

## Morbo di Crohn: diagnosi e trattamento

M. BARBUSCIA, C. PRATICÒ, N. DI PIETRO, A.G. RIZZO, G. MELITA, M. DE LUCA,  
G. CASTRICIANO, F. VITA, M. SANÒ, S. GORGONE

RIASSUNTO: **Morbo di Crohn: diagnosi e trattamento.**

M. BARBUSCIA, C. PRATICÒ, N. DI PIETRO, A.G. RIZZO,  
G. MELITA, M. DE LUCA, G. CASTRICIANO, F. VITA, M. SANÒ,  
S. GORGONE

*Gli Autori fanno il punto sul morbo di Crohn, anche sulla base della loro personale esperienza.*

*Dopo avere discusso sui fattori di rischio ed etiopatogenetici coinvolti nel determinismo di questa patologia, sintetizzano i reperti anatomopatologici che la caratterizzano. Passano quindi ad analizzare le manifestazioni cliniche, le possibilità diagnostiche e le opzioni terapeutiche di pertinenza chirurgica puntualizzando come l'accesso laparotomico sia ancora oggi da preferire.*

*Gli Autori concludono auspicando che una diagnosi tempestiva eviti le gravi problematiche connesse all'insorgenza delle complicanze.*

SUMMARY: **Diagnosis and treatment of Crohn's disease.**

M. BARBUSCIA, C. PRATICÒ, N. DI PIETRO, A.G. RIZZO,  
G. MELITA, M. DE LUCA, G. CASTRICIANO, F. VITA, M. SANÒ,  
S. GORGONE

*The Authors state their ideas and report their experience about diagnosis and treatment of Crohn's disease.*

*After having treated risk and etiological factors, they discuss typical anatomic-pathological lesions. Then they explain clinical, diagnostic and surgical choices extensively: they prefer laparotomic approach.*

*The Author's conclude that timely diagnosis spare heavy complications.*

KEY WORDS: Morbo di Crohn - Enterite segmentaria - Resezione intestinale.  
Crohn's disease - Segmentary ileitis - Intestinal resection.

### Premessa

La malattia granulomatosa infiammatoria dell'intestino ("ileite regionale") fu descritta da Crohn, Ginzburg ed Oppenheimer nel 1932 sul "Giornale dell'Associazione Medica Americana" (9); nel maggio del 1939 le si attribuì l'eponimo di malattia di Crohn.

Nei decenni seguenti molti Autori si sono dedicati allo studio di questa affezione documentandone la presenza in tutti i tratti del tubo digerente: Gottlieb nel 1937 descrisse l'interessamento duodenale (15), Ross nel 1949 quello dello stomaco (26), Franklin nel 1950 dell'esofago (11) e Morson nel 1959 quello del colon (18).

Ancora oggi (29-32), numerosi sono gli studi che le varie discipline riservano a questa patologia allo scopo di definirne l'esatta eziopatogenesi (3, 4), i molteplici quadri clinici e soprattutto le possibilità di una diagnosi tempestiva e quindi di un trattamento adeguato.

Università degli Studi di Messina  
Cattedra di Chirurgia dell'Apparato Digerente  
(Titolare: Prof. M. Barbuscia)  
Cattedra di Chirurgia Generale  
(Titolare: Prof. S. Gorgone)  
Cattedra di Anestesiologia e Rianimazione  
(Titolare: Prof. C. Praticò)

© Copyright 2004, CIC Edizioni Internazionali, Roma

### Casistica

La nostra esperienza, relativa agli ultimi 5 anni, comprende 11 casi di morbo di Crohn trattati chirurgicamente: 2 in urgenza per sindrome oclusiva e 9 in elezione (Tab.1).

Tutti i pazienti riferivano sintomatologia dolorosa (100%), progressivamente ingravescente malgrado la terapia medica eseguita per un periodo variabile tra i 4 e gli 11 anni; frequenti erano anche il dimagrimento (90,9%) ed il decadimento delle condizioni generali (72,7%). Minore incidenza avevano la diar-

TABELLA 1 - MORBO DI CROHN. CASISTICA 1997-2002.

