

11237 16
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIO DE POSTGRADO

Hospital Infantil del Estado de Sonora

**Colitis Ulcerativa Cronica Inespecifica y Enfermedad de Crohn
en el Hospital Infantil del Estado de Sonora
1978 - 1990**

T E S I S

**Que presenta para obtener el grado de especialidad en
Pediatria Médica**

Dra. Maria de las Mercedes Barragan Meijueiro

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Hermosillo, Sonora Febrero 1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	PAGINA
INTRODUCCION	1
- ENUNCIADO DEL PROBLEMA	
- PROPOSITO Y NECESIDAD DEL ESTUDIO	
- ALCANCE Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	
OBJETIVOS	6
MATERIAL Y METODO	7
RESULTADOS	11
DISCUSION	19
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFIA	23

I N T R O D U C C I O N

ta imposible una clara diferenciación entre las dos enfermedades (4).

La CUCI se manifiesta clínicamente entre los 16 y 20 años de edad con diarrea, cólicos inmediatamente antes y durante la defecación, así como rectorragia y disenteria (1), también estos pacientes pueden tener manifestaciones extra-intestinales que comparten con la Enfermedad de Crohn, que son: artritis, artralgiás, fiebre, talla baja, úlceras orales, así como alteraciones dermatológicas como úlceras orales, eritema nodoso, piodermitis gangrenosa, lesiones papulonecróticas; también se han descrito cálculos renales de ácido úrico y manifestaciones oculares como son la conjuntivitis, iritis y epiescliritis (13).

La CUCI es una entidad que se caracteriza por una inflamación aguda y crónica localizada en la mucosa del colon siendo los hallazgos histológicos más sobresalientes la afección difusa, rara vez el infiltrado celular se extiende profundamente en la pared, hay distorsión de la arquitectura de las criptas, hay abscesos crípticos y depleción de células caliciformes (11).

El diagnóstico se realiza clínicamente, radiológicamente y endoscópicamente y se confirma por medio de biopsia, determinando el sitio y la extensión de la lesión, que en el 100% de los casos afecta al colon, en el 95% al recto, al colon descendente 38% y al ano 5% (4).

El tratamiento se basa en la gravedad de la enfermedad, si es leve consiste en sulfasalazina y corticoesteroides rectales; si es moderado el caso se agrega predniso-

no ya para los casos severos se hospitaliza el paciente con ayuno, metilprednisolona y al remitirse el cuadro se reinicia la sulfasalazina y la prednisona (1, 21).

La Enfermedad Crohn, es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica que se caracteriza por exacerbaciones y remisiones impredecibles, la inflamación es transmural y puede producir fístulas y fisuras (23). Puede afectar cualquier porción del tubo digestivo, los segmentos afectados están separados por porciones intermedias normales y se caracterizan por úlceras en la placa de Peyer (aftoides), úlceras en la submucosa, agregados linfoides grandes y granulomas epitelioides con células gigantes (15), ocasionando un cuadro clínico que depende del sitio de afección es decir son síntomas de naturaleza obstructiva, el dolor está relacionado con las comidas si la lesión está en el intestino, puede también existir tenesmo si hay afección rectal. La diarrea es moderada o está ausente, la rectorragia es rara, pero la anorexia puede ser severa, entre las manifestaciones extraintestinales están la fiebre, la artritis, úlceras orales, piodermatitis gangrenosa, eritema nodoso, calculos renales de oxalato, manifestaciones oculares y espondilitis anquilosante. Al igual que la CUCI el diagnóstico es clínico, radiológico, endoscópico a través de biopsia, determinando su extensión, y localización, se han determinado los siguientes porcentajes: a nivel ileocólica (34-53%), en el colon (10 al 30%), ileo terminal (20%, intestino delgado (20%), y anorectal (6%) (18).

Ya confirmado el diagnóstico si el paciente está

sintomático se indica prednisona y 6 sulfasalazina, cuando la afección es ileocolónica, o colónica; se indica metronidazol si la lesión es perineal (27) y en caso de dependencia a esteroides se prescribe aziatropina ó 6 mercaptopurina (21). También se valora el uso de alimentación parenteral así como el manejo quirúrgico, ya remitido el cuadro, el tratamiento de sostén consistirá en sulfasalaza y prednisona (4).

