

CASOS CLINICOS / [CLINICAL CASES]

Enfermedad de Crohn, forma inusual de presentación y diagnóstico.

[Crohn's disease unusual form of presentation and diagnosis.]

Lilian Guerra¹, Karen Linero¹, Ricardo Chanis Águila²

¹Programa de Residencia de Pediatría. Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel. Panamá.

²Gastroenterología, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel. Panamá

Correspondencia: Lilian Guerra / lilanguerra22@gmail.com

Karen Linero / karenlinero11@gmail.com

Ricardo Chanis Águila / rchanis0531@gmail.com

Recibido: 29 de junio de 2022

Aceptado: 05 de agosto de 2022

Publicado: 3 de septiembre de 2022

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, Enfermedad de Crohn, intestino delgado, anemia

Keywords: Inflammatory bowel disease, Crohn disease, small intestine, anemia

Reproducción: Artículo de acceso libre para uso personal e individual. Sujeto a derecho de reproducción para otros usos.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran no tener conflictos de interés, de haber obtenido consentimiento informado y que la información cruda anonimizada sera compartida.

Financiamiento: Los autores declaran no tener fuentes externas de financiamiento asociados a este trabajo.

DOI: 10.37980/im.journal.rspp.20221908

Resumen

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) se caracteriza por inflamación crónica de la mucosa intestinal, con periodos de remisión y recaídas. Dentro del espectro de la enfermedad encontramos como sus variantes la colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC), la colitis indeterminada (CI) y la EII no clasificada (EII nC). Este conjunto de entidades es de etiología multifactorial, puede deberse a factores genéticos y a factores ambientales como la dieta y disbiosis intestinal. La incidencia en países desarrollados es aproximadamente 10 por cada 100,000 niños, con un 20% en menores de 10 años. Hay pocos datos de su incidencia en América Latina. Aproximadamente un 25% de los casos se diagnostican en la infancia y la adolescencia. Las manifestaciones clínicas de la EII dependerán de la localización y el tiempo de evolución de la enfermedad, se puede manifestar con síntomas extraintestinales, lo cual puede retrasar el diagnóstico. La endoscopia con toma de biopsia es la principal herramienta diagnóstica, sin embargo, se debe disponer de otros estudios de imágenes en especial la entero-resonancia para valorar la extensión de la enfermedad. En los últimos años se ha tenido el acceso a la cápsula endoscópica que ayudará a determinar lesiones en áreas donde no se puede llegar con endoscopia. Se presenta un caso de interés que debuta como un sangrado oculto con endoscopías digestivas alta y baja hasta íleon terminal no concluyentes y a través de la cápsula endoscópica se pudo establecer el diagnóstico de Enfermedad de Crohn de yeyuno.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by chronic inflammation of the intestinal mucosa, with periods of remission and relapses. Within the spectrum of the disease we find as its variants ulcerative colitis (UC), Crohn's disease (CD), indeterminate colitis (IC) and unclassified IBD (nC IBD). This group of entities is multifactorial in etiology, and may be due to genetic factors and environmental factors such as diet and intestinal dysbiosis. The incidence in developed countries is approximately 10 per 100,000 children, with 20% in children under 10 years of age. There is little data on its incidence in Latin America. Approximately 25% of cases are diagnosed in childhood and adolescence. The clinical manifestations of IBD will depend on the location and time of evolution of the disease; it may manifest with extraintestinal symptoms, which may delay diagnosis. Endoscopy with biopsy is the main diagnostic tool; however, other imaging studies, especially entero-resonance imaging, should be available to assess the extent of the disease. In recent years, access to capsule endoscopy has become available, which will help to determine lesions in areas that cannot be reached with endoscopy. We present a case of interest that debuts as an occult bleeding with inconclusive upper and lower digestive endoscopies up to terminal ileum and through capsule endoscopy it was possible to establish the diagnosis of Crohn's disease of jejunum.

