

# Manifestazioni extraintestinali della malattia di Crohn.



Ann. Ital. Chir., 2009; 80: 293-298

## Fattori di rischio e impatto della chirurgia digestiva

Riccardo Nascimbeni\*, Francesco Di Fabio\*, Alberto Lanzini\*\*, Francesco Lanzarotto\*\*, Chiara Ricci\*\*, Claudio Casella\*, Bruno Salerni\*

Università degli Studi di Brescia, Italia

\*Cattedra di Chirurgia Generale

\*\*Cattedra di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,

### Extraintestinal manifestations in Crohn's disease: Risk factors and influence of intestinal surgery

**BACKGROUND:** *Extraintestinal manifestations significantly affect the quality of life of patients with Crohn's disease. The aim of the present study is to define the risk factors for extraintestinal manifestations and the relative influence of intestinal surgery.*

**PATIENTS AND METHODS:** *In a cohort of 223 patients with Crohn's disease we analyzed the association between demographic/clinico-pathological factors and extraintestinal manifestations. In addition, we evaluated their association with the timing of appearance of the extraintestinal manifestations with respect to the intestinal surgery.*

**RESULTS:** *Fifty-seven patients (25.6%) developed 91 extraintestinal manifestations.*

*Demographic and clinico-pathological variables significantly associated with extraintestinal manifestations were: female gender (OR 2.84, 95% CI: 1.37-5.90) and colonic involvement (OR 2.68, 95% CI: 1.06-6.76). In patients not undergoing surgery and in patients with extraintestinal manifestations present only before surgery, the latency period between the onset of Crohn's disease and extraintestinal manifestations were  $3.7 \pm 8.2$  and  $2.1 \pm 6.3$  years, respectively. In patients developed extraintestinal manifestations only after surgery, the latency between surgery and extraintestinal manifestations was  $12.0 \pm 10.0$  years. In 5 patients with early onset of extraintestinal manifestations, these did not regress or recur after surgery.*

**CONCLUSION:** *Female gender and colonic involvement are confirmed as risk factors for the development of extraintestinal manifestations in Crohn's disease. Surgical treatment of the intestinal disease represents a therapeutic option for patients with extraintestinal manifestations, as it seems to prevent or delay these manifestations in most cases.*

**KEY-WORDS:** Crohn's disease, Extraintestinal manifestations, Intestinal surgery.

### Introduzione

Le indicazioni chirurgiche nella malattia di Crohn sono, di regola, limitate alle complicanze intestinali o al fallimento della terapia medica, sempre riferito ai sintomi

intestinali<sup>1,2</sup>. Le manifestazioni extraintestinali rappresentano un evento significativo della storia clinica di alcuni pazienti con malattia di Crohn, influenzandone la qualità di vita, la mortalità e talvolta anche la mortalità<sup>3,4</sup>. La loro frequenza varia dal 6 al 30%<sup>5-8</sup>, a seconda della definizione delle manifestazioni stesse e della metodologia applicata per la loro diagnosi.

Alcune di esse sono correlate all'attività della malattia di base, mentre altre hanno un decorso più indipendente. Generalmente fanno parte del primo tipo alcune forme di artralgie, l'eritema nodoso e l'episclerite, mentre del secondo tipo sono caratteristiche la spondilite anchilosante, il pioderma gangrenoso e l'uveite<sup>6-9</sup>.

Relativamente rari sono gli studi che hanno analizzato i fattori predittivi per lo sviluppo di manifestazioni extraintestinali e rare sono le osservazioni circa il significato della chirurgia intestinale quale fattore protettivo o predisponen-

Parte dei dati descritti in questo manoscritto sono stati presentati in forma di relazione su invito al Congresso Nazionale S.I.C.U. il 2-4 ottobre 2008.

