

## ENFERMEDAD DE CROHN EN PEDIATRIA

Dres. J. A. Ruiz, M. Contreras, M. T. G. de Dávila, A. Speranza

### RESUMEN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EIIIC) de etiología desconocida que puede localizarse en cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el ano. Los síntomas de presentación dependen del sitio afectado, son proteiformes y por ello se retrasa el diagnóstico. Se describen tres tipos de comportamientos: inflamatorio, fibroestenotante y fistulizante. Objetivo: Evaluar los síntomas de comienzo, la demora diagnóstica, el índice de actividad clínica, la localización de las lesiones y el comportamiento evolutivo de la enfermedad en pediatría. Material y método: se evaluaron retrospectivamente 18 pacientes con diagnóstico de EC que concurren al hospital entre 1988-2001. Se efectuó videoendoscopia alta y baja con tomas de biopsias múltiples. Se realizó tránsito de intestino delgado y colon por enema para establecer la localización: extensión de la lesión y búsqueda de fistulas, estenosis y/o dilataciones. De acuerdo a la clasificación de Viena la localización fue: colónica, intestinales, ileocolónica y del tracto gastrointestinal superior y el comportamiento evolutivo: inflamatorio, fibroestenotante y/o perforante. Resultados: De los 18 pacientes 12 fueron varones. La mediana de edad al comienzo de los síntomas fue de 8 a 8 m y al diagnóstico de 11 a 6 m. La demora diagnóstica promedio fue de 23 m. Al momento del diagnóstico 14 pacientes tenían un índice de actividad de moderado a severo. La localización colónica fue la más frecuente. El comportamiento predominantemente inflamatorio se observó en 17 pacientes. En la evolución 6 pacientes desarrollaron formas perforantes y tres fibroestenotantes. Conclusiones: Se debe pensar en EC aún en niños muy pequeños, la actividad clínica de la EC en niños es más severa que en la población adulta. El compromiso colónico y el comportamiento inflamatorio es predominante en nuestro medio.

**Palabras clave:** Enfermedad de Crohn. Enfermedad inflamatoria intestinal.

Medicina Infantil 2002; IX: 92 - 97.

### ABSTRACT

*Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease of unknown cause which can involve any portion of the intestine from the mouth to the anus. Presenting signs depend on the location of disease and they are usually non specific, making early diagnosis improbable. Three clinical forms are described: inflammatory, fibrous-stenosing and fistulizing. Objectives: To evaluate symptoms at the onset of the disease, to assess diagnostic delay, clinical activity, location of lesions and outcome. Material and methods: We have retrospectively evaluated 18 patients with CD treated at our Hospital from 1988 to 2001. All patients underwent video-endoscopic examination with biopsy of the upper and lower intestinal tract as well as barium enema and radiologic examination of the upper intestinal tract. According to Vienna classification location included: colonic, intestinal, ileocolonic and upper intestinal tract and the outcome included inflammatory, fibrous-stenotic and perforating. Results: Twelve out of the 18 patients were male. Median age at symptom onset and at diagnosis was 8 8/12 and 11 6/12 years respectively. Mean delay of diagnosis was 23 months. At diagnosis, 14 patients had a moderate to severe activity index. The colon was the most frequent location. Seventeen patients had predominant inflammatory features. Upon follow-up, 6 patients had perforations and 3 stenosis. Conclusions: CD should be considered even in small children. This disease is more active in children than in adults. Colonic involvement and inflammatory features predominate at our setting.*

**Key words:** Crohn's disease, bowel inflammatory disease.

Medicina Infantil 2002; IX: 92 - 97.

Servicios de Gastroenterología, Anatomía Patológica y Clínica Pediátrica.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan  
Correspondencia a: Dr. J. A. Ruiz.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan  
Combate de los Pozos 1881 (1245) Buenos Aires

### INTRODUCCION

La enfermedad de Crohn (E C) es una enfermedad intestinal inflamatoria crónica (EIIIC) de etiología desconocida. Se extiende a través de todas las capas intestinales y puede afectar al mesenterio y

los ganglios linfáticos adyacentes. Aunque el ileon distal y colon son los sitios más comúnmente afectados, puede comprometer cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el ano.

