



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

Úlceras estenosantes, múltiples, recurrentes y crónicas del intestino delgado: una entidad propia como causa de dolor abdominal, anemia ferropénica y enteropatía pierde proteínas

P. Guisado Vasco* y G. Fraile Rodríguez

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 24 de abril de 2013; aceptado el 26 de julio de 2013

Disponible en Internet el 12 de septiembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Enteritis ulcerosa
criptogénica
estenosante y
multifocal;
Enteropatía pierde
proteínas;
Dolor abdominal;
Sangrado digestivo de
causa oculta;
Pérdida de peso

KEYWORDS

Cryptogenic
multifocal ulcerous
stenosing enteritis;
Protein-losing
enteropathy;
Abdominal pain;
Gastrointestinal
bleeding of obscure
origin;
Weight loss

Resumen A propósito del estudio de un paciente con anasarca, enteropatía pierde proteínas y dolor abdominal recurrente secundario a episodios de suboclusión intestinal, al que se le diagnostica de enteritis ulcerosa críptogénica, estenosante y multifocal (CMUSE), se revisa esta enfermedad rara y poco conocida, probablemente causada por mutaciones en el gen de PLA2G4A, que se caracteriza por múltiples estenosis cortas del intestino delgado con ulceraciones que no sobrepasan la submucosa. La enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn), la tuberculosis intestinal y las ulceraciones intestinales asociadas a la toma de antiinflamatorios no esteroides son los principales diagnósticos diferenciales. En conclusión, CMUSE debería ser incluida en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal recurrente, anemia ferropénica con sangrado intestinal oculto, edemas y enteropatía pierde proteínas.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Cryptogenia multifocal ulcerous stenosing enteritis: An entity on its own as a cause of abdominal pain, iron deficiency anemia and protein-losing enteropathy

Abstract We studied a patient with edema secondary to protein losing enteropathy, and recurrent bouts of bloating and abdominal pain secondary to intestinal subocclusion episodes. After the clinical study, the patient was diagnosed of cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE), that is a rare disease, probably caused by mutations in the gene PLA2G4A, and characterized by multiple short stenosis of the small bowel with superficial ulcers, which do not exceed the submucosa layer. Inflammatory bowel disease (Chron's disease), intestinal tuberculosis and intestinal ulcers secondary to non-steroidal anti-inflammatory drugs are the main differential diagnosis. To sum up, physicians should included CMUSE in the differential diagnosis of recurrent abdominal pain, iron deficiency anaemia, occult intestinal bleeding, edema and protein losing enteropathy.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablogvasco@gmail.com (P. Guisado Vasco).

Introducción

Varón de 25 años que acude a la consulta externa de medicina interna por edema en las piernas y región periorbicular, cansancio generalizado y episodios de distensión y dolor abdominal recurrente en los últimos años, sin otros síntomas acompañantes. Niega tomar habitualmente antiinflamatorios u otros fármacos. Había acudido en varias ocasiones a diferentes servicios de urgencia, siendo diagnosticado de episodios de suboclusión intestinal, que se habían resuelto sin intervención quirúrgica. En el estudio analítico general solo se detectaron una hipoproteinemias y anemia ferropénica, con ausencia de parámetros inflamatorios y negatividad en los estudios para infecciones sistémicas o intestinales, enfermedades autoinmunes, celiaquía, linfoma o tumores sólidos. La colonoscopia con ileoscopia y la tomografía computarizada (TC) abdominal fueron normales. En la endoscopia oral se observó una estenosis ulcerada en la zona posterior al bulbo duodenal, cuyo estudio anatomopatológico demostró una úlcera superficial junto con un leve infiltrado inflamatorio inespecífico de la mucosa intestinal. Finalmente, en el tránsito gastrointestinal baritado y la cápsula endoscópica se observaron varias estenosis cortas del intestino delgado y ulceraciones superficiales.

