

Índices de actividad en la enfermedad de Crohn. Revisión crítica y evaluación de su utilidad en el manejo clínico

Alicia M. Sambuelli, Martín A. Toro, Silvia M. Negreira, Aníbal H. Gil, Silvina A. Goncalves, Sergio P. Huernos, Julio C. Bai*

Acta Gastroenterol Latinoam 2005;35:28-36

Resumen

No se ha definido aún un método gold standard para cuantificar la actividad de la enfermedad de Crohn, por lo que es necesario unificar criterios a través de un consenso mundial. Cada uno de los índices descriptos para tal fin han sido criticados. En el presente trabajo realizamos una revisión de los criterios actualmente utilizados para evaluar la actividad de la enfermedad, destacamos las controversias existentes y los temas que aún requieren ser investigados, y analizamos su utilidad en base a nuestra experiencia.

Summary

The gold standard to quantify Crohn's disease activity is still not defined and a world consensus to unify criteria is necessary. Criticism has been directed towards every existing indexes. We summarize some of the currently used criteria for the assessment of disease activity, point out the controversies and issues that will need further investigations, and discuss their usefulness based on our experience.

La necesidad de cuantificar la severidad de la enfermedad de Crohn y evaluar estadísticamente la respuesta a diferentes tratamientos en el marco de protocolos de investigación, requiere el uso de índices numéricos de actividad. Sin embargo, todos los que existen en la actualidad han sido cuestionados. La heterogeneidad de esta enfermedad dificulta la posibilidad de que un solo sistema sea usado eficazmente para evaluar sus diferentes patrones clínicos. En la

actualidad se reconoce que los índices clínicos no siempre reflejan la severidad de la enfermedad porque el valor de los signos y síntomas puede estar influenciado por la subjetividad del paciente o del médico.

Índices clínicos

El gran mérito del índice mayormente usado en ensayos prospectivos, el índice de actividad de enfermedad de Crohn (CDAI) (tabla 1), fue asumir la necesidad de estandarizar un sistema para evaluar la eficacia de drogas.¹ A pesar de ello, fue criticado por ser subjetivo y engorroso. Algunos de sus ítems, como el número de deposiciones y la consistencia fecal, no necesariamente están relacionadas con el grado de inflamación intestinal, y pueden deberse a una resección intestinal anterior, un síndrome del intestino irritable o cambios en la dieta. Adicionalmente, existe variabilidad de criterios para estimar el *score* de bienestar general y la magnitud del dolor abdominal. Otro de los ítems que se refiere al uso de antidiarreicos puede estar influenciado por la adherencia o no del paciente al uso de estos fármacos, que no necesariamente se relaciona con la severidad de la enfermedad.²⁻⁵ La contribución de los parámetros de laboratorio del CDAI está limitado al hematocrito, parámetro no confiable para evaluar la magnitud de la inflamación y puede variar por otros factores.

Llamativamente, los pacientes con enfermedad primariamente fistulizante, en especial perianal, muestran un *score* CDAI relativamente bajo. Es por ello que el CDAI no es un buen instrumento para evaluar la actividad de fistulas entero-cutáneas abdominales o perianales. En 1995, Irvine y col describieron un índice para medir la severidad de la enfermedad de Crohn perianal, que fue denominado "Índice de actividad de la enfermedad de Crohn perianal" (PDAI), que incluye entre sus ítems, además de la severidad del drenaje por las fistulas, la limitación de la actividad sexual. El mismo fue utilizado como objetivo secundario en un estudio controlado con inflix-

* *Enfermedades Inflammatorias Intestinales*
Sección Enfermedades Inflammatorias Intestinales.
Departamento de Medicina
Hospital de Gastroenterología Dr. Bonorino Udaondo
Av. Caseros 2061 Capital Federal (1264)
Buenos Aires, Argentina
E-mail: asambu@intramed.net.ar

Tabla 1. Cálculo del Índice de Actividad de enfermedad de Crohn (CDAI)

CALCULO DEL CDAI	Días / Semana	Suma	Factor	Subtotal
Número de deposiciones líquidas o blandas			x 2	
Dolor abdominal (0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = severo)			x 5	
Bienestar general (0 = en general bueno; 1 = leve compromiso; 2 = malo; 3 = muy malo; 4 = muy terrible)			x 7	
Contar entre las 6 categorías listadas, las presentes actualmente				
• Artritis / Artralgias				
• Iritis / Uveitis				
• Eritema nodoso, pioderma gangrenoso, estomatitis aftosa				
• Fisura, fistula o absceso anal				
• Otra fistula				
• Fiebre > de 37,8° C durante la semana previa			x 20	
Necesidad de lomotil u opiáceos por diarrea (0 = no; 1 = si)			x 30	
Masa abdominal (0 = no; 2 = cuestionable; 5 = definida)			x 10	
Hematocrito (Hto)				
*Hombres = 47- Hto				
*Mujeres = 42- Hto			x 6	
Sumar o restar el porcentaje de peso ganado / perdido respectivamente, en relación a peso estándar			x 1	
<i>Adaptado de Best WR, Becketl JM, Singleton JW, Kern F Jr. 1976 (1)</i>				CDAI

