

Talla baja e ileitis persistente en enfermedad de Crohn

Alejandro Baar Z.¹, Paul Harris D.², Cristián García B.^{2,3},
Ignacio Duarte G. de C.⁴, Hernán García B.⁵

Resumen

La enfermedad de Crohn corresponde a un proceso inflamatorio crónico, de etiología desconocida, que puede afectar cualquier segmento del tubo digestivo. A diferencia de lo que ocurre en adultos, el diagnóstico de esta enfermedad en pediatría es a menudo tardío, debido al bajo índice de sospecha y a las diversas formas de manifestación clínica, que dependen del segmento comprometido del tubo digestivo. Reportamos el caso de un paciente de 15 años de edad que consultó por talla baja y a quien se le detectó una masa abdominal palpable en uno de los controles médicos, motivando un estudio que incluyó métodos de imágenes y endoscopia, y cuyos resultados fueron compatibles con enfermedad de Crohn. Se inició tratamiento con mesalamina y prednisona, siendo esta última reemplazada paulatinamente por azatioprina, debido a efectos adversos, con lo cual el paciente mejoró significativamente sus parámetros antropométricos, aunque la masa abdominal persistió a pesar de la mejoría sistémica.

(**Palabras clave:** enfermedad de Crohn, talla baja, masa abdominal.)

Short stature and persistent ileitis in Crohn's disease

Crohn's disease is a chronic inflammatory process of unknown aetiology which can affect any part of the digestive tract. In contrast to the adult patient the diagnosis of Crohn's in children is often made late, due to low incidence of clinical suspicion and the various clinical presentations. We report the case of a 15 year old who presented with short stature and a palpable abdominal mass. The subsequent radiological and endoscopic examinations results compatible with a diagnosis of Crohn's disease. Treatment was started with mesalamine and prednisone, the latter being gradually replaced by azathioprine, owing to the side effects of prednisone. The patient significantly improved in well being although his abdominal mass persisted.

(**Key words:** Crohn's disease, short stature, abdominal mass.)

La enfermedad de Crohn (EC), una forma de enfermedad inflamatorio intestinal (EII), es un proceso crónico que puede afectar

cualquier segmento del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, causando inflamación transmural. La etiología precisa permanece desconocida, aun cuando es probable que factores genéticos establezcan una mayor susceptibilidad, frente a la cual factores externos (infecciones, dieta, etc.) y un sistema inmune alterado desencadenen la enfermedad. El diagnóstico de EC, a diferencia de lo que ocurre en adultos, es frecuentemente retrasado en niños debido al bajo índice de sospecha clínica, y a que los síntomas pueden presentarse en forma bastante insidiosa. Los rasgos más característicos incluyen dolor abdominal, pérdida de peso y diarrea. La enfermedad aislada del

1. Egresado en 1999. Escuela de Medicina Universidad Católica de Chile.
2. Departamento de Pediatría, Hospital Clínico de la Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Departamento de Radiología, Hospital Clínico de la Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
4. Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Clínico de la Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
5. Instituto de Investigación Materno-Infantil, Hospital San Borja-Arriarán, Universidad de Chile.

íleon terminal puede presentarse inicialmente con dolor abdominal vago y repetitivo, simulando el dolor abdominal recurrente inespecífico de la infancia, intolerancia secundaria a la lactosa, constipación crónica o colon irritable en el adolescente, mientras que el compromiso difuso del intestino delgado se asocia frecuentemente a retraso del crecimiento o pérdida de peso y enteropatía perdedora de proteínas.

La mayoría de los casos nuevos en pediatría se observan entre los 15 y 20 años, con una incidencia aproximada de 16 por 100 000 personas¹; sin embargo, son limitados los datos acerca de la frecuencia con que la EC se presenta en niños de distintas áreas geográficas, incluyendo nuestro país. Por este motivo, reportamos el caso de un adolescente de 15 años de edad, quien estando en control por talla baja con endocrinólogo pediátrico, presentó al examen físico una masa abdominal palpable, luego de lo cual se realizó una completa evaluación gastroenterológica, que permitió finalmente llegar al diagnóstico de EC.