Reconocida frecuentemente en adolescentes y adultos jóvenes, se diagnostica cada vez con mayor frecuencia en pediatría. Descrita como entidad rara por debajo de los cinco años se han publicado casos en edades tan tempranas como menores de 6 meses<sup>1-4</sup>.

Las formas más comunes de presentación son dolor abdominal, la diarrea crónica con o sin sangre, la afectación nutricional con retraso ponderal y puberal.

A veces los síntomas son proteiformes (síndrome febril prolongado, artralgias, aftas recurrentes, síndrome de fosa ilíaca derecha) y retrasan el diagnóstico, por lo que se debe pensar en EC aún con pocos datos clínicos. Muchas veces las manifestaciones extraintestinales asociadas pueden ser la forma de comienzo (hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, artritis)<sup>5-6</sup>.

En el momento del diagnóstico se debe establecer la severidad de la enfermedad, la localización y la extensión de las lesiones mediante estudios complementarios de laboratorio, radiológicos, endoscópicos e histológicos.

En la edad pediátrica la severidad de la EC es alta. Un 30% de los pacientes diagnosticados por debajo de los 20 años tienen una historia familiar positiva para EC, observándose que estos niños genéticamente susceptibles desarrollan la enfermedad en edades más tempranas que sus padres, siendo las lesiones más extensas y de mayor severidad<sup>7-9</sup>.

Aunque las lesiones pueden ocurrir en cualquier sitio del tracto gastrointestinal las localizaciones típicas de la EC en la población adulta de los países desarrollados es la región ileocecal en el 45% de los casos, el intestino delgado en el 27% y el colon o la región anorectal en el 28% de los pacientes<sup>10</sup>.

En la población pediátrica de los países desarrollados el 38% de los pacientes tienen localizada la lesión exclusivamente en intestino delgado, el 42% presenta lesiones de intestino delgado y colon y el 20% solamente en el colon. El esófago, estómago y duodeno están comprometidos en el 30-40% de los niños<sup>11-12-13</sup>.

No hay datos publicados hasta el momento sobre la población infantil de nuestro país.

Se han descrito tres tipos de comportamiento evolutivo: inflamatorio, estenosante y fistulizante relacionándose con la localización de las lesiones y la edad al diagnóstico.

La enfermedad estenosante es típicamente diagnosticada en pacientes adultos jóvenes (menores de 20 años) con localización en intestino delgado mientras que el comportamiento inflamatorio es más

común cuando hay afectación colónica y en pacientes mayores de 40 años<sup>10-11</sup>.

Las figuras microscópicas de granulomas, úlceras profundas, fisuras, senos o fistulas y agregados linfoides transmuralmente en un contexto clínico son consistentes con el diagnóstico de EC. Los granulomas epitelioides de tipo sarcoidal se encuentran en aproximadamente en un 50% de las biopsias, por lo cual el diagnóstico definitivo se confirma muchas veces durante la evolución de la enfermedad o con la pieza quirúrgica.

## OBJETIVO

Evaluar en nuestros pacientes los síntomas de comienzo, el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico (demora diagnóstica), el índice de actividad clínica (severidad), la localización y extensión de las lesiones así como también el comportamiento evolutivo de la enfermedad.

## MATERIAL Y METODOS

Se evaluaron retrospectivamente 18 pacientes con EC que ingresaron al hospital para diagnóstico y/o seguimiento entre los años 1988-2001 en el consultorio multidisciplinario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).

Se evaluó edad de comienzo y de diagnóstico, sexo, síntomas de ingreso y score clínico pediátrico de actividad de la EC (PCDAI)<sup>14</sup>.

Este índice incluye:

- a) parámetros subjetivos de síntomas: grado de dolor abdominal, número de deposiciones y estado general;
- b) presencia de manifestaciones extraintestinales tales como fiebre, artritis, rash, uveítis, etc.;
- c) hallazgos del examen físico, peso y talla;
- e) parámetros de laboratorio: hematocrito, eritrosedimentación, albúmina sérica.

