



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dottorato di Ricerca in Gastroenterologia

Il ritardo diagnostico nella malattia di Crohn

Relatore: Ch.mo Prof. Dario Conte

Correlatore: Ch.mo Prof. Giovanni Maconi

AUTORE:
Cristina Bezzio

ANNO ACCADEMICO 2014-2015

INDICE

- Capitolo Primo - Il ritardo diagnostico nella Malattia di Crohn

Fattori coinvolti nella genesi del ritardo diagnostico

Il ritardo diagnostico e l'Early Crohn

Il ritardo diagnostico e l'evoluzione delle indagini strumentali

Le implicazioni del ritardo diagnostico sull'outcome di malattia

- Capitolo Secondo – L'impatto dei sintomi IBD like e delle indagini strumentali nel ritardo diagnostico della Malattia di Crohn

Introduzione

Scopo dello studio

Pazienti e metodi

Risultati

Discussione

- Capitolo Primo -

Il ritardo diagnostico nella Malattia di Crohn

Si può definire “ritardo diagnostico” l’intervallo di tempo che separa l’esordio della sintomatologia dalla diagnosi. E’ noto che fattori demografici e clinici, come l’età al momento della diagnosi e la localizzazione di malattia, siano fattori che possono incidere sul ritardo diagnostico, mentre modesti sono i dati disponibili riguardo al ruolo delle indagini diagnostiche nella determinazione dello stesso.

La diagnosi di malattia Infiammatoria Cronica intestinale, e in particolare di Malattia di Crohn è spesso difficoltosa, poiché la presentazione clinica è spesso aspecifica e sovrapponibile a quella della sindrome dell’intestino irritabile.

In uno studio svizzero, condotto su una numerosa coorte di pazienti è emerso che il ritardo diagnostico è più comune nella malattia di Crohn rispetto alla Colite Ulcerosa (mediana di 9 vs 4 mesi, $p < 0.001$). Nel 75% dei pazienti con malattia di Crohn la diagnosi è stata posta entro 24 mesi dall’esordio della sintomatologia, mentre nel 75% dei pazienti con Colite Ulcerosa la diagnosi è stata posta entro 12 mesi (1).

In Francia, uno studio prospettico che includeva una coorte di 364 pazienti riporta un ritardo diagnostico medio di 5 mesi. Da questo studio emerge che un ritardo diagnostico superiore all’anno è associato alla presenza di una malattia complicata al momento della diagnosi in 28 pazienti (8.6%) (2). Risultati da una *Survey* europea condotta online in oltre 25 nazioni mostrano dati analoghi. Di tutti i 4670 pazienti arruolati, solo il 54% aveva una diagnosi entro 12 mesi dell’esordio della sintomatologia. Il venti per cento dei pazienti aveva

una diagnosi dopo 5 anni e il 67% dei pazienti si era recato almeno una volta in pronto soccorso. (3)

E' noto dalla letteratura che circa il 20-30% dei pazienti con malattia di Crohn presenta una complicanza intra-addominale di malattia all'esordio (stenosi, fistole o ascessi) (4)

La presenza di complicanze di malattia all'esordio è associata ad un peggior *outcome*, inteso come un maggior tasso di ospedalizzazione e la necessità di ricorrere più frequentemente alla chirurgia.(5)

Sulla base di queste osservazioni, un'organizzazione internazionale per lo studio delle malattie infiammatorie croniche intestinali, si è proposta di creare un punteggio, individuando una serie di segni e sintomi con alto valore predittivo positivo per la diagnosi di IBD. I risultati dello studio preliminare devono essere tuttora validati. (6)

Fattori coinvolti nel ritardo diagnostico

Fattori demografici

L'età rappresenta uno dei fattori maggiormente approfonditi in letteratura in associazione al ritardo diagnostico nella MC.

La valutazione del ritardo diagnostico risulta più favorevole in età pediatrica: il 50% dei bambini reclutati dallo studio CEDATA ha raggiunto la diagnosi definitiva in 4 mesi, con un 25% in cui il ritardo diagnostico raggiungeva gli otto mesi. (7) L'importanza del raggiungimento di una diagnosi precoce in età pediatrica è fondamentale al fine di evitare il ritardo di crescita: circa un quarto dei pazienti diagnosticati 6 mesi dopo l'insorgenza del quadro clinico presentavano crescita rallentata secondaria a malattia di Crohn. (8)

I risultati condotti sulla popolazione anziana sono controversi.

In 24 pazienti di età compresa tra i 64 e gli 85 la durata media della sintomatologia dall'esordio era di 6.4 anni, rispetto ai 2.4 anni riscontrati nei pazienti di età compresa tra 20 e 61 anni. (9) Una diagnosi errata è stata posta nel 36-60% degli anziani rispetto al 4-15% della restante popolazione adulta. Questo è legato

verosimilmente al fatto che l'insorgenza di sintomi gastroenterici nell'anziano non affetto da malattie infiammatorie croniche è maggiore rispetto a quella del giovane adulto e che questi sintomi vengono inizialmente attribuiti ad altre patologie, più frequenti nell'anziano. La frequente coesistenza di altre comorbidità anche a livello dello stesso sistema gastroenterico, ad esempio la diverticolite, complica ulteriormente l'individuazione della patologia.(10)

In altri studi, la diagnosi di malattia di Crohn nell'anziano viene al contrario associata ad una riduzione dei tempi intercorrenti tra esordio della sintomatologia e definizione definitiva di malattia. Secondo alcuni autori questo sarebbe comunque riferibile al fatto che il soggetto anziano si rivolge in termini molto più rapidi allo specialista gastroenterologo e lo specialista prescrive l'esame endoscopico nel sospetto di patologia neoplastica (11). Nei pazienti di età superiore ai 40 anni, l'intervallo di tempo tra l'insorgenza della sintomatologia ed il ricorso al medico di medicina generale appare infatti significativamente più breve, ed accorciato è anche l'intervallo tra questa e la consultazione dello specialista. Un fattore favorente a tendenza ad eseguire accertamenti endoscopici a breve è verosimilmente legata anche al fatto che la localizzazione di malattia nell'anziano è più spesso colica e la presentazione clinica con sanguinamento.