mab versus placebo para el cierre de fístulas perianales, aunque no considera valores de corte para estadiar en subgrupos de actividad y/o remisión.⁶ Más recientemente se utilizó la evaluación del drenaje de las fístulas para clasificar las fístulas entero-cutáneas o perianales en: abiertas y con drenaje activo, o cerradas, considerándose abiertas aquellas fístulas en las que se elimina material purulento luego de una compresión digital suave. Se ha utilizado el mencionado criterio como objetivo primario en los ensayos clínicos de drogas inmunomoduladoras (infliximab, tacrolimus, y CDP571) para el tratamiento de fístulas enterocutáneas y perianales. El seguimiento de estos pacientes demuestra la importancia de complementar estos índices con aquellos métodos de diagnóstico por imágenes (fundamentalmente ecoendoscopia trans-rectal y resonancia magnética) que nos ayudarían a objetivar trayectos que persisten incluso después de haber cerrado el orificio externo del complejo fistuloso, para alejar la posibilidad de reactivación de la enfermedad y sus complicaciones infecciosas (coleciones o abscesos).⁷⁻¹⁰

Se desarrollaron múltiples criterios (distintos al CDAI) para mejorar la cuantificación del estado clí-

nico. El índice de Harvey Bradshaw (tabla 2) es un score simple en el que sólo se tienen en cuenta los síntomas reportados por el paciente, mostrando una buena correlación con el CDAI, aunque naturalmente, no se superaron problemas de subjetividad

Tabla 2. Índice de Harvey Bradshaw

Bienestar General (0 = en general bueno; 1 = leve compromiso; 2 = moderado; 3 = malo; 4 = terrible)
Dolor abdominal (0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = severo)
Número de deposiciones blandas o líquidas por día
Masa abdominal (0 = ausente; 1 = cuestionable; 2 = definida)
Complicaciones (1 punto por ítem) Artralgia, uveitis, eritema nodoso, úlceras aftoides, pioderma gangrenoso, fisura anal, fistula nueva, absceso

Adaptado de Harvey RF, Bradshaw JM. 1980 (11)

que incluso podrían magnificarse.¹¹ El índice de Van Hees¹² también conocido como AI (*activity index*), selecciona algunas variables del CDAI, excluyendo las más subjetivas como el dolor abdominal y el bienestar, e incluye otras como albúmina sérica, eritrosedimentación y segmentos intestinales resecaos. De todas maneras no es aplicable a individuos con ileostomías o colostomías, y es poco confiable en aquellos pacientes con resecciones extensas. Present y col¹³ en 1980, propusieron un método de cuantificación que resulta atractivo por evaluar la respuesta a una droga para cumplir un objetivo propuesto, permitiendo comparar patrones heterogéneos de la enfermedad. Sin embargo, la utilización de escalas objetivas y amplias, simplifica el proceso de evaluaciones estadísticas y mejora el margen de confiabilidad de los ensayos clínicos.

Índices de laboratorio

Cada uno de los índices mencionados en párrafos previos incluye variados parámetros subjetivos que predisponen a la discordancia interobservador, lo cual está lejos de ser la situación ideal para evaluar una enfermedad compleja en la cual es importante que los índices sean reproducibles.¹⁴ Por consiguiente, se vislumbró la necesidad de promover la investigación sobre la utilidad de diversos parámetros bioquímicos para medir actividad, con una escala de comparación objetiva.

En este sentido, muchos parámetros de laboratorio, por sí solos o combinados en una fórmula, mostraron correlación con la actividad de la enfermedad en diversos estudios (alfa-1 glicoproteína, proteína C reactiva, eritrosedimentación, alfa-1 antitripsina sérica, recuento de glóbulos blancos, albúmina).¹⁵⁻²² Ellos presentan grados diversos de sensibilidad, pudiendo ser útiles en la evaluación clínica global de algunos pacientes. No obstante, ninguno es un marcador específico del compromiso intestinal y puede presentarse un aumento desproporcionado en relación a la magnitud de la lesión intestinal, como en

el caso de los reactantes de fase aguda en presencia de material supurativo o de manifestaciones extraintestinales. Cabe destacar el renovado interés en el dosaje cuantitativo de la proteína C reactiva, a partir de ensayos clínicos con terapias anti-factor de necrosis tumoral (TNF) en enfermedad de Crohn, donde se observó un mayor índice de respuesta a esta terapia en aquellos pacientes que presentaron valores superiores a 10 mg/l.²³