Pervenuto in Redazione Marzo 2009. Accettato per la pubblicazione Maggio 2009

Per corrispondenza: Prof. Riccardo Nascimbeni, U.O. Chirurgia Generale 1, Spedali Civili di Brescia, Dip. Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Brescia, Viale Europa 11, 25123 Brescia (e-mail: nascimbr@med.unibs.it).

te. Tali informazioni hanno, invece, un sostanziale interesse, potendo influenzare le scelte terapeutiche ed il loro timing.

Sulla base di tali presupposti, il presente studio valuta i fattori associati allo sviluppo di manifestazioni extraintestinali nei pazienti con malattia di Crohn e descrive gli effetti della chirurgia intestinale sulle manifestazioni extraintestinali stesse.

## Pazienti e metodi

Sono stati presi in considerazione tutti i pazienti con diagnosi istologica di malattia di Crohn seguiti presso le Unità di Chirurgia Generale 1 e/o di Gastroenterologia dell'Università degli Studi di Brescia - Spedali Civili di Brescia, alla data del 1 settembre 2008.

Tutti i pazienti in remissione sono stati seguiti annualmente presso un ambulatorio dedicato. I pazienti con malattia in fase attiva o in riacutizzazione sono stati ospedalizzati o seguiti ambulatorialmente in base al grado di attività della malattia. I dati anagrafici e clinici di tutti i soggetti sono stati inseriti prospetticamente in un database elettronico, sia durante le fasi di ospedalizzazione che durante le attività ambulatoriali.

Criteri di esclusione dallo studio sono stati i seguenti: follow-up inferiore a 2 anni dalla diagnosi di malattia di Crohn, assenza dai controlli periodici ed irreperibilità telefonica da almeno 4 anni dalla data di inclusione.

Le manifestazioni extraintestinali non sono state ricercate mediante screening specifici nella coorte di studio. Sintomi, segni o indagini suggestivi per manifestazioni extraintestinali sono stati posti all'attenzione di specialisti e la loro eventuale diagnosi è stata effettuata in accordo alle indicazioni della "European Crohn's and Colitis Organization Consensus Conference 2006"<sup>9</sup>.

I seguenti quadri patologici sono stati classificati quali manifestazioni extraintestinali della malattia di Crohn: artropatia periferica di tipo I, artropatia periferica di tipo II, spondilite anchilosante, sacroileite, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, uveite, episclerite, colangite sclerosante, eventi trombo-embolici e osteoporosi.

Obiettivi primari dello studio sono stati: a) la valutazione del rischio di sviluppare manifestazioni extraintestinali associato alle diverse caratteristiche clinico-morfologiche della malattia, b) la descrizione delle caratteristiche e dell'andamento delle manifestazioni extraintestinali nei pazienti sottoposti a chirurgia intestinale.

Per quanto riguarda il primo obiettivo dello studio, è stata valutata l'associazione delle manifestazioni extraintestinali con le seguenti variabili clinico-morfologiche dei pazienti e della malattia: sesso ed età del paziente all'esordio della malattia di Crohn, localizzazione e tipo di malattia intestinale secondo i criteri di Vienna<sup>10,11</sup>, coinvolgimento perineale da parte della malattia, familiarità per le malattie infiammatorie croniche intestinali, fumo di tabacco, appendicectomia prima dell'esordio della

malattia, interventi resettivi e/o stricturoplastiche sull'intestino tenue o crasso.

Per quanto riguarda il secondo obiettivo, i pazienti sono stati suddivisi sulla base della relazione temporale tra chirurgia intestinale e comparsa o persistenza delle manifestazioni extraintestinali. In particolare sono state individuate 4 categorie: Gruppo A: pazienti con manifestazioni extraintestinali mai sottoposti all'intervento, Gruppo B: pazienti con manifestazioni extraintestinali solo prima della chirurgia, Gruppo C: pazienti con manifestazioni extraintestinali comparse solo dopo la chirurgia, Gruppo D: pazienti con manifestazioni extraintestinali sia prima che successivamente alla chirurgia. È stata quindi analizzata l'eventuale presenza di associazioni tra le variabili clinico-morfologiche della malattia e le categorie così costituite.