ENUNCIADO DEL PROBLEMA

Tomando en cuenta lo anterior se consideró la siguiente pregunta como el problema de investigación:

¿ Cómo fueron abordados los pacientes con CUCI y Enfermedad de Crohn en el Hospital Infantil del Estado de Sonora ?

De esta pregunta se desprende una serie de interrogantes que son complementarias del problema de la investigación:

- ¿Cuáles fueron las incidencias de éstas entidades en el Hospital Infantil del Estado de Sonora?
- ¿Cuáles fueron las manifestaciones clínicas?
- ¿Cuáles fueron los resultados que se han obtenido a través de laboratorio y gabinete?
- ¿Qué terapéutica se empleó en estos pacientes?
- ¿Cuál fué su evolución?

PROPOSITO Y NECESIDAD DEL ESTUDIO

Las estadísticas que se han obtenido de éstas enfermedades en otros países demuestran que en los últimos años ha existido incremento importante en su incidencia, lo cual motiva para realizar las propias estadísticas con el fin de determinar la incidencia y prevalencia en nues-

tro medio y así tener la posibilidad de poder ofrecer un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado.

ALCANCE Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se revisó en forma retrospectiva la experiencia existente en el H.I.E.S. en el período comprendido de Noviembre de 1977 a Junio de 1990 con los casos que se registraron con diagnóstico principal o secundario de Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica o Enfermedad de Crohn.

Entre las limitaciones que tuvimos en este estudio, es de que se trata de un análisis retrospectivo por lo que las variables clínicas, de laboratorio y gabinete se encuentran en el expediente no son modificables. Otra limitación a considerar importante es que nuestro estudio no forma parte de un estudio multicéntrico.

O B J E T I V O S

II OBJETIVOS

- 1) Conocer la incidencia de la Colitis Ulcerativa Intestinal y la Enfermedad de Crohn en el H.I.E.S.
- 2) Analizar las manifestaciones clínicas que presentaron estos pacientes al momento de su ingreso al hospital .
- 3) Conocer los estudios de laboratorio y gabinete utilizados en el diagnóstico.
- 4) Conocer el tratamiento instituido y la evolución clínica en relación a éste.
- 5) Comparar nuestra experiencia en el Hospital en relación a lo publicado internacionalmente.

M A T E R I A L
Y
M E T O D O S

III. MATERIAL Y METODOS

Se realizó una revisión de los expedientes de pacientes diagnosticados con CUCI y Enf. Crohn en el H.I.E.S. en el lapso comprendido de Noviembre de 1977 a Junio de 1990.

La revisión se basó en la recolección de datos mediante hojas individuales, conteniendo edad, peso, talla al ingreso, sexo así como la presencia de rectorragia, diarrea, dolor abdominal, y sus características, también manifestaciones extraintestinales, hallazgos de laboratorio, los métodos radiológicos, endoscópicos, o histológicos, así como la terapeutica empleada. Para ello se tomó en cuenta lo siguiente:

Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de su ingreso.

Sexo: El referido en la Historia Clínica y confirmada en la exploración física.

Peso: El registrado a su ingreso, que se colocó en curvas percentilares.

Talla: El referido a su ingreso que también se colocó en curvas percentilares.

Rectorragia: Se entiende como la evacuación de sangre fresca por el ano.

Diarrea: Es la disminución en la consistencia de la evacuación que toma la forma del recipiente que lo contiene.

Dolor Abdominal: La molestia abdominal, tipo cólico, o ardoroso o punzante o lacerante.

Fiebre: Incremento de la temperatura corporal de más de 37.8°

centígrados, detectados con termómetro.

Artralgias: Dolor de diverso grado de intensidad localizado en articulaciones, relacionado con actividad intestinal.

Artritis: Inflamación de las articulaciones que puede causar flogosis.

Úlceras Orales: Es la pérdida de la mucosa y la submucosa circunscrita a determinada área dentro de la cavidad oral.