Tabla 1. Estudios de gabinete realizados en Hospital Regional de Veraguas.

Prueba	Resultado
<i>Helicobacter pylori</i> en heces	Negativo
Examen General de Heces	Negativo por parásitos
Sangre oculta en heces	Positivo
Azul de metileno en heces	No se observan leucocitos
Urinálisis	Sin datos patológicos
Electroforesis de Hemoglobina	Hemoglobina AA
Hierro sérico	6mg/dl Disminuido
Capacidad Total de Fijación del Hierro	316 ug/dl Normal
Porcentaje de Saturación de Hierro	1.9% Disminuido
Ferritina	2.1 ng/dl Disminuida
Nivel sérico de Vitamina B12	140 pg/ml Normal
Nivel sérico de ácido fólico	4.2 ng/ml Normal
Tiempo de coagulación	Normal
Frotis de sangre periférica	Serie roja con marcada microcitosis e hipocromía
Ultrasonido abdominal	Normal

Fuente: referencia de traslado del Hospital Regional de Veraguas.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal comprende un espectro de condiciones caracterizadas por inflamación crónica del tracto gastrointestinal con episodios de remisión y de recaída. Se diagnostica más frecuentemente en adolescentes y adultos jóvenes. La incidencia en países desarrollados es aproximadamente 10 por cada 100,000 niños, con un 20% en menores de 10 años [1-4]. Hay pocos datos de su incidencia en América Latina.

Es de etiología multifactorial, incluyendo una respuesta inmune anormal contra la flora intestinal en individuos genéticamente predispuestos. La enfermedad de Crohn puede involucrar cualquier área del tracto gastrointestinal, pero su localización más frecuente es íleo-colónica [1-4].

El caso clínico presentado debutó con sangrado gastrointestinal oculto asociado a anemia severa y afección del estado nutricional, debido al compromiso como localización única en yeyuno distal, forma no habitual de presentación de la Enfermedad de Crohn.

Caso clínico

Paciente masculino de 7 años sin antecedentes personales patológicos, con historia de 10 meses de evolución de cua-

Tabla 2. Estudios Complementarios realizados en HDNDJRE.

Prueba	Resultado
Serología por Citomegalovirus	Negativo
Serología por Epstein Barr	Negativo
Parvovirus B19	Negativo
Virus de inmunodeficiencia humana	Negativo
Panel gastrointestinal por virus y bacterias	Negativo
Inmunoglobulina A	138,8 mg/dl Normal
Inmunoglobulina G	530.2 mg/dl Normal
Inmunoglobulina E	28.6 UI/ ml Normal
Inmunoglobulina M	76.3 mg/dl Normal

Fuente: expediente clínico, HDNDJRE.

dro clínico caracterizado por: palidez, debilidad generalizada, disnea de pequeños esfuerzos y dolor abdominal en mesogastrio tipo cólico, difuso, intermitente de intensidad leve con predominio postprandial, que cedía de forma espontánea. Además, pérdida de peso no cuantificado. Negaba fiebre y evacuaciones con sangre.

Al ser evaluado en unidad de atención primaria se identificó anemia microcítica con valor de hemoglobina de 6 mg/dl, se le indicó tratamiento con hierro oral y medicamentos antiparasitarios los cuales recibió en 4 ocasiones por sospecha de parasitosis intestinal.

Fue ingresado en el Hospital Regional de la provincia de Veraguas por anemia severa a los 4 y 9 meses del inicio del cuadro, con valores de hemoglobina menores de 6 g/dl, requiriendo transfusión de glóbulos rojos empacados. En dicho hospital, para el estudio de la anemia se realizaron los estudios que se resumen en la Tabla 1.

Ante el cuadro clínico de anemia severa y presencia de sangre oculta en heces, se sospechó sangrado digestivo oculto por lo cual se trasladó del Hospital Regional de Veraguas al Hospital del Niño Dr. José Renan Esquivel (HDNDJRE) en ciudad de Panamá.

