



TRATAMIENTO DE LA ESTENOSIS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

Paula Iruzubieta, Montserrat Rivero, Javier Crespo

Servicio Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
IFIMAV. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno inflamatorio crónico, progresivo y recidivante de etiología desconocida, en cuya patogenia se han implicado factores genéticos, ambientales y microbianos^{1, 2}. Cerca del 50% de los pacientes con EII presentan una enfermedad de evolución benigna mientras que el resto desarrollan complicaciones graves, entre las que se incluyen las estenosis intestinales.

La estenosis intestinal (EI) es consecuencia de la inflamación crónica de la pared intestinal, con aparición de fibrosis e hipertrofia del músculo liso. Puede aparecer en cualquier momento durante el curso de la enfermedad y en cualquier parte del tracto digestivo, pero son más frecuentes en íleon terminal, anastomosis ileocolónicas y colónicas. Se ve tanto en la colitis ulcerosa (CU) como en la enfermedad de Crohn (EC), pero es en ésta última donde es más prevalente, probablemente por la afectación transmural intestinal y por la mayor afectación del intestino delgado donde la luz posee un calibre más pequeño que el del colon⁶. Más del 70% de los pacientes con EC presentarán alguna complicación de su enfermedad dentro de los primeros 10 años del diagnóstico⁴, y más de un tercio de estos pacientes desarrollarán un fenotipo fibrostenosante de la enfermedad⁵. Ante la presencia de una EI en un paciente con EII lo primero es descartar malignidad ya que hasta en un 25% en la CU y en un 11% en la EC las lesiones estenosantes serán neoplásicas⁷.

Las EI benignas se diferencian en fibróticas, generalmente cortas y con mucosa lisa no friable, e inflamatorias, más largas y con mucosa inflamada y friable. Las EI sintomáticas inflamatorias deben ser tratadas con tratamiento antiinflamatorio; si no responden a tratamiento médico, o cuando la estenosis es fibrótica, la cirugía, tanto resección intestinal como estricturoplastia, puede aliviar la sintomatología. Pero debido a la alta tasa de recurrencia de la EC, no es raro que las EI tras el tratamiento quirúrgico regresen y por lo tanto se requiera repetidas cirugías^{8, 9}. Por este motivo parece que el tratamiento endoscópico es una buena alternativa, y es de este tipo de tratamiento, además del tratamiento médico

disponible y en vías de investigación, de lo que trataremos a continuación.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Existe un número limitado de opciones no quirúrgicas y con escasa experiencia ante la presencia de una EI en la EII; la dilatación endoscópica, inyección intralesional de corticoides, incisión de la estenosis, implantación de prótesis expandible e inyección intralesional de infliximab, son las técnicas que se han empleado.

◆ DILATACIÓN CON BALÓN Y TÉCNICAS ADYUVANTES

El manejo endoscópico en las EI con dilatación con balón es una estrategia aceptada para prevenir o posponer la cirugía, pero se debe realizar una cuidadosa selección de los pacientes para optimizar los resultados. La técnica de dilatación con balón varía en gran medida por la preferencia y experiencia del endoscopista¹⁰. Se han empleado balones de 25mm, pero la mayoría dilatan con 18 ó 20mm, citándose con estos últimos menores tasas de complicaciones¹¹. A pesar de que los balones pueden presentar una longitud de hasta 8cm, la mayoría de las estenosis dilatadas con éxito son más cortas, en torno a 2-4cm, ya que longitudes superiores se asocian a fallo técnico¹². Generalmente el éxito de la dilatación se define por el paso posterior del endoscopio, aproximadamente 13mm, pero no siempre se asocia con alivio sintomático.

Las tasas de éxito inmediato varían entre 71 y 100%^{10,13-16}; sin embargo, con frecuencia se requieren varias sesiones de dilatación con balón^{15, 17}, y a pesar de esto, las tasas de éxito a largo plazo dejan qué desear. Morini et al¹⁸ informó que el 52,9% de los pacientes a los 64 meses habían evitado la recurrencia sintomática; y Sabati et al¹⁷ reportó una tasa de éxito al año del 64%, además de informar que el 43% de los pacientes con dilatación endoscópica necesitaban cirugía al cabo de 5 años. En términos generales, las tasas de recurrencia de la dilatación endoscópica es al menos el doble que las encontradas tras la cirugía^{8, 9}.