Cada categoría con sus ítems tienen un puntaje de 0 a 10. La puntuación máxima es de 100 y se clasifica como inactiva o quiescente (0-10), leve a moderada (11-30) moderada a severa (31 o más)

A todos los pacientes se les efectuó inicialmente para confirmar el diagnóstico:

- a) Videoendoscopia alta y baja a fin de establecer el tipo de lesión, la extensión y el grado de severidad endoscópica. Se tomaron biopsias escalonadas múltiples identificando las diferentes alturas para su estudio anatomopatológico. Se realizó más de una endoscopia sólo en aquellos pacientes cuya evolución así lo requería.
- b) Estudio histológico: El número de biopsias por paciente fue variable entre 6 a 14 fragmentos, identificadas acorde a localización, fijadas en formol buffer al 10% e incluidas en parafina. Se realizaron cortes semiseriados que fueron teñidos con Hematoxilina-Eosina y PAS. En todas se evaluó: arquitectura glandular (normal o al-

terada), muciparidad (conservada o perdida), presencia de erosiones con exudado fibrinoleucocitario, abscesos crípticos, granulomas epiteloides, folículos linfoides, pseudopólipos, edema y/o fibrosis en la submucosa, tipo de infiltrado y su extensión. Las biopsias se realizaron en la primera endoscopia, en el momento en que se sospechó el diagnóstico de EC en cada paciente. Fueron examinadas y revisadas las múltiples biopsias gastro-intestinales realizadas (rango: 6 -14) y las dos piezas quirúrgicas.

c) Radiología: tránsito de intestino delgado y colon por enema para determinar la localización, extensión de la lesión y búsqueda de fístulas, estenosis y/o dilataciones.

Según la clasificación de Viena la localización de las lesiones se consideraron como: colónicas (incluida patología perineal), intestinales, ileocolónicas y del tracto gastro intestinal superior y el comportamiento evolutivo predominante se determinó en subgrupos de pacientes como: inflamatorio, fibroestenótico y perforante.

## RESULTADOS

Entre 1988-2001 fueron atendidos 18 pacientes con EC (2 se diagnosticaron en otros centros).

Sexo: 12 masculinos y 6 femeninos.

Edad de comienzo de los síntomas: mediana: 8 años 8 meses (rango: 9 meses -16 años y 3 meses).

Edad al diagnóstico: mediana: 11 años 6 meses (rango 13 meses -16 años 6 meses).

Síntomas de consulta: diarrea con sangre en 11 pacientes, diarrea crónica en 6 y dolor abdominal en 13 pacientes (2 de ellos con síndrome de fosa ilíaca derecha).

Diez pacientes presentaron compromiso nutricional: 6 niños con pérdida de peso y 4 con retraso de crecimiento.

Hubo compromiso articular en 8 pacientes, principalmente artralgias de grandes articulaciones (rodilla, tobillo, codo) pauciarticular y migratriz. Tres de estos posteriormente tuvieron signos francos de artritis.

Cuatro pacientes presentaron patología perianal desde el comienzo: 2 abscesos perineales, Un paciente, absceso, fisura y fístula enterocutánea y otro paciente fisura anal crónica y excrecencias anales.

Se presentó síndrome febril prolongado en 2 pacientes y amenorrea en otra.

La demora diagnóstica promedio desde el comienzo de los síntomas al diagnóstico fue de 23 meses (rango 1 mes -7 años).

Se diferenció la demora diagnóstica en:

a) Tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y la primera consulta médica al especialista (derivación tardía).

b) Tiempo transcurrido desde la primera consulta con el especialista hasta el diagnóstico. (Tabla 1)

TABLA 1: DEMORA EN EL DIAGNOSTICO.

Tiempo entre comienzo de síntomas y la consulta a especialista		Tiempo entre consulta a especialista y el diagnóstico	
2 meses o menos	3 p	2 meses o menos	10 p.
3 meses a 1 año	11 p.	3 meses a 1 año	4 p.
mas de 1 año	4 p.	más de 1 año	4 p.

Grado de severidad: Cuatro pacientes presentaron al comienzo de la enfermedad un score clínico de actividad (PCDAI) leve a moderado y de moderado a severo 14 pacientes.