Al examen físico de ingreso presentó un peso en 17.6 kg, talla 115 cm. Índice de masa corporal 13.3 kg/m². Antropometría: Peso para edad en score Z -2 (bajo peso), talla para edad en Z -1 (normal), índice de masa corporal para edad en Z -1.5 (normal). Signos vitales en rangos normales. Palidez de tegumentos, abdomen sin dolor, ni masas a la palpación, sin visceromegalias.

Se realizaron estudios para descartar causas infecciosas del cuadro clínico. Ver tabla 2.

Figura 1A Imágenes de endoscopia digestiva alta, segunda porción de duodeno normal sin evidencia de sangrado ni proceso inflamatorio.

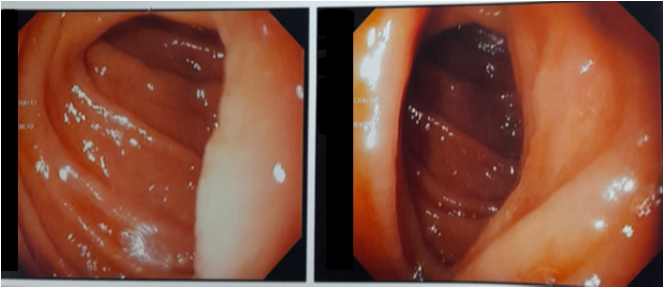
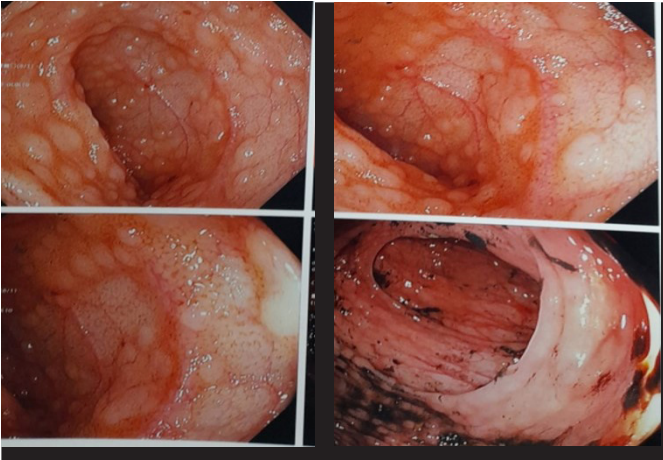


Figura 1B Imágenes de colonoscopia, se observa hiperplasia nodal del colon y restos de sangre sin evidencia de proceso inflamatorio.



En abordaje por el servicio de gastroenterología, ante sospecha de sangrado digestivo oculto se inició con una endoscopia digestiva alta hasta segunda porción de duodeno y colonoscopia completa con canalización de íleon terminal (Figuras 1a y 1 b). Se reportó endoscopia alta normal y colonoscopia con hiperplasia nodular del colon (HNL).

La histología se reportó normal, incluyendo esófago, antro de estómago, bulbo y segunda porción de duodeno e íleon terminal. Colon con HNL.

Durante su hospitalización cursó con dolor abdominal tipo cólico, difuso, intermitente, sangre oculta en heces positiva y descenso de 3 g de hemoglobina. Ante estudios previos no concluyentes sin encontrar sitio de sangrado, se decide administrar una cápsula endoscópica.

El estudio con cápsula endoscópica reportó presencia de úlceras dispersas en mucosa yeyunal (más de 20) con fondo fibrinoso, algunas con morfología semicircunferencial, además de focos de mucosa yeyunal con cambios inflamatorios-cicatrizales con alta sospecha de enfermedad de Crohn (Figura 2).

Figura 2. Imágenes de Cápsula endoscópica. Se observa úlceras con fondo fibrinoso.