Morbo di Crohn Casistica 1997-2002	
Sesso: 6 Uomini - 5 Donne	
Età: 24 - 67 anni (media 45,5)	
Terapia medica: 4 - 11 anni	
Localizzazione	
Stomaco	1
Duodeno	1
Digiuno Ileo	5
Sigma	1
Multipla gastro-ileo-colica	1
Multipla ileo - colica	1
Recidiva dopo resezione ileale	1

rea (63,6%), i disturbi dell'alvo ed il tenesmo rettale (54,5%), le sindromi occlusive (18,2%), la presenza di una massa palpabile (18,2%), la rettorragia (9,1%).

Le indagini di laboratorio hanno consentito di evidenziare un costante, significativo incremento degli indici di flogosi (conta dei leucociti e delle piastrine, VES, PCR), una discreta riduzione tanto delle albumine sieriche che della sideremia, un modesto incremento della ferritinemia. Il dosaggio della alfa-1-antitripsina nelle feci ne ha documentato un discreto incremento nella totalità dei casi, significativo per una proteino-disperzione imponente.

Per quanto concerne lo studio radiologico, quasi sempre condotto con la metodica del doppio contrasto, esso è stato determinante nella valutazione della sede e dell'estensione della malattia e nel documentare l'esistenza di fistole intestinali.

L'esame endoscopico, l'ecografia addominale e la TC spirale hanno generalmente confermato la natura e l'estensione della malattia.

Per quanto riguarda il trattamento da noi adottato, solo nel Crohn duodenale la vicinanza delle lesioni alla papilla e le condizioni generali del paziente ci hanno indotto a fare ricorso ad un intervento derivativo gastro-digiunale; in tutti gli altri casi l'estensione delle lesioni ci ha obbligato ad interventi demolitivi:

- una gastrectomia sub-totale nel caso di Crohn gastrico;
- tre resezioni ileali, di cui una per recidiva, estese rispettivamente per 32, 50 e 27 cm;
- una resezione ileo-colica destra per localizzazione ileale che si estendeva alla valvola ileo-cecale;
- una resezione del sigma;
- due ampie demolizioni nelle localizzazioni che coinvolgevano, anche con la presenza di tramiti fistolosi, più tratti intestinali: una resezione gastrica con asportazione di un ampio tratto di ileo e del colon sino al sigma nel caso di Crohn gastro-ileo-colico ed una resezione ileale (estesa per circa 40 cm) associata ad asportazione di quasi tutto il colon nel caso di Crohn ileo-colico.

I due casi con sindrome occlusiva, entrambi a localizzazione ileale, sono stati trattati in urgenza rispettivamente mediante resezione di un tratto ileale della lunghezza di circa 25 cm e resezione dell'ultima ansa ileale e di parte del colon destro (Tab. 2).

In nessuno dei nostri pazienti abbiamo dovuto lamentare complicanze post-operatorie eccetto che una piccola deiscenza anastomotica, nel caso di resezione ileo-colica destra, drenata attraverso il sistema aspirativo messo a dimora durante l'intervento e giunta a guarigione spontanea per granulazione.

TABELLA 2 - INTERVENTI CHIRURGICI E RISULTATI.

INTERVENTO	N.	COMPLICANZE POST-OP.	RISULTATI	RECIDIVE
Gastrectomia subtotale	1	/	Guarigione	/
Derivaz. gastro-digiunale	1	/	"	/
Resezione ileale	4	/	"	/
Resezione ileo-colica dx	2	1 deiscenza	"	/
Resezione colon sn	1	/	"	/
Ampia demolizione	2	/	diarrea	/

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a follow-up periodico; a parte i due casi che hanno subito ampie demolizioni digestive, nessuno ha lamentato malassorbimento o diarrea imponente.

Non abbiamo dovuto fino ad oggi trattare i pazienti per ripresa di malattia (Tab. 2).

## Discussione

Particolarmente frequente nei Paesi Occidentali, il morbo di Crohn ha una incidenza annuale di 2-9

nuovi casi per 100.000 abitanti (6).