Extensión y localización de las lesiones: seis pacientes tenían compromiso colónico exclusivo, 9 compromiso de íleon distal y pancolitis, 2 compromiso yeyuno, íleon y colon, 1paciente afectación ileocecal exclusiva. Un paciente (5%) con compromiso colónico tenía además una localización en antro gástrico (Tabla 2).

TABLA 2: EXTENSION Y LOCALIZACION DE LAS LESIONES.

Colon	6 p.	33%
Ileocolónico (pancolitis)	9 p.	50%
Ileocecal	1 p.	5%
Intestino delgado y colon	2 p.	12%

El comportamiento predominantemente inflamatorio se observó en 17 pacientes presentándose en este grupo combinaciones con comportamiento perforante en 6 pacientes y fibroestenotante en 3 pacientes.

El comportamiento fibroestenotante puro se observó sólo en 1 paciente

Hallazgos histológicos:

Los principales hallazgos microscópicos en las biopsias están detallados en la Tabla 3 y de acuerdo a estos los diagnósticos histológicos fueron:

- Enfermedad de Crohn: 10 pacientes.
- EIIC compatible con Colitis Ulcerosa (CU): 4 pacientes (\*).
- EIIC compatible con Colitis Indeterminada(CI): 4 pacientes.

(\*En un paciente se realizó el diagnóstico de EC en el estudio de la pieza quirúrgica.

TABLA 3: LESIONES HISTOLOGICAS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CRONICA.

Distorsión de la arquitectura glandular	18
Muciparidad preservada	14
Granulomas	6
Foliculos linfoides	8
Erosion y exudado fibrinoleucocitario	5
Criptitis y /o abscesos	4
Pseudopólipos	4
Edema y fibrosis focal en la lámina propia	6

Los granulomas y las erosiones epiteliales con exudado fibrinoleucocitario estuvieron en el 33.3% y 28% respectivamente de las biopsias iniciales.

Los segmentos intestinales resecados correspondientes a ileon y colon de 2 pacientes mostraron lesiones características con infiltrado inflamatorio panmural, granulomas epitelioides de tipo sarcoidal, folículos linfoides, hipertrofia de los plexos nerviosos, edema fibrosis de la muscular propia y ectasia vascular linfática. En los ganglios linfáticos pericolónicos se reconocieron granulomas epitelioides.

## DISCUSION

La incidencia de la EC esta aumentando en todos los grupos de edad incluyendo los niños aun en edades muy tempranas.

Si bien se describe como más frecuente en la segunda infancia y adolescencia, en la última década el promedio de edad al diagnóstico disminuyó, habiéndose documentado casos en menores de 5 años y aún en lactantes<sup>1-4,15</sup>. De los 18 pacientes de nuestra serie, 6 tenían menos de 6 años al diagnóstico y el menor 9 meses.

La prevalencia de la EC entre mujeres excede a los varones en un 20 a 30%, pero datos referidos a la EC en la edad pediátrica documentan una preponderancia del sexo masculino, similar a lo encontrado en nuestra casuística (12 masculinos, 6 femeninos)<sup>16</sup>.

Los síntomas de EC pueden variar dependiendo de la localización y del tipo de comportamiento de la enfermedad. El dolor abdominal es el síntoma de presentación más frecuente. Usualmente se describe como periumbilical pero puede localizarse en fosa ilíaca derecha o ser infraumbilical a lo largo del marco colónico. En nuestra serie estuvo presente en 13 pacientes (75%). De estos 13 pacientes, dos presentaron abdomen agudo (síndrome de fosa ilíaca derecha) y fueron intervenidos quirúrgicamente en el debut de su enfermedad.

La diarrea crónica sin sangre ocurre frecuentemente pero no en todos los casos. En la enfermedad de Crohn colónica se observan deposiciones mucosanguinolentas siendo dificultoso por la clínica diferenciarla de la colitis ulcerosa. Debido a que nuestra población tuvo un mayor compromiso colónico, predominó la diarrea con sangre (66% vs.33%).

A menudo los síntomas han estado presentes durante muchos meses e incluso años antes que el diagnóstico de EC se haya esclarecido.

