnóstico y evaluar la distribución de la extensión de la enfermedad así como para la diferenciación de la EC de la CU⁵⁵. El colon por enema simple y a doble contraste así como la serie esofagogastroduodenal con tránsito intestinal se reconocen como los procedimientos de elección para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn. El hallazgo radiológico más temprano es la presencia de úlceras aftosas que se observan como colecciones puntuales de medio de contraste rodeadas de un halo lúcido, la úlcera puede encontrarse aislada o formando grupos a lo largo del intestino, las cuales en un contexto clínico adecuado son altamente sugestivas de EC, sin embargo debe establecerse el diagnóstico diferencial con otras entidades que presentan datos radiológicos similares como son las infecciones por tuberculosis, yersinia, amibiasis, citomegalovirus, lesión por isquemia y rara vez enfermedad de Behcet^{55,56}.

Clasificación radiológica de acuerdo a la fase de actividad de la enfermedad:

Fase activa	Áreas pequeñas de necrosis superficial de 1 a 3 mm cerca de folículos linfoides se observan como protrusiones de mucosa, al doble contraste son depósitos de medio de contraste en grupo o aisladas
Fase avanzada	Lesiones mayores y extensas, úlceras lineales profundas, tractos sinusoidales que constituyen fístulas
Fase de remisión	Úlceras de menor extensión y tamaño aparecen como pseudopólipos
Fase crónica	Deformaciones de intestino, fibrosis transmural y cicatrización causando engrosamiento transmural, desarrollo de estenosis, disminución de diámetro de luz intestinal, pseudodivertículos.

- d) Estudio endoscópico: Se considera que la colonoscopia es más sensible que los estudios de imagen para la detección de enfermedad leve limitada a la mucosa y permite la obtención de tejido para el examen histológico. En muchas ocasiones la visualización directa del colon permite la diferenciación entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa⁵⁷ en niños que se presentan con diarrea sanguinolenta en la presencia de cultivos negativos para enteropatógenos⁵⁸. La lesión secundaria a la enfermedad de Crohn se presenta en forma característica en forma alternada con áreas de mucosa intestinal sana.
- e) Serología : Los estudios realizados sugieren que la determinación de anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA) en conjunto con anticuerpos antisaccaromyces cerevisiae (ASCA) identifica la mayoría de los niños con EII pero no tiene la exactitud necesaria para el tamizaje de la población⁵⁹. La presencia de estos anticuerpos puede ser útil para confirmar la sospecha clínica de EII. La presencia de ASCA se ha identificado en cerca del 60% de los niños con EC, siendo independiente su título de la actividad y duración de la enfermedad así como del tratamiento médico⁶⁰.
- f) Estudio histopatológico: Identifica la lesión temprana identificada como una úlcera amplia rodeada de infiltrado linfocitario abundante, dicha úlcera coalesce posteriormente formando úlceras longitudinales características de la enfermedad, la mucosa adyacente muestra poca inflamación pero abundante infiltrado linfocitario con formación de folículos. Se conserva la estructura general de la mucosa, exceptuando las áreas con úlceras extensas. Uno de los criterios más importantes es la presencia de granulomas epitelioides que se refieren en un 10% de las biopsias colónicas los cuales están constituidos por acúmulos de histiocitos epitelioides, con células gigantes multinucleadas

f) aisladas, de tipo cuerpo extraño y ocasionalmente células de Langhans. Se pueden observar fisuras lineales rodeadas de tejido necrótico. La metaplasia de glándulas pilóricas se debe buscar en forma intencionada. En biopsias profundas se pueden valorar los cambios a nivel de la submucosa que puede presentar infiltrado inflamatorio mononuclear abundante con formación de folículos, fibrosis, hiperplasia de nervios, ectasias vasculares y fisuras en punta de lápiz^{61,62}.

Características Histológicas en la enfermedad de Crohn

Característica	Enteritis de Crohn	Colitis de Crohn
Granulomas	Común	Algunas veces
Úlceras fisuradas	Común	Común
Inflamación transmural	Si	Si
Edema submucoso	Si	Si
Inflamación submucosa	SI	Si
Hiperplasia neuronal	Si	Algunas veces
Engrosamiento de la mucosa	Si, en parches	Si, en parches
Metaplasia de glándulas pilóricas	Común	Raro
Inflamación de mucosa y torsión de arquitectura	Focal	Usualmente focal
Metaplasia de células de Lieberkühn	No	Algunas veces

Tabla 1. Características macroscópicas distintivas de la enfermedad de Crohn

Característica	Enteritis de Crohn	Colitis de Crohn
Enteritis	Si	Si
Intestinal gruesa	Si	Si
Fibrosis	A menudo	Algunas veces
Edema de mucosa	Si	Si
Úlceras mucosas discretas	Si	Si
Engrosamiento de grasa	A menudo presente	A menudo presente
Úlceras	Común	Algunas veces
Inflamación	Focal	Usualmente focal
Inflamación rectal	No	Algunas veces

Tratamiento

El tratamiento está dirigido a controlar los síntomas, prevenir complicaciones y tratar de prevenir la recurrencia o empeoramiento de la enfermedad. Se divide en 4 categorías:

1. Farmacológico: Que incluye los siguientes tipos de medicamentos:

- a) Corticoesteroides: tienen diversas propiedades entre las que se pueden mencionar la inhibición de la proliferación de las células T, disminución en la producción de IL-1 por los macrófagos, disminución en la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales y disminución de la permeabilidad vascular que conduce a migración reducida de neutrófilos de la sangre a sitios de inflamación⁶³. Son capaces de inducir la remisión en la mayoría de los pacientes con EC a nivel de colon o intestino delgado. Se utiliza vía oral y en pacientes con enfermedad muy avanzada puede ser en forma intravenosa. El objetivo eventual es suspender en forma definitiva la dosis de corticosteroides una vez controlada la enfermedad. Los efectos secundarios asociados al uso crónico incluyen supresión del crecimiento, acné, fascies en luna llena, hirsutismo, estrías, cataratas subcapsulares posteriores, necrosis aséptica de la cabeza del fémur, colapso vertebral, hipertensión y depresión. Las complicaciones más severas pueden evitarse al administrar en forma concomitante fármacos inmunomoduladores y antiinflamatorios para disminuir la dosis del esteroide administrada.

