

## ARTIGO ORIGINAL

Acta Med Port 2011; 24(S2): 333-338

# DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

## Uma Patologia em Crescendo?

Ana FERNANDES, Sílvia BACALHAU, José CABRAL

## RESUMO

Introdução: A Doença de Crohn (DC), Colite Ulcerosa (CU) e Colite Indeterminada (CI), habitualmente designadas por Doença Inflamatória Intestinal (DII), representam um grupo heterogéneo de patologias crónicas, de etiologia desconhecida e evolução variável, podendo manifestar-se, em idade pediátrica, em cerca de 25 a 30% dos casos. Estudos epidemiológicos internacionais comprovam o aumento exponencial da sua incidência nos países industrializados, em particular da DC, nos últimos 50 anos. Objectivos: Caracterização da população pediátrica com o diagnóstico de DII, seguida na consulta de Gastroenterologia Infantil do Hospital de Dona Estefânia (HDE). Material e Métodos: Estudo descritivo e retrospectivo, mediante consulta de processos clínicos, de doentes com o diagnóstico de DII, entre 1987 e 2009 (23 anos). Utilizaram-se critérios clínicos, radiológicos e histológicos para a definição de DII.

Foram estudadas as seguintes variáveis: caracterização da DII, sexo, antecedentes familiares, idade à data do diagnóstico, intervalo de tempo entre o início da sintomatologia e respectivo diagnóstico e apresentação clínica. Foram comparados quatro intervalos de tempo: 1987-1992, 1993-1998, 1999-2004 e 2005-2009. Resultados: Foram incluídas 100 crianças, 51 pertencentes ao sexo feminino, das quais 59% correspondem a DC, 38% a CU e 3% a CI. Verificou-se a presença de antecedentes familiares de DII em sete casos, não se verificando diferença significativa de sexo entre a CU e a DC. No período compreendido entre 2005 e 2009 foi registado o maior número de novos casos (55 no total; média: 11 casos/ano) e entre 1987 e 1992 registou-se o menor número de novos casos (9; 1,5 casos/ano). O intervalo de tempo que decorreu entre o início dos sintomas e o diagnóstico de DII variou entre nove meses (1987-1992) e quatro meses (2005-2009). A idade no momento do diagnóstico variou entre os 14 meses e os 17 anos, com um valor médio de 10,5 anos. A sintomatologia inaugural mais frequente foi a presença de dor abdominal, a diarreia e a hematoquezia. Conclusão: A DII engloba um grupo heterogéneo de patologias, nem sempre fáceis de diagnosticar ou classificar, dada a ausência de critérios de diagnóstico uniformes.

Os resultados apresentados mostram o aumento do número de novos casos, na consulta de Gastroenterologia do HDE, nas últimas duas décadas, não se verificando diferença no que diz respeito ao sexo. O tempo que decorreu entre o início dos sintomas e o diagnóstico diminuiu ao longo dos anos, tendo permanecido inalterada a idade no momento do diagnóstico e a apresentação clínica.

A.F., S.B., J.C.: Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia Infantil. Hospital de Dona Estefânia (CHLC). Lisboa. Portugal.

## SUMMARY

## PEDIATRIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

## Is it still Increasing?

Introduction: Crohn's disease (CD), Ulcerative Colitis (UC) and Indeterminate Colitis (IC), commonly known as Inflammatory Bowel Disease (IBD) represent a heterogeneous group of chronic diseases of unknown origin and varying course, diagnosed in pediatric age at 25 to 30% of cases. Epidemiological international studies show IBD incidence has increased exponentially in industrialized nations over the last 50 years. Objectives: Characterization of the pediatric population diagnosed with IBD, followed at medical