Esta demora diagnóstica puede deberse a múltiples factores:

- Síntomas gastrointestinales insidiosos, leves, inespecíficos que no motivan la consulta inmediata.
- Síntomas extraintestinales y proteiformes (síndrome febril prolongado, artralgias, anorexia,

baja talla). La falta de crecimiento y pubertad retrasada son reconocidas cuando el paciente realiza la consulta pero ante la ausencia de síntomas gastrointestinales importantes no es referido al especialista.

- Falta de planteo diagnóstico sobre todo en menores de 10 años en quienes la enfermedad es considerada infrecuente.
- Un número insuficiente de biopsias en los estadios iniciales.
- Inadecuada o insuficiente información clínico-endoscópica al remitir la biopsia.

En las distintas series publicadas se observa una demora diagnóstica de alrededor de 2 años, cifra que coincide con los datos obtenidos en esta revisión (23 meses, rango 1mes -7 años)<sup>17-18</sup>.

Analizando la Tabla 1 se observa que el 80% de los pacientes presentaron síntomas crónicos de más de 3 meses de evolución no siendo estos motivo de consulta con el especialista (primer factor en la demora diagnóstica). Una vez que el paciente fue evaluado por el gastroenterólogo hubo también dificultades para confirmar la EC. Debido a las características clínicas, endoscópicas e histológicas y al comportamiento de la enfermedad en nuestro medio (fundamentalmente con un sustrato inflamatorio y frecuente localización colónica exclusiva) existen dificultades en el diagnóstico diferencial con la colitis ulcerosa.

En el 55% de nuestros pacientes se realizó diagnóstico dentro de los meses próximos a la consulta gastroenterológica.

De los 4 pacientes en los cuales el diagnóstico se demoró en más de un año, uno presentó patología anal crónica a partir del segundo año de vida con fisura y excrecencias que no respondían a la terapia convencional hasta la edad de 8 años cuando aparece diarrea mucosanguinolenta, anorexia marcada y pérdida de peso. El diagnóstico endoscópico fue de pancolitis y el histológico de colitis ulcerosa. En la evolución debió ser colectomizado y el diagnóstico definitivo de EC se obtuvo con la pieza quirúrgica.

En el segundo paciente debido a la presencia de vasculitis, artritis más compromiso colónico con diarrea mucosanguinolenta, pérdida de peso y laboratorio inmunológico alterado (FAN positivo C3 normal C4 disminuido) se planteó el diagnóstico de síndrome Lupus-like y por la histología el de colitis ulcerosa. Luego de 4 años de evolución de la enfermedad presentó compromiso perianal con fístula rectocutánea confirmándose la EC.

Otro paciente consultó por diarrea crónica, anemia refractaria al tratamiento más retraso ponderal. Fue inicialmente estudiado por síndrome de malabsorción, descartándose en primer término enfermedad celíaca y patología tiroidea.

En el último caso por la presencia de síndrome

febril prolongado, artritis, anorexia y pérdida de peso se planteó el diagnóstico de enfermedad reumática (artritis reumatoidea juvenil). La ausencia de síntomas gastrointestinales importantes al comienzo fue el motivo de la demora diagnóstica.

Aunque las manifestaciones clínicas de la EC en el niño son similares a las del adulto se encuentran diferencias entre éstos dos grupos etarios. En pediatría, por el requerimiento metabólico aumentado para el crecimiento, los niños experimentan un mayor compromiso nutricional y mayores deficiencias de micronutrientes teniendo ésto un profundo impacto sobre el crecimiento y la maduración sexual, con efectos negativos en la autoestima, la integración social y escolar.

Respecto al curso y la severidad de la EC, un estudio pediátrico, llevado a cabo por Griffiths y col., evaluó 100 pacientes con un promedio de seguimiento de 16 años observando que el 33% de los pacientes presentaron actividad leve, el 18% presentaron actividad severa que mejoró a leve o quiescente, el 32% experimentaron recurrencias severas seguidas por cortas remisiones y el 17% tenían actividad severa que no remitió a pesar del tratamiento<sup>9</sup>.