- b) 5-aminosalicilatos: Aunque se continua utilizando la sulfasalazina en la enfermedad de Crohn, se han creado nuevos 5-ASA como la mesalazina y mesalamina los cuales son particularmente útiles en inducción de remisión de la enfermedad a nivel de íleon terminal hasta en un 50% de los casos , además se ha comprobado son más eficaces para inducción de la remisión en la enfermedad activa y previenen la recurrencia inducida por el tratamiento médico o quirúrgico^{64,65}.
- c) Inmunomoduladores: Actualmente se utilizan la 6-mercaptopurina, azathioprina, metrotexate y la ciclosporina los cuales permiten la disminución de la dosis de corticoesteroide en niños dependientes de altas dosis ^{66,67}. La supresión de médula ósea y la pancreatitis son los efectos secundarios más importantes. El uso a largo plazo de estos agentes en niños debe abordarse con precaución ya que no existe información sobre la toxicidad a largo plazo de estos fármacos.
- d) Antibióticos: se han utilizado diferentes esquemas todos ellos enfocados a la cobertura de la flora intestinal normal, sin embargo es importante el recordar que de esta manera se disminuye la estimulación antigénica al sistema inmune de la mucosa intestinal

Tratamiento nutricional

El apoyo nutricional puede ser utilizada como terapia primaria o en forma adjunta al tratamiento farmacológico. Existen datos controversiales en cuanto a si la administración de una dieta elemental es comparable con la terapia con corticoesteroides en inducir la remisión de la enfermedad leve a moderada^{68,69}. El principal uso del tratamiento

nutricional en niños con EC es el corregir la desnutrición como causa del retraso en el desarrollo. Múltiples estudios documentan la reversibilidad de la falla en el desarrollo con Tanner I a II tratados con suplementación calórica intensiva⁷⁰.

Tratamiento quirúrgico

Aproximadamente del 50 al 70% de los niños con enfermedad de Crohn a los 10 a 15 años después del diagnóstico requieren de cirugía⁷¹. La resección de un segmento intestinal no es curativo y la probabilidad de recaída se incrementa con el paso del tiempo. Después de la resección del íleon terminal, la evidencia endoscópica de enfermedad recurrente en íleon neoterminal esta presente en al menos el 70% de los pacientes y el 35% de ellos son sintomáticos⁷². La recurrencia de la enfermedad después de panproctocolectomía e ileostomía depende en parte de la presencia o ausencia de enfermedad a nivel de íleon al momento de la cirugía. Aquellos pacientes con ileocolitis tienen un 70% de recurrencia en comparación con el 15% para aquellos con afectación exclusiva del colon⁷³. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico incluyen⁷⁴:

- a) Falta de respuesta al tratamiento médico intensivo
- b) Desarrollo de complicaciones (fistulas, abscesos, desnutrición)
- c) Complicación secundarias al tratamiento médico (glaucoma, catarata, hipertensión arterial sistémica, fracturas por compresión, necrosis aséptica de la cabeza femoral)
- d) Obstrucción intestinal ya sea recurrente, intermitente-episódica, aguda o subaguda.
- e) Hemorragia intestinal aguda
- f) Desarrollo de neoplasia
- g) Colitis fulminante o dilatación tóxica del colon

Pronóstico

La mayoría de los niños con enfermedad de Crohn tienen un curso consistente de exacerbaciones y remisiones. Una minoría (5%) presentan un cuadro de enfermedad activa (al diagnóstico) seguido de un periodo de remisión prolongada. Aunque las causas de las exacerbaciones no son claras, las enfermedades virales intercurrentes son un factor precipitante común. La historia natural de la enfermedad de Crohn ha cambiado a medida que tratamientos nuevos y más efectivos se han creado. Para aquellos pacientes con EC de larga evolución que no son intervenidos quirúrgicamente el riesgo de malignización es similar aquellos con colitis ulcerativa⁷⁵. La vigilancia colonoscópica puede ser apropiada para estos pacientes. Con el manejo apropiado, la muerte secundaria a EC es rara en la población pediátrica⁷⁶.

COLITIS ULCERATIVA

Frecuencia

De acuerdo a estudios epidemiológicos realizados en diferentes áreas geográficas se reporta un incremento en la incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal. La CU ha mostrado una incidencia estable contrario a lo evidenciado en el enfermedad de Crohn³³. En Norte América la prevalencia de colitis ulcerativa es de 37.5 a 229 casos por cada 100,000 personas⁷⁷ con una incidencia reportada de 2.2 a 14.3 casos por cada 100,000 habitantes cada año^{77,78,79}. En Europa de colitis ulcerativa es de 21.4 a 243 casos por cada 100,000 habitantes con una incidencia de 1.5 a 20.3 casos por cada 100,000 habitantes por año^{80,81,82}. Estudios epidemiológicos en Asia y Oceanía muestran un incremento en la incidencia global de la EII en particular de la colitis ulcerativa de hasta 10 veces mayor a la incidencia reportada previamente, se atribuye a cambios en el estilo de vida por la industrialización y occidentalización de dichos países⁸³. En Latinoamérica, la incidencia registrada en Panamá y Argentina muestra que la colitis ulcerativa es poco frecuente y la EC es prácticamente inexistente⁸⁴. Los estudios realizados en Estados Unidos y Europa en la población pediátrica muestran una incidencia de 0.5 a 4.3 por cada 100,000 habitantes^{29,32}. Ambos sexos se encuentran afectados por igual³⁶.

