

DEPARTAMENT DE MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
Autor: Nadia Moreno Sánchez
**UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA ABDOMINAL
CON CONTRASTE EN LA VALORACIÓN DE
LA RECURRENCIA QUIRÚRGICA EN LA
ENFERMEDAD DE CROHN**
Director: Dr. Miguel Ángel Gassull Duró
Codirector: Dr. José María Paredes Arquiola
Treball de Recerca Septiembre de 2010

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
MATERIAL Y MÉTODOS	3
Pacientes	
Protocolo de Endoscopia	
Protocolo de ecografía abdominal con contraste	
Análisis Estadístico	
RESULTADOS	6
DISCUSIÓN	
CONCLUSIONES	12
BIBLIOGRAFÍA	13

INTRODUCCIÓN

La resección quirúrgica de un segmento intestinal se considera el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) cuando sus síntomas son refractarios al tratamiento médico o cuando desarrollan complicaciones intra-abdominales graves (1). Aproximadamente, el 75% de los pacientes con EC requerirán dicho tratamiento (2) en algún momento de la evolución de su enfermedad. Tras la resección intestinal, la tasa de recurrencia endoscópica es del 90% a los tres años (3) la cual se sigue de recurrencia clínica.

Por este motivo, los expertos recomiendan la realización de ileocolonoscopias repetidas, a partir de los 6 y 12 meses tras la cirugía, y en función de los hallazgos modificar el tratamiento para intentar alterar el curso natural de la enfermedad y evitar la recurrencia clínica (4). Sin embargo, la colonoscopia es una exploración invasiva, no exenta de riesgos, que requiere una preparación específica del colon, cuya práctica es rechazada por los pacientes no infrecuentemente.

Varias técnicas no invasivas (colonografía virtual, cápsula endoscópica, gammagrafía, alfa 1 antitripsina, calprotectina fecal y ecografía abdominal) (5) han sido investigadas con el propósito de evaluar la recurrencia endoscópica. Entre estas técnicas, la ecografía abdominal (EA), estándar (6,7,8) y con contraste oral (9,10,11) ha mostrado resultados prometedores en la detección y valoración de la gravedad (6) de la recurrencia, con la ventaja de ser una exploración no invasiva y sin riesgos de irradiación. El doppler color no ofrece una mayor utilidad sobre el grosor de la pared (variable ecográfica tradicional), tanto para detectar la recurrencia como para valorar su gravedad, como ha sido observado recientemente. (12).

Estudios histológicos han mostrado que la neovascularización de la pared del intestino es uno de los primeros cambios que se producen en pacientes con EC activa (13,14). La activación de la angiogénesis es la base para la visualización de la inflamación en las paredes intestinales mediante métodos de imagen con contraste intravenoso (15). La EA con contraste intravenoso se basa en la medición, mediante técnicas cuantitativas, del realce que la pared intestinal experimenta tras la inyección del contraste (15).

Recientemente, la ecografía con contraste ha mostrado buena relación con la gravedad de las lesiones endoscópicas de la EC (16) aunque su papel en el estudio de la recurrencia postquirúrgica aún no ha sido valorado.

El objetivo de nuestro estudio es determinar si la aplicación de contraste intravenoso aumenta la utilidad de la ecografía abdominal en el estudio de la recurrencia postquirúrgica de la EC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

En el estudio fueron incluidos, de forma prospectiva y consecutiva, los pacientes con EC visitados en la consulta externa del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, entre Marzo de 2009 y Mayo de 2010.

Los pacientes incluidos cumplieron los siguientes criterios: edad superior a 17 años, resección previa ileocecal o ileocolónica con anastomosis ileocolónica como consecuencia de su enfermedad e indicación clínica de ileocolonoscopia (monitorización la recurrencia en la anastomosis, cribado de cáncer de colon o cambios en la situación clínica).

Fueron excluidos aquellos pacientes que no aceptaron participar en el estudio, menores de 18 años y embarazadas.

Se recogieron datos demográficos y clínicos; extensión y comportamiento de la enfermedad, y el índice de actividad de la EC (CDAI). Así como las características de la cirugía (indicación y tipo de cirugía, tipo de anastomosis, número de cirugías y tiempo de cirugía previo al estudio).