CASO CLÍNICO

Paciente de 15 años de edad, sexo masculino, sin antecedentes mórbidos de importancia, quien consultó a múltiples especialistas en forma repetida por talla baja (P/E y T/E bajo percentil 5, según tablas NCHS). En una de estas evaluaciones médicas, al exa-

men físico se detectó una masa abdominal, derivándose para evaluación gastroenterológica. Los exámenes de laboratorio mostraron una hemoglobina de 12 mg/dl, recuento de leucocitos de $5\,400 \times \text{mm}^3$ y plaquetas de $436\,000 \times \text{mm}^3$; la ultrasonografía (US) abdominal mostró leve hepatoesplenomegalia y engrosamiento de la pared intestinal en la región ileocecal y colon ascendente hasta el ángulo hepático (figura 1). Adicionalmente una enema baritada de colon mostró un intestino grueso de caracteres normales, sin evidencias de lesión orgánica.

El paciente refería crisis de dolor abdominal tipo cólico, de poca magnitud, y de predominio posprandial asociado a episodios de diarrea una vez por semana, autolimitados y sin fiebre. No presentaba astenia, vómitos ni otro síntoma digestivo. Su rendimiento escolar era bueno y no desarrollaba actividad deportiva regularmente. Sus antecedentes mórbidos personales y familiares no eran significativos. Al examen físico, presentaba un peso de 43 kg y una estatura de 158 cm (ambos parámetros por debajo del p5 según tablas del NCHS). Su grado de desarrollo puberal era Tanner IV. Se observó una lesión vesicular en pilar faríngeo izquierdo, el resto del examen físico era normal, excepto por una masa abdominal fácilmente palpable, en flanco y fosa ilíaca derecha (FID), de aproximadamente 8 cm de largo por 5 cm de ancho. No había hepatoesplenomegalia ni signos de compromiso extraabdominal. El tacto rectal era normal.

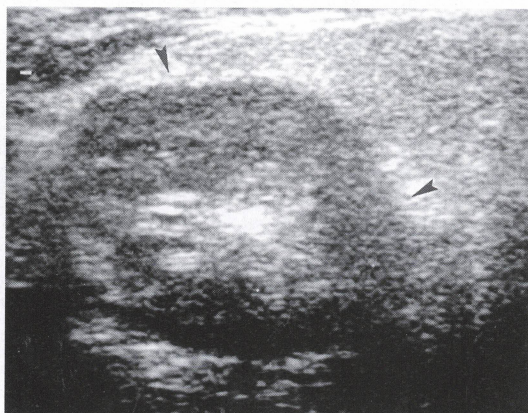
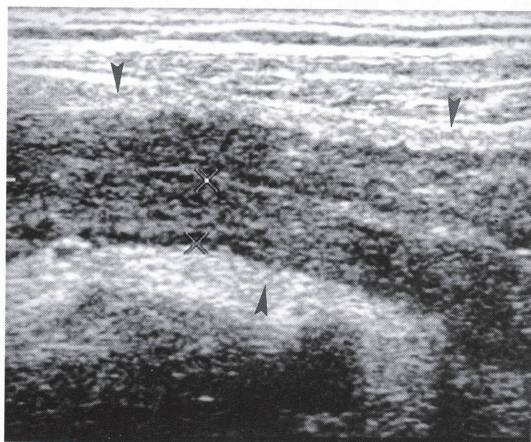


Figura 1: Ultrasonografía abdominal. A la izquierda, corte sagital en la fosa ilíaca derecha muestra marcado engrosamiento parietal del íleon distal (cabezas de flecha); a la derecha, en un corte transversal, destaca aún más el engrosamiento de la pared intestinal (cabezas de flecha); el área ecogénica central corresponde al lumen intestinal, disminuido de calibre.

Con el diagnóstico presuntivo de EC, se realizó una colonoscopia total, que mostró un aspecto macroscópico del recto, sigmoides, colon ascendente, transverso y descendente básicamente normal. Diez cm distal al ciego, se observó una alteración significativa en la disposición de los pliegues, con dos úlceras estrelladas cubiertas con fibrina, edema y eritema intenso, con deformidad de la válvula ileocecal. Se logró intubar el íleon terminal, el cual mostró un aspecto inflamatorio con eritema pero sin úlceras. Se tomaron biopsias endoscópicas de recto, colon transverso y ciego. El estudio histológico de los dos primeros segmentos mostró una mucosa de arquitectura general conservada, con leve inflamación crónica inespecífica; sin embargo, el estudio microscópico del ciego reveló una inflamación crónica de tipo granulomatoso, compatible con EC (figura 2).