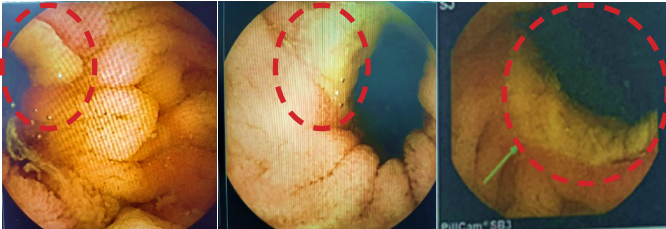


Figura 3. Entero-tomografía. Se observa asas de intestino delgado en el cuadrante superior izquierdo, centro abdominal, en relación con el colon transverso e hipogastrio supra vesical con paredes engrosadas de superficies irregulares.

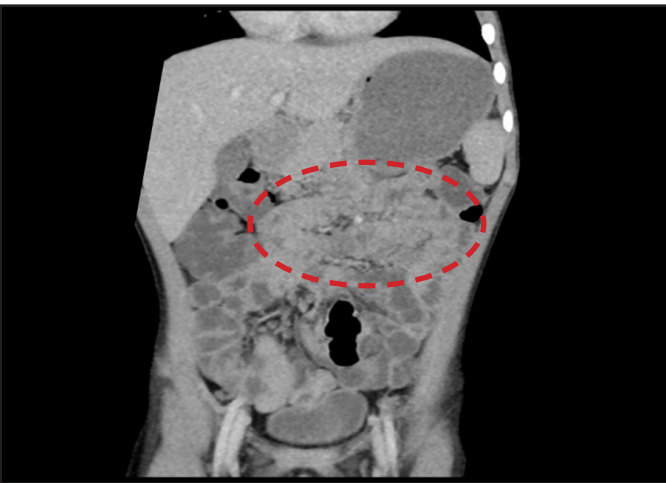


Tabla 3. Marcadores para enfermedad inflamatoria intestinal.

Marcador	Resultado
Calprotectina fecal cuantitativa	172 ug/g positivo
Lactoferrina fecal cualitativa	Positivo
Anticuerpos P ANCA	Negativos
Anticuerpos ASCA	Positivo

Debido a los hallazgos de cápsula endoscópica se realizó entero-tomografía la cual reportó asas de intestino delgado en el cuadrante superior izquierdo, centro abdominal, en relación con el colon transverso e hipogastrio supra vesical con paredes engrosadas de superficies irregulares espiculadas y con refuerzo con el contraste intravenoso. Patrón inflamatorio segmentario de asas de intestino delgado moderado centro abdominal y severo distal (Figura 3).

Se concluye diagnóstico de enfermedad de Crohn de yeyuno apoyado en hallazgos de cápsula endoscópica y entero-tomografía. Se realizaron marcadores para enfermedad inflamatoria intestinal (Tabla 3).

Tabla 4. Pruebas de seguimiento.

Prueba	Resultado	Valor recomendado
Niveles séricos de infliximab	<0.8 ug/ml	5.0 ug/ml
Niveles séricos de anticuerpos anti-infliximab	< 10 unidades/ml	< 10 unidades/ml
Calprotectina fecal	209.4 ug/g	< 250 ug/g

Fuente: expediente clínico, HDNDRJRE.

El paciente presentó un índice ponderado de actividad de Enfermedad de Crohn de 15 puntos y Clasificación de París: edad al diagnóstico menor de 10 años: A1a, localización en yeyuno: L4B, comportamiento B3, Retraso del crecimiento G1.

Se inició tratamiento para enfermedad de Crohn con nutrición enteral polimérica exclusiva a 126 calorías/kg/día por 8 semanas presentando adecuada tolerancia a la misma con disminución de los episodios de dolor abdominal, manteniendo cifras de hemoglobina adecuadas sin variación y con ganancia ponderal.