Eritema Nodoso: Es el síndrome constituido por nodosidades dolorosas acompañadas de síntomas generales.

Piodermitis Gangrenosa: Inflamación supurativa de la piel esfacelada.

Lesiones Papulonecróticas: Levantamientos firmes, sólidos, de unos milímetros a un centímetro, de evolución subaguda y con zonas de necrosis.

Respecto a los datos de laboratorio se recabó:

Hemoglobina: Si se detectó menos de 10 grs. por 100 ml. se definió como anemia.

Velocidad de sedimentación globular (VSG): En caso de estar aumentada se confirmó con valores mayores de 20 mm. por hora.

Plaquetas: Si hubo menos de 150,000 se definió como trombocitopenia, y si más de 500,000 fué trombocitosis.

Proteína C. Reactiva: Se registraron las cruces en caso de ser positivas.

Se determinó también la presencia de los siguientes hallazgos radiológicos:

Espiculaciones: Se observan fragmentos en punta.

Pérdida de las austras: Consiste en la falta de visualización de las dilataciones normales del intestino grueso.

Úlceras: Falta de llenado del material de contraste circunscrito a la mucosa.

Peristaltismo invertido: Es decir el contrario del proximal al distal.

Angostamiento de la luz: Disminución del diámetro del interior del sitio afectado.

Respecto al procedimiento endoscópico, se mencionó los siguientes grados en la CUCI:

- I El aspecto es pálido, eritema con exudado mucoide o mínima granulosidad fina, úlceras poco profundas, con mínima friabilidad.
- II Hay enrojecimiento de la mucosa con granulosidades ásperas, úlceras extensas, exudado mucopurulento, más friabilidad.
- III Existe eritema intenso, mucosa hiperplásica, sanguinopurulenta, y hemorragias espontáneas.

En cambio en la enfermedad de Crohn, se detectó endoscópicamente, independientemente del grado de intensidad "zonas alternantes", es decir mucosa inflamada con tejido vecino normal; además de los siguientes hallazgos:

Úlceras aftoides: Úlceras de la mucosa en forma lineal.

Fístulas cutáneas: Que pueden llegar a la vejiga, vagina, perineo y pared abdominal.

(10)

Nódulos mesentéricos: Consistentes en ganglios que forman una masa.

R E S U L T A D O S

RESULTADOS

Después de efectuar la revisión de los expedientes de los pacientes diagnosticados con CUCI y Enfermedad de Crohn en el H.I.E.S. se encontraron los siguientes casos:

CASO CLINICO

NO. 1

NOMBRE: L.V.J.G. SEXO: FEMENINO
ORIGINARIA: NAVOJOA, SONORA EDAD: 1 AÑO 9 MESES
DIAS DE ESTANCIA: 104

DURACION PARA LOGRAR DIAGNOSTICO: 2 MESES.

P.A.: ACUDE CON PESO DE 9,900 (PERCENTILA-3), TALLA 78 CM. - (P+3), CON 4 MESES DE EVOLUCION CON EVACUACIONES LIQUIDAS, 9 AL DIA, CON DISTENSION ABDOMINAL Y DOLOR, QUE SE EXACERBA - CON CIERTOS ALIMENTOS, ADEMAS DE RECTORRAGIA Y FIEBRE (38°C) DE UN MES DE EVOLUCION, ENCONTRANDOSE A SU INGRESO: H_b 9 GR/100 ML., LEUCOCITOS 14,700, PRUEBA DE ABSORCION DE D-XILOSA 10%.

Fuente: Archivo Clínico, H.I.E.S.

CASO CLINICO

NO. 1

- COLON POR ENEMA: DISMINUCION DE LA LUZ (M) ASIMETRIA (II) AFECCION DEL COLON (III).
 - RECTOSIGMOIDOSCOPIA: TODA LA MUCOSA DE RECTO ACIGMOIDES - ENGROSADA, BLANCA, LISA.
 - BIOPSIA DE MUCOSA RECTAL: INFILTRADO EN LAMINA PROPIA DE- LINFOCITOS Y EOSINOFILOS QUE CORRESPONDEN A INFLAMACION - CRONICA.
 - SU EVOLUCION FUE HACIA ILEO QUE SE MANEJO CON: AMPICILINA, GENTAMICINA, METRONIDAZOL, FURAZOLIDONA, EGRESANDOSE SA - TISFACTORIAMENTE; SIN ACUDIR A CONSULTAS CONSECUTIVAS.
-

Fuente: Archivo Clínico, H.I.E.S.