Cuadro Clínico

El diagnóstico generalmente se realiza entre los 5 y 16 años de edad, aunque se ha descrito en niños menores^{98,99,100}. La variabilidad en la edad de inicio, extensión de la lesión intestinal, severidad de los síntomas intestinales y las

manifestaciones extraintestinales resulta en diversos patrones clínicos de presentación que requiere un abordaje terapéutico individualizado⁸⁵. Los síntomas gastrointestinales más frecuentes son la diarrea con sangre y el dolor abdominal de predominio en el hemiabdomen inferior el cual se intensifica al momento de la defecación^{86,87,88,88,90}. El retraso en el diagnóstico de la colitis ulcerativa en la población pediátrica se calcula de 5 a 8 meses cuando los síntomas de presentación son poco característicos o cuando el cuadro predominante está integrado por manifestaciones extraintestinales⁹¹. La CU se clasifica de acuerdo a su distribución como enfermedad distal (lesión a nivel de recto y/o recto sigmoides), lesión izquierda (enfermedad que se extiende más allá del recto-sigmoides) y pancolitis (afectación de la totalidad del colon). Estudios actuales revelan que hasta el 90% de los pacientes pediátricos afectados por CU se presentan con pancolitis al momento del diagnóstico¹⁷¹. La historia natural de la proctosigmoiditis en niños se caracteriza por la tendencia a la extensión proximal hasta en el 38% de los casos, la extensión es impredecible en pacientes individuales pero ocurre hasta en el 75% de los pacientes a los 5 años del inicio de los síntomas⁹⁸. El 35% de los niños presentan una manifestación extraintestinal como signo de presentación⁹⁴. La artritis y artralgiás son frecuentes en niños con CU, estando presentes del 7 al 25% de los casos y puede preceder a los síntomas gastrointestinales^{92,93}, son usualmente transitorias, no deformantes, de distribución asimétrica e involucran las articulaciones mayores de las extremidades inferiores. La colangitis esclerosante se presenta en el 3.5% de los niños con CU y recientemente la asociación con p-ANCA ha conducido al concepto de que representa un marcador serológico de la susceptibilidad genética para desarrollar esta complicación^{106,105}. La pérdida de peso o disminución de la velocidad de crecimiento puede ocurrir en la fase prodromática previa a los síntomas característicos de la CU hasta en un 68% de los

niños¹⁰³. Puede ocurrir malabsorción de lactosa y causar distensión, flatulencias, cólico abdominal y diarrea, se debe de sospechar en niños cuya etnicidad los predispone a tener deficiencia de lactosa (judíos, afroamericanos o asiáticos) y corregirse cuando causa síntomas¹⁰². La anemia por deficiencia de hierro se observa frecuentemente en niños con colitis ulcerativa por lo cual deben de recibir tratamiento suplementario para su corrección. El desarrollo de la pubertad puede estar retrasado o detenido en pacientes con colitis ulcerativa^{45,104}. Las úlceras orales (estomatitis aftosa) aparecen frecuentemente durante el ataque inicial o recurrencia de la colitis ulcerativa. Las manifestaciones cutáneas más frecuentes en la CU son eritema nodoso, pioderma gangrenoso y erupciones papulonecróticas difusas, su resolución coincide con la mejoría del cuadro intestinal. La litiasis renal (ácido úrico) ocurre en aproximadamente 6% de los pacientes con colitis ulcerativa¹⁰⁴.

Criterios diagnósticos

El realizar una historia clínica detallada para establecer los signos y síntomas relacionados con la enfermedad, la severidad, frecuencia y características de cada uno de ellos así como realizar un examen físico que debe ser acucioso. Se debe de realizar la exclusión de patógenos intestinales que pueden imitar el comportamiento de la colitis ulcerativa, entre los cuales se encuentran: *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Yersinia*, *E. coli* 0157:H7, *Clostridium difficile* y *Entamoeba histolytica*. En algunos casos una gastroenteritis bacteriana puede asociarse o desencadenar el primer episodio de CU¹⁰⁶.

En el siguiente cuadro se esquematiza el abordaje diagnóstico de los pacientes con sospecha de colitis ulcerativa:

oria

Dolor abdominal

Examen Físico	Diarrea con sangre Antropometría (peso y talla) Dolor abdominal Fase pubertal para la edad
Exámenes Hematológicos	
Examen Hemático completo	Leucocitosis, bandemia Anemia, índices microcíticos
Conteo de plaquetas	Trombocitosis
Leucocitos de base aguda	Elevados o normales
Velocidad de sedimentación globular	
Proteína C- reactiva	
Albumina sérica	Reducida (menor de 3.3 g/dl)
Electrolitos séricos	Calcio, magnesio, potasio
Examen en heces fecales	
Sangre oculta y leucocitos	Usualmente presentes
Cultivo de heces	Excluir patógenos bacterianos
Huevos y parásitos	Negativo
Examen endoscópico	Colonoscopia y biopsias
Exámenes radiológicos	Radiografía de abdomen (diámetro colónico inicial) SEG-D con tránsito intestinal Enema con Bario (doble contraste)

- a) Serología: En la CU un 80% de los niños presentan ANCA (anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos) positivo⁵⁹, de acuerdo a estudios recientes la sensibilidad es del 83% con un 90% de especificidad en la identificación de niños con CU utilizado en conjunto con los hallazgos clínicos, radiológicos, endoscópicos y patológicos^{60,112}
- b) Estudio radiológico: El primer reporte radiológico que diferenció a la colitis ulcerativa de la enfermedad de Crohn se publicó en 1962¹⁰⁷. De acuerdo a los estudios baritados la colitis ulcerativa se describe como una lesión continua que afecta el colon en forma simétrica a partir del recto. Existe una clasificación radiológica de acuerdo a la fase de actividad de la enfermedad^{108,109}

Fase temprana	Cambios erosivos con contornos espiculados, el edema e inflamación causan aplanamiento de las haustras y se asocia con disminución de la distensibilidad
Fase activa	Defectos mucosos ulcerativos, úlceras profundas subyacentes a mucosa conduciendo al desarrollo de úlceras en botón
Fase de remisión	Cicatrización de úlceras, con aspecto polipoide (pseudopolipos inflamatorios) pequeños y planos.
Fase crónica	Mucosa atrófica, se pierden las haustras, lumen intestinal disminuido, acortamiento del intestino y rigidez del mismo .