## ANALISI STATISTICA

Per l'analisi del confronto tra variabili categoriali è stato utilizzato il test del Chi-quadrato. L'analisi multivariata per stabilire i fattori di rischio clinico-patologici per lo sviluppo di manifestazioni extraintestinali è stata realizzata mediante regressione logistica.

Il livello di significatività statistica è stato stabilito ad un valore di  $p < 0.05$  e l'intervallo di confidenza è stato determinato ad un livello pari al 95%. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il software Stata per Windows (Stata corporation, College Station, Tx, USA).

## Risultati

Sono stati inclusi nello studio 223 pazienti. Sono stati

TABELLA I - Caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti inclusi nello studio (n. 224)

		Numero pazienti	%
Rapporto maschi/femmine		118/115	
Età alla diagnosi*	A1	143	64.1
	A2	80	35.9
Localizzazione della malattia*	L1,4	54	24.2
	L2,3	169	75.8
Tipo di malattia*	B1	107	48.0
	B2	80	35.9
	B3	36	16.1
Malattia perineale		31	13.9
Familiarità per IBD		15	6.7
Fumo		124	55.6
Pregressa appendicectomia		64	30.6
Chirurgia intestinale		113	50.7

\*Criteri di Vienna per la classificazione della malattia di Crohn: Età alla diagnosi: A1=inferiore a 40 anni, A2=superiore a 40 anni; Localizzazione della malattia: L1,4=ileo terminale e vie digestive superiori, L2,3=ileo-colon e colon; Tipo di malattia: B1=malattia non-stenotizzante, non-fistolizzante, B2=malattia stenotizzante, B3=malattia fistolizzante.

esclusi dallo studio 4 pazienti seguiti per meno di 2 anni dall'esordio della malattia, 7 pazienti assenti dai controlli periodici da almeno 4 anni e risultati irreperibili alla ricerca telefonica.

Le caratteristiche clinico-patologiche principali dei pazienti inclusi nello studio sono illustrate nella Tabella I. L'età media dei pazienti all'esordio della malattia di Crohn era di  $36.3 \pm 15.6$  anni (range 1-80 anni). La durata media del follow-up dalla diagnosi all'inclusione nello studio è stata di  $11.6 \pm 8.3$  anni.

In 57 pazienti, pari al 25.6%, è stata diagnosticata almeno una manifestazione extraintestinale maggiore; in 24 pazienti, pari al 10.8%, erano presenti due o più manifestazioni extraintestinali. Il tipo di manifestazioni extraintestinali riscontrate sono riassunte nella Tabella II. La latenza media tra la diagnosi di malattia di Crohn e la comparsa della prima manifestazione extraintestinale è stata di  $5.1 \pm 9.2$  anni. In 7 casi (12.3%) la diagnosi di manifestazione extraintestinale ha preceduto quella della malattia di Crohn, in 20 pazienti le due diagnosi sono state sincrone (35.1%).

TABELLA II - Frequenza delle singole manifestazioni extraintestinali

Tipo	Numero di pazienti affetti
Artropatia Tipo I	31
Artropatia Tipo II	8
Spondilite anchilosante	7
Sacroileite	7
Pioderma gangrenoso	9
Eritema nodoso	10
Uveite	2
Episclerite	4
Tromboembolismi	6
Osteoporosi	7
Colangite sclerosante	0
Totale manifestazioni extraintestinali	91
Totale pazienti con manifestazioni extraintestinali	57

TABELLA III - Associazione tra variabili clinico-patologiche e manifestazioni extraintestinali (analisi univariata)

Variabile	MEI %		MEI %		p
	presenti	assenti	presenti	assenti	
Genere femminile	34	59.7	71	42.8	0.028
Età esordio Crohn sotto i 40 anni	42	73.7	101	60.8	0.081
Coinvolgimento del colon	50	87.7	119	71.7	0.015
Coinvolgimento perineale	12	21.1	19	11.5	0.070
Malattia stenotizzante o fistolizzante	30	52.6	86	51.8	0.910
Fumo	33	60.0	91	58.0	0.792
Storia familiare	4	7.0	11	6.6	0.928
Chirurgia intestinale	26	45.6	87	52.4	0.376
Appendicectomia	15	26.8	49	32.0	0.467

Legenda: MEI: Manifestazioni Extra-Intestinali.