Además de la ileocolonoscopia, a todos los pacientes se les realizó una EA con contraste; ambas exploraciones se realizaron el mismo día (la exploración ecográfica en primer lugar) o bien con un máximo de tres días de diferencia.

Aspectos Éticos: Los pacientes fueron informados sobre la naturaleza del estudio, y tuvieron que otorgar por escrito su consentimiento. El proyecto fue aprobado por el comité ético local.

Protocolo de Endoscopia

Todas las ileocolonoscopias se realizaron bajo sedación controlada por un anestesista. Durante los tres días previos a la prueba, los pacientes siguieron una dieta pobre en residuos y la tarde anterior se les administró una solución de electrolitos de polietilenglicol.

Se utilizó un colonoscopio Pentax EC-380 LKP 4.2. Todas las colonoscopias, fueron realizadas por un endoscopista experto y desconocedor del resultado de la EA con contraste.

La gravedad de las lesiones del ileon neo-terminal fueron evaluadas de acuerdo con el índice de Rutgeerts (IR) (3) que establece cuatro grados de afectación: Grado 0 = no lesiones; Grado 1 = menos de 5 lesiones ulcerosas con mucosa normal entre las lesiones; Grado 2 = mas de 5 lesiones ulcerosas con mucosa normal entre las lesiones o lesiones confinadas en la anastomosis ileocolónica; Grado 3 = úlceras difusas e ileitis y Grado 4 = ileitis difusa con úlceras alargadas, nódulos y/o estenosis. La recurrencia fue clasificada como ausente (grado 0), leve (grados 1 y 2) o moderada- grave (grado 3 y 4).

Protocolo de ecografía abdominal con contraste

La EA con contraste se realizó con una unidad de ultrasonidos (Aplio 80; Toshiba, Tokyo, Japón), inicialmente con transductor de 3–6-MHz y posteriormente, para una valoración más detallada, con uno a de 6–10-MHz. Los pacientes se encontraban en ayunas desde la noche previa. No se utilizó ninguna preparación intestinal.

Las pruebas las llevaron a cabo dos radiólogos expertos, con al menos diez años de experiencia en ecografía abdominal de enfermedades de la pared intestinal, y dos años de experiencia en el uso de contraste. El radiólogo ignoraba los hallazgos endoscópicos de los pacientes pero estaba informado sobre el diagnóstico de EC así como de la resección quirúrgica previa por su enfermedad inflamatoria intestinal.

La exploración ecográfica se inició con una evaluación para localizar la zona de la anastomosis, comenzando la exploración por colon distal en dirección a proximal, y teniendo en cuenta que el ileon neoterminal se encuentra normalmente en fosa iliaca derecha/vacío derecho. Una vez localizada, se determinaron las siguientes variables: 1) Grosor de la pared del íleon neoterminal y de la anastomosis; 2) Vascularización de la pared mediante Doppler-US, clasificándose en los siguientes grados; Grado 0: ausente; Grado 1: pobremente visible; Grado 2: moderadamente visible y grado 3: marcadamente visible y 3) Realce obtenido tras la administración de contraste intravenoso (SonoVue®; Microburbujas de hexafluoruro de azufre); para ello se procedió a administrar un bolo de 1,2 ml de contraste a través de un adboocat de 20Fr canalizado en una vena de región antecubital seguida de la inyección de 10ml de suero salino (0.9% NaCl). Tras la administración del contraste se revaloró el íleon neoterminal y la anastomosis con un transductor convex de 3–4-MHz (con la misma unidad de US mencionada previamente). En cada exploración, se procedió a la obtención de una imagen mediante grabación, iniciada unos segundos previos a la inyección de contraste intravenoso y mantenida de forma continua durante 40 segundos. En cada paciente, se utilizaron entre uno y cuatro bolos de 1,2 mL de contraste,

dependiendo del número de segmentos de pared afectados. Para evaluar la vascularización de la pared intestinal, el realce se midió utilizando un análisis cuantitativo del brillo en una región de interés (ROI). El software, automáticamente realizó una curva de realce-tiempo. La medida cuantitativa del realce del contraste fue obtenida estimando la diferencia entre el brillo basal antes de la llegada del contraste (Bpre) y el valor del máximo realce después de la inyección de contraste (Bpos). Esta medida cuantitativa fue considerada como el cambio absoluto de la vascularización y fue interpretada como la vascularización de la pared intestinal.