La popolazione giovane, compresa tra la seconda e la terza decade di vita, è quella più frequentemente interessata, con una lieve prevalenza del sesso femminile; la razza bianca (ed in particolare gli ebrei nati negli Stati Uniti o nel Nord Europa) risulta più colpita. Nella nostra casistica l'età media dei pazienti era di 45,5 anni, tutti soggetti di razza bianca.

Numerosi sono i fattori etiopatogenetici coinvolti nel determinismo del morbo di Crohn (22-25).

**Fattori genetici:** familiarità positiva (incidenza trenta volte maggiore di quella riscontrabile nella popolazione generale).

**Fattori immunologici:** è ampiamente dimostrata una attiva partecipazione del sistema immunitario: presenza di uno stato di attivazione monocito/macrofagica e di linfociti T e B a livello della lamina propria del tratto intestinale interessato dalla flogosi.

**Fattori ambientali:** il fumo di sigaretta, la dieta ricca di zuccheri raffinati, l'uso di contraccettivi orali, l'attività fisica e lo stato socio-economico.

**Fattori infettivi:** numerosi studi hanno ipotizzato la presenza di una causa infettiva, batterica o virale, specie se contratta nella prima infanzia, senza però riconoscere un vero agente etiologico.

**Fattori psicologici:** è stata riscontrata una stretta correlazione tra evento stressante e interazione tra sistema neuroendocrino ed immunitario.

Del tutto caratteristiche sono le lesioni anatomicopatologiche del morbo di Crohn.

Dal punto di vista macroscopico il segmento di intestino interessato dal processo flogistico appare ispessito per edema e/o fibrosi (Figg. 1 e 2). Frequenti sono le aderenze tra il tratto di intestino e le strutture vicine (vescica, sigma, retto ed organi genitali femminili); proprio queste aderenze costituiscono il presupposto alla formazione di fistole (2). Caratteristiche sono le ulcerazioni lineari o serpiginose che, nel tempo, portano al classico aspetto "ad acciottolato romano o *cobblestone*" e, qualora giungano a guarigione, lasciano il posto a lunghe cicatrici "a binario ferroviario". Sin dall'inizio della malattia, inoltre, è possibile riscontrare la presenza di ulcere aftoidi tendenti ad approfondirsi nella muscolaris mucosae, fino a raggiungere la muscolare propria, e associate ad un ascesso o, quanto meno, ad uno o più microascessi nel grasso sottosieroso; proprio questo fenomeno può dare avvio all'adesione tra ansa intestinale e un qualsiasi organo contiguo che, come dicevamo, può esitare nella formazione di fistole.

Le manifestazioni cliniche del morbo di Crohn variano non solo in rapporto alla localizzazione ma anche all'età dei pazienti, allo stadio e alla durata della malattia. Come documentato anche dalla nostra casistica, le manifestazioni intestinali che più frequente-

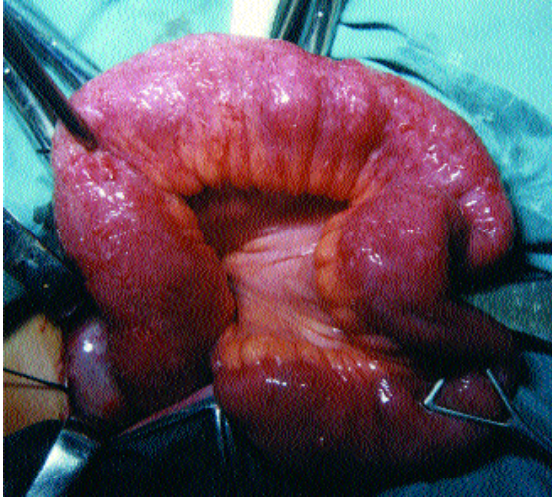


Fig. 1 - Ultima ansa ileale notevolmente ispessita per edema (foto intraoperatoria).