Se inició tratamiento con prednisona (40 mg/día) y mesalamina (1 500 mg/día), con lo cual se logró rápida remisión de las crisis de dolor y episodios de diarrea. Se comenzó con alimentación oral hipercalórica, Pediasure®, sulfato ferroso, y se realizó una ra-

diografía de mano para estudio de edad ósea, la que mostró una maduración ósea de 14 años y 2 meses (según Atlas de Greulich & Pyle), con edad cronológica de 16 años y 2 meses. Al mes siguiente fue evaluado nuevamente, estando asintomático, y se inició reducción de la dosis de prednisona. En la evaluación de laboratorio destacó colesterol de 238 mg/dl, calcio sérico de 8,7 mg/dl, hemoglobina de 11,7 mg/dl, recuento de leucocitos de $7\,600 \times \text{mm}^3$, plaquetas de $280\,000 \times \text{mm}^3$ y velocidad de sedimentación de 6 mm/hora. Dos meses después, habiendo alcanzado los 15 mg de prednisona en días alternos, presentó recaída leve, con dolor en flanco derecho. Esta recaída fue rápidamente controlada, aumentando la dosis de prednisona a 15 mg/día. Se repitió US abdominal que mostró asas intestinales de paredes gruesas en FID, correspondientes a íleon distal y colon ascendente, pero la magnitud del compromiso de este segmento fue menor respecto a US previa. Un mes después, manteniéndose asintomático, y con parámetros de laboratorio normales (BUN de 6 mg/dl, calcio de 9,4 mg/dl, hemoglobina de 13,9 mg/dl), aunque

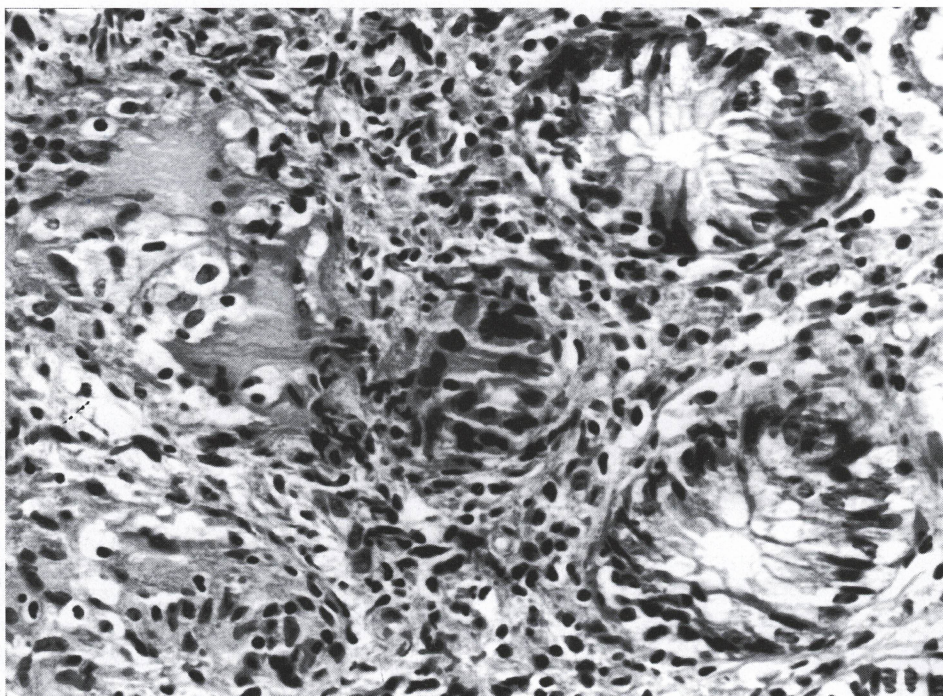


Figura 2: Microfotografía de la biopsia de mucosa de ciego. A la derecha, criptas intestinales en corte transversal. Infiltración inflamatorio de la lámina propia. En la mitad izquierda, granuloma epiteloideo con células gigantes (Hematoxilina-eosina x 200).

con leve leucocitosis de $13\,500 \times \text{mm}^3$, rechazó la terapia por efectos secundarios, básicamente facies cushingoides. Se inició azatioprina en forma progresiva hasta llegar a 150 mg/día , con lo cual se mantuvo en buenas condiciones, creciendo en forma adecuada, asintomático y sin sufrir de efectos adversos a las drogas.