TABELLA IV - Fattori di rischio clinico-patologici significativi per lo sviluppo di manifestazioni extraintestinali (analisi multivariata)

Variabile	Odds Ratio	95% Confidence Interval	p
Genere femminile	2.84	1.37-5.90	0.005
Coinvolgimento del colon	2.68	1.06-6.76	0.037

#### VARIABILI CLINICO-PATOLOGICHE ASSOCIATE ALLE MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI

In generale, i pazienti con manifestazioni extraintestinali avevano un follow-up significativamente più lungo dei pazienti senza manifestazioni extraintestinali ( $14.4 \pm 9.7$  anni vs  $10.6 \pm 7.6$  anni,  $p=0.007$ ).

Dal confronto univariato dei pazienti con e senza manifestazioni extraintestinali (Tabella III), le variabili clinico-morfologiche associate alle manifestazioni extraintestinali sono risultate essere il sesso femminile ed l'interessamento colico da parte della malattia intestinale.

Anche nell'analisi multivariata (Tabella IV) le manifestazioni extraintestinali sono risultate associate a sesso femminile, e interessamento colico.

#### RAPPORTO DELLE MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI CON LA CHIRURGIA

La maggior parte delle manifestazioni extraintestinali (54.4%) si è avuta in pazienti non sottoposti ad interventi di chirurgia intestinale per malattia di Crohn (Gruppo A, 31 pazienti). La latenza media tra insorgenza della malattia di Crohn e la comparsa della prima manifestazione extraintestinale in questo gruppo di pazienti è stata di  $3.7 \pm 8.2$  anni.

In 9 pazienti (15.8%), le manifestazioni extraintestinali sono state segnalate solo prima della chirurgia (Gruppo B). La durata di osservazione media post-intervento in questo gruppo è stata di 7.6 anni; la latenza media tra la diagnosi della malattia e la prima manifestazione extraintestinale è stata di  $2.1 \pm 6.3$  anni. In 4 pazienti le manifestazioni extraintestinali, che erano presenti al momento dell'intervento chirurgico, sono regredite nel post-operatorio e non si sono più ripresentate nei successivi controlli.

In 12 pazienti, le manifestazioni extraintestinali sono insorte dopo l'intervento chirurgico. La durata di osservazione media post-intervento è stata di 18.9 anni. In questo gruppo la latenza media tra la diagnosi della malattia e la prima manifestazione extraintestinale è stata di  $13.2 \pm 10.7$  anni; la latenza media tra chirurgia ed esordio della manifestazione extraintestinale è stata di  $12.0 \pm 10.0$  anni.

In 5 pazienti, le manifestazioni extraintestinali sono

TABELLA V – Fattori clinico-patologici e relazione con l'intervento chirurgico

Variabile	Gruppi in relazione alla chirurgia intestinale				
	A	B	C	D	P
Pazienti totali	31	9	12	5	
Età esordio Crohn sotto i 40 anni	25	5	9	3	0.425
Coinvolgimento del colon	25	8	12	5	0.280
Coinvolgimento perineale	6	1	4	1	0.641
Malattia stenotizzante o fistolizzante	11	6	10	3	0.029
Fumo	14	6	9	4	0.055
Storia familiare	1	1	0	2	0.017
Appendicectomia	8	3	3	1	0.954

insorte prima dell'intervento ma non sono regredite o si sono ripresentate dopo l'intervento chirurgico. La durata di osservazione media post-intervento è stata di 11.2 anni. In questo gruppo la latenza media tra diagnosi della malattia e la prima manifestazione extraintestinale è stata di  $-0.2 \pm 5.3$  anni; in questo gruppo, quindi la manifestazione extraintestinale ha mediamente preceduto la diagnosi di malattia di Crohn.