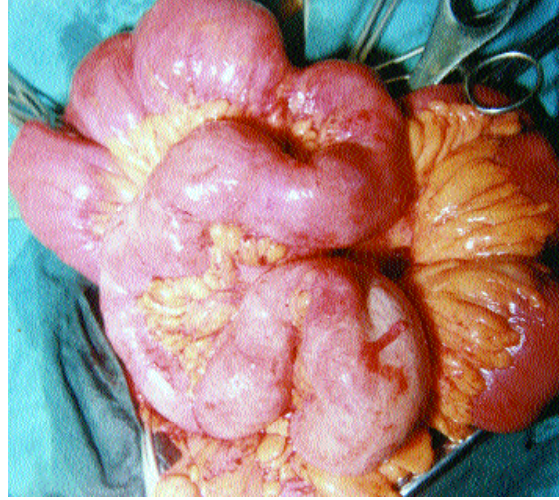


Fig. 2 - Tratto ileale con aree di fibrosi e substenosi (foto intraoperatoria).

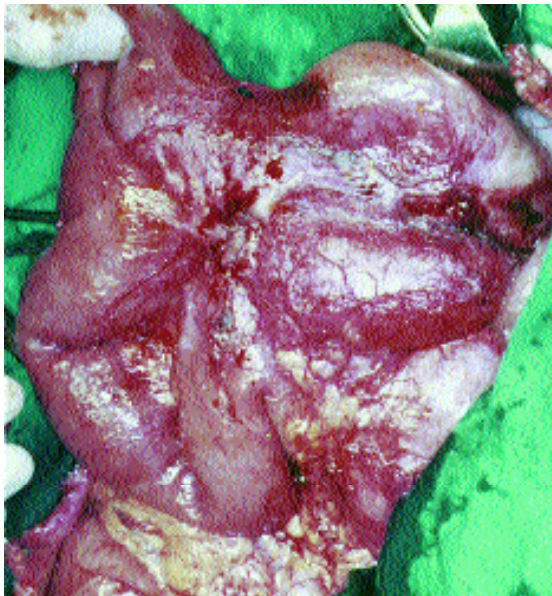


Fig. 3 - Tenaci aderenze con fistola interna (foto intraoperatoria).

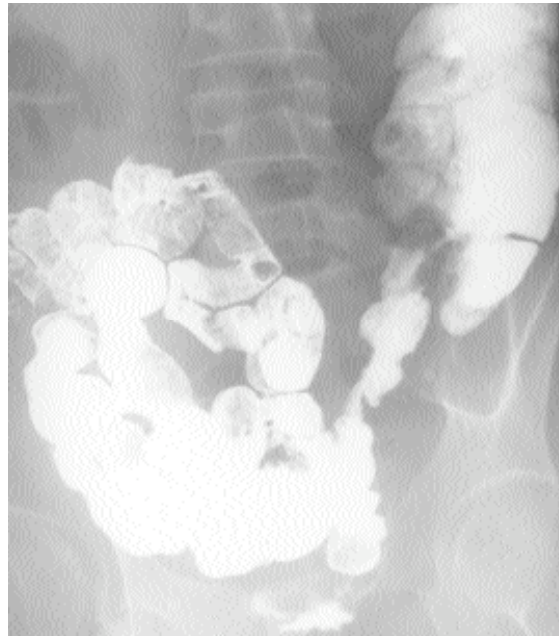


Fig. 4 - Studio contrastografico dell'ultima ansa ileale, di calibro irregolare per circa 20 cm. Tramite fistoloso a 25 cm dalla valvola ileocecale.

mente si osservano nei casi meno gravi sono rappresentate dal dolore, dalla distensione addominale, dai crampi diffusi, dalla febbre, dalla flogosi perianale e di diarrea (2-5 scariche al giorno in caso di localizzazioni ileali, e da 3 a 10 nelle localizzazioni ileo-coliche o retto-coliche) (12-19); in quelli più gravi, oltre all'acuirsi di tali sintomi, possono intervenire il dimagrimento, l'anemia (l'emorragia microscopica è sempre presente nella malattia di Crohn, tanto da determinare spesso un'anemia ipocromica) ed i gravi disordini nutrizionali.