Desde ese momento, el paciente inició una rápida recuperación de sus parámetros antropométricos (también referido como *catch-up growth*) (figura 3), con excelente tolerancia a la azatioprina, lo que permitió reducir la dosis de prednisona, para finalmente suspenderla a los 2 meses de iniciada la azatioprina. El estudio de laboratorio no mostró alteraciones en los controles siguientes. Una US abdominal de control practicada 6 meses después mostró colon ascendente de paredes uniformemente gruesas en un segmento de 15 cm aproximadamente, con aumento de ecogenicidad del tejido adiposo; el íleon terminal también mostró paredes gruesas y con cambios de tipo inflamatorio de la grasa mesentérica adyacente. En su última evaluación, con 17 años de edad, el paciente estaba asintomático, peso $59,6 \text{ kg}$ (p25), estatura de 167 cm (p10), persistiendo la masa abdominal palpable en FID. Estaba recibiendo azatioprina 150 mg/día y mesalamina $1\,500 \text{ mg/día}$ y sus exámenes bioquímicos eran normales. Se realizó un estudio radiológico contrastado de intestino delgado que mostró compromiso inflamatorio del asa prececal del íleon distal, con engrosamiento parietal, mucosa con aspecto de "empedrado", una úlcera con pliegues radiados, asimétricos, y además una úlcera paralela al eje longitudinal del íleon terminal, con un trayecto subminado de aproximadamente 7 cm de longitud (figura 4).

Aun cuando el paciente ha estado asintomático, sin efectos adversos por la terapia, y ha logrado mejorar su crecimiento (figura 3), persiste la masa abdominal palpable.

DISCUSIÓN

La EC afecta por igual a hombres y mujeres, existiendo un claro componente genético, pues se ha visto concordancia de hasta 50% en gemelos monocigóticos, en comparación a una concordancia de 3% en dicigóticos¹⁻³. Adicionalmente, la prevalencia de

Talla
(centímetros)

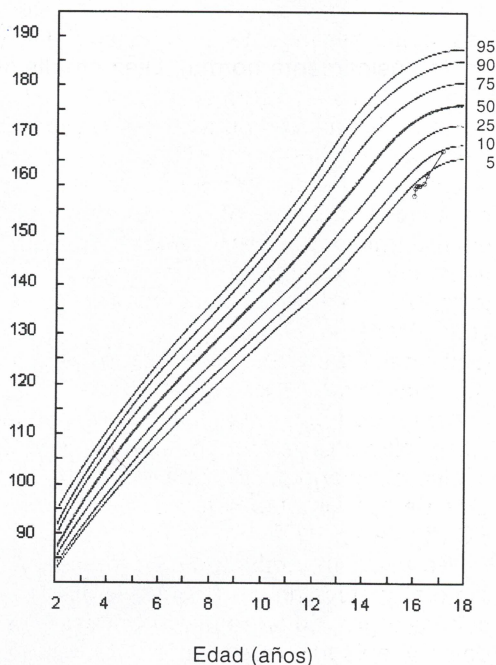


Figura 3: Evolución de la estatura del paciente comparados con curva de crecimiento según tablas NCHS, expresada en percentiles, para niños de sexo masculino, desde inicio de terapia específica (corticoides y mesalamina).

EC entre parientes de primer grado de pacientes afectados es mayor que la población general⁴. Ningún agente infeccioso ha sido consistentemente asociado con el desarrollo de esta enfermedad en niños. La estimulación del sistema inmune entérico por antígenos de la dieta ha sido propuesta como un potencial factor contribuyente en la EC⁵, y la lactancia materna ha sido mencionada como un factor protector en el desarrollo de la misma⁶. Los aspectos etiológicos han sido desarrollados en extenso en revisiones recientes^{1, 7}.

El diagnóstico de EC se establece por una combinación de elementos clínicos, de laboratorio, radiológicos, endoscópicos e histológicos. Niños con dolor abdominal crónico, con crecimiento y desarrollo normal, sin anomalías en el examen físico y con estudios hematológicos y bioquímicos normales rara vez requieren de una evaluación endoscópica o radiológica del tracto digestivo para excluir una EC. Por otro lado, en la