Las complicaciones más importantes de la dilatación con balón son la hemorragia y la perforación. No todos los pacientes que sufren estas complicaciones requieren cirugía, pero la perforación en estos pacientes, generalmente inmunodeprimidos y desnutrición, es una complicación con una gran morbilidad. Por este motivo, los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados con el fin de maximizar el éxito y minimizar las complicaciones. Los criterios recomendados para la dilatación con balón son¹²: **a)** Estenosis corta; **b)** mínima inflamación; **c)** ausencia de evidencia de fístula o angulación de la estenosis; **d)** ausencia de evidencia de cáncer; **e)** fácil acceso con el endoscopio; y **f)** única y sintomática preferiblemente.

Debido a los resultados subóptimos a largo plazo de la dilatación con balón, se han estudiado técnicas adyuvantes. En una serie de casos, la dilatación con balón sin éxito se suplementó tallando la estenosis con un esfinterotomo, no dando lugar a complicaciones adicionales¹⁹. También se ha publicado, en forma de casos clínicos o series cortas de casos, la colocación de prótesis metálicas autoexpandibles con cierto éxito²⁰⁻²³. Las prótesis biodegradables son más flexibles que las metálicas y no precisan ser retiradas, por lo que parece una muy buena opción en este tipo de estenosis, pero la experiencia con ellas es escasa²⁴. Para intentar prevenir la reestenosis tras la dilatación con balón se ha empleado la inyección local de corticoides en la zonaestenótica tras dicha dilatación. Varios estudios han publicado una tasa de éxito de entre el 77 y el 100%, con un seguimiento máximo de 47 meses^{11, 25-29}. De estos estudios el único prospectivo es el de Di Nardo et al²⁹, que compara la inyección de corticoides intralesional con placebo tras la dilatación con balón en 29 niños con EC, informando de que sólo 1 de los 15 niños que recibieron corticoides requirió redilatación frente a 5 de los 14 niños que recibieron placebo, pero este estudio sólo tuvo un seguimiento de 12 meses. Por lo tanto, se necesitan más estudios controlados con mayor número de pacientes y seguimiento para poder avalar el uso de corticoides intralesionales.

◆ INYECCIÓN INTRALESIONAL DE INFLIXIMAB

La administración sistémica repetida de infliximab (IFX) ha demostrado su utilidad en la enfermedad inflamatoria activa, no así en el tratamiento de las estenosis donde es ineficaz. Varios estudios han demostrado que los niveles tisulares de IFX predicen la curación mucosa^{30, 31}; por esta razón, una inyección local en la zona de enfermedad activa podría ser más eficaz, basándose en la suposición de que la inyección directa en la estenosis puede disminuir el grado de inflamación y el edema local permitiendo la dilatación de la luz intestinal.

Swaminath et al³² describió 3 pacientes con estenosis cortas refractarias a tratamiento médico incluyendo IFX sistémico, a los que se les inyectó 100mg de IFX (rango 90-120mg) circunferencialmente en la estenosis. Estos 3 pacientes consiguieron una mejoría clínica dentro de las dos primeras semanas, que se mantuvo durante un seguimiento medio de 10 meses, y sin presentar ningún efecto secundario. Pero se necesitan más estudios para poder establecer conclusiones. Tanto el IFX como otros inhibidores del TNF α , se han relacionado con un aumento en la incidencia de linfomas, pero se cree que la administración local de este fármaco no dará lugar a la misma incidencia ya que la dosis es menor a la administrada por vía sistémica.

TRATAMIENTO MÉDICO

Las terapias antiinflamatorias actuales no han demostrado prevenir ni revertir la fibrosis, incluso una rápida

reparación de la mucosa, por drogas potentes como los anti-TNF α , puede no ser beneficioso para la fibrosis puesto que puede desencadenar los mecanismos propios de la fibrogénesis⁵. Además, a pesar de los avances en el tratamiento de la EII en las últimas décadas, la incidencia de EI no se ha modificado significativamente³³⁻³⁵, lo que hace pensar que el control de la inflamación intestinal no necesariamente afecte al proceso de fibrosis. No obstante, azatioprina ha demostrado su utilidad en la prevención de la recurrencia tras la cirugía, lo que indica que dicho fármaco puede prevenir, o al menos retrasar, el desarrollo de fibrosis intestinal en la EC³⁶. Aún así, es importante el desarrollo de terapias antifibróticas.

Antes de comentar posible fármacos antifibróticos, comentaremos algún detalle de la patogenia de la fibrosis.

◆ FIBROGÉNESIS

La fibrosis es un proceso crónico y progresivo pero que puede ser reversible³⁷⁻³⁹. A pesar de los avances en los mecanismos inmunológicos de la inflamación intestinal, la fisiopatología de la fibrosis es aún en gran parte desconocida, y por eso la falta de fármacos antifibróticos eficiencia en la actualidad.