Se definió recurrencia cuando el grosor de la pared del íleon neoterminal fue $>$ de 3 mm de diámetro, cuando el flujo Doppler se detectó en esta localización o cuando el realce de esta región anatómica fue superior a un 34.5%. La recurrencia ecográfica se definió como moderada-grave cuando el grosor de la pared del íleon neoterminal era $>$ 5 mm, el Doppler en este asa fue de grado 2-3 o el realce tras la administración de contraste fue superior o igual a 46%.

Análisis Estadístico

Se utilizaron estadísticas descriptivas básicas, que incluían la media y la desviación estándar para variables continuas y la frecuencia absoluta y porcentajes para las variables discretas. El valor de las distintas variables ecográficas en la detección y determinación de la gravedad de la recurrencia endoscópica se determinó mediante la sensibilidad (Se), especificidad (Sp), valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), exactitud, la odds ratio (OR), con su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC 95%), y el índice de correlación Kappa. También se determinaron las curvas ROC y el área bajo la curva de las distintas variables ecográficas.

RESULTADOS

En el período de estudio se incluyeron 40 pacientes cuyas características se muestran en la tabla 1. De ellos, 29 (72.5%) presentaban signos endoscópicos de recurrencia, la cual fue moderada-grave en 22 pacientes (55%).

La EA con contraste se practicó sin complicaciones en los 40 pacientes. Se evidenciaron signos de recurrencia (grosor de la pared intestinal del íleon neoterminal > 3 mm de diámetro) en 27 pacientes (67.5%). Todos los pacientes con grosor de la pared intestinal > 3 mm presentaron Doppler mayor o igual a 1, y ninguno de los pacientes con una pared intestinal de grosor normal presentó flujo Doppler positivo. En relación con los hallazgos de la endoscopia, el grosor de la pared detectó: 24 verdaderos positivos, 8 verdaderos negativos, 3 falsos positivos y 5 falsos negativos con una correlación Kappa de 0,52. La Se, Es, VPP, VPN, exactitud y la OR diagnóstica se muestran en la tabla 2. La variable de flujo Doppler presentó los mismos resultados que el grosor para detectar recurrencia.

Tras la administración de contraste, 27 pacientes (67.5%) presentaron un realce absoluto mayor de 34.5%. Al comparar con los resultados obtenidos en la endoscopia, el realce tras la administración de contraste presentó: 25 verdaderos positivos, 9 verdaderos negativos, 2 falsos positivos y 4 falsos negativos. El índice Kappa de correlación entre el realce de la pared tras la administración de contraste y la endoscopia fue de 0.64. El rendimiento de esta variable para diagnosticar la presencia de recurrencia se muestra en la tabla 2.

A la hora de valorar la recurrencia endoscópica moderada-grave, la ecografía mostró que 18 (45%) pacientes presentaron un grosor mayor 5 mm. Frente a la colonoscopia, el grosor de la pared intestinal > 5 mm mostró 14 verdaderos positivos, 19 verdaderos negativos, 4 falsos positivos y 3 falsos negativos, con un índice Kappa de correlación entre el grosor de la pared y la endoscopia de 0.64. El flujo Doppler fue grado 2-3 en 18 (45%) pacientes; frente a los signos endoscópicos de recurrencia moderada grave mostró 16 verdaderos positivos, 21 verdaderos negativos, 2 falsos positivos y 1 falsos negativos, con una concordancia entre la variable ecográfica y la endoscopia (índice Kappa) de 0,55. El realce de contraste absoluto superior o igual a 46%, se detectó en 19 pacientes; frente a la endoscopia detectó 12 verdaderos positivos, 16 verdaderos negativos, 7 falsos positivos y 5 falsos negativos, con una correlación Kappa de 0,39. Los datos sobre el rendimiento de las distintas variables ecográficas para el diagnóstico de recurrencia moderada-grave se muestran en la tabla 3.

Las curvas ROC y las áreas bajo las curvas de las distintas variables ecográficas para la detección de recurrencia y para valorar la gravedad de la misma se muestran en la tabla 2, 3, y 4, y en las figuras 1 y 2 .