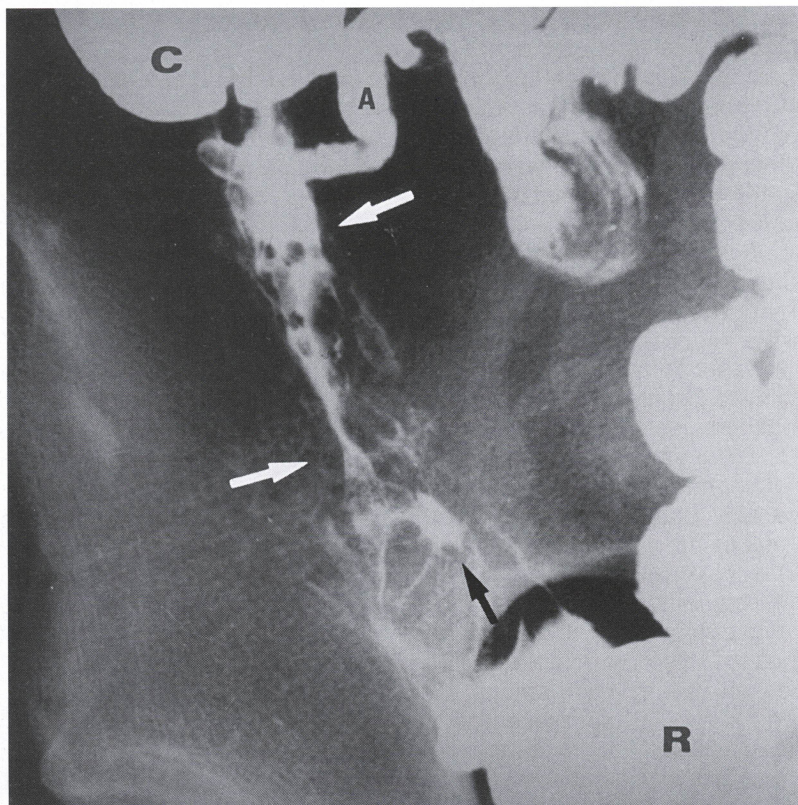


Figura 4: Estudio contrastado de intestino delgado muestra irregularidad de la pared del asa prececal del íleon distal (flechas blancas), la que presenta un patrón mucoso nodular grueso, en aspecto de "empadrado", con una úlcera en su porción inferior (flecha negra). C: ciego; A: apéndice cecal; R: recto.

mayoría de los niños con fuerte sospecha clínica de EC se requiere solamente de aquellos estudios necesarios para confirmar el diagnóstico y establecer la extensión de la enfermedad. Ocasionalmente, puede presentarse como un cuadro de apendicitis y solo evidenciarse el diagnóstico subyacente al momento de la laparotomía. La diarrea es un rasgo común cuando existe compromiso del colon, y la presentación clínica puede ser similar a la colitis ulcerosa (CU) con sangramiento rectal, pujo y tenesmo. En todos los pacientes se requiere de un examen físico completo, incluyendo la inspección del área perianal y el examen rectal. El peso y la talla deben ser determinados y comparados con valores previos.

Aproximadamente el 60% de los niños se presenta con ileocolitis y 20 a 25% con enfermedad aislada del íleon terminal⁸. En niños con EC, las anomalías encontradas al momento del diagnóstico incluyen anemia

(70%), elevación de la velocidad de sedimentación (80%), trombocitosis (60%), hipalbuminemia (60%) y sangre oculta en deposiciones (35%)⁹. Los valores séricos de zinc, magnesio, calcio y fósforo pueden estar bajos en los niños desnutridos. Las transaminasas están en rango anormal en un 10% de los niños al momento del diagnóstico y deben estimular una investigación dirigida a descartar enfermedad hepática. Estudios microbiológicos en deposiciones deben hacerse en todos los pacientes para excluir patógenos entéricos.

Debido a que el intestino delgado está comprometido en 80 a 90% de los niños con EC, una evaluación radiológica del yeyuno e íleon es fundamental. Típicamente, el estudio contrastado del intestino delgado (también llamado "tránsito intestinal") en la EC muestra un patrón inflamatorio con engrosamiento de la pared intestinal, disminución del calibre, úlceras serpinginosas, impresio-

nes digitales y alternancia de áreas afectadas con otras sanas¹⁰. La nodularidad de la mucosa del íleon terminal es común en la EC y generalmente es más gruesa que la hiperplasia linfonodular, un hallazgo común en niños sanos. En estos últimos, sin embargo, los nódulos son usualmente menores de 3 mm comparados con los nódulos grandes en la EC¹¹. El examen contrastado de intestino delgado tiene una sensibilidad de 85% comparada con el examen colonoscópico del íleon respecto al diagnóstico de enfermedad ileal¹².