Existen otros parámetros bioquímicos secundarios al daño tisular que pueden medirse, como la cuantificación de la microalbuminuria, sugerido como consecuencia de la ruptura de los glucosaminoglucanos del endotelio vascular renal y posiblemente relacionado con el efecto sistémico del TNE.²⁴

Concentración fecal y *clearance* de alfa-1 antitripsina

La concentración fecal de alfa-1 antitripsina (-1 AT), refleja la pérdida intraluminal de proteínas presente en la enfermedad inflamatoria intestinal, motivo por el cual se la ha utilizado como un marcador de actividad. La pérdida de -1 AT puede ser el resultado de diferentes mecanismos: 1) inflamación de la mucosa o ulceración; 2) aumento de la permeabilidad microvascular a las proteínas plasmáticas; 3) descamación excesiva de los enterocitos; y 4) estasis al flujo linfático. Todas estas situaciones pueden estar presentes en la enfermedad de Crohn. Una estimación más exacta del grado de lesión es proporcionada por el *clearance* de -1 AT (-1 AT CL), en cuya fórmula se incluye la relación entre la -1 AT fecal y sérica, teniendo en cuenta el volumen fecal. La determinación del *clearance* de -1 AT podría reducir la posibilidad de errores que se deben a estimaciones subjetivas de los índices clínicos.²⁵⁻³⁰ Se ha sugerido que el -1 AT CL es un buen predictor de recaídas cuando se lo utiliza en el seguimiento de pacientes en remisión clínica, ya que parece que cuantifica el daño en el paciente asintomático. Con respecto al uso clínico propuesto, Boiri-

Tabla 3. Valores del *clearance* de alfa-1 antitripsina e índice de actividad de enfermedad de Crohn (CDAI)

	Remisión n=60	Todos los pacientes activos n=43	Leve n=19	Moderada / Severa n=24
CDAI	82.1±5.3	221.6±9.5	174.7±2.4	258.7±12.6
<i>Clearance</i> de 1 antitripsina (ml/día)	22.1±2.3	064.8±6.1*	053.1±8.7@	074.2±08.1**

vs remisión= * $p < 0.00001$; ** $p < 0.0002$
vs moderada/severa= @ $p < 0.04$ (MannWhitney)

vant y col reportaron un incremento progresivo de los niveles del *clearance* de -1 AT en un grupo de pacientes con enfermedad de Crohn de intestino delgado, luego de una "resección curativa" que comenzó a desarrollar evidencia radiológica de recurrencia de la enfermedad en el primer año posterior a la cirugía.³¹ También apoya esta hipótesis el reporte de Florent y col, quienes sugieren que la pérdida aumentada de esta proteína precede los cambios clínicos.³² Por lo expuesto, esta determinación fue propuesta como método rápido y confiable para ser utilizado en el seguimiento de pacientes con enfermedad de Crohn.

En relación a nuestra experiencia, hace varios años correlacionamos 103 determinaciones de -1 AT CL con el CDAI. Encontramos una diferencia significativa en los valores medios (media \pm SEM) del -1 AT CL entre diferentes subgrupos de actividad. (tabla 3) También observamos una correlación altamente significativa entre CDAI y -1 AT CL ($r=0.73$; $p < 0.00001$, Spearman). Utilizando un punto de corte arbitrario de 20 ml/día, sólo 2/43 pacientes por debajo de ese corte presentaban actividad clínica y 29/60 determinaciones realizadas en pacientes en remisión, mostraron valores ≥ 20 ml/día.

En una segunda fase de nuestro estudio, 27 pacientes en remisión (CDAI < 150) fueron seguidos por un año a fin de analizar la recaída. En el estudio de seguimiento de los pacientes en remisión, la proporción acumulativa de recaídas fue del 79% en 14 pacientes con -1 AT CL ≥ 20 ml/d y 31% en 13 pacientes con -1 AT CL < 20 ml/día ($p < 0.0009$, log rank test).

Según estos resultados y otras publicaciones, este método puede resultar de utilidad en el seguimiento longitudinal de pacientes con enfermedad de Crohn. Pese a ello, nuestra opinión es que este índice tiene limitaciones, no pudiendo generalizarse su utilidad a todos los pacientes. La práctica diaria nos indica que la confiabilidad de este marcador disminuye en algunos casos específicos, tales como pacientes ileostomizados o colostomizados, y aquellos con fistulas enterocutáneas de alto débito. Otro ejemplo es el compromiso perianal severo, complicación que implica una situación de riesgo con posibles consecuencias devastadoras, donde posiblemente el -1 AT CL subestima la severidad del paciente, poniendo de manifiesto el compromiso intestinal exclusivamente. Por consiguiente, aunque es aplicable en la mayoría de los pacientes con enfer-

medad de Crohn, debería utilizarse otro criterio para evaluar la respuesta al tratamiento en subgrupos específicos de pacientes.