La fibrosis es consecuencia de la inflamación intestinal que expone a las células mesenquimales productoras de matriz extracelular (MEC) a mediadores inflamatorios liberados por células inmunes y no inmunes³⁸. La inflamación crónica provoca una proliferación incontrolada de las células mesenquimales y producción excesiva de MEC lo que conducirá al desarrollo de fibrosis³⁷. Por tanto, todas aquellas moléculas implicadas en la proliferación/activación o apoptosis de las células mesenquimales y en la degradación de MEC, formarán parte de la génesis de la fibrosis.

Se han descrito numerosos mediadores, secretados tanto por células inmunes como no inmunes, que promueven la proliferación/activación de células mesenquimales y producción de MEC como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interferón- γ (IFN- γ), IL-1 β , IL-6, IL-13, factor de crecimiento insulínico (IGF), factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), componentes del sistema renina-angiotensina y productos del estrés oxidativo³⁷⁻⁴¹. Otras moléculas como metaloproteinasas de la matriz (MMPs) e inhibidores de tejido de metaloproteinasas (TIMPs), que regulan el volumen de la MEC, también están implicadas en la fibrosis⁴²⁻⁴⁴. Además, los miofibroblastos poseen una serie de receptores pertenecientes a los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), tales como los receptores toll-like (TLRs), que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados a daños moleculares (DAMPs), por lo que tanto PAMPs como DAMPs pueden activar a los miofibroblastos y producir

así gran cantidad de MEC^{39,45}. Incluso fragmentos de MEC pueden unirse y activar TLR2 y TLR4 desencadenando una respuesta inmune que modula la migración y proliferación de células inmunes y no inmunes como los miofibroblastos.

Por último, decir que existe una gran variabilidad en cuanto al curso y al grado de fibrosis intestinal entre los pacientes, lo que sugiere un componente genético en ella. De hecho, se han relacionado mutaciones en los genes NOD2/CARD15, solas o en combinación con mutaciones en TLRs o ATG16L1 (gen de la autofagia), con el riesgo de presentar fibrosis^{48,49}.

◆ TERAPIAS ANTIFIBRÓTICAS

De todas las moléculas potencialmente profibróticas, TGF- β parece desempeñar un papel crítico en la proliferación, diferenciación y activación de las células mesenquimales y en la estimulación de la síntesis de MEC que lleva a la fibrosis^{37,39,41,45}. Varios estudios han demostrado que la interrupción de sus mediadores intracelulares, las proteínas Smad, confiere resistencia a la fibrosis en varios órganos incluyendo el intestinal^{46,47}. Pero su inhibición puede desencadenar procesos inflamatorios en la mucosa, puesto que posee una gran actividad antiinflamatoria⁵⁰.

La inhibición de la angiotensina II ha demostrado disminuir la proliferación de células mesenquimales, y en un estudio en un modelo animal de colitis, el captopril parece tener efectos antifibróticos⁵¹.

Terapias dirigidas contra TNF- α e IGF también podrían ser eficaces, como SOCS3, una citoquina inducible que en modelo animal ha demostrado limitar la respuesta tanto a TNF- α como a IGF^{52,53}.

La IL-10 es una citoquina antiinflamatoria y antifibrótica. En un reciente estudio en un modelo de ratón con fibrosis intestinal, el tratamiento con IL-10 aumentó los niveles de prohibitina, que inhibe el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, y disminuyó los de citoquinas proinflamatorias y TGF- β , demostrando una tendencia a la desaparición de la fibrosis⁵⁴.

Nuevos estudios sobre nuevas dianas frente a la fibrosis están apareciendo ya que hay una lista cada vez mayor de moléculas que podrían desarrollarse como agentes antifibróticos^{40,41}: modificadores de señalización de TGF- β , citoquinas antifibróticas, antagonistas TLRs, antagonistas factores de crecimiento, antagonistas del sistema renina-angiotensina,... Pero todos estos estudios están realizados *in vitro* o en modelos animales por lo que la eficacia real de estos agentes aún está por definir.