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los 40 pacientes con enfermedad de Crohn incluidos en el estudio

VARIABLES	Frecuencias Absolutas (%)
Hombres	20 (50)
Edad	42,62
Fumadores	15 (57,5)
Segmento Resecado	
Ileon	1 (2,7)
Ileocecal	23 (62,2)
Ileocólica	11 (29,7)
Colon	2 (5,4)
Tipo de anastomosis	
Latero-lateral	7 (19,4)
Latero-terminal	21 (58,3)
Término-terminal	8 (22,2%)
Localización de la enfermedad	
Ileal	21 (52,5)
Colon + Ileon terminal	17 (42,5)
Tracto digestivo alto + ileon terminal	1 (2,5)
Tracto digestivo alto + ileo-cólica	1 (2,5)
Indicación de Cirugía	
Estenosis pura	14 (35,9)
Estenosis mixta	2 (5,1)
Absceso/Fístula	17 (43,6)
Fracaso del tratamiento médico	6 (15,4)
Tratamiento durante el estudio	
Ninguno	7(17,5)
Aminosalicilatos	24 (66,7)
Inmunosupresores	9 (25)
Dos o más operaciones	8 (20)
PCR suero > 10mg/l	7 (17,5)
CDAI > 150 puntos	5 (15.2)

Tabla 2. Valor de las diferentes variables ecográficas para el diagnóstico de recurrencia endoscópica en 40 pacientes con enfermedad de Crohn

	Sensibilidad IC 95%	Especificidad IC 95%	VPP IC 95%	VPN IC 95%	Exactitud IC 95%	OR IC 95%
Grosor parietal del íleon neoterminal > 3 mm	88.9% (71.9-96.1)	61.1% (35.5-82.3)	82.8% (65.5-92.4)	72.7% (43.4-90.3)	80% (65.2-89.5)	12.80 (2.48-65.98)
Doppler color en íleon neoterminal ≥ 1	88.9% (71.9-96.1)	61.1% (35.5-82.3)	82.8% (65.5-92.4)	72.7% (43.4-90.3)	80% (65.2-89.5)	12,80 (2.48-65.98)
Realce de la pared del íleon neoterminal tras la administración de contraste ≥ 34.5 %	86.2% (69,4-99,5)	81.8% (52. -94.9)	92.6% (76.6-97.9)	69.2% (42.4-87.3)	85% (70.9-92.9)	28.13 (4.38-80.77)

IC (95%) = Intervalo de confianza al 95%; OR = Odds ratio

Tabla 3. Valor de las diferentes variables ecográficas para el diagnóstico de recurrencia endoscópica moderada-grave en 40 pacientes con enfermedad de Crohn

	Sensibilidad IC 95%	Especificidad IC 95%	VPP IC 95%	VPN IC 95%	Exactitud IC 95%	OR IC 95%
Grosor parietal del íleon neoterminal > 5 mm	77.8% (54.8-90.0)	86.4% (66.7-95.3)	82.4% (59-93.8)	82,6% (62.9-93.0)	82.5% (68-91.3)	22.17 (4.6-15.2)
Doppler color en íleon neoterminal grados 2-3	88.9% (67.2-96.9)	95,5% (78.2-9.2)	94,1% (73.0-99.0)	91,1% (73.2-97.6)	92.5% (80.1-97.4)	168 (13.97-2020)
Realce de la pared del íleon neoterminal tras la administración de contraste ≥ 46 %	70.6 (46.9-86.7)	69.6 (49.1-84.4)	63.2 (41.0-80.9)	76.2 (54.9-89.4)	70.0 (54.6-81.9)	5,49 (1.39-21.59)