- c) Estudio endoscópico: La imagen endoscópica clásica de la CU esta asociada con la inflamación continua que inicia en el punto más distal del recto aumentando su severidad en forma proximal¹¹⁰. La visualización endoscópica de la mucosa colónica con toma de biopsia para el estudio histológico

establece el diagnóstico de colitis ulcerativa en más del 90% de los casos^{56,111}. Las características endoscópicas de la colitis ulcerativa incluyen ulceración y múltiples pseudopólipos inflamatorios. Existe una clasificación de la imagen endoscópica observada de acuerdo al grado de actividad de la enfermedad¹¹¹:

Estadificación endoscópica de la colitis ulcerativa de acuerdo a la actividad de la enfermedad

Clasificación:

Grado 0	Remisión	Mucosa palida, vasos tortuosos
Grado I	Actividad Leve	Eritema, edema superficie levemente granular y perdida del patrón vascular
Grado II	Actividad Moderada	Ulceras unicas, mucosa tersa, sangrado espontáneo al contacto
Grado III	Actividad Alta	Pus, sangrado espontáneo, grandes ulceras

d) Estudio histopatológico: La colitis ulcerativa se encuentra limitada al colon, cuando se observa afección del íleon terminal es secundaria a reflujo del contenido colónico hacia intestino delgado a través de una válvula iliocecal incontinente, especialmente en pacientes con pancolitis (15%)⁵⁷, la afección se limita a la mucosa con involucro leve de la submucosa. Las capas muscular y serosa no se afectan. Existen dos tipos de cambios identificados en el examen histopatológico el primero de ellos se observa a nivel glandular en el cual hay destrucción del epitelio superficial, con formación de úlceras cubiertas por tejido necrótico y leucocitos polimorfonucleares, existe alteración en la distribución y morfología de las glándulas, observandose agrandamiento e hiper cromatismo nucleares; en etapas tardías los cambios

regenerativos conducen a la formación de pseudopólipos inflamatorios hiperplásicos. El segundo cambio se refiere a la presencia de un infiltrado inflamatorio agudo y crónico confinado a la lámina propia, los leucocitos polimorfonucleares se localizan en áreas ulceradas, destruyendolas parcial o totalmente, el acúmulo de estas células en las criptas se les denomina microabscesos de cripta. El infiltrado inflamatorio crónico esta constituido por linfocitos y células plasmáticas^{57,113}. Las características observadas en el estudio histopatológico se encuentran resumidas en la tabla 1 y 2.

Tabla 1. Características macroscópicas distintivas la colitis ulcerativa crónica idiopática

Característica	Colitis ulcerativa
Proctitis	No, excepto en colitis fulminante
Engrosamiento intestinal gruesa	No, excepto cuando se complica con carcinoma
Granulomatosis	No, excepto cuando se complica con carcinoma
Integridad de mucosa	Usualmente no
Ulceras mucosas discretas	Usualmente no, excepto en colitis fulminante
Acumulamiento de grasa	Usualmente no
Alfileras	No
Distribución	Difusa
Localización rectal	Si
Microabscesos inflamatorios	Algunas veces

Tabla 2. Características histológicas de la colitis ulcerativa

Característica	Colitis ulcerativa
Microabscesos	No
Ulceras profundas	No, excepto en colitis fulminante
Localización transmural	No, excepto en colitis fulminante
Localización submucosa	Usualmente no
Localización submucosa	Usualmente no
Displasia neuronal	Usualmente No
Integridad de la muscularis mucosa	Si, difusa (no en MUC crónica)
Displasia de glándulas pilóricas	Raro
Localización de mucosa y distorsión de arquitectura	Difusa
Displasia de células de Paneth	Algunas veces

MUC, colitis ulcerativa mucosa

Tratamiento

El tratamiento debe tener como objetivo el control de síntomas gastrointestinales, el proveer con una adecuada ingesta nutricional para lograr un crecimiento lineal normal e incremento de peso, el control de las manifestaciones extraintestinales y la reducción del impacto de la enfermedad sobre la vida social y escolar del paciente.

1. Tratamiento médico

- Enfermedad leve: La terapia estandar es sulfalazina (SASP) o uno de los 5-aminosalicilatos (5-ASA) ya sea solo o en combinación con enemas tópicos (corticoesteroides o mesalamina) o corticoesteroide en gel¹¹⁴ Los efectos secundarios de la SASP son cefalea, malestar adominal, reacciones de hipersensibilidad y exacerbación de la diarrea con sangre¹¹⁵.
- Enfermedad moderada a severa: La presencia de diarrea sanguinolenta frecuente, dolor abdominal severo o dolor a la palpación abdominal, fiebre, anemia o hipoalbuminemia son indicaciones para la terapia con corticoesteroides. Los antibióticos de amplio espectro a menudo se administran en casos severos de CU, aunque su eficacia no esta bien establecida.
- Tratamiento de mantenimiento: Se establece a base de corticoesteroides hasta la remisión del dolor abdominal y la hematoquezia con su posterior disminución en forma paulatina auxiliados con el uso de azathioprina y 6-mercaptopurina que suprimen la actividad de la enfermedad en el 70% de los casos dependientes de esteroides permitiendo así la disminución de los mismos⁶⁴. El uso de metrotexate ha sido efectivo en adultos sin embargo aún no esta establecido el papel de este fármaco en la población pediátrica.