CASO CLINICO

NO. 2

NOMBRE: D.R.J.R. SEXO: MASCULINO
ORIGINARIO: NAVOJOA, SONORA. EDAD: 15 AÑOS
DIAS DE ESTANCIA: 63 DIAS.

DURACION PARA LOGRAR EL DIAGNOSTICO: 41 DIAS.

A.P.P. A LOS 13 AÑOS ES HOSPITALIZADO EN EL IMSS DE GUA
DALAJARA POR DERRAME PLEURAL PROBABLE TB Y COCCI, MANE-
JANDOSE POR 3 MESES CON ANFOTERICINA B MAS HIDROCORTIZO
NA, EGRESANDOSE CON: HAIN, ETAMBUTOL Y RIFAMPICINA.
P.A.: PESO 34 KG. (P-3), TALLA 1.54 CM. (P-3); UN MES -
DE EVOLUCION CON EVACUACIONES LIQUIDAS, MELENICAS, 10 -
AL DIA, QUE ALTERNAN CON ESTREÑIMIENTO, ACOMPAÑADAS DE
DOLOR ABDOMINAL DE 15 DIAS DE EVOLUCION. DE INICIO EN -
EPIGASTRIO QUE SE IRRADIA A TODO EL ABDOMEN QUE CEDE -
CON EL VOMITO, EN POZOS DE CAFE. SE DETECTO: Hb 9.4, -
LEUCOCITOS 4200, HIPERGAMGLOBULINEMIA IgG 5450 mg/dl.

Fuente: Archivo Clínico, H.I.E.S.

CASO CLINICO

NO. 2

-
- ENDOSCOPIA GASTRICA: CON INFLAMACION CRONICA (INFILTRADO LINFOCITARIO, EOSINOFILO MAS HIPERPLASIA GLANDULAR).
 - COLON POR ENEMA: ZONAS RIGIDAS, ALTERNANDO CON ESTRECHEZ (I), CON PEQUEÑAS ULCERAS (II_m), EN COLON ASCENDENTE (III_m).
 - RECTOSIGMOIDOSCOPIA: SE OBSERVA ULCERAS, PSEUDOPOLIPOS, PSEUDODIVERTICULOS, EN MARGEN ANAL, ASPECTO - EMPEDRADO.
 - BIOPSIA DE COLON: MUCOSA CON COLITIS CRONICA, ULCERAS SUPERFICIALES Y ABUNDANTES VASOS EN NEOFORMACION.
 - SE COMIENZA TRATAMIENTO CON CORTICOESTEROIDES, CON ADECUADA RESPUESTA YA QUE EN 22 DIAS INCREMENTE 9 Kg. DE PESO, SE EGRESA Y AL MANIFESTAR RECAIDA FALLECE - EN EL TRASLADO DESDE NAVOJOA.
-

Fuente: Archivo Clinico, H.I.E.S.

CASO CLINICO
NO. 3

NOMBRE: N.F.L.A. SEXO: MASCULINO
ORIGINARIO: NACUZARI, SONORA. EDAD: 17 AÑOS
DIAS DE ESTANCIA: 2º INGRESO 20 DIAS.

DURACION PARA LOGRAR EL DIAGNOSTICO: 6 MESES.

A.P.P.: A LOS 17 AÑOS SE DETECTA HIPOGONADISMO
SECUNDARIO PREPUBERAL. SEIS MESES DESPUES MANI-
FIESTA PERDIDA DE PESO IMPORTANTE EVAQUACIONES
LIQUIDAS 7 AL DIA, DOLOR ABDOMINAL TIPO COLICO
EN MESO Y EPIGASTRIO QUE AUMENTA CON EL AYUNO Y
DISMINUYE AL DEFECAR, POR LO QUE SE COMIENZA -
CON SULFAZALASINA Y PREDNISONA; CON LO QUE REMI-
TE EL CUADRO E INCREMENTA DE PESO.