Nosotros pensamos que en la práctica la utilidad de este método consiste en ayudar a diferenciar los síntomas producidos por la actividad de la enfermedad de Crohn y aquellos que dependen de una resección intestinal previa, de la dieta o un síndrome de intestino irritable asociado. La mayoría de los centros aceptan que el parámetro para iniciar tratamiento con corticoides y otras drogas mayores es la evidencia clínica de actividad, pero este método puede ser de valor en la detección de pacientes en riesgo de recaída, con el objetivo de seguirlos de cerca e intentar detectar actividad en forma precoz.

Citoquinas y receptores solubles

A pesar de la capacidad desarrollada recientemente para cuantificar mediadores de la inflamación en forma directa, tales como las citoquinas y sus receptores solubles, los existentes todavía están lejos de situarse como el *gold standard* para cuantificar la actividad de la enfermedad. Deben dosificarse diversas citoquinas en sangre, orina y deposiciones, y luego correlacionarse con el estadio clínico del paciente y sus estudios morfológicos para llegar a conclusiones definitivas acerca de su utilidad en el seguimiento.³³⁻³⁶ Cabe destacar que éstos tampoco son marcadores específicos de enfermedad de Crohn y también pueden estar presentes en tejidos no comprometidos.³⁷ Además, algunas de las citoquinas no poseen una sensibilidad adecuada debido a su corta vida media y rápido depuramiento hepático, como es el caso de la interleuquina 6 (IL-6).³⁸ Por los motivos expuestos, sólo parecen confiables en el seguimiento de algunos pacientes en forma individual.

Basado en la relevancia de la expresión de receptores de interleuquina 2 (IL-2r), se evaluó una forma soluble de receptor (sIL-2r) como marcador de actividad de enfermedad de Crohn. Es fácil de medir por enzoinmunoensayo (ELISA) y se reportó un aumento de las concentraciones séricas del mismo en la enfermedad de Crohn activa, con capacidad para predecir la recurrencia en pacientes asintomáticos.³⁹⁻⁴⁵ Estos receptores solubles también fueron utilizados para evaluar la respuesta y, a la vez, tratar de entender los mecanismos de acción de la mesalazina, ácido 4 aminosalicílico oral y ciclosporina en el marco de diferentes ensayos clínicos.⁴⁶⁻⁴⁸ Sin embargo, otros autores no observaron igual correlación entre la actividad de la enfermedad y el sIL-2r.⁴⁹⁻⁵⁰

En nuestra sección realizamos mediciones séricas de sIL-2r en enfermos con enfermedad de Crohn y observamos niveles mayores que en los controles aunque sin diferencia alguna con los pacientes en remisión y sin correlación con los índices de actividad clínica o los marcadores bioquímicos. En este mismo grupo de pacientes el -1 AT CL fue un buen marcador.⁵⁰

Calprotectina fecal

La calprotectina fecal es una proteína unida a una molécula de calcio que se ubica en el interior de los granulocitos neutrófilos y comprende más del 60% de las proteínas citosólicas de los mismos.⁵¹⁻⁵² Resiste la degradación metabólica y puede ser medida en heces con facilidad.⁵³ Su uso como marcador objetivo y cuantitativo de inflamación intestinal fue validado en varios estudios⁵⁴⁻⁵⁶ y esto llevó al desarrollo de un ensayo clínico con la intención de evaluar si la medida directa de la calprotectina fecal podía predecir la recidiva de la enfermedad inflamatoria.⁵⁷ En el grupo con enfermedad de Crohn, esta determinación demostró un valor predictivo positivo para la recaída, superior al del test de permeabilidad intestinal utilizado como control, y al de los tradicionales marcadores serológicos de inflamación (eritrosedimentación, proteína C reactiva y hemoglobina), sugiriéndose que su ventaja reside en la capacidad de predecir la recaída de aquellos pacientes con enfermedad de Crohn de colon y no sólo la de los que tienen compromiso de intestino delgado. El valor de corte reportado para predecir recidiva de la enfermedad es de 50 mg/L con una sensibilidad del 90% y especificidad del 83%.

Recientemente, a la luz de los estudios previamente mencionados, se evaluó la utilidad de la calprotectina fecal como marcador subclínico de enfermedad de Crohn en familiares de primer grado con esta afección.⁵⁸ La idea de los investigadores fue evaluar un posible patrón hereditario en los familiares sanos de pacientes con enfermedad de Crohn, pero los hallazgos fueron desalentadores, o al menos no aplicables en el campo clínico, ya que el 49% de los familiares sanos presentaron niveles anormales de calprotectina fecal. No obstante, la calprotectina fecal parecería haber descubierto un nuevo e interesante vínculo familiar en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Otros métodos de estudio: endoscópicos, radiológicos y radioisotópicos

Los métodos de estudio morfológicos tampoco re-

presentan el *gold standard*. Las principales limitaciones de la endoscopia para evaluar la actividad de la enfermedad son bien reconocidas, ya que subestiman el fenómeno inflamatorio transmural y las lesiones de intestino delgado pueden no ser detectadas.⁵⁹⁻⁶⁰ Asimismo, la radiología contrastada no es un buen método para evidenciar etapas tempranas de lesión intestinal y no permite realizar histología para detectar las lesiones subyacentes.