La chirurgia intestinale non è risultata associata significativamente alle manifestazioni extraintestinali (Tabella III).

Dopo suddivisione dei pazienti in base al rapporto temporale tra manifestazioni extraintestinali e chirurgia, la presenza di malattia stenotizzante o fistolizzante e la familiarità sono risultati significativamente differenti nei 4 sottogruppi (Tabella V).

## Discussione

Le informazioni ad oggi disponibili sulla frequenza e il rischio delle manifestazioni extraintestinali nella malattia di Crohn sono relativamente scarse. Il confronto dei dati risulta per di più difficile per le discrepanze legate alla variabilità dei periodi di osservazione, di metodologia diagnostica utilizzata e di definizione delle manifestazioni extraintestinali<sup>5</sup>. Nel 2006 la "European Crohn's and Colitis Organization" ha emanato delle linee guida sulla diagnosi ed il trattamento delle manifestazioni extraintestinali della malattia di Crohn fornendo di fatto le indicazioni per l'inquadramento di quelle più frequenti<sup>9</sup>. La definizione e la metodologia di diagnosi delle manifestazioni extraintestinali utilizzate nel presente studio fanno riferimento specifico a quelle emerse in quella "Consensus Conference"<sup>9</sup>. La prevalenza di manifestazioni extraintestinali pari al 25.6% nella coorte di 223 pazienti con malattia di Crohn seguita per  $11.6 \pm 8.3$  anni è in linea con il "range" riportato in Letteratura. I risultati del presente studio confermano l'aumentato rischio di sviluppare una o più manifestazioni extraintestinali nei pazienti di sesso femminile e/o nei pazienti

con localizzazione colica della malattia di Crohn. Indipendentemente dalle citate discrepanze, queste due variabili sono emerse quali fattori di rischio per le manifestazioni extraintestinali anche in studi precedenti.

Lakatos e Coll.<sup>12</sup> hanno evidenziato un'aumentata prevalenza femminile di manifestazioni extraintestinali, in particolare di manifestazioni articolari, cutanee, e oculari, in una coorte di 254 pazienti con malattia di Crohn. Tale dato è stato successivamente riconfermato dall'"Hungarian IBD Study Group" in un più ampio gruppo di 564 pazienti<sup>13</sup>. Recentemente, anche Barreiro-de Acosta e Coll.<sup>14</sup> hanno evidenziato una più alta frequenza di manifestazioni extraintestinali nelle donne analizzando retrospettivamente un gruppo di 173 pazienti con malattia di Crohn. Ancora altri studi hanno confermato la predilezione femminile ma soltanto per specifiche manifestazioni quali l'eritema nodoso<sup>3, 12</sup>, l'episclerite e l'uveite<sup>5</sup>.

In accordo con le nostre osservazioni, i tre studi sopra citati hanno anche evidenziato una più elevata prevalenza di manifestazioni extraintestinali nei pazienti con malattia di Crohn localizzata anche o solamente al colon. L'aumentato rischio associato alla localizzazione colica ha ricevuto conferme da ulteriori studi sia per le manifestazioni extraintestinali complessive, che per localizzazioni specifiche quali quelle articolari, oculari e cutanee<sup>15,16</sup>.

Il meccanismo fisiopatologico attraverso il quale queste due variabili influenzano il rischio di sviluppare una o più manifestazioni extraintestinali è al momento sconosciuto.

Dati specifici circa l'impatto della chirurgia intestinale sulle manifestazioni extraintestinali sono limitati. Le informazioni disponibili riguardano aneddotiche osservazioni di manifestazioni, prevalentemente articolari, regredite con il trattamento chirurgico<sup>17</sup> e il ruolo dell'integrità ileocecale nello sviluppo delle complicanze artritiche della malattia di Crohn<sup>18</sup>. In tale studio, Orchard e Jewell hanno confrontato la frequenza di manifestazioni articolari prima e dopo resezione ileocolica (164 pazienti) ed in un gruppo di 221 pazienti non sottoposti ad intervento, dimostrando una riduzione significativa della frequenza di complicanze artritiche dopo l'intervento. Questa osservazione non è mai stata replicata.