2. Tratamiento quirúrgico

El identificar el momento en que es necesaria la intervención quirúrgica de estos pacientes reduce el desarrollo de complicaciones. Las indicaciones en orden de frecuencia para la realización de una cirugía son¹¹⁶:

- a) Enfermedad intratable (64%)
- b) Detención intratable del crecimiento (14%)
- c) Megacolon tóxico (6%)
- d) Hemorragia (4%)
- e) Perforación (3%)
- f) Profilaxis para el desarrollo de cancer colorrectal (2%)

De acuerdo a lo descrito en la literatura, la colonoscopia de vigilancia es recomendada a partir de los 8 años después del diagnóstico en niños con pancolitis¹¹⁷.

Pronóstico

La mayoría de los niños (70%) con colitis ulcerativa alcanzan la remisión en 3 meses de iniciado el tratamiento y aproximadamente el 50% se mantendrán en remisión en el año siguiente al diagnóstico. La colectomía se requiere hasta en el 26% de los niños en los primeros 5 años de realizado el diagnóstico cuando se presentan con enfermedad severa en comparación a solo el 10% cuando a la presentación es enfermedad de leve intensidad. Los factores de riesgo para el desarrollo de cancer colorrectal son la duración de la colitis (mayor a 10 años) y la extensión de la colitis (mayor riesgo a mayor afectación intestinal). De la misma forma la presencia de colangitis esclerosante es un factor de riesgo en los pacientes con CU. Los pacientes que tienen mas de 8 a 10 años con la enfermedad deben someterse a una colonoscopia para identificar la presencia de

displasia. El hallazgo de displasia acelera la realización de colectomía. Los tumores multifocales o sincrónicos están presentes en el 10 a 20% de los pacientes con colitis ulcerativa^{118,119}.

En la siguiente tabla se esquematizan las características que definen el diagnóstico diferencial entre la colitis inflamatoria y la enfermedad de Crohn:

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE CU Y ENFERMEDAD DE CROHN

	CUCI	CROHN
<u>Datos Clínicos</u>		
Historia de tabaquismo	Ausente	Presente
Estomatitis aftosa	Ausente	Presente
Sangrado de tubo digestivo bajo	Muy frecuente	Poco frecuente (40%)
Masa abdominal	Ausente	Presente en 10-15%
Dolor abdominal	Lado izquierdo	Lado derecho
Rectosigmoidoscopia	Anormal en casi el 100%	Anormal en menos 50%
Carcinoma	5 a 10%	Muy raro
Complicaciones anales	Raras y leves	Comunes (75%)
Respuesta a tratamiento esteroideo	75%	25%
Respuesta a tratamiento quirúrgico	Muy bueno	Regular
ANCA's elevados	75%	Raro
<u>Datos Radiológicos</u>		
Afección rectal	Siempre	Poco frecuente (10%)
Afección ileal	Rara. Por reflujo	Común
Engrosamiento de la pared	Ausente	Común
Estenosis	Muy raras	Frecuentes
Áreas sanas entre las úlceras	Ausentes	Presentes
Fisuras	Ausentes	Comunes
Fístulas	Ausentes	Frecuentes

Ulceras longitudinales	Raras	Frecuentes
Imagen en empedrado	Rara	Frecuente

Datos morfológicos

Afección mucosa	Difusa	Segmentaria
Afección mayor	Colon izquierdo	Colon derecho
Afección en profundidad	Mucosa y submucosa	Panmural
Desorganización de la mucosa	Acentuada	Leve
Producción de moco	Disminuida o ausente	Normal o disminución leve
Polimorfonucleares	Abundantes	Escasos, en sitios
Agregados linfoides	Raros	ulcerados
Seudopólipos	Frecuentes	Comunes
Displasia y adenocarcinoma	Poco frecuente	Raros
Edema	Leve	Raro
Granulomas epiteloideas	Ausentes	Acentuado
Granulomas a cuerpo extraño	Presentes	Presentes
Abscesos de cripta	Frecuentes	Ausentes
Metaplasia pilórica	Ausente	Raros
Fibrosis submucosa	Ausente o leve	Presente
Hiperplasia de nervios	Ausente	Presente o intensa
Ganglios linfáticos	Hiperplasia inespecífica	Presente
		Ocasionales granulomas

Modificado de Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. 8th ED. St Louis: Mosby. 1996.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Satsangi J, Jewel DP, Rosenbergd WMC. Genetics of iflammatory bowel disease. *Gut* 1994; 35: 696-700.
2. Duerr R. Genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clin of North Am* 2000; 31: 63-7
3. Gilat TR, Hacoheh D, lilos P, et al. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:1009-15.
4. McBride JA, King MJ, Baikie AG. Ankylosing spondilitis and chronic inflammatory bowel disease of intestines. *B M J* 963; 2: 483-86.
5. Price WH. A high incidence of inflammatory bowel diseases in patients with Turner's syndrome . 2002; 12: 742-47
6. Bennet RA, Rubin PH, Present PH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting wit inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991; 100: 1638-43.
7. Brant SR, Panhuysen CI, Bailey-Wilson JE, Rohal PM, Lee S, Mann J, et al. Linkage heteroigenicity for IBD1 locus in Crohn's disease pedigrees by disease onscr and severity . *Gastroenterology* 2000; 119: 1483-90.
8. Tyrns C, Lindberg E, Janerot G, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monocygotic and dycigotic twins: A study of heritability
9. Soafer J. Crohn's disease: The genetic contribution. *Gut* 1993; 34: 369.
10. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rosseau C, er al. Mapping of asusceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; 376: 821-3.
11. Shivananda S, Pena AS, Nap M, Weterman IT, Mayberry JF, Ruitenberg EJ, et al. Epidemiology of Crohn's disease in a RegioLeiden, The Netherlands: A prospective population study from 1979-1983. *Gastroenterology* 1987; 93: 966-74.