Hace una década, el GETAID (*Groupe d'Étude des Affections Inflammatoires du Tube Digestif*) postuló que no se justifican los procedimientos endoscópicos en pacientes asintomáticos, debido a que ellos no demostraron diferencias significativas entre tratados y no tratados cuando el parámetro de observación es la endoscopia, y que los signos y síntomas clínicos son los que indican la necesidad del tratamiento con corticoides.⁶¹ Este criterio de tratar con corticoides sólo la recaída clínica fue el convencionalmente aceptado por la mayoría de los centros durante muchos años.

Nuestro centro está de acuerdo con esta postura en los casos de una lesión segmentaria no severa, pero generalmente implementamos una conducta terapéutica activa con corticoides, como droga rápida y potente, en caso de una enfermedad de Crohn colónica difusa severa endoscópicamente, aún sin repercusión clínica, ya sea como tratamiento episódico o según la evolución y antecedentes, como puente hacia una forma de inmunosupresión efectiva a largo plazo. La clínica Cleveland reportó que, en su casuística, la mitad de los pacientes con enfermedad colónica requirió una cirugía resectiva durante los primeros años del diagnóstico y que el megacolon tóxico constituía el 19% de las indicaciones de cirugía en este tipo de enfermedad.⁶² La casuística de nuestro hospital se caracteriza por una alta proporción de localización colónica y no es infrecuente observar pacientes con enfermedad de Crohn colónica difusa y endoscópicamente severa, con CDAI indicativos de remisión clínica, que requirieron colectomía de urgencia.

Los protocolos con los nuevos tratamientos biológicos inmunomoduladores han demostrado que el grado de cicatrización endoscópica influye tanto en el tiempo de recaída clínica como en los índices de hospitalización y cirugía.⁶³ Por lo tanto, creemos que, en virtud de estas nuevas evidencias, resultaría necesario un nuevo consenso para normatizar si la enfermedad de Crohn extensa y severa debe ser tratada en base a criterios endoscópicos con corticoides

y, eventualmente, según la evolución, con posterior inmunosupresión de diversa índole. Por otro lado, Rutgeerts y col han destacado el valor de la endoscopia en el seguimiento de los pacientes luego de una resección intestinal "curativa" para predecir de la recaída en esa situación específica.⁶⁴ Las técnicas radioisotópicas se correlacionan, en general, con la actividad de la enfermedad pero demostraron falsos positivos y no se encuentran disponibles en todos lados. Presentan, adicionalmente, el inconveniente que los pacientes no pueden ser monitorizados frecuentemente por la exposición a las radiaciones.⁶⁵⁻⁷⁰

Índices de calidad de vida

El índice de calidad de vida más ampliamente utilizado en la evaluación de la enfermedad de Crohn es el IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), que consiste en un cuestionario de 32 preguntas con siete opciones cada una, dividido en cuatro secciones (función intestinal, estado emocional, síntomas sistémicos y función social), siendo la calidad de vida directamente proporcional al puntaje.⁷¹⁻⁷³ Existe una buena correlación entre el IBDQ y el CDAI, y la mayoría de los autores recomiendan usar este índice de calidad de vida como una medida adicional a las clínicas, bioquímicas y morfológicas ya mencionadas, para evaluar resultados en el contexto de ensayos clínicos prospectivos controlados y aleatorizados, a fin de medir el impacto de una medicación en la calidad de vida de estos pacientes.⁷⁴⁻⁷⁵ En algunas subpoblaciones de pacientes, como aquellos con enfermedad primariamente fistulizante, se requieren aún más estudios para validar el uso del IBDQ.

Consideraciones finales

Todos los índices en sus diversas modalidades (clínicos, bioquímicos y morfológicos) han recibido severas críticas, sin haberse desarrollado aún un sistema ideal. Prantera y Kohn realizaron una discusión excelente sobre los diversos índices y sus aplicaciones respectivas.⁴ Ellos resaltaron la importancia de discernir entre lo que uno quiere medir y lo que en realidad mide el índice utilizado. Así, al seleccionar un índice debemos pensar si deseamos medir manifestaciones clínicas o cuantificar la magnitud de la lesión tisular y la capacidad de los tejidos para repararse o permanecer libres de nuevas lesiones. Algunos índices sólo nos indicarán los síntomas clínicos o la calidad de vida en un momento determinado, mientras que otros predecirán el pronóstico evolutivo