Il nostro studio non si è limitato al riscontro generale dell'assenza di associazione statistica tra chirurgia e frequenza di manifestazioni extraintestinali ma ha sfruttato un metodo di categorizzazione temporale delle manifestazioni extraintestinali rispetto all'evento chirurgico mai utilizzato in precedenza. I principali elementi che ne sono emersi sono i seguenti: 1) tempi di latenza sovrapponibili (mediamente 2-4 anni) tra esordio della malattia di Crohn e manifestazioni extraintestinali nei pazienti non operati e pazienti con manifestazioni extraintestinali solo pre-chirurgiche, 2) lunga latenza prima dell'esordio di manifestazioni extraintestinali dopo l'intervento chirurgico (mediamente 12 anni); fa eccezione 3) un gruppo

minoritario di pazienti con manifestazioni ad esordio precoce (più spesso prima dell'esordio della malattia intestinale) che tendono a non regredire o recidivare precocemente dopo l'intervento. Dall'analisi dei fattori clinico-patologici potenzialmente associati ai differenti gruppi, la storia familiare di malattia infiammatoria cronica intestinale è risultata l'unica variabile potenzialmente indicativa di inclusione in questo ultimo gruppo. La ridotta numerosità limita però il valore di tale dato. Pur non confermando direttamente le conclusioni di Orchard e Jewel<sup>18</sup>, le nostre osservazioni dimostrano un sensibile effetto terapeutico e protettivo del trattamento chirurgico della malattia intestinale sulle manifestazioni extraintestinali. Si ritengono pertanto auspicabili ulteriori approfondimenti nella rettocolite ulcerosa, anche al fine di un più appropriato inquadramento delle opzioni chirurgiche nei confronti delle terapie con agenti biologici.

### Riassunto

**PREMESSA E SCOPI:** Le manifestazioni extraintestinali influenzano significativamente la qualità di vita dei pazienti con malattia di Crohn. Il presente studio ha il fine di definirne i fattori di rischio e l'influenza relativa della chirurgia intestinale.

**PAZIENTI E METODI:** Su una coorte di 223 pazienti con malattia di Crohn sono state analizzate la prevalenza delle manifestazioni extraintestinali ed i fattori clinico-patologici associati. Dopo categorizzazione temporale delle manifestazioni extraintestinali rispetto all'evento chirurgico sono state analizzate la presenza di fattori clinico-patologici associati e la latenza tra esordio della malattia intestinale o chirurgia intestinale e la comparsa di manifestazioni extraintestinali.

**RISULTATI:** Cinquantasette pazienti (25.6%) hanno sviluppato 91 manifestazioni extraintestinali. Fattori clinico-patologici significativamente associati al loro sviluppo sono stati il genere femminile (OR 2.84, 95% CI: 1.37-5.90) e il coinvolgimento colico (OR 2.68, 95% CI: 1.06-6.76).

In relazione all'impatto della chirurgia intestinale sulle manifestazioni extraintestinali, nei pazienti non operati e nei pazienti con manifestazioni extraintestinali solo pre-chirurgiche i tempi di latenza tra esordio della malattia di Crohn e manifestazioni extraintestinali sono stati rispettivamente di  $3.7 \pm 8.2$ , e di  $2.1 \pm 6.3$  anni; nei pazienti con manifestazioni extraintestinali solo post-chirurgiche, la latenza tra chirurgia e manifestazioni extraintestinali è stata di  $12.0 \pm 10.0$  anni; in 5 pazienti con manifestazioni ad esordio precoce, esse non sono regredite o sono recidivate dopo l'intervento.