12. Scidman EG. Inflammatory Bowel Disease. In: Roy CC, Silverman A, Alagille A, editors. *Clinical Pediatric Gastroenterology* St-Louis: mosby; 1993.
13. Ekbhom A, Adami HO, Helmick CG, Jonzon A, Zack MM. Perinatal Risks of Inflammatory Bowel Disease: A case-control study . *Am J Epidemiol* 1990; 132: 1141-49.
14. Ekbhom A, Dassak PS, Krazz W, Wakefield AJ. Crohn's disease following measles virus exposure in utero: Risk estimates and clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 110:A902.
15. Lindberg E, Jamerot G, Huitfield B. Smoking in Crohn's disease: Effect on localization and clinical course. *Gut* 1992;33:779-82.
16. Pulland RD, Rhodes J, Ganesh S, Mani V, Morris JS, Williams GT et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 811-5.
17. Sandler RS, Sandler DP, McDonell CW, Wazelman JI. Childhood exposure to environmental tobacco smoke and the risk of ulcerative colitis. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 603-8
18. Persson PG, Alhbor A, Hellers G. Inflammatory Bowel Disease and tobacco smoke: A case-control study. *Gut* 1990; 31: 1377-81.
19. Corrao G, Tragmore A, Caprilli R, Trallori G, Papi C, Andreoli A, et al. Risk of inflammatory bowel disease attributed to smoking, oral contraception and breastfeeding in Ital: A nation wide case-control study. Cooperative investigators of the italian group for study of colon and rectum (GISC). *Int J Epidemiol* 1998; 27: 397-409.
20. Sartor RB. Microbial factors in the pathogenesis of the Crohn's disease and ulcerative colitis, experimental intestinal inflammation. In Kirschnner JB (eds): *In: Inflammatory Bowel Disease*; ed 5 . Philadelphia. WB Sanders, 2000, pp 153-178.
21. Sartor RB. Enteric microflora in Inflammatory Bowel Disease: Pathogens or comensals? . *Inflam bowel dis* 1997; 3: 230-5.
22. Rutgeers P, Geboes K, Peeters M, Hiele M, Pinnicka F, Aerts R, et al. Effect of fecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease and ulcerative colitis in the neoterminal ileum. *Lancet* 1991; 2: 771-4.

23. Sandborn WJ, Landers CJ, Tremaine WJ, Targion SR. ANCA's correlate with chronic pouchitis after ileal-pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 740-7.
24. Schutz M, Sartor RB. Aberrant host responses to luminal bacteria in the pathogenesis of chronic intestinal inflammation. In : Ernst P, Michetti P, Smith PD, Editors. *The Immunobiology of H. pylori: from pathogenesis to prevention*. New York . Lippincott Raven 1997. p167.
25. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance: Mechanisms and therapeutic applications. *Ad Immunol* 1999; 73: 153-264.
26. Mazanec MB, et al: A three-tiered view of role of IgA in mucosal defense. *Immunol Today* 1993; 14: 430-5.
27. Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clin* 2002; 31: 134-154.
28. Linolberg E, Linquist B, Holguis L, Hilderbrand H. Inflammatory Bowel Disease in Scottish children and adolescents in Sweden, 1984 to 1995. *J Pediatr Gastroenterol*.
29. Logan RF. Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut* 1998; 42: 309-31
30. Arista-Nasr J, Gamboa-Domínguez A. Utilidad de los estudios clínico, radiológicos y endoscópicos en la patología crónica del íleon terminal: Análisis de 36 casos. *Rev Gastroenterol Mex*. 1992;57:172-5.
31. Hang K, Schrupf EH, Halvorsen JF, et al and the study group of inflammatory bowel disease in western Norway: Epidemiology of Crohn's disease in Western Norway. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 1271.
32. Johnsson B, Johansson JH, Oddsson E. Inflammatory bowel disease in Iceland 1986-89. A retrospective Nationwide epidemiologic study . *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 71-77.
33. Barton JR, Gillon S, Ferguson S: Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1988: A marginal fall in ulcerative colitis, three fold rise in Crohn's disease. *Gut* 1989; 30: 618.

34. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and prevalence of ulcerative colitis in a central canadian province: A population-based study. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 916-24.
35. Munkholm P, Langholz E, Nielsen DH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in children in Copenhagen 1963-87: A six fold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 609-14.
36. Vivicvic B, Rorac B, Sentic M, Miliac D, Hadaic N, Janesa J, et al . Epidemiology of Crohn's disease in Zagred, Yugoslavia: A ten-year prospective study. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 1043-7.
37. Sonnenberg A, McCarthy DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991; 100: 143.
38. Farmer RG, Michener WM. Prognosis of Crohn's disease with onset in childhood or adolescence. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 752-7.
39. Burbige EJ, Huang SS, Bayless TM. Clinical manifestations of Crohn's disease in children and adolescents. *Pediatrics* 1985; 55: 866.
40. Posthama R, Morosio P. Pediatrics Crohn's disease. *J Pediatr Surg* 1985; 20: 478.
41. Griffiths AM, Alemany E, Sherman P. Clinical features of gastroduodenal disease in adolescents . *Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 166-170.
42. Markowitz J, Daum F, Aignes H, et al: Perianal disease in children and adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1984; 85: 829-832.
43. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998; 95: 1523.
44. Ghosh S, Cowen S, Hannah WJ, et al. Low bone mineral density in Crohn's disease but not in ulcerative colitis at diagnosis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1031-1036.
45. Grand RJ, Motil KJ. Growth failure in inflammatory bowel disease. In Bayless TM (ed). *Current Therapy in gastroenterology and liver disease*. 2nd ed. Toronto, BC Dekker, 1986, pp 223-229.
46. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, et al. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: A prospective study . *Gastroenterology* 1993; 105: 681-87.

47. Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 7-16.
48. Hyams JS, Markowitz J, Treeem WR, et al: Characterization of hepatic abnormalities in children with inflammatory bowel disease. *Infl Bowel Dis* 1995; 71:27.
49. Clemens D, Modley RJ, Harries A, et al: Longitudinal study of cortical bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 10: 107-24.
50. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 95: 1523.
51. Grand RJ, Motil KJ; Growth failure in inflammatory bowel disease. In: Bayless TM (ed). *Current therapy in Gastroenterology and Liver Disease*. 2nd ed. Toronto, BC Dekker, 1986, pp 223-229.
52. Tenore A, Berman WF, Parks US, et al: Basal and stimulated serum growth hormone concentrations in inflammatory bowel disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;44:622-26.
53. Thomas DJ, Sinatra FR: Screening laboratory tests for Crohn's disease. *Gut* 1999; 103: 106-18.
54. Means RT, Krantz SB: Progress in understanding the pathogenesis of anemia in chronic disease. *Blood* 1992; 80:1639.
55. Fishman EK, Wolf EJ, Jones, et al. Radiologic evaluation of Crohn's disease. Effect on patients management. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148: 537-40.
56. Scottinotis I, Rubesin SE, Ginsberg GH. Imaging modalities in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 391-421.
57. Pera A, Belland P, Cadera D, et al: Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of a endoscopic score. *Gastroenterology* 1987; 30: 334-6.
58. Blanche M, Rossini FP, Ferrari A, et al. The role of colonoscopy in the differential diagnosis between idiopathic ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Am J Gastroenterol* 1975; 65: 539-45.
59. Hoffenberg EJ, Fidanza S, Sanaia A. Serologic testing for inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr* 1999; 134 (4): 48-53.

60. Ruemmele F, Targan S, Lemy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman E. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994; 15: 822-9.
61. Angeles A. Enfermedad Inflamatoria Intestinal Idiopática. En: *Biopsia endoscópica de tubo digestivo*. México. Angeles ed. 2000; pp178-182.
62. Goldman H. Ulcerative colitis and Crohn's disease In: Ming SC, Goldman H, *Pathology of Gastrointestinal tract 2nd Ed*. Baltimore. Williams and Wilkins 1998; pp 673- 717.
63. Andus T, Targan SR: Glucocorticoids. In: Targan SR, Shanahan F (eds) *Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994: 487-502.
64. Peppcorn M: Antiinflammatory agents in: Targan F (eds) In: *Inflammatory Bowel Disease*. In: *From Bench to Bedside*. Baltimore Williams and Wilkins 1994; 478-486.
65. Gendre JP, Mary JY, Florent C, et al. Ral mesalazine (pentasa) as maintenance treatment of Crohn's disease: A multicenter placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1993; 104:435.
66. Verhave M, Winter HS, Grand RJ: Azathioprine in treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1990; 117: 809.
67. Treem WR, Hyams JS. Cyclosporine therapy for gastrointestinal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 270
68. Lochs H, Steinhardt HJ, Klaus-Wentz B, et al: Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's disease. Results of the european cooperative for Crohn's disease studyIV. *Gastroenterology* 19991; 101: 881.
69. Polk DB, harter T, Kerner JA Jr: Improved growth and disease activity after intermittent administration of a defined formula diet in children with Crohn's disease. *J Parent Enter Nutr* 1992; 16: 499.
70. Belli DC, Seidman E, Bouthietier L, et al: Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 94:603.

71. Davies G, Evans CM, Whand WS, et al: Surgery for Crohn's disease in childhood: influence of site of disease and operative procedure on outcome. *B J Surg* 1990; 77:891.
72. Rutgeers P, Gebhoes K, Vantrappen G, et al: Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99 : 956
73. Hyams JS, Grand RJ, Colodny AH, et al: Course and prognosis after colectomy and ileostomy for inflammatory bowel disease in children and adolescents . *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21:419.
74. Hyams JS, Crohn's disease in Children. *Pediatric Gastroenterology I* 1996; 43:274
75. Guillen CD, Walmsley RS, Prior P, et al: Ulcerative colitis and Crohn's disease: A comparison of colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994; 35:1590.
76. Gonzalez- Huix F, de León R, Fernandez-Banarez F, et al: Polimeric enteral diets as primary treatment of Crohn's disease. A prospective steroid-controlled trial. *Gut* 1993; 34:778.
77. Loftus JR, Silverstein MD, Scandborn WJ, Tremaine WN, Harmsen WS, Zinester AR. Ulcerative colitis in Olsmtd County , Minnesota 1940-1993. Indence , prevalence and survival. *Gut* 2000; 26:336-43.
78. Calkins BM, Lilienfield AM, Mendelof AR, Garland CF: Trends in incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984;29:913.
79. Garland CF, Lilienfield AM, mendelof AR, Markowitz JA, Terrell KB, Garland FC. Incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease in fifhteen years in United States. *Gastroenterology* 1981; 181:115-124.
80. Montgomery SM, Toki S, Hirashahi T, Ogawa K, Tamagoshi A, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in British 26 year olds. *National Longitudinal birth cohort. BMJ* 1998; 316: 1058-9.
81. Langholz F, Munkholm P, Nielsen OH, Kreimer S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1247-56.
82. Trallori G, d'Albasio G, Palli D, BardazziG, Cipriani F, Fritelli G, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease over a 10 year period in Florence (1978-1987). *Ital J Gastroenterol* 1991;23:559-63.