Circa un terzo dei pazienti presenta almeno una manifestazione extraintestinale: eritema nodoso, pioderma gangrenoso, stomatite aftosa; interessamento articolare; manifestazioni urinarie (ascesso retroperitoneale, fibrosi peri-ureterale, litiasi renale); manifestazioni epatobiliari (cirrosi, colangite sclerosante primitiva, steatosi, colelitiasi e colangiocarcinoma); pericarditi; patologie polmonari croniche; deficit coagulativi e complicanze tromboemboliche (7-10).

Le complicanze, molto frequenti, spesso rappre-



Fig. 5 - Studio contrastografico dell'ultima ansa ileale con caratteristico aspetto "ad acciottolato".

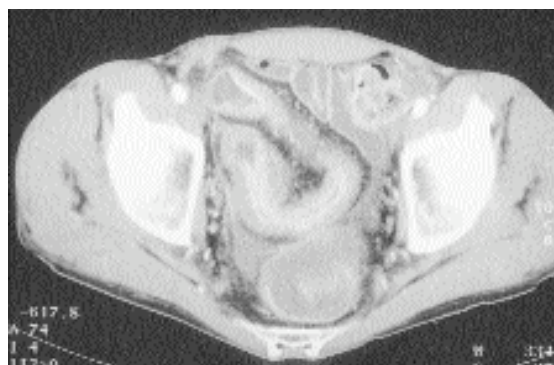


Fig. 7 - TC: ileo terminale che si presenta notevolmente ispessito (8-10 mm) con plurime strutture vascolari mesenteriali.

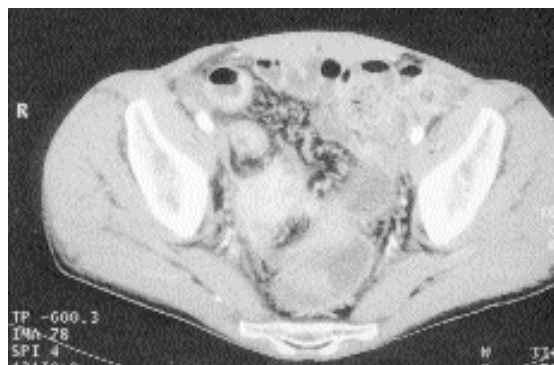


Fig. 8 - TC: in fossa iliaca destra presenza di raccolta flemmonosa del diametro di circa 4 cm.



Fig. 6 - Ecografia: ultima ansa ileale notevolmente ispessita e comunicante con una piccola raccolta extra-intestinale.

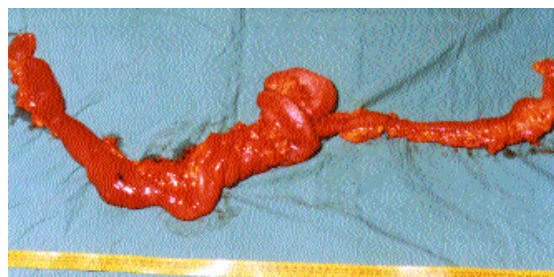


Fig. 9 - Pezzo operatorio: ampia resezione ileo-ceco-colica.

sentano la prima manifestazione della malattia di Crohn. In particolare, gli ascessi spontanei o post-operatori (7-28%) (14) vengono classificati in retro-

peritoneali e intraperitoneali; questi ultimi (più frequenti) vanno suddivisi in superficiali (enteroparietali: abbastanza voluminosi con un contenuto di pus fino a 400 ml) e in profondi (*interloop*: circondati da anse edematose e spesso adese, arrivano a contenere generalmente quantità di pus non eccessive).

Le fistole (13-17), osservabili nel 40% dei casi vanno distinte in fistole interne (Fig. 3), caratterizzate da un tramite breve ed epitelizzato, e fistole esterne, che possono a loro volta essere distinte in enterocuta-

nee, perianali ed entero-vaginali. Le fistole esterne, siano esse spontanee o secondarie ad intervento chirurgico, vanno ulteriormente suddivise in fistole ad alta gittata (>500 ml/die, tale da indurre anche gravi squilibri idro-elettrolitici e nutrizionali) e fistole a bassa gittata (<500 ml/die).