Vavrika SR et al. nel loro studio (12), individuano nell'età minore di 40 anni un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di MC. Tale ritardo non è dipendente dal paziente in quanto invariato è l'intervallo di tempo tra l'esordio della sintomatologia e la prima consultazione medica. Prolungato risulta invece il tempo necessario al medico per porre diagnosi definitiva di malattia evidenziando l'errore di natura clinica. Secondo gli autori, la parziale sovrapposizione della sintomatologia di esordio della malattia infiammatoria con la IBS e la conseguente sottostima dei sintomi di presentazione della MC giustificerebbe tale ritardo. (13)

L'intervallo diagnostico non sembra essere condizionato dal sesso: maschi e femmine riportano infatti durate e quadri di presentazione clinica molto NM, B simili.(14)

Anche la razza non sembra coinvolta: uno studio americano smentisce la formulata ipotesi di un prolungamento dei tempi diagnostici associato alla razza nera, attribuibile ad una minore accesso alla cure mediche specialistiche.(15)

Anche l' utilizzo di farmaci è stato analizzato come possibile fattore coinvolto nella genesi del ritardo: in particolare è stato ipotizzato il coinvolgimento dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). A questo proposito, viene evidenziato un trend di correlazione tra l'assunzione cronica di FANS all'esordio e il ritardo diagnostico. Il ricorso del paziente all'automedicazione con farmaci antinfiammatori per trattare la sintomatologia dolorosa alla presentazione, allungherebbe infatti l'intervallo di tempo antecedente alla prima visita. L'utilizzo di contraccettivi orali non contribuirebbe invece, secondo lo studio, alla genesi del ritardo diagnostico.

Il fumo attivo di sigaretta, riscontrato al momento della diagnosi nel 43.7% dei pazienti, pur essendo responsabile di importanti modificazioni nel quadro clinico di malattia, non è risultato associabile ad un aumento dei tempi necessari alla definizione della diagnosi definitiva.(12)

Alcuni studi hanno indagato la correlazione esistente tra stato socioeconomico e diagnosi di malattia. Lo studio di coorte francese già citato è il lavoro che ha incluso un numero maggiore di pazienti e non ha confermato l'ipotesi di una correlazione tra basse condizioni socioeconomiche e prolungamento della fase diagnostica di MC nei 364 pazienti analizzati, escludendo come possibili fattori anche il livello di educazione ed il grado di comprensione della lingua (2).

Fattori clinici

La sintomatologia d'esordio compatibile con la Malattia di Crohn è stata oggetto di indagine, con una particolare attenzione alla prevalenza del singolo sintomo.(16) A questo proposito, uno studio cinese, mostra come il quadro di presentazione clinica risulti del tutto aspecifico: all'esordio sono variabilmente presenti nella popolazione analizzata dolore addominale (83.3%), diarrea (46.2%), calo ponderale (45.4%) e febbre (37.1%)(17). Kornbluth et al, ottengono in Europa risultati simili con percentuali di diarrea, dolore addominale e perdita di peso dell'80%, 70% e 50%. Inappetenza ed astenia vengono inoltre registrati con alta frequenza, con una percentuale che rasenta il 70%. Anche il sanguinamento rettale è un sintomo di presentazione di frequente riscontro: lo ritroviamo in oltre il 30% dei casi analizzati. (18)

A tal proposito, un gruppo di studio internazionale per lo studio delle malattie croniche intestinali, si è proposto di individuare dei "red flags index", ossia un'indice clinico, che includa la valutazione di sintomi e segni con alto valore predittivo positivo di malattia di Crohn. (6)

Anche la sede della patologia è associata ad un differente ritardo diagnostico: lo studio di Schopfer et al. evidenzia un maggior ritardo diagnostico nei pazienti con localizzazione ileale di malattia alla diagnosi, rispetto ai pazienti con malattia con localizzazione colica (19). La presenza di modalità di presentazione più subdole di malattia renderebbe conto del riscontro di un altro trend: l'aumento dei tempi necessari alla diagnosi in presenza esclusivamente di manifestazioni extraintestinali di malattia. Non conosciamo l'influenza delle stesse nel prolungamento dei tempi necessari alla diagnosi.

Le possibili implicazioni del ritardo diagnostico

Peyrin-Biroulet et al. hanno definito ‘early Crohn’ la fase corrispondente ai primi due anni di malattia, periodo nel quale dalle sottoanalisi degli studi clinici randomizzati controllati, sembra essere presente una miglior risposta alla terapia medica.(20) Alcuni studi clinici hanno dimostrato infatti che il ricorso precoce (entro 3 mesi dalla diagnosi) alla monoterapia con anti TNF in età pediatrica induce remissione clinica in un elevato numero di casi di Crohn di grado moderato severo. (21;22)

Il concetto della ‘finestra terapeutica’ nella MC, all’interno della quale l’intervento medico risulti più efficace, pone dunque ancora più in evidenza la necessità di giungere ad una diagnosi precoce.

Il ritardo diagnostico e le indagini strumentali

Sebbene sia riconosciuto l’ampliamento delle tecniche diagnostiche disponibili per l’individuazione della malattia infiammatoria, è carente in letteratura la disponibilità di evidenze sulla influenza della scelta delle stesse sul ritardo diagnostico di malattia. E’ stato ormai attribuito alla RMN con mdc un ruolo chiave nella determinazione della localizzazione e della estensione della MC. Il ricorso a questa tecnica non invasiva, priva da radiazioni ionizzanti, è inoltre ideale per la caratterizzazione del coinvolgimento extraparietale. Mancano tuttavia studi che evidenzino come la ancora scarsa disponibilità e diffusione di questa tecnica possano condizionare un prolungamento dei tempi necessari alla diagnosi di MC.(23)

Numerosi dati sono inoltre a disposizione per la comparazione dei differenti valori di sensibilità e specificità attribuibili alle indagini disponibili per la definizione di malattia con localizzazione a livello del piccolo intestino. La Videocapsula Endoscopica pur avendo una sensibilità equivalente alla Entero-TC, allo studio di transito con bario

e alla endoscopia, mostra una specificità inferiore rispetto alle altre tecniche citate. Anche in questo caso, sebbene sia evidenziata la necessità di associare l'indagine con VCE ad un'altra tecnica di imaging, non emerge tuttavia alcun dato relativo a come la scelta dell'uno o dell'altro esame possa riflettersi negativamente sui tempi diagnostici.(24)