de la enfermedad. Estos aspectos deben ser tenidos en cuenta separadamente al seleccionar los métodos a utilizar para evaluar la eficacia de drogas diferentes. Nuestro grupo de estudio de las enfermedades inflamatorias intestinales opina que, para evaluar la efectividad de nuevas drogas, debería cuantificarse la actividad de la enfermedad utilizando una combinación de los diversos métodos, incluyendo tanto los índices clínicos como los parámetros de laboratorio, los métodos morfológicos y las evaluaciones de calidad de vida. Ello mejoraría las conclusiones y permitiría comparar la eficacia de distintos tratamientos a corto y largo término, y su efectividad en el mantenimiento de la remisión. Asimismo, nos parece de gran valor el criterio de respuesta endoscópica. Su utilidad ha sido demostrada en los ensayos de nuevos tratamientos biológicos, en términos de pronóstico del tiempo de recaída clínica, requerimiento de internación y cirugía.⁶³ Para lograr conclusiones válidas y de valor predictivo, los índices deberían incluir parámetros confiables, que puedan ser reproducidos con mínima variación entre observadores.

Referencias

1. Best WR, Bektel JM, Singleton JW, Kem F. Development of the Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-444.
2. Goldstein F, Thomson JJ, Abramson J. Comments on National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS). *Gastroenterology* 1980;78:1647-1648.
3. Andre C, Descos L, Landais. Assessment of appropriate laboratory measurement to supplement the Crohn disease activity index. *Gut* 1981;22:571-574.
4. Prantera C, Kohn A. Proposed measures of disease activity: how useful are they? In: *Crohn's Disease*. Prantera C, Korelitz BI, eds. Dekker Marcel Inc., New York, USA, 1996. Chapter 9:187-199.
5. Singleton JW. Clinical activity assessment in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1987;32(suppl):42s-45s.
6. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogeand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-1405.
7. Schaefer O, Lohrmann C, Langer M. Assessment of anal fistulas with high-resolution subtraction MR-fistulography: comparison with surgical findings. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:91-98.
8. Beets-Tan RG, Beets GL, van der Hoop AG, Kessels AG, Vliegen RF, Baeten CG, van Engelsehoven JM. Preoperative MR imaging of anal fistulas: does it really help the surgeon?

- Radiology 2001;218:75-84.
9. Orsoni P, Barthet M, Portier F, Panuel M, Desjeux A, Grimaud JC. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1999;86:360-364.
 10. Maier AG, Funovics MA, Kreuzer SH, Herbst F, Wunderlich M, Teleky BK, Mittlbock M, Schima W, Lechner GL. Evaluation of perianal sepsis: comparison of anal endosonography and magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001;14:254-2560.
 11. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn disease activity. *Lancet* 1980;1:514.
 12. van Hees PAM, van Elteren PH, van van Lier HJJ, van Tongeren JHM. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut* 1980;21:279-286.
 13. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term randomized double blind study. *N Engl J Med* 1980;302:981-987.
 14. De Dombal FT, Softley A. I-O-I-B-D- Report No. 1: observer variation in calculating indices of severity and activity in Crohn's disease. *Gut* 1987;28:474-481.
 15. Beck IT. Laboratory assessment of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1987;32 (suppl): 26s-41s.
 16. Sachar DB, Smith H, Chan S, Cohen LB, Lichtiger S, Messer J. Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:647-650.
 17. Weeke B, Jarnum S. Serum concentration of 19 serum proteins in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 1971; 12:297-302.
 18. Fagan EA, Dyck RP, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, Pepys MB. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982;12:351-359.
 19. Boirivant M, Leoni M, Tariciotti D, Fais S, Squarcia O, Pallone F. The clinical significance of serum C-reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:401-405.
 20. Prantera C, Baiocchi G, Levenstein S, et al. Clinical and laboratory parameters in Crohn's disease: relation to disease activity, morphology and extent. *Ital J Gastroenterol* 1981; 13:24-27.
 21. Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G, Farruggia P, Tragnone A, Lanfranchi GA. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1986;91:1490-1494.
 22. Wright JP, Alp MN, Young GO, Tigler-Wybrandi N. Predictors of acute relapse of Crohn's disease: a laboratory and clinical study. *Dig Dis Sci* 1987;32:164-170.
 23. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, Fiasse R, Pelckmans P, Reynaert H, D'Haens G, Malaise M, Belaiche J. A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:818-24.
 24. Mahmud-N, O'Connell-MA, Stinson-J, Goggins-MG, Weir-DG, Kelleher-D. Tumour necrosis factor-alpha and microalbuminuria in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:215-219.
 25. Beeken WL, Busch HJ, Sylvester D. Intestinal protein loss in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1972;62:207-215.
 26. Crossley JR, Elliot RB. A simple method for diagnosing protein losing enteropathies. *BMJ* 1977;1:428-429.
 27. Bemier JJ, Florent CH, Desmazes CH. Diagnosis of protein losing enteropathy by gastrointestinal clearance of alpha I-antitrypsin. *Lancet* 1978;11:763-764.
 28. Meyers S, Wolke A, Field SP, Feuer EJ, Johnson JW, Janowitz HD. Fecal alpha-1 antitrypsin measurement: an indicator of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1985;89:113-118.
 29. Crama-Bohbouth G, Pena AS, Biemond I, Verspaget HW, Blok D, Arndt JW, Weterman IT, Pauwels EK, Lamers CB. Are activity indices helpful in assessing active intestinal inflammation in Crohn's disease? *Gut* 1989;30:1236-1240.
 30. Karbach V, Ewe K, Bodenstern H. Alpha1-antitrypsin, a reliable endogenous marker for intestinal protein loss and its application in patients with Crohn's disease. *Gut* 1983;24: 718-723.
 31. Boirivant M, Francesco P, Ciaco A, Leono M, Stefano F and Torsoli A. Usefulness of fecal concentration as early indicator of postoperative asymptomatic recurrence in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1991;36:347-352.
 32. Florent C, l'Hirondel C, Desmazes C, Girandeaux V, Bemier JJ. Evaluation of ulcerative colitis and Crohn's disease activity by means of alpha 1-antitrypsin intestinal clearance. *Gastroenterology Clin Biol* 1981;5:193-197.
 33. Nakamura M, Saito H, Kananuki J, Tamura Y, Yoshida S. Cytokine production in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1992;33:93-97.
 34. Niederau C, Backmerhoff F, Schumacher B, Niederau C. Inflammatory mediators and acute phase proteins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Hepato-gastroenterology* 1997;44:90-107.
 35. Louis E, Belaiche J, van-Kemseke C, Franchimont D, de-Groote D, Gueenen V, Mary JY. A high serum concentration of interleukin-6 is predictive of relapse in quiescent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:939-944.
 36. Mitsuyama K, Toyonaga A, Sasaki E, Ishida O, Ikeda H, Tsuruta O, Harada K, Tateishi H, Nishiyama T, Tanikawa K. Soluble interleukin-6 receptors in inflammatory bowel disease: relation to circulating interleukin-6. *Gut* 1995;36: 45-49.
 37. Holtkamp W, Stollberg T, Reis HE. Serum interleukin-6 is related to disease activity but not disease specificity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1995;20: 123-126.
 38. Gross V, Andus T, Caesar I, Roth M, Scholmerich J. Evi-