**CONCLUSIONI:** Il genere femminile e il coinvolgimento colico si confermano quali fattori di rischio per lo sviluppo di manifestazioni extraintestinali della malattia di Crohn. Il trattamento chirurgico della malattia intesi-

nale rappresenta un'opzione terapeutica per i pazienti con manifestazioni extraintestinali, essendo in grado di prevenirne o ritardarne la comparsa nella maggior parte dei casi.

### Bibliografia

- 1) Tonelli F, Paroli GM: *Colorectal Crohn's disease: Indication to surgical treatment*. Ann Ital Chir, 2003; 74:665-72.
- 2) Mortara G, Ghirardi M, Prati M, Danelli P, Nascimbeni R, Terrasole C, Carraro PS, Contessini-Avesani E, Cristaldi M, Sostegni R: *G.S.M.I.I. Surgical treatment of inflammatory bowel diseases in northwestern Italy: A multicentric study by the G.S.M.I.I. (Inflammatory Bowel Disease Study Group)*. Ann Ital Chir, 2003; 74:319-26.
- 3) Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR: *Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases*. World J Gastroenterol, 2006; 12:4819-831.
- 4) Ardizzone S, Sarzi Puttini P, Cassinotti A, Bianchi Porro G: *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*. Dig Liv Dis, 2008; 40S:S253-S259.
- 5) Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N: *The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study*. Am J Gastroenterol, 2001; 96:1116-122.
- 6) Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR: *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*. Gastroenterol Clin North Am, 2002; 31:307-27.
- 7) Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr: *Clinical patterns in Crohn's disease: A statistical study of 615 cases*. Gastroenterology, 1975; 68:627-35.
- 8) Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS: *National cooperative Crohn's disease study: Extraintestinal manifestations and perianal complications*. Gastroenterology 1979; 77:914-20.
- 9) Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, Hommes DW, Lochs H, Angelucci E, Cocco A, Vucelic B, Hildebrand H, Kolacek S, Riis L, Lukas M, de Franchis R, Hamilton M, Jantschek G, Michetti P, O'Morain C, Anwar MM, Freitas L, Mouzas IA, Baert F, Mitchell R, Hawkey CJ, European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO): *European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations*. Gut, 2006; 55:36-58.
- 10) Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ: *A simple classification of Crohn's disease*. Report of the Working Party of the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. Inflamm Bowel Dis, 2000;6:8-15.
- 11) Colombo PL, Benedetti M, Tinozzi FP, Ticozzelli E, Maroni N, Di Sabatino A, Tinozzi S: *Different approaches for medical or surgical management of Crohn's disease: The importance of the classification of Vienna*. Ann Ital Chir, 2006; 77:485-96.
- 12) Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL: *Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study*. World J Gastroenterol, 2003; 9:2300-307.
- 13) Lakatos PL, Szalay F, Tulassay Z, Moinar T, Kovacs A, Gastonyi

- B, Papp J, Lakatos L, Hungarian IBD Study Group: *Clinical presentation of Crohn's disease, association between familial disease, smoking, disease phenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery*. Hepatogastroenterology, 2005; 52:817-22.
- 14) Barreiro-de Acosta M, Dominguez-Munoz JE, Nunez-Pardo de Vera MC, Lozano-Leon A, Lorenzo A, Pena S: *Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19:73-78.
- 15) Repiso A, Alcantara M, Munoz-Rosas C, Rodriguez-Merlo R, Perez-Grueso MJ, Carrobbles JM, Martinez-Potenciano JL: *Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors*. Rev Esp Enferm Dig 2006; 98:510-17.
- 16) Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB: *The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: study of 700 patients*. Medicine 1976; 55:401-12.
- 17) Corman ML. *Crohn's disease and indeterminate colitis*. In Corman ML (ed): *Colon and Rectal Surgery*. V ediz. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- 18) Orchard TR, Jewell DP: *The importance of ileocecal integrity in the arthritic complications of Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis, 1999; 5:92-97.