83. Yang SK, Loftus Jr EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Inflam Bowel Dis* 2001;7:260-70.
84. Linares de la Cal JA, Canton C, Hermida C, Perez-Miranda M, Mate-Jimenez J. Estimated incidence of inflammatory bowel disease in Argentina and Panama(1987-1993). *Rev Esp Eferm Dig* 1999;91:277-86.
85. Statter MB, Hirschl RB, Coran AC. IN : *Inflammatory Bowel Disease. Pediatr Clin North Am* 1993; 46:1213-31.
86. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory Bowel Disease in pediatric and adolescent patient. *Gastroenteroñ Clin North Am* 1999; 28:445-58.
87. Heikenen JB, Werlin SL, Brown CW, Balint JP. Presenting symptoms and diagnostic lag in children with inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 1999;5:158-60.
88. Kirschner BS, *Inflammatory Bowel Disease in children. Med Clin North Am* 1988; 35:189-208.
89. Hofley PM, Piccoli DA. In : *Inflammatory Bowel Disease in children. Med Clin North Am* 1994;78:1281-302
90. Griffiths, Burtler HB. *Inflammatory Bowel Disease In: Walker-Smith, Durie PB, Hamilton MI, Walker A, Watkins JB, editors. Pediatric Gastrointestinal Disease. Hamilton, Ontario BC. Decker ; 2000:613-52.*
91. Spray C, DeBelle GD, Murphy MS. Current diagnosis , management and morbidity in paediatric inflammatory bowel disease. *Acta Paediatric* 2001;90:400-5.
92. Passo H, Fitzgerald JF, Brandt KD. Arthritis associated with inflammatory bowel disease in childre. Relationship of joint diseaseto activity and severity of bowel lesion. *Dig Dis Sci* 1986;31:492.
93. Lindsey C, JGS. Arthritis associated with inflammatory in children. *J Pediatr* 1974;86:76.
94. Danzi JT. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1988;148:297-302.
95. Faubion Jr WA, Loftus EN, Sanborn WJ, Freese DK, Perrant J. Pediatric "PSC-IBD": a descriptive report of associates inflammatory bowel disease among pediatric patients with PSC. *L Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:296-300.

96. Kugathasan S, Judd R, Khan F, Heikenen J, Brown C, Hoffman R. Epidemiologic and clinical characteristics of newly diagnosed inflammatory bowel disease in the state of Wisconsin: results of a prospective state wide population based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:A421
97. Mir-Majdalessi SH, Michener M, Farmer RG. Course and prognosis of idiopathic ulcerative proctosigmoiditis in young patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:571-5.
98. Chong SKF, Blackshaw A, Morson BC, et al. Prospective study of colitis in infancy and early childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;1:193.
99. Gryboski JD. Ulcerative colitis in children 10 years old or younger. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:24
100. Gryboski JD. Crohn's disease in 10 years old and younger : a comparison with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:174.
101. Kirschner BS. Inflammatory bowel disease in children. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:189.
102. Kirschner BS, DeFavaro MV, Jensen W. Lactose malabsorption in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1981; 81:829.
103. Kirschner BS. Consequences of growth and development in chronic inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr* 1996;43:235-250..
104. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, et al: Neutrophil cytoplasmic autoantibodies: A link between primary sclerosing colangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100:1385
105. Scibold F, Slametshka D, Gegor M, et al: Neutrophil cytoplasmic autoantibodies: A genetic marker in PSC and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999;107:532.
106. Kirschner BS. Does acute infection trigger chronic inflammation in paediatric patients with chronic inflammatory bowel disease?. *Gastroenterology* 1993;104:A725
107. Wolf BS, Marchak RJ. Granulomatous colitis (Crohn's disease of the colon): Roentgen features . *AJR* 1962; 88:662-70.
108. Kadell BM. Radiologic (radiographic) features of ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Targan SR, Shanhan F (eds). *Inflammatory Bowel disease*. In : From Bench to Bedside. Baltimore. Williams and Wilkins 1994; 366-408.

109. Hidell J. Radiology of inflammatory bowel disease. In Janerot G, Lenard JJ, True Love S. Eds. Inflammatory Bowel Disease. Malmö, Sweden, Corona/Astra 1992;219-413.
110. Rossi T. Endoscopic examination of the colon in infants and children. *Pediatr Clin North Am* . 1988;35:331
111. Waye JD. Endoscopy in inflammatory bowel disease. In : Kirschner JB, Shorter RG, eds. Inflammatory Bowel Disease, 4th ed Baltimore. Williams and Wilkins, 1995:555-82.
112. Boer LA, Sambuelli AM, Latz S, Sole L. Clinical Heterogeneity of ulcerative colitis in relation with pANCA reactivity. *Gastroenterology* 1995;108:785-95.
113. Soni A, Chandrasoma P. Inflammatory Bowel Disease. En : Chandrasoma P, Gastrointestinal Pathology. Standford Appleton and Lange 1999;283-312.
114. Bardin K, Lippson A, Pert , et al: Mesalazine in childhood inflammatory bowel disease. *Alim Pharmacol Ther* 1989;3:597.
115. Werlin SL, Grand RJ. Bloody diarrhea - new complication od sulfasalazine. *J Pediatr* 1992;448.
116. Telander RL. Surgical Management of inflammatory bowel disease in children In: Telander R (cd) Problems in general surgery. Surgical Treatment of inflammatory bowel disease. Philadelphia , UB. Lippincott 1993.
117. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1444.
118. Hyams JS: Inflammatory Bowel Disease. *Ped Review* 2000;21:9
119. Mammula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory Bowel Disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin* 2003;32: (3)