Se inició terapia biológica con infliximab a una dosis de 5 mg/kg/dosis a las 0, 2, 6 semanas para inducción a la remisión, luego se iniciaría dosis de mantenimiento a 5 mg/kg/dosis cada 8 semanas. Se realizaron niveles séricos de infliximab y de anticuerpos anti-infliximab antes de la primera dosis de mantenimiento. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Ante valores disminuidos de niveles de infliximab, se aumentó la dosis de mantenimiento a 7.5 mg/kg/dosis cada 6 semanas.

Presenta evolución clínica satisfactoria, mejorando el peso, normalizando ferrocínética, asintomático, con un índice de actividad de Enfermedad de Crohn de < 12.5 puntos en remisión.

Discusión

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un espectro de condiciones caracterizadas por inflamación crónica del tracto gastrointestinal con episodios de remisión y de recaída. Aproximadamente un 25% de los casos se diagnostican en la infancia o adolescencia. Tiene un predominio en el sexo masculino con una relación 1.8:1 [1,2]. La enfermedad inflamatoria intestinal de inicio en la edad pediátrica presenta un curso más severo que la instaurada en edad adulta [3, 4].

Dentro del espectro de la enfermedad encontramos sus variantes: la colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC), la colitis indeterminada (CI) o la EII no clasificada (EII nC).

La colitis ulcerativa se caracteriza por un patrón continuo de inflamación que se extiende a lo largo del colon con afectación de mucosa alterando la vascularidad, con formación de úlceras y sangrado. La enfermedad de Crohn puede involucrar cualquier área del tracto gastrointestinal (desde la boca al área anal), pero más frecuentemente afecta el íleon terminal y colon. Se puede presentar con un patrón inflamatorio, penetrante, estenosante, o una combinación de esos patrones [1-4].

La etiología se considera multifactorial involucrando la predisposición genética, alteraciones en el microbioma intestinal y exposiciones ambientales, que llevan al sistema inmune a una respuesta no regulada hacia la flora intestinal[1-4]. Hay heterogeneidad en las alteraciones encontradas en el microbioma, algunos hallazgos incluyen reducción en la diversidad bacteriana y un desbalance entre patobiontes y comensales [5]. El aumento progresivo en la incidencia de esta enfermedad sugiere una contribución de factores ambientales y de la dieta [6].

La presentación clínica de la enfermedad inflamatoria intestinal dependerá de la localización y tiempo de evolución. Puede incluir dolor abdominal recurrente de variable intensidad y localización, rectorragia, diarrea (diurna y/o nocturna), tenesmo y urgencia defecatoria, náuseas, vómitos, fisuras anales, fistulas digestivas, anorexia, pérdida de peso, retraso en la talla, retraso puberal [1-4].

La enfermedad de Crohn se presenta más frecuentemente con dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso y falla del crecimiento; mientras que en la colitis ulcerativa se presenta con diarrea sanguinolenta [1-4,7]. El paciente descrito tenía sintomatología menos específica, sin diarrea y sin sangre visible en heces, sin embargo, presentaba pérdida de peso y un leve retraso en el crecimiento, manifestaciones que son más comunes en la Enfermedad de Crohn.

El retraso del crecimiento es más frecuente en la enfermedad de Crohn, ocurriendo en un 40-50% de los casos. Puede preceder el desarrollo de los síntomas [8]. Se describen manifestaciones extraintestinales en un 30% de los pacientes, incluyendo afectación músculo- esquelética (artritis, osteopenia), dermatológica (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), ocular (epiescleritis, uveítis, iritis), hepatobiliar (colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune, pancreatitis) y hematológica (anemia, trombocitosis) [4].

Pueden estar presentes reactantes de fase aguda elevados como leucocitosis, trombocitosis, elevación de proteína C reactiva, elevación de velocidad de eritrosedimentación (VES) e hipoalbuminemia que puede indicar enteropatía perdedora de proteínas. Hasta un 33% de los pacientes cursan con proteína C reactiva y VES normales. Se deben descartar causas infecciosas con coprocultivo, estudio por *Clostridioides difficile* y por parásitos [9, 10].