La severidad de la enfermedad es mayor en niños y adolescentes comparándola con la población adulta<sup>9,20,21</sup>. Los niños que tienen antecedentes familiares de EC desarrollan la enfermedad con mayor severidad que sus padres<sup>7-8</sup>. En la población adulta se observa mayor severidad en los pacientes que comenzaron su enfermedad antes de los 40 años comparándolos con los pacientes mayores. Coincidiendo con otros autores el 73% (14/18) de nuestros pacientes presentó al diagnóstico un score clínico de actividad (PCDAI) moderado a severo.

Existen diferencias en cuanto a la localización de la EC entre la población adulta y la infantil y a su vez con lo que ocurre en nuestro país y en países desarrollados<sup>12,22</sup>.

Esta descrito en adultos de poblaciones norteamericana y europeas que en el 27% la EC se localiza en el intestino delgado, en el 28% en el colon y en el 45% es ileocolónica<sup>10</sup>.

Sobre 386 niños y adolescentes con EC evaluados entre 1990-1999 en Toronto el 29% tenían compromiso del íleon terminal con o sin afectación cecal, el 9% del intestino delgado proximal, el 42% compromiso ileocolónico y el 20% solamente colónico<sup>11,22</sup>. Mashoko M. y colaboradores encontraron compromiso del esófago, del estomago y del duodeno en el 30 al 40% de los niños<sup>23</sup>.

Polito y col. observaron que aproximadamente el 89% de los pacientes menores de 20 años tienen compromiso de intestino delgado comparado con el 58% de pacientes mayores de 40 años donde el compromiso colónico en este grupo etario es más frecuente<sup>11</sup>.

No sucede esto en nuestro medio donde se observa que pacientes adultos con EC tienen un mayor compromiso del colon. Si bien no existen cifras publicadas al respecto éstos datos fueron comunicados por el Dr. Boerr, L. en una reunión realizada en noviembre de 2000 en la Sociedad Argentina de Gastroenterología en base a su experiencia en los últimos diez años sobre un total de 359 pacientes con EC (diagnosticados en el Htal. Bonorino Udaondo y en el Htal Alemán de Buenos Aires) en los cuales el 45% tenían afectado el colon, el 45% colon e intestino delgado, el 9% intestino delgado solo y el 1% el tracto gastrointestinal superior<sup>22</sup>.

Nuestra población pediátrica también comparte esta característica distinta con respecto a los países desarrollados, ya que los datos obtenidos demuestran que el 95% de nuestros pacientes tenían compromiso extenso del colon siendo en el 50% la localización ileocolónica, en el 33% del colon exclusivamente, en el 12% del intestino delgado y colon, y en un 5% el compromiso fue del intestino delgado exclusivamente. Un sólo paciente (5%) tuvo lesiones gástricas de EC. El compromiso del tracto gastrointestinal superior fue bajo si se compara con los datos publicados por Mashoko M<sup>23</sup>.

Cuando la EC esta localizada solamente en el colon el 80% de los pacientes tienen el fenotipo inflamatorio. Debido este comportamiento en muchos casos se demora el diagnóstico definitivo, ya que no siempre se encuentra los hallazgos histológicos característicos de EC (granulomas, úlceras aftoides, fisuras, etc).

Con respecto al comportamiento de la EC diagnosticada en edades tempranas de localización colónica y fenotipo inflamatorio, podríamos inferir que los cambios a fenotipos estenosantes y/o perforantes se producirían en muchos casos en el transcurso de la evolución de la enfermedad. En nuestro grupo de 17 pacientes con componente inflamatorio inicial, nueve han presentado en la evolución combinación con comportamiento perforante (6 pacientes) y fibroestenósante (3 pacientes).

## CONCLUSIONES

- 1) Se debe pensar en el diagnóstico de enfermedad de Crohn aún en niños pequeños.
- 2) Los síntomas pueden estar presentes mucho tiempo antes de la consulta al especialista y del diagnóstico.
- 3) El índice de actividad de la enfermedad (PCDAI) en el momento del diagnóstico es más severo en la población infantil.
- 4) La localización colónica y el comportamiento predominantemente inflamatorio es más frecuente en nuestro medio que en los países desarrollados.
- 5) La correlación clínico-radiológica-endoscópica e histológica constituye el pilar diagnóstico de la EC.