Ormai assodata risulta invece l'importanza della indagine TC: non utilizzabile come metodica di screening nei pazienti con sintomi addominali cronici, ma come esame di routine in condizioni di acuzie. Il suo utilizzo nel sospetto di addome acuto ha contribuito a portare alla luce molti quadri di MC misconosciuti, orientando positivamente il sospetto clinico in casi di presentazione atipica. Anche l'ecografia in mani esperte potrebbe essere uno strumento utile nella riduzione del ritardo diagnostico e nella prevenzione di interventi chirurgici non strettamente necessari. Uno studio americano dimostra come la sensibilità di questo esame passi dal 90% al 96% nell'individuazione della malattia, se non vengono considerati soltanto i pazienti con sospetta o accertata MC, anche in assenza di sospetto clinico per tale patologia. Nello studio, condotto su 47 pazienti, in più della metà dei casi il medico richiedente l'esame non considerava la MC tra le possibili diagnosi differenziali. In 35 di essi è stata possibile una diagnosi immediata di MC ed in 8 pazienti, con un quadro clinico compatibile con appendicite acuta, il risultato dell'ecografia ha consentito di evitare l'intervento. In dieci di questi pazienti, la presenza di un ispessimento diffuso di parete ha consentito di restringere il campo delle diagnosi differenziali. In sette di questi tuttavia, la mancata evidenza di un pattern infiammatorio transmucosale, ha inizialmente orientato la diagnosi verso una enterocolite. La negatività delle successive coproculture e la progressione del quadro ecografico ha tuttavia consentito di giungere alla diagnosi definitiva di MC in circa 4 casi.(25) L'ecografia è inoltre sempre maggiormente utilizzata per una valutazione preliminare dei

pazienti potenzialmente affetti da IBD . Il basso costo e l'ampia disponibilità di questa tecnica compensano ampiamente il limite costituito dalla operatore-dipendenza.

- **Capitolo Secondo -**

L'impatto dei sintomi IBS like e delle indagini strumentali nel ritardo diagnostico della malattia di Crohn

Introduzione

Giungere ad una diagnosi definitiva di malattia di Crohn risulta frequentemente complesso; tale patologia è pertanto spesso associata ad un variabile ritardo diagnostico. Diversi studi hanno mostrato che l'intervallo di tempo tra l'insorgenza della sintomatologia e la diagnosi è estremamente ampio, risultando compreso tra 5 mesi e 2 anni (2;7;26). In letteratura è inoltre evidenziato come più del 25% dei pazienti abbia raggiunto la diagnosi definitiva di Malattia di Crohn solo 24 mesi dopo l'esordio della sintomatologia. Il ritardo diagnostico può inoltre frequentemente tradursi in una prognosi sfavorevole per il paziente affetto da malattia di Crohn, come un'insorgenza precoce di complicanze intra-addominali e di una terapia chirurgica precoce.(1) E' not dunque che è importante giungere ad una diagnosi precoce, ma non è noto quali siano fattori di rischio specifici che influenzino tale ritardo.

In letteratura sono presenti indagini relative all'iniziale attribuzione di una diagnosi di sindrome dell'intestino irritabile (IBS) a pazienti con invece una diagnosi successiva di malattie infiammatorie croniche intestinali. Tuttavia i dati a nostra disposizione riguardo al possibile ruolo svolto da sintomi di presentazione della sindrome dell'intestino irritabile nella durata della fase diagnostica risultano controversi. Secondo Burgmann et al. la sintomatologia dell'intestino irritabile, mascherando il quadro infiammatorio sottostante, può determinare ritardo diagnostico.(27) Altre pubblicazioni³⁵ non hanno tuttavia

confermato questo dato. L'indice di sospetto clinico è fortemente orientato dalla sintomatologia all'esordio; la stratificazione del rischio di malattie infiammatorie croniche è basata soprattutto sulla la tipologia dei sintomi e la loro durata insieme ad altri fattori come la familiarità positiva per la patologia. La sintomatologia e le sue caratteristiche non sono tuttavia analizzate come fattori di rischio indipendenti che possano contribuire a causare la maggiore durata della malattia. (28)

Questo studio prospettico nasce dall'esigenza di indagare maggiormente questo aspetto, ponendosi la finalità di prevenire il ritardo nella diagnosi. Sono stati pertanto raccolti dati relativi ai sintomi presenti all'esordio e dopo la presentazione in correlazione con le altre indagini finalizzate alla diagnosi definitiva allo scopo di identificare una correlazione tra e essi e la durata della malattia di Crohn.

Scopo dello studio

Lo studio si è proposto di:

- valutare la correlazione tra la sintomatologia presente all'esordio e/o alla diagnosi di MC e il ritardo diagnostico, con particolare attenzione alla sintomatologia IBS-like.
- valutare la correlazione tra le indagini strumentali, sia di tipo endoscopico che di imaging, utilizzate per porre diagnosi definitiva di malattia ed il ritardo diagnostico.
- valutare la prevalenza e la tipologia delle consultazioni mediche effettuate prima di giungere alla diagnosi definitiva ed il loro eventuale impatto sul prolungamento dei tempi diagnostici.

Pazienti e metodi

Disegno dello studio

Questo studio prospettico ha incluso una serie di 83 pazienti consecutivi con diagnosi recente di malattia di Crohn (< 6 mesi) arruolati nel periodo compreso tra Ottobre 2012 e Novembre 2013.

Pazienti

Tutti i pazienti hanno fornito il proprio consenso informato alla partecipazione allo studio. Sono stati esclusi dallo studio pazienti con una diagnosi antecedente di Colite Ulcerosa o di Colite Indeterminata. I pazienti eleggibili sono stati intervistati per mezzo di un questionario standardizzato che indagava caratteristiche cliniche e demografiche. Il protocollo utilizzato è stato approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale Universitario Luigi Sacco.

Caratteristiche cliniche e demografiche

Per ciascun paziente sono stati raccolti i seguenti dati: sesso, età all'esordio dei sintomi di malattia, data di esordio della sintomatologia, data della diagnosi definitiva, localizzazione di malattia, comportamento di malattia (in accordo con la classificazione di Montreal). L'intervallo di tempo compreso tra l'esordio e la diagnosi è stato poi ulteriormente suddiviso: è stato infatti registrato il tempo intercorso tra l'insorgenza della sintomatologia e la prima consultazione con il Medico di Medicina Generale, ed il lasso di tempo successivo tra questa consultazione e la visita di uno specialista Gastroenterologo. Infine è stato calcolato per ciascun paziente l'intervallo compreso tra la visita specialistica e la diagnosi definitiva di malattia di Crohn. Per quei pazienti che non si erano rivolti al Medico di Medicina Generale è stato calcolato il tempo richiesto unicamente allo specialista per la diagnosi. Lo stesso intervallo è stato