La calprotectina y lactoferrina fecal son marcadores de inflamación intestinal liberados por neutrófilos, con alta sensibilidad, pero baja especificidad. La calprotectina fecal es más sensible que los marcadores sanguíneos para la enfermedad inflamatoria intestinal y también se utiliza para monitorizar la respuesta al tratamiento [10,11].

Estos marcadores de fase aguda se encontraban dentro de límites normales-altos en nuestro paciente, pero se reconoce que tanto la calprotectina y la VES se elevan más en afectaciones colónicas que ileales y menos en yeyuno que fue la localización encontrada [12].

En la enfermedad inflamatoria intestinal, la anemia es más frecuente en niños que en adultos, con una prevalencia de 40-75%. Puede deberse a deficiencia de hierro, anemia de la enfermedad crónica y a efecto adverso de medicamentos. La anemia por deficiencia de hierro puede ser secundaria a sangrado digestivo oculto y a reducción de la absorción intestinal de hierro a causa de inflamación [13]. En este caso, el hallazgo paraclínico de anemia severa persistente llevó a realizar otras pruebas diagnósticas, considerando que es una de las manifestaciones extradigestivas de la EII.

La prueba de sangre oculta en heces no está recomendada en el abordaje inicial [10]; sin embargo, en nuestro paciente con descenso persistente de la hemoglobina y endoscopia digestiva normal, la prueba de sangre oculta en heces positiva fue de utilidad para continuar con la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal y solicitar estudios de imagen como la entero-tomografía y la cápsula endoscópica.

Los marcadores serológicos como los anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) y anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (pANCA) pueden aumentar la probabilidad de enfermedad inflamatoria intestinal en casos atípicos si el resultado es positivo. Los ASCA positivos, encontrados en nuestro paciente, se encuentran usualmente en enfermedad de Crohn. P- ANCA es más común en colitis ulcerativa. Su uso no es rutinario; tienen un rol pronóstico ya que se asocian a un curso más severo de la enfermedad [10].

La ileocolonoscopía y la esofagogastroduodenoscopia están recomendadas como abordaje inicial en todos los pacientes con sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal. Se deben obtener 2 o más biopsias de todas las secciones del tracto gastrointestinal visualizado, incluso en la ausencia de lesiones macroscópicas [10].

La afectación en la enfermedad de Crohn será parcheada, con lesiones ulcerosas y aftosas entre mucosa sana que pueden aparecer a lo largo de todo el tracto digestivo, usualmente respetando el recto. Histológicamente, la enfermedad de Crohn se caracteriza por inflamación focal crónica, infiltrado inflamatorio transmural y granulomas no caseosos [7,10].

La entero-resonancia magnética es el estudio de imagen de elección, con ventajas sobre la entero-tomografía por su alta precisión diagnóstica y ausencia de radiación ionizante. En el paciente mencionado, la tomografía permitió la identificación de la afectación de intestino delgado, con los hallazgos característicos de engrosamiento de la pared intestinal, mucosa con superficie irregular y con realce con el contraste intravenoso, consistentes con inflamación activa.

La video-cápsula endoscópica permite la visualización directa de la mucosa del intestino delgado, de gran utilidad en la sospecha de enfermedad de Crohn cuando la endoscopia convencional y los estudios de imagen no han sido concluyentes [10,14]. En nuestro caso permitió observar las úlceras yeyunales a las que no fue posible llegar por enteroscopia con toma de biopsia y así confirmar el diagnóstico.

La clasificación de París es una herramienta validada en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal y permite agrupar casos según el sitio y patrón de afectación. La localización ileocolónica (L3) es la más frecuente en niños [15,16]. La clasificación de París del paciente presentado fue A1a por edad menor de 10 años, L4b por localización yeyunal, B1 por comportamiento inflamatorio no estenosante, no penetrante. Su menor edad al diagnóstico y afectación de intestino delgado son factores que se asocian con un curso más severo de la enfermedad incluyendo mayor afección ponderal y progresión a patrón estenosante [16].

El índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica toma en cuenta la magnitud del dolor abdominal, limitación en las actividades, deposiciones con sangre, elevación de VES, hipoalbuminemia, pérdida de peso, presencia de enfermedad perianal y de manifestaciones extraintestinales. Nuestro paciente tuvo un índice de 15, dado por el dolor abdominal ocasional, y la pérdida de peso involuntaria. Indica remisión un valor <12.5; actividad leve 12,5 a 40; moderada 40 a 57.5 y grave > 57.5 [15,17].

Las guías de manejo médico de la enfermedad de Crohn de la Organización Europea de Crohn y Colitis y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ECCO-ESPGHAN) de 2021 dan las siguientes recomendaciones en el caso de un paciente como el presentado [18].

Se recomienda la nutrición enteral exclusiva como terapia de primera línea para la inducción de la remisión. Este abordaje se refiere al uso de una fórmula polimérica o elemental como la única fuente de alimento, por 6 a 8 semanas. Múltiples estudios han concluido que no hay diferencia significativa entre los corticoides y la nutrición enteral exclusiva para la inducción de la remisión. Si la nutrición enteral exclusiva es poco tolerada o es inefectiva luego de 2 a 4 semanas, los corticoides sistémicos pueden ser considerados para inducir remisión, pero no están indicados como terapia de mantenimiento [17- 19].

En el caso descrito, la nutrición enteral exclusiva fue tolerada adecuadamente, con disminución de episodios de dolor abdominal, normalización de hemoglobina y aumento de peso.

Los agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF), como el infliximab, en combinación con un agente inmunomodulador (tiopurinas o metotrexate) son recomendados como terapia de inducción en niños con alto riesgo de resultados desfavorables, los que presentan retraso del crecimiento y los que no alcanzan la remisión luego de terapia con nutrición enteral exclusiva o corticoides [18, 20].

La medición de los niveles séricos de infliximab permite el ajuste de dosis en rango terapéutico, mejorando los resultados clínicos [18, 20]. En nuestra institución realizamos niveles de infliximab y títulos de anticuerpos contra dicho fármaco antes de la primera dosis de mantenimiento y se decide el uso de inmunomoduladores según el resultado.

Se recomienda el paso a monoterapia con agente anti-TNF o agente inmunomodulador a partir de los 6 meses desde el inicio de terapia de inducción, una vez verificada la curación de la mucosa intestinal [18, 20]. El paciente descrito recibe terapia de mantenimiento con infliximab, logrando la remisión clínica.

Conclusión

La enfermedad inflamatoria intestinal es una entidad cuya prevalencia va en aumento debido a factores ambientales, en especial la dieta. En ocasiones sus manifestaciones clínicas pueden ser no tan claras y sus principales hallazgos clínicos pueden ser los extraintestinales, tal como en el caso presentado, donde el bajo peso, un leve retraso del crecimiento y anemia severa que no mejoraba con los tratamientos hematológicos llevó a ampliar estudios para determinar la causa.

La enfermedad de Crohn dentro de las EII es una de las que más puede tener repercusiones extraintestinales alterando el crecimiento y desarrollo puberal, siendo esto el único síntoma en ocasiones. El pediatra debe tener presente dentro del diagnóstico diferencial del niño con retraso del crecimiento y síntomas digestivos la probabilidad de una EII.

Los avances en la tecnología han permitido confirmar diagnósticos en casos como el descrito de nuestro paciente en que los procedimientos tradicionales como la endoscopia y colonoscopia no fueron suficientes para establecer el diagnóstico y fue necesario el uso de la cápsula endoscópica y la entero-tomografía.

Referencias

[1] Shapiro JM, Subedi S, Leleiko NS. Inflammatory bowel disease. *Pediatrics in Review* 2016; 37(8):337-47. doi: 10.1542/pir.2015-0110.