Fuente: Archivo Clínico, H.I.E.S.

CASO CLINICO
NO. 3

P.A.: A LOS 2 MESES, INGRESA CON PESO DE 38,300 - (P-3) Y TALLA 1.50 CM. (P-3) CON EL CUADRO ENTERAL DESCRITO EXACERBADO CON EVACUACIONES CON COAGULOS DE SANGRE, CON FIEBRE (38°C), ARTRALGIAS, - ASTEMIA, ADINAMIA POR LO QUE SE REALIZA:

COLONOSCOPIA: II EN RECTO Y ANO CON DISCRETO ERI-
TEMA, FORMACIONES TIPO POLIPOIDE EN LA MARGEN A-
NAL, MUCOSA FRIABLE Y ALGUNAS AREAS EMPEDRADAS.

SE INCREMENTA LA DOSIS DE PREDNISONA Y SULFAZALA-
SINA CON LO QUE MEJORA Y SE EGRESA.

AL MES REINGRESA CON MAL ESTADO GENERAL, DISTENSION
ABDOMINAL IMPORTANTE Y SIN PERISTALSIS.

Fuente: Archivo Clínico, H.I.E.S.

CASO CLINICO
NO. 3

SE DETECTO: Hb 9.2 gr/100 ml, LEUCOPENIA 2800, NEUTROPENIA 400, HIPOALBUMINEMIA 3 gr/lt, HIPERGAMGLOBULINEMIA 25 gr/lt.

LA R_x DE ABDOMEN MOSTRO NIVELES HIDROAEREOS Y LIQUIDO LIBRE EN CAVIDAD, SE INICIA AMPICILINA, GENTAMICINA, METRONIDAZOL, HIDROCORTIZONA. SE DETECTA HEPATOMEGALIA 5 cm. (TGO 74 TGP 40 BD 5) COMIENZA CON ICTERICIA ++, INCOHERENCIA Y OLIGURIA (CREATININA - 3.4), SE COLOCA VENTILACION ASISTIDA, SE DETECTAN ESTERTORES ALVEOLARES, DEBIDO A SU EVOLUCION Y A LA NECESIDAD DE HEMODIALISIS SE TRANSFIERE AL HOSPITAL GENERAL, DONDE FALLECE.

Fuente: Archivo Clínico, H.I.E.S.

D I S C U S S I O N

ESTA TESIS NO PUEDE SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION

Al realizar el análisis de los resultados, fué posible observar 3 casos estudiados hasta el momento de Enfermedad Inflamatoria Intestinal Crónica causados por la Enfermedad de Crohn o por la Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica en nuestro hospital, encontrando una incidencia de 1 por 20, 249 de los egresos totales y 1 por 1,923 egresos en el servicio de Medicina Interna, en el período comprendido de Noviembre de 1977 a Junio de 1990.

A pesar de que ni en nuestro medio, ni en Latino América existe reporte alguno, el Dr. Sojo A. mencionó un caso pediátrico de Enfermedad de Crohn: en España en 1979 (5), pero en 1982 Booth Juz publicó por Italia 47 casos de niños con Enfermedad de Crohn y 16 con la CUCI (6), refiriéndose por Farmer la casuística más extensa hasta el momento en Cleveland informando en 1990, 528 casos de Enfermedad de Crohn y 1248 de la Enfermedad de CUCI, lográndose así estimar las cifras más certeras a nivel Internacional reportando la incidencia de CUCI de 3-15 por 100,000 con prevalencia de 40-225 por 100,000, en cuanto a la Enfermedad de Crohn se calculó una incidencia de 4-6 por 100,000, con una prevalencia de 40-100 por 100,000 habitantes (2).