L'occlusione intestinale interviene con frequenza variabile dal 35 al 55% (12,2% nella nostra casistica) soprattutto per stenosi ileale da accumulo di collagene nel contesto della parete infiammata.

Di rara osservazione sono la perforazione (16-33) in peritoneo libero ed il megacolon tossico, provocato dalla perdita del tono neuromuscolare dell'intestino per processi flogistici particolarmente estesi.

Non esistono indici specifici che consentano la diagnosi del morbo di Crohn: la corretta valutazione delle variabili cliniche prese in considerazione tanto dal CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*, introdotto nel 1976 da Best), che dall'SI (*Simple Index*, proposto nel 1980 da Harvey e Bradshaw) sono di indiscutibile aiuto.

Come anche da noi osservato, molto significative sono la notevole riduzione (<30) della sideremia, le alterazioni dei valori della PCR e dell'alfa-1-glicoproteina, il notevole incremento dei leucociti, delle piastrine, della VES e l'incremento dell'alfa-1-antitripsina nelle feci.

Lo studio contrastografico tradizionale dà informazioni sulla sede, sull'estensione (Fig. 4) e, spesso, sulla severità della malattia: ulcere longitudinali nel tenue, fenditure trasversali nel colon, aspetto "ad acciottolato" (Fig. 5), asimmetrie, lesioni a salto, stenosi e fistole interne ed entero-cutanee.

La metodica a doppio contrasto, più accurata, consente di obiettivare i segni iniziali della flogosi intestinale: tumefazioni delle valvole conniventi, noduli della mucosa, spasmo o incipiente fibrosi ("segno della corda"), ulcere aftoidi.

L'esame endoscopico consente di osservare la classica ulcera aftoide, segno precoce di Crohn, l'aspetto "ad acciottolato", le substenosi e gli orifizi riferibili a tramiti fistolosi (31).

L'ecografia può documentare l'ispessimento delle pareti (>5 mm) del tratto intestinale (Fig. 6), l'ipertrofia dei mesenterici, le anse stenotiche con alterazione persistente della peristalsi (>30-60 sec per l'ileo e >1 minuto per il colon), la presenza di ascessi o fistole.

Particolarmente indicata nei pazienti con malattia in forma acuta, la TC spirale (20) consente di valutare la struttura delle pareti intestinali e dei mesenterici, di documentare la presenza di ascessi, di visualizzare le fistole (Figg. 7-8).

Anche la risonanza magnetica (34) può presentare indubbi vantaggi per l'ottimale visualizzazione dei tessuti molli.

La cronicità e la progressiva evoluzione della malattia di Crohn impongono il ricorso in prima istanza al trattamento medico per ridurre la flogosi delle pareti intestinali (aminosalicilati, 5-ASA, corticosteroidi), inibire l'iperattività batterica (metronidazolo, ciprofloxacina), incrementare la risposta immunitaria (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina, infliximab), alleviare i sintomi (antidiarroidici, antispastici, analgesici) e conservare uno stato nutrizionale sufficiente (diete elementari, nutrizione enterale o parenterale) (30-35).

Il trattamento chirurgico della malattia di Crohn va riservato ai pazienti con situazioni che metterebbero a rischio la loro vita (perforazione, megacolon tossico, emorragia incontrollabile, occlusione, ascessi intraaddominali, fistole a imponente gittata) o, quanto meno, ai pazienti in cui si riveli indispensabile migliorare la qualità di vita: casi di emorragia ricorrente o di sub-occlusioni recidivanti, presenza di fistole interne o perianali, sintomatologia di intensità ingravescente in pazienti refrattari alla terapia medica.

L'aggressione chirurgica non può in alcun modo prescindere da un'accurata valutazione del paziente e dalla conseguente preparazione all'intervento che deve prefiggersi di limitare la flogosi intestinale, onde intervenire in condizioni favorevoli, e risolvere l'eventuale stato settico (8).