IC (95%) = Intervalo de confianza al 95%; OR = Odds ratio

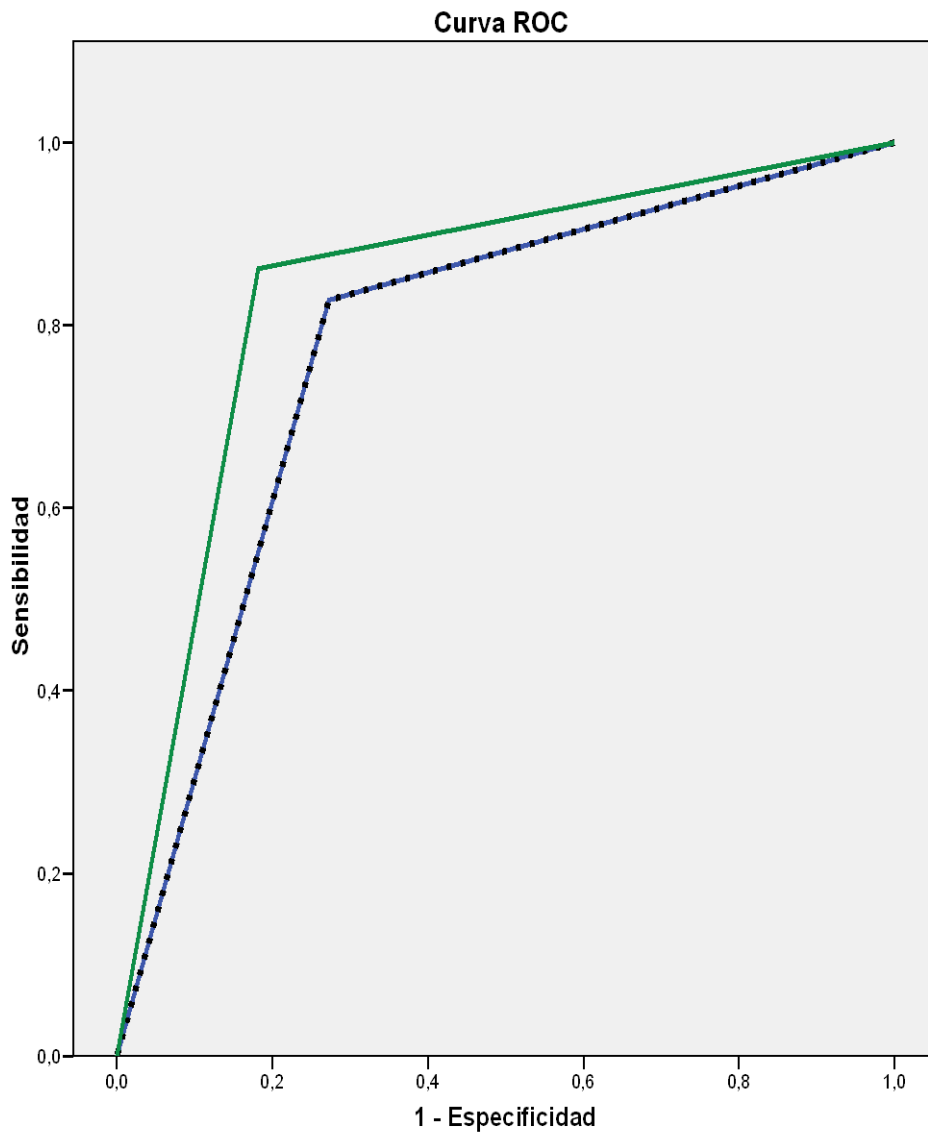


Figura 1. Representación de las curvas ROC de las diferentes variables ecográficas [Grosor de la pared del íleon neoterminal > 3 mm (—); Flujo Doppler presente en el íleon neoterminal (- - - - -); y captación de contraste del íleon neoterminal (—)] para valorar la presencia de recurrencia endoscópica.