En los 3 casos no fué fácil llegar al diagnóstico, ya que se efectuó por exclusión, ameritando 2 meses, 1 mes y 6 meses, en el primero, segundo y tercer caso respectivamente, es decir un promedio de 4.5 meses, comparablemente en menor tiempo que lo publicado por Sanderson y colaboradores quienes refirieron un promedio de 8 meses para

lograr el diagnóstico definitivo (19). En el primer caso los hallazgos clínicos que fueron más significativos para concluir la Enfermedad de Crohn fueron: el peso en la percentila -3, los cuatro meses de evolución con cuadro enteral, acompañado de rectorragia y fiebre, la endoscopia alterada, el colon por enema anormal y la biopsia que mostró en el colon infiltrado inflamatorio crónico, respondiendo el paciente al manejo con metronidazol (27) publicándose por Ursing en 1982 la respuesta satisfactoria de los pacientes con Enfermedad de Crohn con este fármaco. A pesar de que hasta el momento no se ha demostrado agente infeccioso involucrado (28), sin embargo se ha postulado un defecto poligénico mediado inmunológicamente, el antígeno podría ser un factor ambiental (como bacterias) que reaccione en forma cruzada con los constituyentes celulares del tubo digestivo (8). Esto se ha inferido debido a que se ha detectado en éstos pacientes los anticuerpos elevados, en el caso de la Enfermedad de Crohn IgG2 y en la Enfermedad de CUCI IgG1, IgG3 (9), este incremento si fué apreciable en nuestro segundo y tercer casos ya que se reportó hipergamaglobulinemia en ellos, ambas tuvieron manifestaciones intestinales así como períodos de respuesta adecuada a los corticoesteroides tal como se refiere en la literatura (4), al igual que las recaídas, desafortunadamente su evolución fué tórpida y fallecieron a menos de 2 años de realizado el diagnóstico a diferencia de lo obtenido en los países en donde la incidencia y la prevalencia de éstas patologías es mayor, ya que ellos se reportó una sobrevida en niños a 10 años en el 90% de los

casos de CUCI y Enfermedad de Crohn.

Otro avance significativo de mencionar son los índices de actividad inflamatoria que en los últimos años se han usado en la Enfermedad de CUCI consistiendo en esta entidad por la presencia de trombocitosis, hipalbuminemia y el incremento de orosomucoide sérico, en la Enfermedad de Crohn se ha usado la disminución del hierro sérico y el incremento de la capacidad de fijación de hierro (17) todos estos exámenes podrían ser de gran ayuda en subsecuentes casos para detectar precozmente las recaídas que se ven en estos pacientes.

C O N C L U S I O N E S

CONCLUSIONES

- La Enfermedad Inflamatoria Intestinal Crónica que incluye a la Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica y a la Enfermedad de Crohn son entidades que en nuestro medio tienen una aparente incidencia baja, la explicación más viable es debida a que en los pacientes con diarrea crónica no se tiene presente la posibilidad diagnóstica además de que existen otros hospitales en el Estado de Sonora que reciben pacientes pediátricos que podrían tener casos no reportados.
- En nuestros casos el diagnóstico se realizó en forma oportuna al tiempo promedio referido en la literatura al igual que el tratamiento.
- Es de tomar en cuenta en casos subsecuentes la utilidad de los índices de actividad, para determinar precozmente recaídas.
- El diagnóstico de certeza se debe realizar por exclusión y mediante un seguimiento concienzudo tanto de exámenes de laboratorio y gabinete para obtener la supervivencia lograda del 90% a 10 años de sobrevida en otros países.