Ancora oggi, come nella nostra esperienza, un'ampia laparotomia mediana rappresenta la via di aggressione migliore in quanto consente l'esplorazione completa dei vari tratti del canale alimentare, indispensabile per la valutazione della lesione principale e di altre lesioni eventualmente associate, con possibilità di localizzare e trattare aderenze, piccoli ascessi tra le anse, fistole interne.

Le opzioni chirurgiche sono rappresentate da:

- *by-pass dei tratti stenotici*, che in passato hanno rappresentato l'unico trattamento chirurgico del Crohn; trovano oggi indicazione solo in urgenza ed in pazienti in condizioni precarie, in quanto espongono alla sindrome da ansa cieca;
- *resezione intestinale* (23), effettuata in misura tale da garantire l'asportazione di tutto il tratto malato (Fig. 9) evitando al contempo di indurre malassorbimento e/o diarrea imponente;
- *stritturoplastica secondo Heinecke-Mickulicz* (24), nei casi di stenosi, specie se multipla. Questa tecnica e le sue varianti rappresentano quella che alcuni definiscono "chirurgia minima" da riservare ai casi in cui la chirurgia resettiva può essere all'origine della sindrome da intestino corto.

La videolaparoscopia, (1,21,27,28) trova un suo rationale in alcuni casi favorevoli, laddove l'assoluta esclusione di raccolte ascessuali e di aderenze estese ne autorizzi l'impiego.

## Conclusioni

La maggiore definizione dei fattori eziopatogenetici, l'individuazione dei fattori di rischio, l'utilizzazione degli indici di attività della malattia nonché i progressi dell'*imaging* consentono oggi una più accurata diagnosi e gestione del morbo di Crohn.

La terapia medica offre varie opzioni in grado di controllare più efficacemente l'evoluzione della malattia e di dare a questi pazienti una qualità di vita migliore e per tempi più lunghi rispetto al passato.

Nonostante ciò le complicanze portano i pazienti in elevata percentuale all'osservazione del chirurgo; in

tali circostanze la necessità di intervenire in urgenza o, quanto meno, su pazienti fortemente debilitati, malnutriti e spesso portatori di grave stato settico, rende particolarmente problematici interventi che in altre condizioni sarebbero semplici e scevri di complicanze.

Obiettivo primario deve essere quello di diagnosticare per tempo le condizioni predisponenti all'insorgere di complicanze, allo scopo di intervenire precocemente riducendo la morbilità post-operatoria.

Solo il costante dialogo tra gastroenterologo e chirurgo può consentire di individualizzare i protocolli terapeutici finalizzandoli alla ottimizzazione della qualità di vita del paziente.