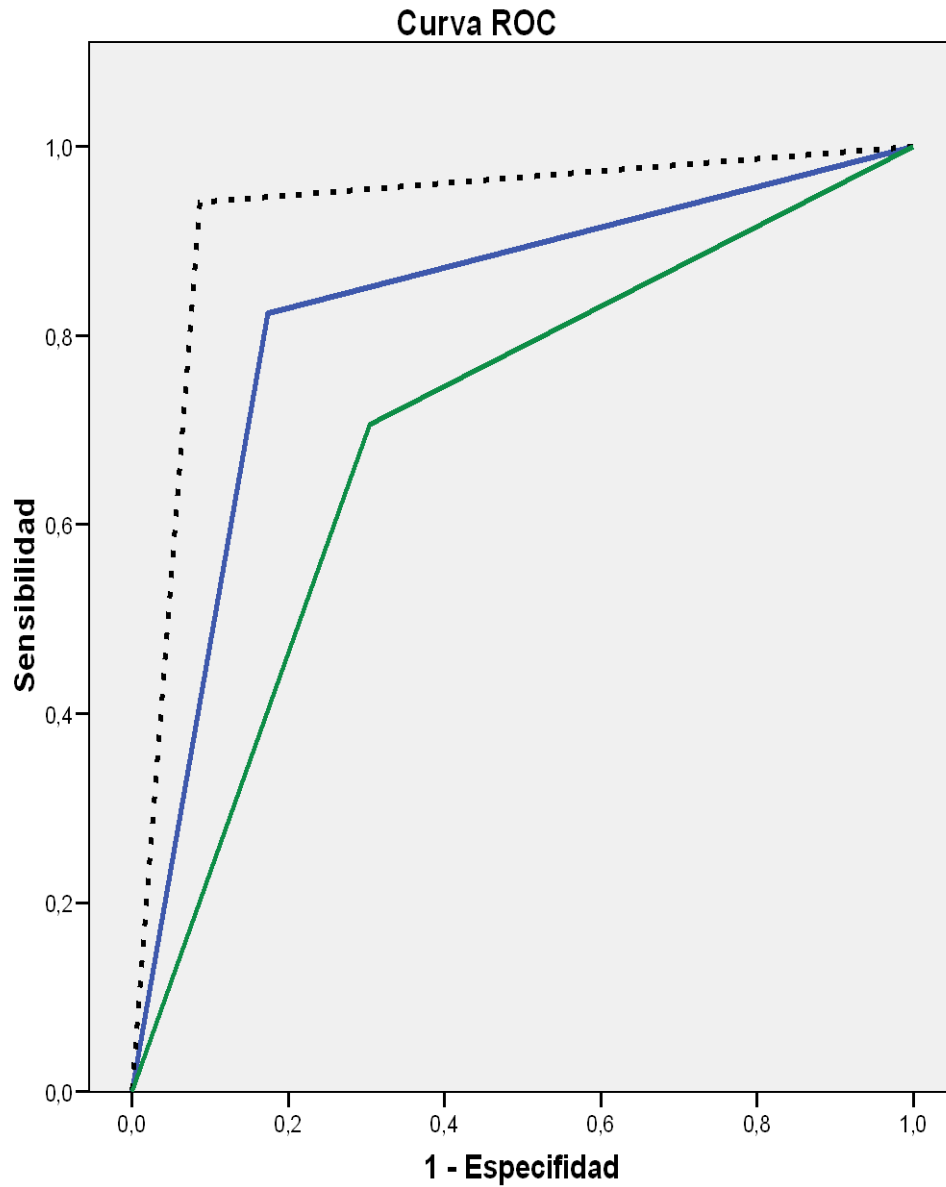


Figura 2. Representación de las curvas ROC de las diferentes variables ecográficas [Grosor de la pared del íleon neoterminal > 5 mm (—); Flujo Doppler moderado-grave en el íleon neoterminal (- - - - -); y captación de contraste del íleon neoterminal (—)] para valorar la gravedad de la recurrencia endoscópica.

Tabla 4. Áreas bajo la curva ROC de las diferentes variables ecográficas para el diagnóstico y valoración de la gravedad de la recurrencia endoscópica en 40 pacientes con enfermedad de Crohn

	Área bajo la curva	p
Diagnóstico de recurrencia endoscópica		
Grosor parietal del íleon neoterminal > 3 mm	0,77	0.007
Doppler color en íleon neoterminal ≥ 1	0,77	0.007
Realce de la pared del íleon neoterminal tras la administración de contraste $\geq 34.5\%$	0.84	0.001
Diagnóstico de recurrencia endoscópica moderada-grave		
Grosor parietal del íleon neoterminal > 5 mm	0.82	0.001
Doppler color en íleon neoterminal grados 2-3	0.92	0.0001
Realce de la pared del íleon neoterminal tras la administración de contraste $\geq 46\%$	0.70	0.032