determinato per i pazienti la cui diagnosi di malattia fosse secondaria ad accesso diretto in Pronto Soccorso. L'indagine ha riguardato anche le caratteristiche dei sintomi sia al momento dell'insorgenza che alla diagnosi. Sono stati inclusi: diarrea, numero di scariche, ematochezia, febbre, astenia, meteorismo, vomito, calo ponderale (≥ 3 kg in 3 mesi) e dolore addominale. Il dolore addominale è stato valutato utilizzando la scala Linkert. (0 = assenza di sintomi, 1= sintomi minimi, facilmente ignorabili senza sforzo, 2 = sintomi lievi, possono essere ignorati sforzandosi, 3= sintomi moderati che non possono essere ignorati, ma non influenzano le attività quotidiane, 4 =sintomi moderatamente severi che non possono essere ignorati e influenzano talvolta le attività quotidiane, 5 = sintomi severi, non possono essere ignorati e spesso ostacolano la concentrazione nelle attività quotidiane, 6 = sintomi molto severi che non possono essere ignorati, limitano marcatamente le attività quotidiane e costringono spesso al riposo). Venivano raccolte anche le informazioni relative alla presentazione di manifestazioni extraintestinali potenzialmente correlabili alla malattia di Crohn. Gli accessi in Pronto Soccorso dovuti alla insorgenza di quadri clinici acuti sono stati registrati. Inoltre sono stati oggetto di indagine i sintomi IBS-like in accordo con i criteri di Roma III, suddivisi nei relativi sottogruppi diagnostici (IBS-D: prevalentemente diarroico, IBS-A: alvo alterno). Gli esami clinici eseguiti con finalità diagnostiche sono state registrati, includendo: calprotectina fecale, ecografia dell'addome, ecografia intestinale, risonanza magnetica, tomografia computerizzata ed esami endoscopici. Infine sono stati registrati anche gli esami endoscopici inconcludenti, previa suddivisione in due categorie: ileocolonscopia senza biopsie e colonscopia senza ileoscopia. Tutti questi dati sono stati ottenuti attraverso la revisione delle cartelle cliniche e confermati direttamente tramite intervista al paziente da parte del medico curante.

Il questionario

La coesistenza di sintomi IBS all'esordio e alla diagnosi, in pazienti con successiva diagnosi di IBD, è stata valutata tramite il questionario 'IBS module' elaborato dalla Rome Foundation in collaborazione con le commissioni Roma III. Il questionario si propone di fornire ai clinici un strumento per l'individuazione di questo disturbo funzionale. La positività ai criteri diagnostici di Roma III è valutata infatti attraverso 10 items. A ciascuno di essi è assegnato un punteggio variabile (0-4; 0-6). Il questionario utilizzato è in lingua italiana ed è validato esclusivamente per la popolazione adulta. La diagnosi di Sindrome dell'Intestino Irritabile è stabilita dalla presenza di dolore o discomfort addominale negli ultimi tre mesi (per almeno 3 giorni al mese) con esordio nei sei mesi precedenti. A questo criterio deve necessariamente associarsi la presenza di almeno due tra i seguenti: dolore alleviato dall'evacuazione, comparsa del dolore in concomitanza con modificazioni di frequenza dell'alvo, esordio della sintomatologia con modificazioni qualitative dell'alvo. La classificazione della IBS in sottogruppi è stata realizzata tramite le due domande presenti sulla frequenza di feci dure/caprine o liquide/acquose. Per favorire la comprensione della domanda, ai pazienti è stata sottoposta anche la classificazione visiva di Bristol.

Analisi statistica

I dati quantitativi vengono presentati come medie e deviazioni standard nel caso di un test parametrico, ovvero quando si conosce la distribuzione della variabile casuale, mentre sono stati presentati con mediana e range nel caso di test non parametrici. Il ritardo diagnostico è stato suddiviso in tre gruppi rispettando i tertili della distribuzione. Per saggiare l'ipotesi di uguaglianza tra gruppi è stato adottato il test della varianza (per i dati parametrici) e il test di Kruskal-Wallis (per i dati non parametrici). La correzione di Bonferroni per test multipli è stata applicata per analizzare ciascuna differenza all'interno del

singolo gruppo. Differenze di frequenza di presentazione per variabili categoriche sono state comparate utilizzando il test del chi quadro. Inoltre, il ritardo diagnostico per ogni variante clinica è stato confrontato utilizzando il T di Student test o il Mann Withney U test. E' stato considerato come statisticamente significativo un valore di p inferiore a 0.05.

Risultati

Caratteristiche dei pazienti

Le caratteristiche cliniche e demografiche degli 83 pazienti facenti parte dello studio prospettico sono mostrati nella Tabella 1.

Tabella 1: Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti arruolati nello studio

	n. (%)	Media \pm DS (<i>Mediana; range</i>)
Sesso Maschi n (%)	41 (49.4)	
Età all'esordio della sintomatologia (anni)		35.2 \pm 14.5 (31,4 ; 13-74)
Età alla diagnosi (anni)		37.2 \pm 15.3 (34.2; 14-74)
Età alla diagnosi < 40 anni > 40 anni	48 (57.8) 35 (42.2)	
Età all'arruolamento (anni)		38.5 \pm 15.3 (58.1; 14-76)
Localizzazione di malattia Ileale + tratto GI superiore Colica Ileocolica	41 (49.4) 10 (12.0) 32 (38.6)	
Durata di malattia dall'esordio dei sintomi (mesi)		24.5 \pm 49.7 (8.1; 0-324)
Behaviour di malattia alla diagnosi Infiammatoria Stenosante Fistolizzante	57 (68.7) 19 (22.9) 7 (8.4)	

Il ritardo diagnostico e le consultazioni mediche.

La mediana del ritardo diagnostico è stata di 8 mesi (range 3-27, 0-324).

Rispetto alla totalità di casi analizzati, 26 pazienti non hanno consultato il proprio Medico di Medicina Generale prima della diagnosi. Di questi, 18 sono stati visitati dal Medico di Pronto Soccorso per l'insorgenza di sintomi acuti mentre i restanti 8 si sono rivolti direttamente ad uno specialista Gastroenterologo. 57 sono i pazienti che hanno invece consultato il Medico di Medicina Generale. Cinquantatre pazienti sono stati quindi indirizzati allo specialista Gastroenterologo, nel caso dei rimanenti 4 è stata direttamente prescritta l'indagine endoscopica, ottenendo una diagnosi definitiva di malattia di Crohn. Le diverse durate degli intervalli di tempo per i pazienti che si sono rivolti al MMG, così come per quelli che non lo hanno fatto, sono mostrate in Tabella 2

Tabella 2 Mediana (range) e media del ritardo diagnostico totale; durata dell'intervallo compreso tra l'esordio della sintomatologia e la diagnosi nei pazienti che si sono rivolti al MMG rispetto a quelli che non hanno consultato lo stesso.