## Bibliografia

1. Aleali M, Milson JW: Laparoscopic surgery in Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2001; 81, 1: 217-29
2. Aman Konah TD, Strom CB, Vierling JM, Petrovic LM: Inflammatory pseudotumor of the liver as the first manifestation of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2520-2
3. Andoh A, Fujino S, Okuno T, Fujiyama Y, Bamba T: Intestinal subepithelial myofibroblasts in inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol* 2002; 37 Suppl 14:33-7
4. Assche GV: Can we influence fibrosis in Crohn's disease? *Acta Gastroenterol Belg* 2001; 64: 193-6
5. Bernell O, Lapidus A, Hellers G: Recurrence after colectomy in Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 647-54
6. Blumberg RS, Strober W: Prospects for research in inflammatory bowel disease. *Jama* 2001; 285: 643-7
7. Chebli JM, Garubbi PD, de Souza AF, Dias KV, Cimino KO, De Carvalho-Filho RJ, Lucca FA: Fatal evolution of systemic lupus erythematosus associated with Crohn's disease. *Arch Gastroenterol* 2000; 37: 224-6
8. Colombel JF, Cortot A, van Kruiningen HJ: Antibiotics in Crohn's disease. *Gut* 2001; 48: 647-50
9. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD: Regional ileitis. A pathologic and clinical entity. *Jama* 1932; 99: 323-9
10. el Khader K, Karmouni T, Guille F, Lobel B: Ureteroileal fistula: an unusual complication of Crohn's disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63: 312-3
11. Franklin RH, Taylor S: Non specific granulomatous (regional) esophagus. *J Thorac Surg* 1950; 19: 292-7
12. Freeman HJ: Meckel's diverticulum in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 308-11
13. Fronda GR, Resegotti A, Astegiano M, Farina EC, Patelli E, Giustetto A, De Paolis P: Le fistole enteriche nel morbo di Crohn. *Min Chir* 2000; 5: 431-5
14. Garcia JC, Persky SE, Bonis PAL, Topazian M: Abscesses in Crohn's disease: Outcome of medical versus surgical treatment. *Clin Gastroenterol* 2001; 32: 409-12
15. Gottlieb CH, Alpert J: Regional jejunitis Crohn. *Am J Roentgenol* 1937; 38: 881-5
16. Gulias Piniero A, Madrinan Gonzales M, Prego Mateo E: Acute peritonitis due to perforation Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 346-8
17. Lichtenstein GR: Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 1132-47
18. Morson BC, Lockhart-Mummery HE: Crohn's disease of the colon. *Gastroenterology* 1959; 92: 168-73
19. Ohta M, Komno H, Kamiya K, Suwa D, Baba M, Tanaka T, Nakamura T, Nishino N, Sugimura S, Nakamura S: Crohn's disease of the esophagus: report of a case. *Surg Today* 2000; 30, 3: 262-7
20. O'Malley ME, Wilson SR: US of gastrointestinal tract abnormalities with CT correlation. *Radiographics* 2003;23(1):59-72
21. Panis Y: Laparoscopic surgery for benign colorectal diseases. *J Chir* 2000; 137: 261-7
22. Picco MF, Bayless TM: Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(2):363-8
23. Pietri P: Malattia di Crohn: sintesi di un'esperienza chirurgica. *Chirurgia* 1996; 9: 273-7
24. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F, Ugolini F: A new model of strictureplasty for multiple and long stenoses in Crohn's ileitis: side-to-side diseased to disease-free anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003;46(1):127-30
25. Roseano M, Turolto A, Ziza F, Balani A, Scaramucci M: Morbo di Crohn: fattori prognostici e scelte terapeutiche. *Chir Ital* 2002; 54: 141-54
26. Ross J.: Cicatrizing enteritis, colitis and gastritis. *Gastroenterol* 1949; 13: 344-50
27. Schmidt CM, Salamini MA, Kaufman HS, Lilliemoe KD, Learn P, Bayles T: Laparoscopic surgery for Crohn's disease: Reasons for conversion. *Ann Surg* 2000; 233: 733-9
28. Shore G, Gonzalez QH, Bondora A, Vickers SM.: Laparoscopic vs conventional ileocelectomy for primary Crohn disease. *Arch Surg* 2003;138(1):76-9

29. Speranza V, Minervini S: La malattia di Crohn. Atti S.I.C. 1997, Collana Monografica n. 8: 25-203
  30. Stein RB, Lichtenstein GR: Medical therapy for Crohn's disease: The state of the art. Surg Clin North Am 2001; 81, 1: 71-101
  31. Stephen E, Rubesin MD, Ilias Scotiniotis MD, Bernard A, Birnbaum MD, Gregory G, Ginsberg MD: Radiologic and endoscopic diagnosis of Crohn's disease. Surg Clin North Am 2001; 81: 39-69
  32. Su C, Lichtenstein GR.: Recent developments in inflammatory bowel disease. Med Clin North Am 2002;86(6):1497-523
  33. Tonelli P: La perforazione nell'ileite di Crohn e le sue conseguenze nella storia naturale della malattia. Ann Ital. Chir 1995; 66: 695-708
  34. Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, D'Hoore A, Penninckx F, Marchal G, Cornillie F, Rutgeerts P.: Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2003; 98(2):332-9
  35. Verma S, Kirkwood B, Brown S, Gjaffer MH: Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. Digest Liver Dis 2000; 32: 769-74.
-