[2] Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents *JAMA Pediatrics* 2015;169(11):1053-60. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1982.

[3] Ashton JJ, Ennis S, Mark Beattie R. Early-onset paediatric inflammatory bowel disease. *Lancet Child Adolesc Health* 2017; 1(2): 147-58. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30017-2. Epub 2017 Aug 7.

[4] Rubalcava NS, Gadepalli SK. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *Adv Pediatr*. 2021; 68: 121-42. doi: 10.1016/j.yapd.2021.05.005. Epub 2021 Jun 17.

[5] Cococcioni L, Panelli S, Varotto-Bocazzi I et al. IBDs and the pediatric age: Their peculiarities and the involvement of the microbiota. *Dig Liver Dis*. 2021 Jan;53(1):17-25. doi: 10.1016/j.dld.2020.10.033. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33189590.

[6] Ng SC, Shi HY, Hamidi N et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390(10114):2769-78. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0. Epub 2017 Oct 16.

[7] Tolín M, Sánchez C, Miranda C, Álvarez G, Rodríguez C. Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. *Pediatr Integral* 2019; 23: 406 - 16

[8] Martín de Carpi J, Jiménez Treviño S, Pujol Muncunill G, Martín-Massot R, Navas-López VM. Tiempo hasta el diagnóstico en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica: claves para un diagnóstico precoz. *An Pediatr* 2020; 92 (4): 242.e1-242.e9 doi: 10.1016/j.anpedi.2019.11.005. Epub 2019 Dec 27.

[9] Alper A, Zhang L, Pashankar DS. Correlation of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein with Pediatric Inflammatory Bowel Disease Activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Aug;65(2): e25-e27. doi:10.1097/MPG.0000000000001444

[10] Levine A, Koletzko S, Turner D; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 jun;58(6):795-806. doi: 10.1097/MPG.0000000000000239. PMID: 24231644.

[11] Ministro P, Martins D. Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease: how, when and why? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;11(4):317-328. doi: 10.1080/17474124.2017.1292128. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28276813.

[12] Pérez Moreno J, Luego Herrero V, Bermejo San José R. Marcadores biológicos y pronósticos de enfermedad inflamatoria intestinal. En: Sánchez Sánchez C (ed) *Enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría*. Madrid: Ergon; 2013; 87-99

[13] Resál T, Farkas K, Molnár T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease: what do we know? *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jul 1;8:686778. doi: 10.3389/fmed.2021.686778. eCollection 2021.

[14] Maltz R, Podberesky DJ, Saeed SA. Imaging modalities in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pediatr*. 2014 oct;26(5):590-6. doi: 10.1097/MOP.0000000000000131. PMID: 25029227.

- [15] Moon JS. Clinical Aspects and Treatments for Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019 Jan;22(1):50-56. doi: 10.5223/pghn.2019.22.1.50. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30671373; PMCID: PMC6333592.
- [16] Kim ES, Kim MJ. Upper gastrointestinal tract involvement of Crohn disease: clinical implications in children and adolescents. *Clin Exp Pediatr*. 2022 Jan;65(1):21-28. doi: 10.3345/cep.2021.00661. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34530520; PMCID: PMC8743432.
- [17] Martín De Carpi J, Viada J, Jiménez S. Enfermedad de Crohn. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid Ergon 5ta ed 2021; 271-302
- [18] van Rheenen PF, Aloï M, Assa A et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis* .2021; 15(2):171-94. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161.
- [19] Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 1;4(4):CD000542. doi: 10.1002/14651858.CD000542.pub3. PMID: 29607496; PMCID: PMC6494406.
- [20] Day AS, Gulati AS, Patel N, Boyle B, Park KT, Saeed SA. The Role of Combination Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Report from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 feb;66(2):361-368. doi: 10.1097/MPG.0000000000001850. PMID: 29210919.