consultation in Gastroenterology at Hospital de Dona Estefânia (HDE). Material and Methods: Descriptive and retrospective study by consulting the medical files of patients diagnosed with IBD followed between 1987 and 2009 (23 years). Clinical, radiological and histological criteria were used to define IBD. The following variables were studied: sex, family history, race, characterization of IBD, age at diagnosis, time from onset of symptoms to diagnosis and clinical presentation. Four different periods of time were compared: 1987-1992, 1993-1998, 1999-2004 and 2005-2009. Results: 100 children were included (51 female), of which 59% are CD, 38% UC and 3% IC. Family history of IBD was present in 7 cases, with no sex difference between UC and CD. During the period of time between 2005-2009, it was registered the highest number of new cases (55 total, mean: 11 cases / year) and between 1987-1992 the lowest (9, 1.5 cases / year). Time from onset of symptoms to diagnosis was highly variable, ranging from 9 months (1987-1992) to 4 months (2005-2009). Children's age at the time of diagnosis varied from 14 months to 17 years, with a mean of 10.5 years. The most common symptoms at time of presentation were abdominal pain, diarrhea, and hematochezia. Conclusion: IBD are a heterogeneous group of diseases, not always easy to diagnose and difficult to classify as diagnostic criteria are not always uniform. The results show the number of IBD new cases has been rising during the last two decades, mainly CD, with no difference between gender. Time from onset of symptoms to diagnosis has been decreasing although age at time of diagnosis and clinical presentation has showed no difference in the last 20 years.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC), a Colite Ulcerosa (CU) e a Colite Indeterminada (CI), habitualmente designadas por Doença Inflamatória Intestinal (DII), representam um grupo heterogéneo de patologias crónicas, de etiologia desconhecida e evolução variável, podendo manifestar-se, em idade pediátrica, em cerca de 25 a 30% dos casos<sup>1,2</sup>.

A DC define-se como um processo inflamatório crónico, idiopático e transmural que afecta um ou mais segmentos do tubo digestivo. A CU, também um processo inflamatório crónico idiopático, atinge o recto, estendendo-se contínua e proximalmente, podendo atingir a totalidade do cólon. A designação de CI é utilizada em casos de colite fulminante, em que as características histológicas típicas, encontradas na CU e na DC, se encontram ocultas pela ulceração grave, presença de fissuras superficiais, agregados linfóides transmuraais e a quase ausência de atingimento rectal. Nestas situações os achados clínicos, radiológicos e endoscópicos não permitem a distinção entre DC e CU<sup>3</sup>.

Apesar dos recentes avanços nos aspectos fisiopatológicos da DII e de comprovada a importância de factores genéticos, ambientais e imunológicos, este grupo de patologias permanece idiopático<sup>4,5</sup>.

Estudos epidemiológicos longitudinais comprovam o aumento exponencial da sua incidência nos países industrializados, em particular da DC, nos últimos 50 anos, constituindo um importante problema de saúde pública<sup>6</sup>.

Se o aumento do número de novos casos de DII traduz um maior risco ambiental ou apenas uma melhoria das técnicas diagnósticas, aliada a um maior índice de

suspeição, tal facto permanece por esclarecer<sup>4</sup>.

Contudo, o rápido aumento da incidência destas patologias sugere a preponderância dos factores ambientais, uma vez que as alterações genéticas necessitariam de um maior intervalo de tempo para se manifestarem<sup>7,8</sup>.

Sendo inquestionável a importância do papel da epidemiologia na medicina moderna, a realização de estudos epidemiológicos reveste-se de particular importância em patologias crónicas, como a DII, na tentativa de determinar a sua história natural e custos associados<sup>4,8</sup>.

É uma ideia generalizada o facto da incidência desta patologia ser menor em países Africanos e Asiáticos, contrastando com os números elevados encontrados na América do Norte e Europa do Norte e Central. Contudo, alguns autores mostram-se críticos no que diz respeito a esta variabilidade geográfica, justificando estas diferenças através dos desenhos dos estudos e dos critérios de classificação utilizados. Estudos epidemiológicos de elevada qualidade (populacionais, prospectivos e com critérios bem definidos) são geralmente realizados em países desenvolvidos, onde se conclui haver maior incidência de DII, comparativamente com países menos desenvolvidos, onde estudos semelhantes são praticamente inexistentes<sup>8</sup>.

Por outro lado, as diferenças geográficas encontradas podem traduzir diferentes estilos de vida, de dieta ou outros factores ambientais<sup>7</sup>.

Estudos realizados em populações pediátricas são escassos e os valores de incidência encontrados altamente variáveis, mesmo quando considerada a mesma área geográfica. No Reino Unido, a incidência da CU variou

Quadro 1 – Caracterização da amostra: sexo e antecedentes familiares de DII.

| Sexo                           | DC | CU | CI | DII |
|--------------------------------|----|----|----|-----|
| F                              | 29 | 22 | 0  | 51  |
| M                              | 30 | 16 | 3  | 49  |
| Antecedentes familiares de DII |    |    |    |     |
| S                              | 5  | 2  | 0  | 7   |
| N                              | 54 | 36 | 3  | 93  |

entre 7,1 e 15/100.000/ano, facto que pode ser explicado pela heterogeneidade metodológica dos estudos realizados<sup>8</sup>.