	Pazienti visitati dall'MMG (n=57) Media \pm DS (Mediana; range)	Pazienti non visitati dall'MMG (n=26) Media \pm DS (Mediana; range)
Latenza tra l'esordio della sintomatologia e la visita dell'MMG (mesi)	2.66 \pm 3.95 1.0; (0.5-24)	-
Latenza tra la visita dell'MMG e la prima consultazione con lo specialista GE (mesi)	10.54 \pm 18.80 3.0; (0.5-80)	-
Latenza tra l'accesso in PS/ visita dello specialista GE e la diagnosi (mesi)	14.52 \pm 38.99 3.0; (0-272)	4.11 \pm 5.44 1.0; (0-16)
Latenza tra l'esordio della sintomatologia e la diagnosi (mesi)	32.89 \pm 57.92 14.2; (1-324)	6.24 \pm 8.73 1.53; (0-30)
Accessi in PS; n. (%)	26 (45.6)	18 (69.2)

I pazienti che non si sono rivolti al Medico di Medicina Generale hanno mostrato un ritardo diagnostico di durata inferiore rispetto ai pazienti che lo hanno consultato (mediana 1.5 vs 14.2 mesi; $p=0.021$) e un numero maggiore di accessi in Pronto Soccorso (69.2% vs 45.6%, $p=0.078$). Tuttavia è stata registrata nei pazienti visitati

dall'MMG la presenza di un breve intervallo di tempo tra l'esordio della sintomatologia e la prima visita medica. Altrettanto breve è l'intervallo tra quest'ultima e la visita dello specialista GE allo stesso modo che tra la visita stessa e la diagnosi definitiva. (Tabella 2).

Il ritardo diagnostico e la sintomatologia.

I più frequenti sintomi registrati all'esordio sono stati: diarrea (72.3%) con una media di 4.1 scariche al giorno, dolore addominale (69.9%), meteorismo (33.7%), astenia (26.5%), calo ponderale (26.5%) e febbre (21.7%). Trentaquattro pazienti hanno lamentato sintomi di IBS (41.0%).

Solo 9 pazienti hanno presentato una sintomatologia invariata dalla presentazione alla diagnosi di Malattia di Crohn. Al contrario per il 38.5% dei pazienti sono cambiati 2 o più tra i 10 sintomi considerati all'esordio, in particolare astenia e calo ponderale. La diarrea ed il dolore addominale si sono intensificati rispettivamente nel 25.5% e nel 37.3% dei pazienti considerati. In 20 dei 34 pazienti totali i sintomi di IBS si sono mantenuti invariati fino alla diagnosi definitiva, mentre tali sintomi erano assenti al momento della diagnosi in 14 pazienti (41.2%). In 3 casi infine, la sintomatologia IBS è comparsa esclusivamente al momento della diagnosi .

E' emersa dai risultati ottenuti una stretta correlazione tra il ritardo diagnostico e l'età alla diagnosi e tra lo stesso e la malattia a behaviour stenosing (Tabella 3).

Tabella 3: Caratteristiche della popolazione oggetto di studio rispetto al ritardo diagnostico applicando la suddivisione in tertili.

Ritardo diagnostico	0-4 mesi	5-18 mesi	19-324 mesi	P value
Media \pm DS <i>Mediana</i>	1.8 \pm 1.1 <i>1.0</i>	9.2 \pm 4 <i>8.1</i>	61.9 \pm 72.6 <i>38</i>	
Numero di pazienti	27	28	28	
Sesso Maschi n. (%)	14 (50)	15 (53.6)	12 (42.8)	0.691
Età alla diagnosi (anni)	34.6 \pm 11.4 <i>(33; 15-57)</i>	33.5 \pm 16.9 <i>(26.4; 19-63)</i>	43.4 \pm 15.5 <i>(43.8; 18-74)</i>	0.030
Localizzazione di malattia n. (%) Ileale + tratto GI superiore Colica Ileocolica	11 (40.8) 3 (11.1) 13 (48.1)	11 (39.3) 6 (21.4) 11 (39.3)	19 (67.8) 1 (3.6) 8 (28.6)	0.09
Behaviour di malattia alla diagnosi n. (%) Infiammatoria Stenosante Fistolizzante	20 (74) 2 (7.4) 5 (18.6)	20 (71.4) 7 (25.0) 1 (3.6)	17 (60.7) 10 (35.7) 1 (3.6)	0.038

Non sembra possibile individuare, dai risultati ottenuti, l'esistenza di una correlazione tra il ritardo diagnostico e un sintomo specifico presente variabilmente all'esordio o alla diagnosi. Nemmeno l'evoluzione della sintomatologia, a partire dal quadro di presentazione iniziale, sembra influire sul ritardo diagnostico. Tuttavia è importante sottolineare che la presenza di meteorismo all'esordio era associata ad un ritardo significativamente maggiore rispetto a quelli in cui il meteorismo era assente (6.1 vs 16.8 mesi $p=0.035$). La mediana del ritardo diagnostico in pazienti con o senza alterazioni dell'alvo, dolore addominale, febbre o sintomi di IBS non mostrava differenze significative. Importante è invece il riscontro di sanguinamento rettale alla presentazione in quanto associato ad un ritardo nella diagnosi nettamente inferiore (3 vs 9.6 mesi)

Il ritardo diagnostico e le indagini precedenti.

Sulla totalità del campione, 26 pazienti sono stati sottoposti prima della diagnosi ad indagini endoscopiche inconcludenti, nel dettaglio: ileocolonscopie senza biopsie multiple in 7 pazienti (8.4%) e colonscopie senza ileoscopia 19 pazienti, (22.9%). Un ritardo diagnostico significativo è risultato associato ad entrambe. Infatti, rispetto ai pazienti che disponevano di una colonscopia completa associata a prelievi multipli in cui la mediana del ritardo è di 6.1 mesi, i pazienti in cui non sono state effettuate biopsie presentano una mediana di ritardo diagnostico di 24.4 mesi ($p = 0.003$) mentre nei pazienti in cui non è stato possibile visualizzare l'ileo, la mediana del ritardo era di 20.3 mesi ($p=0.024$).