## REFERENCIAS

1. Baldassano R.N.,Piccoli D.A. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients.Gastroenterol Clin.North Am, 1999; 28:445-58.
2. Garland C.F.;Lilienfeld A.M.,Mendeloff A.I. et al.Incidence rates of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in fifteen areas of the United States.Gastroenterology. 1981; 81:115-1124.
3. Rose J.D.R.;Roberts G.M.;Williams G.et al.Cardiff Crohn's disease jubilee:The incidence over 50 years. Gut. 1988; 29:346-351.
4. Ekbohm A.;Helmich C.,Zack M.,Adoni H.O. The epidemiology of inflammatory bowel disease:a large population based study in Sweden.Gastroenterol. 1991;100:350-358.
5. Pediatric Gastrointestinal Disease,Pathophysiology, Diagnosis and Management.Hyams J S, Wyllie R.1993.
6. Grant R.J.,Homer D.R.:Approaches to inflammatory bowel disease in childhood and adolescence.Pediatr Clin North Am. 1975; 22: 835-850.
7. Polito J.M.,Rees R.C.,Chids B.et al. Preliminary evidence for genetic anticipation in Crohn's disease. Lancet. 1996; 347:790-800.
8. Cuffari C.,Bayless T.M.Crohn's disease :influence of age at onset on clinical phenotype (abstrat).Gastroenterology. 1998;114:A872.
9. Griffiths A.M.;Nguyen P.;Smith et al:Growth and clinical course of children with Crohn's Disease.Gut. 1993; 34:934-43.
10. Farmer R.G.,Whelan G.,Fazio V.W. Long term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis.Gastroenterology. 1985;88:1818-25.
11. Polito J.M.,Chils B.,Mellits E.D.,et al.Crohn's disease:influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease Gastroenterology. 1996;11:580-86.
12. Barton J.R.,Ferguson A. Clinical features, morbidity and mortality of Scottish children with inflammatory bowel disease. Quart J Med. 1990; 75(277):423-39.
13. Halligan S.,Nicholls S.,Bartram C.I.,Walker-Smith,J.A.The distribution of small bowel Crohn's disease in children compared to adults.Clin Radiol. 1994; 49:314-16.
14. Hyams J.S.,Mandel F.,Ferry g.d.,Gryboski J.D.,Kibort P.M.,Kirschner B.S.,Griffiths A.M.,Katz A.J.,Boyle J.T. Relationship of common laboratory parameters to the activity of Crohn's disease in children. J of Pediatr Gastroenterol and Nutr. 1992; 14:216-222.
15. Gasche C, Scholmerich J, Brynshou J et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the working party the world Congresses of gastroenterology, Viena 1998. Inflamm Bowel Dis 2000; 6:8-15.
16. Logan R.F.A.:Inflammatory bowel disease incidence:up,down or unchanged? Gut. 1990; 42:309-311.
17. Durno C.: Mode of inheritance and demographics of pediatric onset inflammatory bowel disease, MSc Thesis, University of Toronto, 1999.
18. Burbige E.J.,Huang S.H.,Bayless T.M. Clinical manifestations of Crohn's disease in children and adolescence.Pediatrics. 1975; 55:866-71.
19. Farmer R.G.,Michener W.M.prognosis in children with Crohn's disease with onset in childhood or adolescence.Dig Dis Sci. 1979; 24:752-757.
20. Beasley s.w.,Cameron D.J.S., McLain B.I.,Davidson P.,Stokes K.B.Diagnostic delay in Crohn's disease. Pediatr Surg Int. 1992; 7:171-173.
21. Binder V.,Hendriksen C.,Kreiner S.Prognosis in Crohn 's disease based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen.Gut. 1985; 26:146-150.
22. Munkholm P.,Langholz E.,Davidsen M.,et al.Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients.Scand J Gastroenterol. 1995; 30:699-706.
23. Gastroenterologia.Actualización médica continua. 2001; Vol VIII, N°29.
24. Mashoko M.N.L. and others:Crohn's disease lesions in the upper gastrointestinal tract:correlation between clinical, radiological, endoscopic and histological features in adolescents and children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1989; 8:442-446.