B I B L I O G R A F I A

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kirscher B.S. Enfermedades Inflamatorias del Intestino en niños, en: Ed. Interamericana. Clínicas Pediátricas de Norteamérica - Gastroenterología, 1988; Vol. 1: 205-229.
- 2.- Lashner B.A. Evans A.A. et al. Prevalence and incidence of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1988,88: 1465.
- 3.- Werther J.L. Amyloidosis in regional enteritis. *Am. J. of Med.* 1960; 29: 416-23.
- 4.- Silverman A. Cludis C. Inflammatory bowel diseases, en: Ed. Mosby. *Pediatric Clinical of Gastroenterology*. Second Edition. Chicago 1987: 347-389.
- 5.- Sojo A. Reporte de un caso de Crohn en un paciente pediátrico. *An. Esp. Pediatr.* 1979, 12: 911-6
- 6.- Booth J. Criteri diagnostici del morbo di Crohn nell'infanzia. *Minerva* 1982, 4: 355-8.
- 7.- Keller K.M. Significance of Epithelioid Granulomas in Crohn's Disease in children. *J of Pediatr. Gastroent. and Nutr.* 1990, 10: 27-32.
- 8.- Moll J.M. Inflammatory bowel disease. *Clin. Rheum. Dis.* 1985, 11: 87-111.
- 9.- Ament M.E. Advances in Ulcerative Colitis (Review) *Pediatrician* 1988, 15(1-2): 45-57.
- 10.- Kirsner J.B. Recent developments in non-specific inflammatory bowel disease *N Engl. J. Med.* 1982, 306: 775-837
- 11.- Chong. S.K. Boyle et al. Histologic diagnosis of chronic inflammatory bowel disease in childhood. *Eur* 1985, 25:55.
- 12.- Ament M.E. Inflammatory disease of the colon: Ulcerative

- Colitis and Crohn's Colitis J. Pediatr. 1975, 86:322.
- 13.- Farmer R.E. Michener W.M. Prognosis of Crohn's disease with onset in childhood or adolescence. Clin. Gastroenterol. 1980, 9:271.
 - 14.- Mir-Madhjessi SM. Michener N.M. Course and prognosis of idiopathic ulcerative proctosigmoiditis in young patients. J. Pediatr. Gastroent. Nutr. 1986, 570:5.
 - 15.- Kirsner F.B. Shorter R.E. Recent development in non specific inflammatory bowel disease. N. Engl J. Med. 1982, 306:775.
 - 16.- Heyman M.B. Perman J.A. Chronic non specific inflammatory bowel disease of the proximal colon in children with grossly normal - appearing colonic mucosa: diagnosis by colonoscopic biopsies. Pediatrics 1987, 80:255-61.
 - 17.- Holmquist L. Ahren C. Relationship between results of laboratory test and inflammatory activity assessed by colonoscopy in children and adolescents with Ulcerative Colitis and Crohn's Colitis J. Pediatr. Gastroenterol Nutr. 1989, 9:187:93.
 - 18.- Mashako M.N. Cezard J.P. Crohn's disease lesions in the upper gastrointestinal tract: correlation between clinical, radiological, endoscopic, and histological features in adolescents and children. Gastroenterology 1989, 8: 442-6.
 - 19.- Sanderson I.R. Chronic inflammatory bowel disease (Review) Clin. Gastroenterol. 1986, 15:71-87.
 - 20.- Markowitz J. Kahn E. Prognostic Significance of Epithelial Granulomas found in Rectosigmoid Biopsies at the

- initial presentation of Pediatric Crohn's Disease 1989, 9: 182-186.
- 21.- Eryboski J.F. Spiro H.M. Prognosis in children with Crohn's disease Gastroenterology 1978, 74: 807.
 - 22.- Bernstein L.H. Frank MS. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazol. Gastroenterology 1980, 79:857.
 - 23.- Horner D.R. Grant R.J. Growth, course and prognosis after surgery for Crohn's disease. Pediatrics 1977; 59: 717.
 - 24.- Mir-Madjlessi S.M. Farmer R.E. Colorectal and extracolonic malignancy in ulcerative colitis. Cancer 1986, 58: 1569-74.
 - 25.- Fachios S.E. Sommers S.C. Signoidoscopy and biopsy in surveillance for cancer in ulcerative colitis J. Clin. Gastroenterol. 1986, 8: 249-54.
 - 26.- Farmer R.G. Prognosis of Crohn's disease with onset in childhood or adolescence 1979, 24: 752-7.
 - 27.- Urşing B. Alm T. A cooperative study of metronidazol and sulfazalazina for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. Results. Gastroenterology. 1982, 83: 550.
 - 28.- Von Kravingen H.J. etal. Experimental disease in infants goats induced by a Mycobacterium isolated from a patient with Crohn's disease. Gastroenterology 1986, 31: 1531.