Um dos poucos estudos prospectivos, em crianças com idade inferior a 16 anos, foi realizado no Reino Unido (RU), entre 1998 e 1999, e mostrou uma incidência de 5,2/100.000/ano (58% DC, 29% CU e 12% CI), com ligeiro predomínio do sexo masculino. A idade média do diagnóstico foi 11,9 anos<sup>9</sup>.

Um estudo retrospectivo realizado nos Estados Unidos da América (EUA -Texas), entre 1991 e 2002, envolveu 272 crianças e revelou um aumento significativo da incidência da DII: 1,1/100.000/ano, em 1991 para 2,4/100.000/ano em 2002, com um predomínio da DC<sup>10</sup>.

Em Estocolmo, Suécia, um outro estudo retrospectivo, que englobou 91 crianças, confirmou o aumento da incidência da DII (especialmente da DC: 2,4/100.000, em 1990-92; 5,4/100.000, em 1996-98), após uma década de aparente estabilização<sup>11</sup>.

Ainda, na Suécia, um estudo prospectivo pediátrico, realizado em 1990-2001, mostrou um aumento da incidência da DII (5,2/100.000, em 1990-1992; 10,5/100.000, em 1999-2001), que afectou predominantemente a DC (1,7/100.000, em 1990-1992; 8,4/100.000, em 1999-2001). A idade média do diagnóstico variou entre 11,1 anos (DC), 12,8 anos (CU) e os 8,3 anos (CI), com um predomínio do sexo masculino<sup>12</sup>.

Em Portugal, estudos semelhantes são ainda escassos estando descrito, no Minho, uma incidência de DII de 6,4/100.000 (DC 4,2/100.000; CU 2,2/100.000), com idade média de diagnóstico de 13,6 anos e intervalo de tempo médio de diagnóstico de 5,2 meses<sup>13</sup>.

Quadro 2 – Caracterização da amostra: número de novos casos de DII.

|                    | DC | CU | CI | DII   | Novos casos de DII/nº de primeiras consultas de Gastrenterologia (%) |
|--------------------|----|----|----|-------|--|
| Novos casos de DII | 59 | 38 | 3  | N=100 |  |
| 1987-1992 (6 anos) | 8  | 1  | 0  | 9     | 0,57%  |
| 1993-1998 (6 anos) | 4  | 6  | 2  | 12    | 0,40%  |
| 1999-2004 (6 anos) | 13 | 11 | 0  | 24    | 0,63%  |
| 2005-2009 (5 anos) | 34 | 20 | 1  | 55    | 1,10%  |

## OBJECTIVOS

Este trabalho teve como objectivo a caracterização da população pediátrica com o diagnóstico de DII, seguida na consulta de Gastrenterologia Infantil do Hospital de Dona Estefânia (HDE), entre 1987 e 2009.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram consultados os processos clínicos das crianças seguidas nesta consulta, com o diagnóstico de DII, realizado entre 1987 e 2009 (23 anos).

O diagnóstico foi realizado tendo em conta critérios clínicos, radiológicos (TC e RMN abdominal) e histológicos.

Procedeu-se a um estudo descritivo e retrospectivo, tendo sido estudadas as seguintes variáveis: sexo, antecedentes familiares, caracterização da DII, idade à data do diagnóstico, intervalo de tempo entre o início da sintomatologia e respectivo diagnóstico.

Posteriormente, compararam-se quatro intervalos de tempo: 1987-1992, 1993-1998, 1999-2004 e 2005-2009 no que diz respeito ao número de novos casos

## RESULTADOS

Foram incluídas 100 crianças, correspondentes ao número de novos casos de DII, no período estabelecido do estudo (1987-2009).

Da amostra estudada, 51 crianças pertenciam ao sexo feminino e 49 ao sexo masculino.

A DC foi a patologia mais prevalente com 59 casos, registando-se 38 casos de CU e três de CI.