La US abdominal es de utilidad y puede hacer plantear la enfermedad en aquellos casos que se presentan simulando apendicitis aguda¹³ o como masa abdominal, como ocurrió en nuestro paciente. Los hallazgos incluyen engrosamiento localizado de la pared intestinal, disminución de su ecogenidad y de su peristalsis, lo que puede acompañarse de absceso y/o adenopatías regionales¹³. La US es también de utilidad en el seguimiento de los pacientes operados, en especial para detectar recidiva local de la enfermedad¹⁴. El estudio con Doppler color muestra, además, aumento en la vascularización de la pared intestinal comprometida¹⁵.

La tomografía computadorizada es también de utilidad, y puede ser diagnóstica, mostrando hallazgos similares a la US.

El compromiso del tracto digestivo alto rara vez se presenta en forma aislada; sin embargo, estudios recientes sugieren que alrededor de 10 a 40% de los pacientes pediátricos pueden tener EC con compromiso de esófago, estómago o duodeno¹⁶⁻²¹, aun cuando las lesiones no sean macroscópicamente evidentes. Los síntomas asociados pueden ser similares a los encontrados en la enfermedad péptica con dolor epigástrico, vómitos y ocasionalmente disfagia¹⁶. En 30 a 50% de los niños y adolescentes con EC se desarrolla enfermedad perianal (fisuras, abscesos, fístulas)²². Hasta en el 50% de todos los pacientes con EC se produce desnutrición, pérdida de peso, o retraso del crecimiento²³, como es el caso de nuestro paciente. Aunque hay muchos factores que contribuyen a ello, la anorexia y una pobre ingesta calórica son los más importantes²⁴. Desórdenes del apetito, especialmente anorexia nerviosa, pueden simular EC, porque pacientes con esta condición frecuentemente reportan síntomas gastrointestinales²⁵.

La inspección del recto y sigmoides, mediante sigmoidoscopia flexible debiera ser el procedimiento de estudio inicial en niños con sospecha de EII. La EC que compromete el recto y sigmoides puede ocasionalmente parecerse al de la CU. Las biopsias rectales, incluso en ausencia de cualquier lesión macroscópica pueden revelar inflamación o un granuloma consistente con EC²⁶. Cuando se requiere información adicional respecto al colon en el contexto de una EII, entonces el examen de elección es una colonoscopia. El hallazgo de compromiso focal o segmentario del colon con documentación histológica de áreas intercaladas de mucosa normal, úlceras lineares y granulomas sugiere el diagnóstico de EC. Sin embargo, los granulomas característicos son encontrados en una minoría de los casos. La visualización endoscópica del íleon terminal debiera intentarse siempre durante la colonoscopia, ya que su anormalidad ayuda a fortalecer el diagnóstico de EC.

El cuidado de los pacientes pediátricos con EC requiere de un trabajo multidisciplinario con especial atención a los aspectos nutricionales, médicos, quirúrgicos y psicológicos. El retraso de crecimiento es un rasgo común en la EC en niños y adolescentes. La evaluación del estado nutricional basado en el peso, talla, velocidad de crecimiento y otros parámetros antropométricos, junto con las determinaciones de proteínas séricas, son una importante herramienta de evaluación del tratamiento. El uso de terapia nutricional puede estar dirigida como terapia primaria, como terapia coadyuvante al uso de fármacos y como preparación preoperatoria. Sin embargo, el control de la actividad de la EC es el elemento central para mejorar el estado nutricional de los pacientes. Se debe entregar una adecuada suplementación para evitar deficiencias de micronutrientes incluyendo hierro, folato, vitamina B12, calcio, magnesio y zinc. Algunos niños pueden alcanzar sus niveles previos de crecimiento con el uso de suplementos hipercalóricos orales²⁷, como ocurrió en nuestro paciente, y que también se observa después del tratamiento de distintas enfermedades crónicas (celíacos, suspensión de corticoides, etc.), mientras otros requieren alimentación nocturna, por sonda nasogástrica²⁸⁻³⁰. Si la actividad de la EC impide el uso de alimentación enteral, entonces se recurre a la nutrición parenteral, aun cuando su rol en la

historia natural de la EI en pediatría no ha sido definido con certeza. Existen pequeñas series en la literatura pediátrica que sugieren que una dieta elemental puede ser tan efectiva como los corticoides en inducir remisión en EC con compromiso de intestino delgado^{31, 32}.