Dal nostro studio non è invece emersa una correlazione tra il ritardo diagnostico e l'utilizzo di altre indagini ad es. ecografia intestinale e calprotectina, prima della diagnosi definitiva di malattia di Crohn (Tabella 6). A tale riguardo occorre tuttavia sottolineare che queste indagini sono stata eseguite mediamente a meno di 2 mesi dalla diagnosi nella maggior parte dei pazienti.

Tabella 4 : Prevalenza (n, %) di ciascun sintomo indagato nella popolazione di riferimento presente all'esordio o alla diagnosi rispetto al ritardo diagnostico con una distribuzione in tertili.

Ritardo diagnostico (n)	0-4 mesi (27)	5-18 mesi (28)	20-324 mesi (28)	P value
Diarrea All'esordio Alla diagnosi	16 (59.2) 15 (55.5)	21 (75.0) 19 (67.8)	23 (82.1) 21 (75.0)	0.153 0.305
N. di scariche All'esordio: 1-2 3-6 >7 Alla diagnosi : 1-2 3-6 >7	5 (18.3) 7 (25.9) 4 (14.8) 6 (40.0) 7 (46.7) 2 (13.3)	4 (14.3) 15 (53.6) 2 (7.1) 5 (26.3) 13 (68.4) 1 (5.3)	4 (14.3) 18 (64.1) 1 (3.6) 2 (9.5) 12 (57.2) 7 (33.3)	0.177 0.060
Dolore addominale All'esordio Alla diagnosi	17 (63.0) 15 (55.5)	21 (75.0) 17 (60.7)	20 (71.4) 22 (79.6)	0.608 0.169
Intensità del dolore All'esordio 0-1 2-3 4-6 Alla diagnosi 0-1 2-3 4-6	10 (37.0) 4 (14.8) 13 (48.2) 12 (44.4) 1 (3.7) 14 (51.9)	7 (25.4) 16 (57.1) 5 (17.9) 11 (39.3) 9 (32.1) 8 (28.6)	8 (28.6) 15 (53.6) 5 (17.8) 6 (2.41) 9 (32.1) 13 (46.5)	0.08 0.03
Febbre All'esordio Alla diagnosi	7 (25.9) 12 (45.5)	5 (17.8) 5 (17.8)	4 (14.3) 8 (28.6)	0.535 0.097

Tabella 5: Prevalenza (n, %) di ciascun sintomo indagato nella popolazione di riferimento presente all'esordio o alla diagnosi rispetto al ritardo diagnostico con una distribuzione in tertili.

Ritardo diagnostico (n)	0-4 mesi (27)	5-18 mesi (28)	20-324 mesi (28)	P value
Astenia				
All'esordio 22 (26.5%)	7 (25.9)	10 (35.7)	5 (17.9)	0.317
Alla diagnosi 36 (43.4%) <i>p=0.025</i>	10 (37)	13 (46.4)	13 (46.4)	0.888
Calo ponderale				
All'esordio 22 (26.5%)	8 (29.6)	6 (21.4)	8 (28.6)	0.610
Alla diagnosi 36 (43.4%) <i>p= 0.025</i>	12 (44.4)	13 (46.4)	11 (39.3)	0.746
Ematochezia				
All'esordio	6 (22.2)	3 (10.7)	2 (7.1)	0.228
Alla diagnosi	5 (18.5)	6 (21.4)	6 (21.4)	0.954
Vomito				
All'esordio	6 (22.2)	5 (17.9)	3 (10.7)	0.515
Alla diagnosi	5 (18.5)	3 (10.7)	7 (25.0)	0.380
Meteorismo				
All'esordio	4 (14.8)	11 (39.3)	13 (46.4)	0.035
Alla diagnosi	7 (25.9)	11 (39.3)	14 (50.0)	0.185
Sintomi compatibili con IBS				
All'esordio 34 (41%)	8 (29.6)	13 (46.4)	13 (46.4)	0.186
IBS-D	5 (62.5)	11 (84.6)	8 (61.5)	0.368
IBS non D	3 (37.5)	2 (15.4)	5 (38.5)	
Alla diagnosi 23 (27,7%)	4 (14.8)	11 (39.3)	8 (28.6)	0.127
IBS-D	4 (100)	9 (81.8)	5 (62.5)	0.307
IBS non D	0 (0)	2 (18.2)	3 (37.5)	

Tabella 6: Ritardo diagnostico e le indagini utilizzate per giungere alla diagnosi

Ritardo diagnostico (mesi)	0-4 (27)	5-18 (28)	20-324 (28)	P value
Pregressa ecografia delle anse (17)	3 / 17 (17.6)	8 / 17 (47.1)	6 / 17 (35.3)	0.187
Pregressa calprotectina fecale (14)	2 / 14 (14.3)	8 / 14 (57.1)	4 / 14 (28.6)	0.050
Colonscopia incompleta/ mancata ileoscopia (19)	4 (18.8)	4 (14.3)	11 (39.3)	0.040
Ileocolonscopia senza biopsie (6)	0 (0)	1 (3.6)	5 (17.8)	0.025

Discussione

In letteratura risultano scarsamente approfondite le cause del ritardo diagnostico nella Malattia di Crohn. Questa indagine prospettica è finalizzata a ricercarne le motivazioni ai fini di prevenire tale ritardo. Nel nostro studio, il prolungamento dei tempi diagnostici era correlato alla frequente esecuzione errata o incompleta delle indagini endoscopiche. La sintomatologia, in particolare il quadro clinico di presentazione suggestivo per IBS, non è risultata correlata al ritardo, ad eccezione del riscontro del sintomo meteorismo, che se presente alla presentazione comportava un significativo prolungamento dei tempi necessari alla definizione della malattia.

Nei pazienti arruolati, la mediana del ritardo riscontrato dall'esordio dei sintomi alla diagnosi definitiva era di 8.1 mesi.