¿Qué enfermedad tiene el paciente que le provoca anemia, anasarca y dolor abdominal? ¿Ante qué posibilidades diagnósticas nos encontramos? ¿Qué tratamiento será el más beneficioso? ¿Qué podría aportar la cirugía?

El problema clínico

Las ulceraciones múltiples y crónicas del intestino delgado y de etiología no específica fueron descritas a mediados y finales de los años 60 por científicos franceses y japoneses¹⁻⁴. Se trata de una enfermedad cuya incidencia y prevalencia es desconocida. A día de hoy es una entidad rara, pero cuyo reconocimiento es importante para el clínico, ya que presenta unas características precisas. El síndrome se define por la presencia de múltiples ulceraciones en el intestino delgado proximal (íleon, yeyuno, duodeno) y, en general, de menos de 4 cm y con forma geográfica o lineal. La sintomatología predominante en los pacientes es la relacionada con la anemia, la fatiga, la pérdida de peso y/o el retraso del crecimiento, el dolor abdominal, los cuadros obstructivos intestinales y los edemas periféricos como manifestación de hipoalbuminemia y enteropatía pierde proteínas. Las ulceraciones afectan a la mucosa o submucosa y típicamente respetan la capa de la muscular propia. La mucosa muestra un infiltrado inflamatorio inespecífico de células plasmáticas, linfocitos y escasos eosinófilos, con ausencia de granulomas. También puede observarse un proceso de fibrosis submucosa en la zona de la ulceración.

Actualmente, debido al uso cada vez más extendido de la cápsula endoscópica⁵ y la técnica de endoscopia con doble balón, los clínicos pueden estudiar de forma más precisa el intestino delgado como causa de sangrado digestivo oculto. En general, las causas vasculares (telangiectasias, etc.) suelen ser las más frecuentes, pero también la presencia de ulceraciones en la mucosa intestinal puede ser visualizada con estas técnicas.

Diversos términos se han utilizado en la literatura científica para denominar a esta enfermedad, en ocasiones unos superpuestos a otros, si bien todos reúnen unas características comunes a los términos de enteritis criptogénica con ulceraciones estenóticas (CMUSE, el término más conocido en occidente) o ulceraciones múltiples, no específicas y crónicas del intestino delgado, en su terminología asiática. Su diagnóstico diferencial principal se establece con la enteropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la enfermedad de Crohn (EC) o la tuberculosis intestinal.

Diagnóstico

Síntomas y signos

Es importante destacar la ausencia de parámetros inflamatorios en las pruebas de laboratorio –salvo un caso comunicado por Kohoutová et al., 2010⁶–, siendo frecuente encontrar hipoalbuminemia, hipoproteinemias y anemia ferropénica.

Por lo tanto, las manifestaciones principales de esta entidad son dolor abdominal, fatiga o cansancio, pérdida de peso, retraso del crecimiento y edemas periféricos^{1,7}.

La presencia de clínica extraabdominal (fiebre, síndrome seco, fenómeno de Raynaud, polineuropatía) únicamente ha sido comunicada en casos aislados^{2,6,7}. En un paciente con CMUSE⁸ se ha descrito conjuntamente un trastorno recesivo reticular pigmentario asociado al cromosoma x (región Xp22-p21, OMIM 301220).

En los casos publicados en la literatura, CMUSE tiene más puntos en común que diferencias fenotípicas, tanto en los pacientes con ascendencia oriental como occidental. La edad de diagnóstico es más temprana en los pacientes asiáticos (y, por lo tanto, acumulan mayor número de años de seguimiento), y en los casos occidentales se comunica con más frecuencia la afectación de varones, mayor número de estenosis intestinales y dolor abdominal (datos no mostrados).