Apenas em sete casos havia referência a antecedentes familiares de DII. Não se verificou diferença significativa de sexo entre a CU e a DC (Quadro 1)

Entre 1987 e 1992 registou-se o menor número de novos casos (9; 1,5 casos/ano). O período de tempo compreendido entre 2005 e 2009, apesar de ser o mais curto intervalo de tempo considerado (5 anos) registou

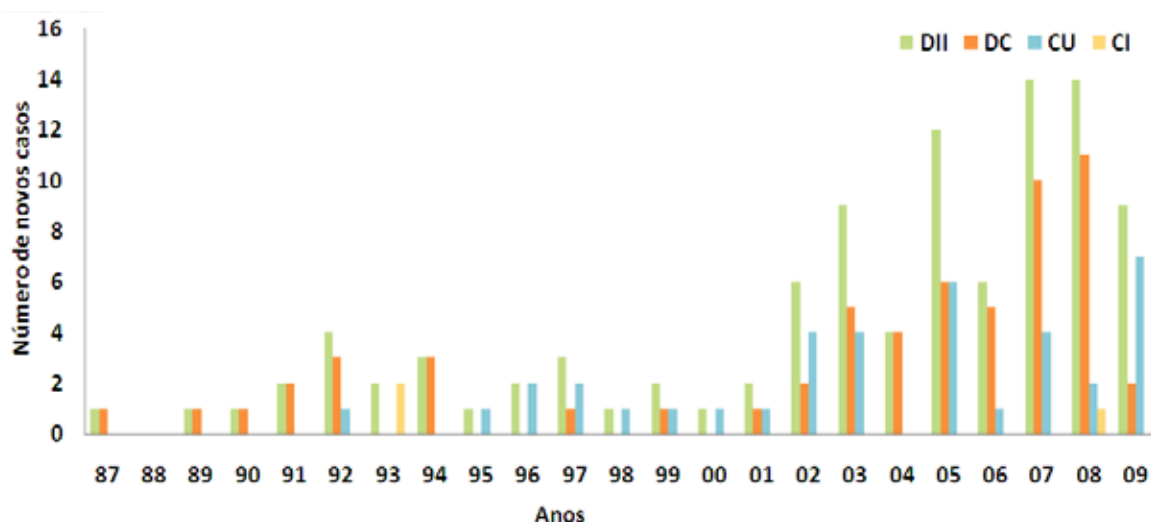


Fig. 1 – Número de novos casos/ano

o maior número de novos casos (55 no total; média: 11 casos/ano).

Quando comparamos o número de novos casos de DII com o número de primeiras consultas de Gastreenterologia, verificamos um aumento ao longo dos 4 períodos de tempo. (Quadro 2) Ao longo dos anos verificou-se um aumento do número de novos casos de DII, com valores máximos em 2007 e 2008, com 14 novos casos/ano. (Figura 1)

A sintomatologia inaugural mais frequente foi a presença de diarreia, hematoquézia e dor abdominal.

Vários sintomas foram apontados por cada doente, sendo a diarreia o mais frequente na DC e a hematoquézia

na CU, estando presente esta última em 86% dos casos. A presença de sintomas inespecíficos, como a perda ponderal, anorexia e febre, foram mais prevalentes na DC.

A presença de sintomas extra-intestinais (eritema nodoso e artralgias) ocorreu apenas nas situações de CU. (Quadro 3)

A idade no momento do diagnóstico variou entre os 14 meses e os 17 anos, com um valor médio de 10,5 anos que se manteve constante ao longo dos anos.

Em 10% dos casos o diagnóstico foi feito antes dos cinco anos de idade, com 26% dos casos diagnosticados entre os cinco e os 10 anos de idade. Foi realizado o diagnóstico, antes dos 12 anos de idade, em 64% dos casos.

Quadro 3 – Sintomatologia inaugural

|                                 | DC       | CU       | CI |
|---------------------------------|----------|----------|----|
| <b>Sintomatologia inaugural</b> |          |          |    |
| Dor abdominal                   | 26 (44%) | 12 (31%) | -  |
| Perda ponderal                  | 21 (36%) | 8 (21%)  | -  |
| Diarreia                        | 38 (64%) | 25 (65%) | 1  |
| Hematoquézia                    | 27 (46%) | 33 (86%) | 3  |
| Anorexia                        | 9 (15%)  | 3 (8%)   | -  |
| <b>Outros</b>                   |          |          |    |
| Vómitos                         | 6 (10%)  | -        | -  |
| Artralgias                      | 2        | -        | -  |
| <b>Sinais</b>                   |          |          |    |
| Febre                           | 14 (24%) | 5 (13%)  | -  |
| Fístula anal                    | 1        | -        | -  |
| Abcesso perianal                | 3        | -        | -  |
| Anemia                          | 3        | 3        | -  |
| Eritema nodoso                  | -        | 1        | -  |
| Úlceras aftosas                 | 1        | -        | -  |