CONCLUSIONES

La estenosis intestinal es una complicación común en la EII, más frecuente en la EC. Dado que el tratamiento

quirúrgico no logra la curación y en numerosas ocasiones son necesarias cirugías repetidas, una buena opción parece el tratamiento endoscópico. El más utilizado es la dilatación con balón, que requiere una cuidadosa selección de los pacientes con estenosis. Pero los resultados a largo plazo de este tratamiento no son los deseados, por lo que se han estudiado otros tipos de tratamientos como la inyección intralesional de corticoides asociada a la dilatación, la inyección local de infliximab o la aplicación de prótesis autoexpandibles, siendo aún la experiencia publicada escasa. Por otro lado, dado que los fármacos antiinflamatorios actualmente disponibles para la EII no parecen revertir la fibrosis, es necesario el desarrollo de agentes antifibróticos. Para ello es imprescindible una mayor comprensión de los mecanismos celulares y moleculares de la fibrosis intestinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schirbel A, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy. *J Dig Dis* 2010; 11: 266-76.
2. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-78.
3. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785-94.
4. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244-50.
5. Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P. Medical therapy for Crohn's disease strictures. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 55-60.
6. Lund PK, Riby RJ. What are the mechanisms of fibrosis in IBD? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: S127-8.
7. Chutkan RK, Scherl E, Waye JD. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12: 463-83.
8. Borley NR, Mortensoen NJ, Jewell DP. Preventing postoperative recurrence of Crohn's disease. *Br J Surg* 1997; 84: 1493-502.
9. Michelassi F, Balestracci T, Chappell R, et al. Primary and recurrent Crohn's disease. *Ann Surg* 1991; 214: 230-40.
10. Couckuyt H, Gevers AM, Coremans G, et al. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's strictures: a prospective longterm analysis. *Gut* 1995; 36: 577-80.
11. Singh VV, Draganov P, Valentine J. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation of symptomatic upper and lower gastrointestinal crohn's disease strictures. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 284-90.
12. Koltun WA. Dangers Associated With Endoscopic Management of Strictures in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 359-61.
13. Blomberg B, Rolny P, Jarnerot G. Endoscopic treatment of anastomotic strictures in Crohn's disease. *Endoscopy* 1991; 23: 195-8.