- dence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992;102:514-519.
39. Mahida Y, Gallager A, Kurla L, Hawkey C. Plasma and tissue interleukin-2 receptor levels in inflammatory bowel diseases. *Cm Exp Immunol* 1990;82:75-80.
 40. Nielsen OH, Ciardelli T, Wu Z, Langholz E, Kirman I. Circulating soluble interleukin-2 receptor alpha and beta chain in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1301-1306.
 41. Williams AJ, Symons JA, Watchet K, Duff GW. Soluble interleukin-2 receptor and disease activity in Crohn's disease. *J Autoimmun* 1992;5:251-259.
 42. Proujansky R, Carpenter AB. Soluble interleukin-2 receptor as a marker of lymphocyte activation in childhood Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;13:277-284.
 43. Crabtree JE, Juby D, Heatley RV, Lobo AJ, Bullimore DW, Axon AT. Soluble interleukin-2 receptor in Crohn's disease: relation of serum concentrations to disease activity. *Gut* 1990;31:1033-1036.
 44. Mueller C, Knoflach P, Zielinski CC. T-cell activation in Crohn's disease. Increased levels of soluble interleukin-2 receptor in serum and in supernatants of stimulated peripheral blood mononuclear cells. *Gastroenterology* 1990;98:639-646.
 45. Schurmann G, Betzler M, Post S, Herfarth C, Meuer S. Soluble interleukin-2 receptor, interleukin-6 and interleukin-1 beta in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: preoperative levels and postoperative changes of serum concentrations. *Digestion* 1992;51:51-59.
 46. Schreiber S, Howaldt S, Raedler A. Oral 4-aminosalicylic acid versus 5-aminosalicylic acid slow release tablets. Double blind, controlled pilot study in the maintenance treatment of Crohn's ileocolitis. *Gut* 1994;35:1081-1085.
 47. Brynkskov J, Tvede N. Plasma interleukin-2 and a soluble/soluble interleukin-2 receptor in serum of patients with Crohn's disease. Effect of cyclosporin. *Gut* 1990;31:795-799.
 48. Bross DA, Leichtner AM, Zurakowski D, Law T, Bousvaros A. Elevation of serum interleukin-6 but not serum-soluble interleukin-2 receptor in children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:164-171.
 49. Stronkhorst A, Jansen J, Tygat GNJ, van Deventer SJH. Soluble IL-2 and TNF receptors p55 and p75 in Crohn's Disease. *Gastroenterology* 1994;100:A779.
 50. Boerr L, Sambuelli A, Rummi L, Gil A, Negreira S, Goncalves S, Camartino G, Kogan Z, Bai JC. Soluble interleukin-2 receptor in serum of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1996;110:A869.
 51. Dale IBP, Fagerhol MK, Scott H. Distribution of a new myelomonocytic antigen (L-1) in human peripheral blood leukocytes. *Am J Clin Pathol* 1985;84:24-34.
 52. Fagerhol MK, Andersson KB, Naess-Andresen CF, Brandtzaeg P, Dale I. Calprotectin (the L1 leucocyte protein). In: Smith VL, Dedman JR, eds. *Stimulus response coupling: the role of intracellular calcium-binding proteins*. CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 1990:187-210.
 53. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:793-798.
 54. Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997;58:176-180.
 55. Teahon K, Roseth A, Foster R, Bjarnason I. Faecal calprotectin: a simple sensitive quantitative measure of intestinal inflammation in man (abstr). *Gastroenterology* 1997;112(suppl):A1103.
 56. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:50-54.
 57. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:15-22.
 58. Thjodleifsson B, Sigthorsson G, Cariglia N, Reynisdottir I, Gudbjartsson DF, Kristjansson K, Meddings JB, Gudnason V, Wandall JH, Andersen LP, Sherwood R, Kjeld M, Oddsson E, Gudjonsson H, Bjarnason I. Subclinical intestinal inflammation: an inherited abnormality in Crohn's disease relatives? *Gastroenterology* 2003;124:1728-1737.
 59. Mary JY, Modigliani R, Groupe D'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Development validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentric study. *Gut* 1989;30:983-989.
 60. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, Rene E, Groupe D'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Clinical biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Gastroenterology* 1990;98:81-88.
 61. Cellier C, Sahnoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, Mary JY, Modigliani R, Florent C, Bouvy M. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. Correlations between clinical activity, endoscopic severity and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. *Gut* 1994;35:231-235.
 62. Farmer RG, Hawk WA, Turubull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68:627-635.
 63. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and epi-

- sodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-413.
64. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hide M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-963.
 65. Gjaffer MH. Labelled leucocyte scintigraphy in inflammatory bowel disease: clinical applications. *Gut* 1996;38:1-5.
 66. Kolkman JJ, Falke TH, Roos JC, Van Dijk DH, Bannink IM, Den Hollander W, Cuesta MA, Pena AS, Meuwissen SG. Computed tomography and granulocyte scintigraphy in active inflammatory bowel disease. Comparison with endoscopy and operative findings. *Dig Dis Sci* 1996;41:641-650.
 67. Arndt JW, van der Sluys Veer A, Blok D, Griffioen G, Verspaget HW, Lamers CB, Pauwels EK. Prospective comparative study of technetium-99m-WBCs and indium-111-granulocytes for the examination of patients with inflammatory bowel disease. *Nucl Med* 1993;34:1052-1057.
 68. Crama Bohbouth GE, Pena AS, Arndt JW, Tjon RT, Tham A, Verspaget HW, Weterman IT, Pauwels EK, Lamers CB. Value of indium-111 tropolonate autologous granulocyte scintigraphy in the assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1990;178 (suppl):93-98.
 69. Biancone L, Scopinaro F, Ierardi M, Paoluzi P, Marcheggiano A, Di-Paolo MC, Porowska B, Colella AC, Pallone F. ^{99m}Tc-HMPAO granulocyte scintigraphy in the early detection of postoperative asymptomatic recurrence in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1997;42:1549-1556.
 70. Ivancevic V, Schworer H, Sandrock D, Kaufmann C, Ramadori G, Emrich D, Munz DL. Falsely negative ^{99m}Tc-antigranulocyte immunoscintigraphy and positive ^{99m}Tc-HMPAO-labelled leukocyte scan in active Crohn's disease. Possible effects of immunosuppressive therapy? *Nuklearmedizin* 1995;34:248-251.
 71. Llorente E, Bittini A, Dominguez P, Almoguera I, Martinez ML, Alonso JC, Lara VG, Jaime B, Perez-Vazquez JM. Gammagrafia con leucocitos HMPAO-^{99m}Tc en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 1996; 88:599-604.
 72. Drossman DA, Patrick DL, Mitchel CM. Health related quality of life in Inflammatory bowel disease: functional status and patient worries and concerns. *Dig Dis Sci* 1989;34:1379-1386.
 73. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, Tompkins C. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;96:804-810.
 74. Love JR, Irvine EJ, Fedorak RN. Quality of life in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroentrol* 1992;14:15-19.
 75. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, Kinnear D, Saibil F, McDonald JW. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* 1994;106:287-296.
 76. Sandborn WJ, Feagan B, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, Present DH, Rutgeerts P, Schölmerich J, Stange EF, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122: 512-530.