Quadros 5 e 6 – Idade e demora média do diagnóstico

|                                     | 1987-1992 | 1993-1998 | 1999-2004 | 2005-2009 |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Idade média do diagnóstico (anos)   | 10        | 10        | 11        | 11        |
| Demora média do diagnóstico (meses) | 9         | 5         | 6         | 4         |

|                                     | 1987-2009    |
|-------------------------------------|--------------|
| Idade média do diagnóstico (anos)   | 11           |
|                                     | Idade mínima |
|                                     | 14 meses     |
|                                     | Idade máxima |
|                                     | 17 anos      |
| Demora médio do diagnóstico (meses) | 5            |
|                                     | Mínimo       |
|                                     | 1 semana     |
|                                     | Máximo       |
|                                     | 3 anos       |

O intervalo de tempo que decorreu entre o início dos sintomas e o diagnóstico de DII variou entre uma semana e três anos, com uma demora média de diagnóstico de cinco meses.

No período compreendido entre 1987 e 1992, verificou-se a maior demora média no diagnóstico (nove meses) e entre 2005 e 2009, a menor (quatro meses). (Quadros 5 e 6)

## DISCUSSÃO

ADC e a CU são patologias que afectam essencialmente jovens adultos, contudo, numa percentagem significativa de casos, o diagnóstico é feito em idade pediátrica (<18 anos de idade)<sup>14</sup>.

A maior parte dos estudos realizados em idade pediátrica evidencia o predomínio do sexo masculino no que diz respeito à DII, sendo esta diferença mais evidente na DC.<sup>9,12</sup>

O papel dos factores hormonais reveste-se de especial importância quando se tentam explicar resultados semelhantes, contudo, neste trabalho não se verificaram diferenças significativas no que diz respeito ao sexo.

Nas publicações anteriores a 1990, o diagnóstico de CU e DC era estabelecido baseado na combinação de características clínicas, radiológicas e patológicas; estudos recentes colocam menor ênfase nos exames radiológicos, privilegiando os achados histológicos<sup>15</sup>.

A maior parte dos trabalhos prospectivos, realizados em idade pediátrica, mostra uma maior incidência da DC, relativamente à CU<sup>2</sup>; na nossa casuística verificámos um número superior de casos de DC.

A ausência de uniformização dos critérios de diagnóstico para a DII pediátrica conduziu à sobreutilização do termo CI, que define os doentes com doença cólica que não

podem ser classificados numa das formas *major* de DII. Nas séries pediátricas, a prevalência de CI varia entre 5 e 30%, traduzindo a enorme variabilidade existente nos critérios de classificação<sup>15</sup>.

Na presente série, o número de casos de CI é bastante inferior às referidas séries, o que talvez se justifique pelo elevado número de anos em que o estudo decorreu (23 anos), que permitiu a classificação dos casos, inicialmente duvidosos, em CU ou DC.

A DC e a CU são patologias multifactoriais, com uma influência genética significativa, tendo sido identificado um número significativo de genes envolvidos<sup>16</sup>.

Na literatura consultada, a presença de antecedentes familiares ocorre em 26-42% dos casos<sup>2</sup>; Neste trabalho, em apenas 7% dos casos havia referência à presença de história familiar de DII. No entanto, este número é provavelmente subestimado, uma limitação inerente a um estudo retrospectivo.

Toda a criança com suspeita de DII deverá ser prontamente investigada; atrasos no diagnóstico conduzirão a sequelas infecciosas, anemia ou situações abdominais agudas, mas também ao atraso do crescimento e da maturação sexual, situações potencialmente irreversíveis<sup>14</sup>.

A dor abdominal é o principal sintoma encontrado na DII<sup>2</sup>, sendo a sintomatologia que caracteriza a DC mais heterogénea e inespecífica relativamente à CU, onde a presença de hematoquézia, dor abdominal e diarreia são frequentes. A presença de dor abdominal, diarreia e perda ponderal, *triade clássica* da DC encontra-se, actualmente, em menos de 25% dos casos<sup>3</sup>.

Nesta casuística, a sintomatologia inaugural foi sobreponível com outros estudos realizados.

Num estudo prospectivo, realizado no RU, entre 1998 e 1999, a idade média do diagnóstico foi de 11,9 anos, com 4% das crianças apresentando idade inferior a cinco anos e



17% com idade compreendida entre os cinco e os 10 anos<sup>9</sup>.