Aspecto endoscópico y pruebas de imagen

El desarrollo de las técnicas de cápsula endoscópica y/o endoscopia con doble balón están permitiendo examinar el intestino delgado con mayor precisión en los pacientes con sangrado de origen incierto. Por tanto, es esperable que en los próximos años vaya en aumento la visualización de lesiones intestinales mediante estas técnicas, y que se requiera un diagnóstico diferencial preciso con CMUSE. La técnica de radiología funcional con contraste oral con bario está bien documentada en el diagnóstico de estos pacientes, y puede ser una primera aproximación diagnóstica más sencilla y económica, aunque probablemente no evite la realización de otras técnicas para obtener muestras tisulares. Sin embargo, las lesiones intestinales pueden ser difíciles de reconocer, ya que las ulceraciones pueden ser muy estrechas¹. El íleon terminal suele estar respetado, aunque se han comunicado casos con afectación del mismo. La afectación del intestino delgado en varios niveles es la más frecuentemente comunicada. Los resultados con la TC abdominal no son concluyentes para esta enfermedad⁸⁻¹². Aunque el uso de la cápsula endoscópica puede permitir diagnosticar a más pacientes con esta afectación, también es una técnica con

posibles complicaciones, ya que las estenosis son muy estrechas y cortas y la cápsula puede quedar retenida en ellas⁵.

El aspecto endoscópico de las lesiones de CMUSE está bien caracterizado^{1,13}. Se trata de erosiones o úlceras lineales, de forma lineal o triangular, que en ocasiones se pueden fusionar y adquirir una configuración geográfica. La regla general es encontrar múltiples úlceras cortas, estrechas y separadas más de 4 cm unas de otras; además son más distales en el tracto del intestino delgado en comparación con la enfermedad por toma de AINE¹⁴. Las úlceras no llegan a afectar a la lámina propia. A veces las estenosis no son solo concéntricas, sino que también pueden ser oblicuas o en espiral. Finalmente, pueden encontrarse hallazgos compatibles con una fase de curación de las mismas.

Histología

Las ulceraciones de la mucosa se acompañan de un infiltrado inflamatorio leve de células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos. En algunas ocasiones se pueden apreciar folículos linfoides. Los márgenes de la úlcera están claramente delimitados y rodeados de mucosa sin alteraciones en las vellosidades. También puede observarse cierta fibrosis submucosa. El infiltrado inflamatorio llega hasta la submucosa, pero de forma característica no afecta a las capas más profundas. No se observan granulomas, fisuras, ulceraciones tipo aftas o adenopatías locales^{1,7,8,15}.

Diagnóstico diferencial

La enfermedad diafragmática del intestino delgado (o enteropatía asociada al uso de AINE) es una condición poco frecuente caracterizada por la presencia de múltiples lesiones circunferenciales y en forma de diafragma, estenosantes, en el intestino delgado de pacientes con un uso prolongado de AINE¹⁶. Se trata de ulceraciones anulares cortas, con afectación superficial del ápex de las vellosidades, enterocitos reactivos, infiltrado inflamatorio leve o moderado y fibrosis de la submucosa¹⁷. También pueden observarse criptitis, infiltrado linfoplasmocitario de la luz o presencia de eosinófilos en la capa mucosa. En los estudios patológicos no se identifica inflamación transmural, ulceraciones fistulizadas o agregados linfocitarios a lo largo de la capa muscular propia¹⁸.

La presentación clínica y radiológica es parecida en ambas entidades. El diagnóstico diferencial con el CMUSE se puede establecer por la anamnesis (ausencia de toma de AINE), la posible afectación de colon¹⁹ y la mayor edad de los pacientes con enfermedad diafragmática del intestino delgado.