Los corticoides continúan siendo la piedra angular de la terapia para inducir remisión en la EC. La tasa de respuesta varía entre 70 a 80%. Idealmente, la dosis es disminuida en forma gradual después de un período inicial de 4 a 6 semanas. Los efectos laterales particularmente preocupantes en la población pediátrica incluyen acné, hirsutismo, cambios de ánimo y rasgos cushingoides, lo cual fue observado en el paciente que presentamos. La terapia en días alternos (TDA) exhibe menores complicaciones y permite un crecimiento normal³³, aun cuando no existe información sobre el valor de la TDA en prevenir una reactivación de la EC. En cuanto a terapia de mantención, sulfasalazina y los nuevos compuestos 5-ASA (mesalamina, etc.) son útiles en la EC que afecta al colon, aunque su eficacia es probablemente más baja que en la colitis de la CU, y podrían tener algún efecto en la enfermedad de intestino delgado³⁴. El metronidazol se considera una droga de elección para la enfermedad perianal en niños, si bien su uso a largo plazo puede estar limitado por el desarrollo de neuropatía periférica³⁵. Otros inmunosupresores como azatioprina y mercaptopurina son frecuentemente usados en niños refractarios a los corticoides o cuando la toxicidad de estos es insostenible, como en el paciente reportado. Estudios en niños muestran que estos medicamentos son bien tolerados y eficaces^{36, 37}, aunque los efectos adversos a largo plazo son desconocidos. No existen estudios disponibles en relación al uso de ciclosporina o metotrexato en el tratamiento de EC en niños. Aproximadamente 50 a 70% de los niños con EC requieren cirugía dentro de los primeros 10 a 15 años de enfermedad^{38, 39}. La persistencia de síntomas intratables a pesar de terapia médica y la toxicidad por corticoides representan las razones primarias para una intervención quirúrgica.

A pesar de una adecuada terapia médica y nutricional, la falla en el crecimiento persiste en algunos niños y adolescentes con EC. Una mejoría en el ritmo de crecimiento después de la cirugía puede ocurrir en niños

prepuberales⁴⁰⁻⁴². Un marcado incremento en la velocidad de crecimiento es usualmente visto en estos pacientes en la medida que la terapia nutricional es óptima y los corticoides puedan ser discontinuados⁴¹. En niños con talla baja, aun en ausencia de síntomas digestivos, debe considerarse la EC al igual que otras enteropatías crónicas con malabsorción. La presencia de masa abdominal en este contexto debe alertar al médico para descartar en forma activa una EC e iniciar terapia multidisciplinaria una vez confirmado el diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Hyams J: Crohn's disease in children. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 255-77.
2. Rogers A, Hurwitz L: Crohn's disease. *Clinical Perspectives in Gastroenterology* 1998; 47-59.
3. Sartor R: Differential diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Gastroenterol Dis Today* 1995; 4: 1-10.
4. Meucci G, Vecchi M, Torgano G, et al: Familial aggregation of inflammatory bowel disease in Northern Italy: A multicenter study. *Gastroenterology* 1992; 103: 514-9.
5. Saavedra-Delgado A, Metcalfe D: Interaction between food antigens and the immune system in the pathogenesis of gastrointestinal diseases. *Ann Allergy* 1985; 55: 694-702.
6. Koletzko S, Sherman P, Corey M, et al: Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *Br Med J* 1989; 2298: 1617-8.
7. Harris P: Enfermedades inflamatorias intestinales. En *Tratado de Pediatría*. Meneghello J, 5ª ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 1997: 1607-11.
8. Gryboski J, Spiro H: Prognosis in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1978; 74: 807-17.
9. Thomas D, Sinatra F: Screening laboratory tests for Crohn's disease. *West J Med* 1989; 150: 163-4.
10. Laufer I, Hamilton J: The radiologic differentiation between ulcerative colitis and granulomatous colitis. *Am J Gastroenterol* 1976; 66: 259-69.
11. Stringer D: Imaging inflammatory bowel disease in the pediatric patient. *Radiol Clin North Am* 1987; 25: 93-113.
12. Lipson A, Bartram C, Williams C, et al: Barium studies and ileoscopy compared in children with suspected Crohn's disease. *Clin Radiol* 1990; 41: 5-8.
13. Puylaert J, Van Der Werf S, Ulrich C, Veldhuizen R: Crohn's disease of the ileocecal region: US visualization of the appendix. *Radiology* 1988; 66: 741-3.
14. Di Candio G, Mosca F, Campatelli A, et al: Sonographic detection of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *AJR* 1986; 146: 523-6.
15. Quillin S, Siegel M: Color Doppler of children with acute abdominal pain. *Radiographics* 1993; 13: 1281-93.
16. Griffiths A, Alemayehu E, Sherman P: Clinical features of gastroduodenal Crohn's disease in adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 166-71.