IC (95%) = Intervalo de confianza al 95%; OR = Odds ratio

DISCUSIÓN

En la actualidad la colonoscopia es la piedra angular en la atención a los pacientes con EC sometidos a una resección intestinal y anastomosis entre el íleon y el colon. La práctica totalidad de los expertos (4,17) en el cuidado de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, recomiendan la realización de la ileocolonoscopia, a intervalos anuales, y ajustar la pauta terapéutica en base a la gravedad de las lesiones endoscópicas según la escala de Rutgeerts. Sin embargo, la ileocolonoscopia presenta varios inconvenientes que dificultan su realización repetida: técnica invasiva no exenta de complicaciones, necesidad de preparación con laxantes, sedación, dificultades técnicas entre los pacientes sometidos a intervención quirúrgica abdominal (18), exploración con poca aceptación entre los pacientes. Esta situación se ve reflejada en la alta tasa de fracasos de la técnica, en torno al 13% (18), por negativa a realizársela o por imposibilidad de intubación del íleon neoterminal. Este hecho es uno de los principales motivos que justifican la búsqueda de técnicas no invasivas que permitan valorar la recurrencia y su gravedad sin los problemas de la endoscopia.

La EA es una técnica que ha demostrado su valor en el diagnóstico de la EC (19) y al tratarse de una técnica no ionizante y accesible ha hecho que en los últimos años se intente aplicar en la valoración de la recurrencia postquirúrgica. Además, los avances tecnológicos en esta exploración, como la mejora en las sondas de ultrasonografía o la administración de contraste oral, han conseguido mejorar los resultados en la detección (con un aumento de la sensibilidad >95%) (10,20) y en la valoración de la gravedad de la recurrencia (sensibilidad del 94%), cuando consideramos recurrencia grave un grosor de la pared del ileon neoterminal >5mm (6). En nuestro trabajo, el valor diagnóstico para detectar la presencia de recurrencia endoscópica de las tres variables ecográficas fue bueno, rondando el 90%. Como ya se mostró en un trabajo previo (12) el grosor de la pared intestinal y la presencia de flujo Doppler en la misma, presentan los mismos valores. Sin embargo, destaca el realce de la pared intestinal tras la administración de contraste pues es la variable con mayor exactitud y un aumento de la especificidad de casi un 20%.

Al valorar la gravedad de la recurrencia endoscópica, la variable ecográfica con mejores resultados es el flujo Doppler, con mejor Se y correlación. Este resultado contrasta con lo publicado previamente donde el flujo Doppler no mejoraba al grosor de la pared intestinal mayor de 5 mm para valorar la gravedad de la recurrencia (12). Sin embargo, en dicho estudio no existían diferencias entre la variable Doppler y del grosor mayor de 5mm, por lo que el hallazgo que encontramos en nuestro trabajo puede ser debido al aumento del tamaño muestral. Asimismo, la variable de realce en la pared intestinal tras la administración de contraste es la que peores resultados muestra de las tres. Este

hallazgo puede justificarse por la presencia de una mayor macrovascularización (mejor detectada por el Doppler) en el asa afectada ante una mayor gravedad histopatológica entre los pacientes con afectación endoscópica más grave. Sin embargo, los mejores resultados conseguidos por la variable del realce tras la administración de contraste para detectar simplemente recurrencia puede ser debida a la presencia de lesiones patológicas iniciales donde predomina la neoformación de pequeños vasos (15).

El pequeño tamaño muestral puede ser una de las limitaciones del estudio. Aunque hemos determinado la necesidad de incluir 80 pacientes para conseguir un adecuado tamaño muestral, hasta la fecha sólo se han incluido 40 y mostramos los resultados preliminares. Por otro lado, la dificultad en confirmar que se valora el mismo segmento con la ecografía y la endoscopia es otra de las limitaciones de los estudios que comparan técnicas de imagen y endoscopia y que puede limitar los resultados reales.

Por último, los resultados obtenidos nos permiten abrir la puerta a otras posibilidades en la profilaxis de la recurrencia clínica posquirúrgica de la enfermedad de Crohn. De forma que la presencia de una lesión endoscópica inicial (primeros 6 meses tras resección) leve pero con un neovascularización prominente, valorada por un realce importante del íleon neoterminal en la EA con contraste, pueda ser un factor pronóstico para una peor evolución y poder anticipar la modificación del tratamiento de una forma más precoz. Para demostrarlo serían necesarios estudios longitudinales de EA con contraste, endoscopia y seguimiento clínico de estos pacientes.