Questo dato è conforme ad altre evidenze presenti in letteratura; la durata media dei sintomi precedenti la diagnosi risulta infatti variare tra i 6 ed i 9 mesi, con una significativa quota di pazienti con un ritardo diagnostico maggiore ai 24 mesi. (12;28)

Interessante è la correlazione emersa nel nostro studio tra ritardo diagnostico ed età alla diagnosi. Il prolungamento dei tempi necessari alla diagnosi definitiva risultava tanto aumentato quanto maggiore era l'età del campione analizzato ($p=0.03$). Numerose evidenze, seppur contrastanti, sono disponibili in letteratura riguardo al ruolo svolto dall'età nella determinazione del ritardo. Pimentel et al ,(12) in accordo con i risultati ottenuti nel nostro studio, hanno osservato che il riscontro di un periodo prodromico nella malattia di Crohn e la sua durata sono legati all'età dei pazienti arruolati. Altri studi confermano questo dato, (29;30) secondo l'ipotesi, ancora oggetto di studio, che tale correlazione dipenda da una diversa eziopatogenesi di MC nel giovane rispetto all'anziano. Tuttavia, è inoltre possibile che un più rapido ricorso alla procedure diagnostiche nell'anziano rispetto al giovane, al fine di escludere rilevanti patologie organiche, comporti una più rapida diagnosi. Vavricka et al, al contrario, registrano tra i fattori di rischio indipendenti responsabili di un maggiore ritardo l'età alla diagnosi inferiore ai 40 anni. Secondo gli autori, la frequente presenza di quadri clinici più sfumati nei giovani aumenterebbe infatti la quota di errore medico ed il conseguente ritardo. Queste contraddizioni presenti in letteratura, riguardo all'età come fattore determinate un prolungamento dei tempi diagnostici, richiedono ulteriori indagini di approfondimento (28).

Nel nostro studio, la sede ileale di MC ha inoltre mostrato una tendenza ($p= 0.09$) al prolungamento dei tempi necessari per la diagnosi di malattia. Questa evidenza trova conferma in letteratura e risulta attribuibile ad una maggiore difficoltà ad ottenere la diagnosi con il solo ricorso all'indagine endoscopica, soprattutto se condotta in modo non ottimale (vd oltre) e alla più subdola presentazione di malattia. Quando questa è associata alla sola localizzazione nel piccolo intestino sono meno frequenti, rispetto alla localizzazione colica, i sintomi di allarme come il sanguinamento rettale. Ad ulteriore

conferma di questo dato, nella coorte di pazienti da noi arruolati, il riscontro di sanguinamento rettale tra i sintomi di esordio è risultato associato ad una riduzione dei tempi necessari al raggiungimento della diagnosi definitiva (mediana del ritardo 3 vs 9.6 mesi).(28)

Nel nostro studio, non è emersa alcuna correlazione tra i sintomi di esordio di malattia analizzati (diarrea, dolore addominale, febbre, astenia, calo ponderale, vomito) ed il ritardo diagnostico. L'assenza di una interrelazione è motivabile prendendo in considerazione la notevole evolutività dei sintomi di presentazione: solo nel 10,7% dei pazienti i sintomi sono rimasti invariati dall'esordio alla diagnosi mentre nel 38,5% di essi rispetto al quadro di presentazione si sono modificati da 2 a 10 sintomi. Pur essendo analizzati in letteratura i diversi quadri di presentazione e la loro relativa frequenza nella MC, essi appaiono largamente aspecifici.(17;18;31) Inoltre non sono disponibili ulteriori confronti rispetto al ruolo della sintomatologia nella determinazione del ritardo diagnostico di malattia.

Nella nostra casistica, non confermata risulta l'ipotesi che la presenza di un quadro compatibile con IBS, in conformità ai Criteri di Roma III all'esordio o alla diagnosi, possa influenzare negativamente il ritardo diagnostico della malattia. L'evidenza fornita dai nostri dati appare in contrasto con un'altro studio secondo il quale nei pazienti con una sintomatologia di tipo P-IBS all'esordio si assiste ad un aumento della durata della fase prodromica della malattia di Crohn e della malattia Celiaca. Ulteriori studi sono necessari per chiarire questa discrepanza. Tuttavia, i dati da noi raccolti, mostrano un significativo aumento nella mediana del ritardo diagnostico nei pazienti che lamentavano meteorismo alla presentazione (6.1 vs 16.8 mesi). La presenza di questo sintomo funzionale, indipendentemente dalla diagnosi di IBS, risulta dunque largamente sottovalutata nella diagnosi di MC. Non sono disponibili in letteratura altri studi che abbiano approfondito

questo aspetto.

Per quanto riguarda la possibile correlazione tra ritardo diagnostico e consultazioni mediche effettuate, dal nostro studio emerge una evidenza importante e problematica: la riduzione della durata del ritardo diagnostico della MC nei pazienti che non si sono rivolti al Medico di Medicina Generale. In questi 26 pazienti presenti nella nostra casistica, la mediana del ritardo era di 1.5 mesi, rispetto ai 14.2 mesi dei pazienti visitati dall'MMG. Questo dato da un lato potrebbe indicare la scarsa attenzione e consapevolezza presente sul territorio rispetto alle malattie infiammatorie intestinali, dall'altro la possibilità che alcune forme di MC abbiano un lungo periodo prodromico paucisintomatico seguito da un esordio acuto, che necessita primariamente di valutazione in ambito di urgenza (ad es. occlusione intestinale). Poche sono le evidenze disponibili riguardo a questo aspetto: uno recente studio condotto in Francia,(2) sottolinea la necessità di ridurre il ritardo nella consultazione dell'MMG e allo stesso modo quello tra questa e la prima visita presso lo specialista Gastroenterologo per intervenire positivamente sulla durata del ritardo diagnostico.

La nostra indagine ha poi messo in luce il forte impatto che l'errata esecuzione di esami endoscopici ha ancora oggi sul ritardo diagnostico nella MC. Rispetto alla totalità del campione analizzato, 26 pazienti sono stati sottoposti ad indagini inconcludenti con implicazioni negative sul ritardo diagnostico estremamente significative: in 19 di essi la colonscopia non è stata associata a ileoscopia comportando un ritardo diagnostico mediano di 20.3 mesi rispetto 6.1 mesi dei pazienti con corretta ileo colonscopia ($p=0.024$), analogamente nei 7 pazienti in cui la procedura endoscopica è stata effettuata senza biopsie il ritardo diagnostico mediano è stato di 24.4 mesi (vs 6.1 mesi; $p=0.003$). L'incidenza di colonscopie incomplete o errate nella malattie infiammatorie intestinali non risulta ulteriormente

approfondito in letteratura. Al contrario, l'utilizzo di altre tecniche diagnostiche di imaging non è risultato correlabile alla durata di malattia. Scarse e non recenti sono le evidenze a disposizione in letteratura rispetto alla influenza della scelta della tecnica strumentale sul ritardo diagnostico di malattia.