17. *Lenaerts C, Roy C, Vaillancourt M, et al*: High incidence of upper gastrointestinal tract involvement in children with Crohn's disease. *Pediatrics* 1989; 83: 777-81.
18. *Posthuma R, Moroz S*: Pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Surg* 1985; 20: 478-82.
19. *Schmidt-Sommerfeld E, Kirschner B, Stephens J*: Endoscopic and histologic findings in the upper gastrointestinal tract of children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 448-54.
20. *Treem W, Ragsdale B*: Crohn's disease of the esophagus: A case report and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 451-5.
21. *Mashako M, Cezard J, Navarro J, et al*: Crohn's disease lesions in the upper gastrointestinal tract: Correlation between clinical, radiologic, endoscopic, and histologic features in adolescents and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 442-6.
22. *Markowitz J, Daum F, Aiges T, et al*: Perianal disease in children and adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 829-33.
23. *Castile R, Telander R, Cooney D, et al*: Crohn's disease in children: Assessment of the progression of disease, growth, and prognosis. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 462-9.
24. *Kleinman R, Balistreri W, Heyman M, et al*: Nutritional support for pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 8-12.
25. *Waldholtz B, Anderson A*: Gastrointestinal symptoms in anorexia nervosa. *Gastroenterology* 1990; 98: 1415-9.
26. *Hyams J, Goldman H, Katz A*: Differentiating small bowel Crohn's disease from lymphoma. Role of the rectal biopsy. *Gastroenterology* 1980; 79: 340-3.
27. *Kirschner B, Klich J, Kalman S, et al*: Reversal of growth retardation in Crohn's disease with therapy emphasizing oral nutrition restitution. *Gastroenterology* 1980; 80: 10-5.
28. *Aiges H, Markowitz J, Rosa J, et al*: Home nocturnal supplemental nasogastric feedings in growth retarded adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1989; 97: 905-10.
29. *Belli D, Seidman E, Bouthillier L, et al*: Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 94: 603-10.
30. *Morin C, Roulet M, Roy C, et al*: Continuous elemental enteral alimentation in children with Crohn's disease and growth failure. *Gastroenterology* 1980; 79: 1205-10.
31. *Sanderson I, Udeen S, Davies P, et al*: Remission induced by an elemental diet in small bowel Crohn's disease. *Arch Dis Child* 1987; 61: 123-7.
32. *Morin C, Roulet M, Weber A, et al*: Continuous elemental alimentation in the treatment of children and adolescents with Crohn's disease. *JPEN* 1982; 6: 194-9.
33. *Hyams J, Moore R, Leichtner A, et al*: Relationship of type I procollagen to corticosteroid therapy in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1988; 112: 893-8.
34. *Gendre J, Mary J, Florent A, et al*: Oral mesalamine (pentasa) as a maintenance treatment in Crohn's disease: A multi-center placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1993; 104: 435-9.
35. *Duffy L, Daum F, Fisher S, et al*: Peripheral neuropathy in Crohn's disease patients treated with metronidazole. *Gastroenterology* 1985; 88: 681-4.
36. *Markowitz J, Rosa J, Granicher K, et al*: Long-term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 1347-51.
37. *Verhave M, Winter H, Grand R*: Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1990; 117: 809-14.
38. *Fonkalsrud E, Loar N*: Long-term results after colectomy and endorectal pull-through procedure in children. *Ann Surg* 1992; 215: 57-62.
39. *Davies G, Evans C, Whand W, et al*: Surgery for Crohn's disease in childhood: Influence of site of disease and operative procedure on outcome. *Br J Surg* 1990; 77: 891-4.
40. *Hyams J, Grand R, Colodny A, et al*: Course and prognosis after colectomy and ileostomy for inflammatory bowel disease in childhood and adolescence. *J Pediatr Surg* 1982; 17: 400-5.
41. *Hyams J, Moore R, Leichtner A, et al*: Longitudinal assessment of type I procollagen in children with inflammatory bowel disease subjected to surgery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 68-74.
42. *McLain B, Davidson P, Stokes K, et al*: Growth after gut resection for Crohn's disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 760-2.