Nos resultados encontrados, a idade média do diagnóstico variou entre os 10 e os 11 anos, nos quatro intervalos de tempo considerados, com 10% das crianças apresentando idade inferior a cinco anos e 26% com idade compreendida entre os cinco e os 10 anos.

A evolução verificada, nos últimos anos, nos métodos complementares de diagnóstico, nomeadamente no que diz respeito à imagiologia, aliada a um maior índice de suspeição para esta patologia, permitiu uma diminuição na demora média do diagnóstico, constatado na literatura internacional e confirmada no nosso trabalho.

## CONCLUSÕES

A realização de estudos epidemiológicos que envolvem patologias crónicas, nomeadamente a DII, é de extrema importância pois permitem a comparação entre populações, na tentativa de esclarecer aspectos etiológicos e fisiopatológicos da doença.

A comparação dos diversos resultados torna-se difícil pelos diferentes desenhos dos estudos. A maior parte dos trabalhos publicados são retrospectivos, realizados em contexto hospitalar e com diferentes critérios diagnóstico.

Nesta casuística, os resultados apresentados mostram o aumento do número de novos casos de DII, na consulta de Gastrenterologia do HDE, nas últimas duas décadas, não se verificando diferença no que diz respeito ao sexo.

O tempo que decorreu entre o início dos sintomas e o diagnóstico diminuiu ao longo dos anos, tendo permanecido inalterada a idade no momento do diagnóstico e a apresentação clínica.

Verificou-se, nos últimos anos, um aumento marcado da prevalência da DII nos países industrializados, resultado do diagnóstico cada vez mais precoce e redução da mortalidade. Se o aumento da incidência da DII traduz um agravamento das condições ambientais ou um real aumento do número de novos casos, aliada a uma melhoria das condições diagnósticas, tal facto permanece por esclarecer.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

1. JESS T, RIIS L, VIND I et al: Changes in Clinical Characteristics, Course, and Prognosis of Inflammatory Bowel Disease during the Last 5 Decades: A Population-Based Study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:481-9
2. IBD Working group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN): Medical Position Paper Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis—The Porto Criteria. *JPGN* 2005;41:1-7
3. SANDHU BK, FELL JME, BEATTIE M et al: Guidelines for the management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom. *JPGN* 2010;50:S1-S13
4. LOFTUS CG, LOFTUS EV, HARMSSEN WS et al: Update on the incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:254-261
5. SPEHLMANN ME, BEGUNAZ, BURGHARDT J et al: Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in a German Twin Cohort: Results of a Nationwide Study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:968-976
6. GEARRY RB, RICHARDSON A, FRAMPTON CMA et al: High Incidence of Crohn's Disease in Canterbury, New Zealand: Results of an Epidemiologic Study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:936-943
7. MOUM B, EKBOM A: Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease – Methodological Considerations. *Digest Liver Dis* 2002;34:364-9
8. GISMERA CS, ALADRÉN BS: Inflammatory bowel diseases: A disease (s) of modern times? Is incidence still increasing? *World J Gastroenterol* 2008;14(36):5491-8
9. SAWCZENKO A, SANDHU BK, LOGAN RFA et al: Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet* 2001;357:1093-4
10. MALATY HM, FAN X, OPEKUN AR, THIBODEAUX C, FERRY GD: Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *JPGN* 2010;50(1):27-31
11. ASKLING J, GRAHNQUIST L, EKBOMA, FINKEL Y: Incidence of paediatric Crohn's Disease in Stockholm, Sweden. *Lancet* 1999;354:1179
12. HILDEBRAND H, FINKEL Y, GRAHNQUIST L et al: Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001. *Gut* 2003;52:1432-4
13. NEIVA F, PINHEIRO L, MARTINHO I et al: Incidência de Doença Inflamatória Intestinal na região Minho – estudo prospectivo e multicêntrico. *Abst XXIII Reunião Secção Gastrenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica Sociedade Portuguesa Pediatria* 2010;39
14. KIM SC, FERRY GD: Inflammatory Bowel Diseases in Pediatric and Adolescent Patients: Clinical, Therapeutic and Psychosocial Considerations. *Gastroenterology* 2004;126:1550-1560
15. Differentiating Ulcerative Colitis from Crohn Disease in Children and Young Adults: Report of a Working Group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *JPGN* 2007;44:653-674
16. FIOCCHI C: Inflammatory bowel disease: dogmas and heresies. *Digest Liver Dis* 2002;34:306-311