CONCLUSIONES

El empleo de contraste durante la realización de la ecografía abdominal permite aumentar la capacidad diagnóstica de la recurrencia endoscópica en pacientes con EC y resección intestinal, sin embargo su utilidad es menor para valorar la gravedad de la recurrencia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Michelassi F, Belestracci T, Chapell R, Block GE. Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patients. *Ann Surg* 1991;214:230-240.
- 2- Benell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn disease. *AnnSurg* 2000;231:38-45.
- 3- Rutgeers P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-963.
- 4- Regueiro M. Management and prevention of postoperative Crohn's disease. *Inflam. Bowel Dis* 2009;15:1583-1590.
- 5- Biancone L, Onali S, Calabrese E, Petruzzello C, Zorzi F, Condino G, Sica G, S Pallone F. Non-invasive techniques for assessing postoperative recurrence in Crohn disease. *Digestive and Liver Disease* 2008;40:265-270
- 6- Rispo A, Bucci L, Pesce G, Sabbatini F, Domenico de Palma G, Grassia R, Compagna A, Testa A, and Castiglione F. Bowel Sonography for the Diagnosis and Grading of Postsurgical Recurrence of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* June 2006;12: 486-490.
- 7- DiCandio G, Mosca F, Campatelli A, Bianchini M, D'Elia F, Dellagiovampaola C. Sonographic detection of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 1986 ;146:523-526.
- 8- Andreoli A, Cerro P, Falasco G, Giglio LA, Prantera C. Role of ultrasonography in the diagnosis of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1117-1121.
- 9- Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, Condino G, Zorzi F, Pallone F, Biancone L. Severity of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease: Correlation Between Endoscopic and Sonographic Findings. 2009;15:1635-1642.
- 10- Biancone L, Calabrese E, Petruzzello C. Wireless capsule endoscopy and small intestine contrast ultrasonography in recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1256-1265.
- 11- Castiglione F, Bucci L, Pesce G, De Palma GD, Camera L, Cipolletta F, Testa A, Diaferia M, Rispo A. Oral contrast-enhanced sonography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1240-5.
- 12- Paredes JM, Ripollés T, Cortés X, Reyes MD, López A, Martínez MJ, Moreno-Osset E. Non-invasive diagnosis and grading of postsurgical endoscopic recurrence in Crohn's disease. Usefulness of abdominal ultrasonography and

- 99mTc-hexamethylpropylene amineoxime-labelled leucocyte scintigraphy. Journal of Crohn's and Colitis (2010).
- 13-Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, et al. Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. Lancet 1989;2:1057–1062.
- 14-Thornton M, Solomon MJ. Crohn's disease: in defense of a microvascular aetiology. Int. J. Colorectal Dis 2002;17:287–297.
- 15-Serra C, Menozzi G, Morselli Labate A, Giangregorio F, Gionchetti P, Beltrami M, Robotti M, Robotti D, Fornari F, Cammarota T. Ultrasound assessment of vascularization of the thickened terminal ileum wall in Crohn's disease patients using a low-mechanical index real-time scanning technique with a second generation ultrasound contrast agent. European journal of Radiology 2007;62:114-121.
- 16-Ripolles T, Martinez M.J, Paredes J.M, Blanc E, Flors L, Delgado F. Crohn Disease: Correlation of Findings at Contrast-enhanced US with Severity at Endoscopy. Radiology 2009;253:241-248.
- 17-Cho SM, Cho SW, Regueiro M. Postoperative Management of Crohn disease. Gastroenterology 2009;38:753-762.
- 18-Shah HA, Paszat LF, Saskin R, Stukel TA, Rabeneck L. Factors associated with incomplete colonoscopy: A population-based study. Gastroenterology 2007;132:2297-2303.
- 19- Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory Bowel Disease Diagnosed with US, MR, Scintigraphy, and CT: Metaanalysis of Prospective Studies. Radiology 2003;27:62-78.
- 20-Calabrese E, La Saeta F, Bucellato A, Virdone R, Pallota N, Corazziari E. Crohn's disease: a comparative prospective study of transabdominal ultrasonography, small intestine contrast ultrasonography, and small bowel enema. Inflamm Bowel Dis 2005;11:139-45.