In conclusione, il nostro studio ha messo in evidenza come le caratteristiche della sintomatologia e la loro evoluzione non sono correlabili con il ritardo diagnostico nella MC. Al contrario, le indagini endoscopiche errate od incomplete influenzano tuttora significativamente il ritardo diagnostico nella MC. Tale ritardo è risultato inoltre correlabile alle consultazioni mediche di riferimento, risultando maggiore in presenza di visita dall'MMG. In questo studio, a differenza di alcune indagini precedenti, non è emersa una correlazione tra il quadro di presentazione compatibile con IBS e il ritardo diagnostico nella MC. Questa discrepanza necessita di ulteriori chiarimenti in studi successivi. Il sintomo meteorismo tuttavia, quando presente all'esordio, è risultato fuorviante, causando un prolungamento nei tempi necessari alla diagnosi definitiva.

Bibliografia

- 1) Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, et al: Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *Am J Gastroenterol.* 2013 Nov; 108(11):1744-53;
- 2) Nahon S, Lahmek P, Macigne J, et al: Socioeconomic deprivation does not influence the severity of Crohn's disease: Results of a prospective multicenter study; *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Apr; 15(4):594-8.
- 3) Lonnfors S, Vermeire S, Greco M, et al. IBD and health-related quality of life discovering the true impact. *J Crohns Colitis* 2014; 8:1281-6
- 4) Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010; 139:1147-55
- 5) Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Bonifacio C, et al. MRE and colonoscopy findings in early Crohn's disease predict the course of the disease: a prospective observational cohort study. *J Crohns Colitis* 2013; 7 S88
- 6) Danese S1, Fiorino G2, Mary JY3, Lakatos PL4, D'Haens G5, Moja L6, D'Hoore A7, Panes J8, Reinisch W9, Sandborn WJ10, Travis SP11, Vermeire S12, Peyrin-Biroulet L13, Colombel JF14. Development of Red Flags Index for Early Referral of Adults with Symptoms and Signs Suggestive of Crohn's Disease: An IOIBD Initiative. *J Crohns Colitis.* 2015 Aug; 9(8):601-6. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv067. Epub 2015 Apr 23.
- 7) Timmer A, Behrens R, Buderus S, et al: Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry; *J Pediatr.* 2011 Mar; 158(3):467-473.e2.
- 8) Heikenen JB(1), Werlin SL, Brown CW, et al: Presenting symptoms and diagnostic lag in children with inflammatory bowel disease; *Inflamm Bowel Dis.* 1999 Aug; 5(3):158-60.

- 9) Foxworthy DM, Wilson JA: Crohn's disease in the elderly. Prolonged delay in diagnosis; J Am Geriatr Soc. 1985 Jul;33(7):492-5.
- 10) Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamer CB: Crohn's disease in the elderly: a comparison with young adults; J.Clin Gastroenterol. 1998 Sep; 27(2): 129-33
- 11) Furst H, Storck M, Jauch KW, et al: Crohn disease in advanced age; Chirurg. 1992 Jan; 63(1): 26-30
- 12) Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, et al: Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2012 Mar;18(3):496-505
- 13) Barratt SM, Leeds JS, Robinson K, et al. Prodromal Irritable Bowel Syndrome may be responsible for delays in diagnosis in patients presenting with unrecognized Crohn's disease and celiac disease, but not ulcerative colitis. Dig Dis Sci 2011; 56: 3270-5
- 14) Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamer CB, et al: Gender-related differences in the clinical course of Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2001 May; 96(5):1541-6.
- 15) Sewell JL, Inadomi JM, Yee HF: Race and inflammatory bowel disease in an urban Healthcare system. Dig Dis Sci 2010 Dec; 55(12): 3479-87
- 16) Wang YF, Zhang U, Ouyang Q et al: Clinical manifestations of inflammatory bowel disease: East and West differences; J Dig Dis 2007; (8) 121-127.
- Mark7) APDW2004 Chinese IBD Working Group. A retrospective analysis of 515 cases of Crohn's disease hospitalization in China: nationwide study from 1990 to 2003. J Gastroenterol Hepatol 2006; 21: 1009-15
- Mark8) Kornbluth A, Sachar DB, Salomon P: Crohn's disease. In: Feldman M, Scharsmith BF, Sleisenger MH et al in Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease, 6th edition
- 19) Sturm EJ, Cobben LP, Meijssen MA, et al: Detection of ileocecal Crohn's disease using ultrasound as the primary imaging modality; Eur Radiol. 2004 May;14(5):778-82.
- 20) Peyrin-Biroulet L, Billioud V, D'Haens G, et al: development of the paris definition of early Crohn's disease for disease –modification trials: results of an international expert opinion process; Am J Gastroenterol. 2012 Dec; 107(12):1770-6.
- 21) Markowitz J: Early inflammatory bowel disease: different treatment response to specific or all medications?; Dig. Dis 2009; 27:358-365
- 22) Walters TD, Kim MO, Denson LA, et al: Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- α vs an immunomodulator in children with Crohn's disease; Gastroenterology. 2014 Feb 146(2):383-91.

- 23) Dambha F, Tanner J, Carroll N, et al: Diagnostic imaging in Crohn's disease: What is the new gold standard?; *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Jun;28(3):421-436.
- 24) Solem CA, Loftus EV Jr, Fletcher JG, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial; *Gastrointest Endosc*. 2008 Aug;68(2):255-66.
- 25) Sturm EJ, Cobben LP, Meijssen MA, et al: Detection of ileocecal Crohn's disease using ultrasound as the primary imaging modality; *Eur Radiol*. 2004 May;14(5):778-82.
- 26) Romberg-Camps MJ(1), Hesselink-van de Kruijs MA, Schouten LJ, et al: Inflammatory Bowel Disease in South Limburg (the Netherlands) 1991-2002: Incidence, diagnostic delay, and seasonal variations in onset of symptoms. *J Crohns Colitis*. 2009 Jun;3(2):115-24.
- 27) Burgmann T, Clara I, Graff L et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:614
- 28) Pimentel M, Chang M, Chow EJ et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 3458
- 29) Foxworthy DM, Wilson JA: Crohn's disease in the elderly. Prolonged delay in diagnosis; *J Am Geriatr Soc*. 1985 Jul;33(7):492-5.
- 30) Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamer CB: Crohn's disease in the elderly: a comparison with young adults; *J Clin Gastroenterol*. 1998 Spe: 27(2): 129-33
- 31) Belaiche J, Luis E, D'Haens G et al: Acute lower gastrointestinal bleeding in Crohn's disease: characteristics of a unique series of 34 patients. *Belgian IBD Res Group Am J Gastroenterol* 1999; 94:2177-81