14. Sabate JM, Villarejo J, Lemann M, et al. Hydrostatic balloon dilatation of Crohn's strictures. *Gastroenterology* 2001; 120: A449.
15. Dear KL, Hunter JO. Colonoscopic hydrostatic balloon dilatation of Crohn's strictures. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 315-8.
16. Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CM, et al. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 485-8.
17. Sabate JM, Villarejo J, Bouhnik Y, et al. Hydrostatic balloon dilatation of Crohn's strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 409-13.
18. Morini S, Hassan C, Lorenzetti R, et al. Long-term outcome of endoscopic pneumatic dilatation in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 893-7.
19. Bedogni G, Ricci E, Pedrazzoli C, et al. Endoscopic dilation of anastomotic colonic stenosis by different techniques: an alternative to surgery? *Gastrointest Endosc* 1987; 33: 21-4.
20. Matsushashi N, Nakajima A, Suzuki A, Akanuma M, Yazaki Y, Takazoe M. Nonsurgical strictureplasty for intestinal strictures in crohn's disease: Preliminary report of two cases. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 176-8.
21. Bickston SJ, Foley E, Lawrence C, Rockoff T, Shaffer Jr HA, Yeaton P. Terminal ileal stricture in crohn's disease: Treatment using a metallic enteral endoprosthesis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1081-5.
22. Dafnis G. Repeated coaxial colonic stenting in the palliative management of benign colonic obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 83-6.
23. Loras C, Pérez-Roldan F, Gornals JB, Barrio J, Igea F, González-Huix F, González-Carro P, Pérez-Miranda M, Espinós JC, Fernández-Bañares F, Esteve M. Endoscopic treatment with self-expanding metal stents for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 833-9.
24. Rejchrt S, Kopacova M, Brozik J, Bures J. Biodegradable stents for the treatment of benign stenoses of the small and large intestines. *Endoscopy* 2011; 43: 911-7.
25. Ramboer C, Verhamme M, Dhondt E, Huys S, Van Eygen K, Vermeire L. Endoscopic treatment of stenosis in recurrent crohn's disease with balloon dilation combined with local corticosteroid injection. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 252-5.
26. Lavy A. Steroid injection improves outcome in Crohn's disease strictures. *Endoscopy* 1994; 26: 366.
27. Brooker JC, Beckett CG, Saunders BP, Benson MJ. Long-acting steroid injection after endoscopic dilation of anastomotic crohn's strictures may improve the outcome: A retrospective case series. *Endoscopy* 2003; 35: 333-7.
28. Foster EN, Quiros JA, Prindiville TP. Long-term follow-up of the endoscopic treatment of strictures in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 880-5.
29. Di Nardo G, Oliva S, Passariello M, Pallotta N, Civitelli F, Frediani S, et al. Intralesional steroid injection after endoscopic balloon dilation in pediatric crohn's disease with stricture: A prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1201-8.
30. D'haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in crohn's disease: A european multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116: 1029-34.
31. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al., ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
32. Swaminath A, Lichtiger S. Dilation of colonic strictures by intralesional injection of infliximab in patients with crohn's colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 213-6.
33. Angelucci E, Cesarini M, Gentile P, Necozone S, Fieri G, Caprilli R, Latella G. Available medical therapies do not affect development of major complications and need for surgery in Crohn's disease: Long-term prospective study on a population of 193 consecutive patients. *J Crohns Colitis* 2011; 5: S120-1.
34. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beauverie L, Afchain P, Tret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005; 54: 237-41.
35. Spinelli A, Correale C, Szabo H, Montorsi M. Intestinal fibrosis in Crohn's disease: medical treatment or surgery? *Curr Drug Targets* 2010; 11: 242-8.
36. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, Lémann M, Colombel JF. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2089-96.
37. Specia S, Giusti I, Rieder F, Latella G. Cellular and molecular mechanisms of intestinal fibrosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3635-61.
38. Burke JJP, Mulsow JJ, O'Keane C, Docherty NG, Watson RW, O'Connell PR. Fibrogenesis in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 439-48.
39. Rieder F, Fiocchi C. Intestinal fibrosis in IBD-a dynamic, multifactorial process. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 228-35.
40. Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest* 2007; 117: 524-9.
41. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210.
42. Von Lampe B, Barthel B, Coupland SE, Riecken EO, Rosewicz S. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2000; 47: 63-73.
43. Ravi A, Garg P, Sitaraman SV. Matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease: boon or a bane? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 97-107.
44. Meijer MJ, Mieremet-Ooms MA, Van Hogezaand RA, Lamers CB, Hommes DW, Verspaget HW. Role of matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase and tumor necrosis factor-alpha single nucleotide gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2960-6.
45. Fiocchi C, Lund PK. Themes in fibrosis and gastrointestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G677-83.
46. Latella G, Zanninelli G. Prevention and treatment of intestinal fibrosis: up-regulate smad7 or inhibit smad3 expression. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 878-80.
47. Latella G, Vetuschi A, Sferra R, Zanninelli G, D'Angelo A, Catitti V, Caprilli R, Flanders KC, Gaudio E. Smad3 loss confers resistance to the development of trinitrobenzene sulfonic acid-induced colorectal fibrosis. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 145-6.
48. Rieder F, Schirbel A, Ouygan Z, West G, Rho H, De la Motte C, Fiocchi C. Pro-fibrogenic activity of Toll-like receptor (TLR) and NOD-Like Receptor (NLR) ligands on Human Intestinal

- Myofibroblasts (HIF)-linking bacterial innate immunity to intestinal fibrosis. Gastroenterology 2010; 138: S-35.*
49. Gazouli M, Pachoula I, Panayotou I, Mantzaris G, Chrousos G, Anagnou NP, Roma-Giannikou E. NOD2/CARD15, ATG16L1 and IL23R gene polymorphisms and childhood-onset of Crohn's disease. *World J Gastroenterol 2010; 16: 1753-8.*
 50. Motomura Y, Kambayashi H, Deng Y, et al. The effects of gene transfer of soluble TGF- β type II receptor and soluble VEGF type I receptor (Flt-1) in peritoneal fibrosis model of mice: balance between inflammation and fibrosis. *Gastroenterology 2003; 124: A339.*
 51. Zanninelli G, Wengrower D, Pappo O, et al. Captopril prevents intestinal fibrosis by TGF- β 1 downregulation in TNBS colitis in rats. *Inflam Bowel Dis 2003; 9: S39.*
 52. Theiss AL, Simmons JG, Jobin C, et al. Tumor necrosis factor (TNF)- α increases collagen accumulation and proliferation in intestinal myofibroblasts via TNF receptor 2. *J Biol Chem 2005; 280: 36099-109.*
 53. Theiss AL, Fuller CR, Simmons JG, et al. Growth hormone reduces the severity of fibrosis associated with chronic intestinal inflammation. *Gastroenterology 2005; 129: 204-219.*
 54. Yuan C, Chen WX, Zhu JS, Chen NW, Lu YM, Ou YX, Chen HQ. IL-10 Treatment Is Associated with Prohibitin Expression in the Crohn's Disease Intestinal Fibrosis Mouse Model. *Mediators Inflamm 2013; 2013: 617145.*