Las lesiones ulcerosas y estenosantes del intestino delgado también pueden ser interpretadas como afectación por EC. Aunque la ausencia de parámetros inflamatorios de laboratorio es muy sugestiva de CMUSE, también se han descrito niveles de PCR persistentemente bajos en pacientes con EC²⁰, sobre todo en la afectación ileal. La disposición de las estenosis de CMUSE es circular u oblicua, geográfica o lineal, y son cortas (menores a 4 cm) y rodeadas de mucosa sana. Sin embargo, en EC²¹, las ulceraciones comienzan como pequeños puntos rojos o depresiones de la mucosa, que se pueden hacer más profundos y adquirir

una distribución en estrella o confluir en ulceraciones longitudinales, rodeadas de mucosa edematosa con apariencia de empedrado. Por otra parte, en la histopatología de CMUSE no se observa afectación transmural, fistulización, fisuras, células gigantes granulomatosas²² o criptitis. La afectación de otras zonas gastrointestinales y las manifestaciones extradigestivas (uveítis, epiescleritis, eritema nudoso, pioderma gangrenoso, etc.) son más típicas de EC. Respecto al tratamiento, CMUSE responde en pocas ocasiones (y por un espacio de tiempo de pocos meses) a la terapia con corticoides¹.

Las infecciones intestinales, especialmente por *Micobacterium tuberculosis*^{1,21}, pueden producir una inflamación crónica de la zona del íleon. A diferencia de CMUSE, estas ulceraciones tienen márgenes irregulares, presentan un exudado mucoso denso y tienen varios estadios inflamatorios. Estas lesiones pueden acompañarse de ascitis y/o adenopatías loco-regionales. La histopatología suele demostrar la presencia de granulomas epitelioides con necrosis caseosa central. La presencia de fiebre y sudoración nos debe hacer pensar más en una causa infecciosa²². Las lesiones de CMUSE no responden al tratamiento con fármacos antituberculosos¹.

En determinados pacientes, la yeyunitis ulcerativa asociada a la enfermedad celíaca^{23,24} y las infecciones intestinales por *Campylobacter* o *Shigella* spp. pueden ser también incluidas en el diagnóstico diferencial con CMUSE²¹.

Por otra parte, las vasculitis⁵ pueden imitar a CMUSE (o tener una relación directa aún no demostrada) y, en esos casos, pueden presentar muy buena respuesta a corticoides (tanto inmediata como mantenida en el tiempo).

Etiología

Hasta hace pocos años, existían pocos datos sobre el origen y la patogenia de CMUSE. Perlemuter et al.² describieron un caso con una deficiencia heterocigota tipo I del componente C2 del complemento (deleción genética de 28 pares de bases) en un paciente con CMUSE, síntomas extraintestinales y aneurismas mesentéricos. Estos autores propusieron la hipótesis de considerar a CMUSE como una forma de expresión de una vasculitis (propia o como variante de la poliarteritis nodosa).

La primera evidencia genética de la causa de esta enfermedad es comunicada por Adler et al. en 2008²⁵. Los autores presentan el caso de un varón de 45 años de edad, de ascendencia italiana, con anemia ferropénica crónica, dolor abdominal recurrente desde la infancia y sangrados digestivos de causa no aclarada. El paciente presentaba múltiples estenosis de yeyuno e íleon. Los autores sospechaban que el paciente tenía un déficit hereditario en la síntesis de prostanoïdes, ya que la actividad de COX-1 en las plaquetas era normal. En los estudios de laboratorio realizados demostraron un déficit marcado de tromboxano A2, leucotrienos E4 y B4 y de ácido 12-hidroxi-eicosatetraenoico (12-HETE) en presencia de sangre entera activada por ionóforo de calcio. Estos hallazgos fueron consistentes con la práctica ausencia de liberación de ácido araquidónico (AA) durante la activación plaquetaria y, por lo tanto, también las plaquetas presentaban una actividad total disminuida. La agregación plaquetaria y degranulación en respuesta a la adenosina

bifosfato (ATP) estaba prácticamente ausente y se corregía mediante la adición de AA a las plaquetas del paciente. Tras estos estudios, los autores identificaron en el paciente una mutación heterocigota de sentido erróneo en el gen de cPLA2 α (PLA2G4A; OMIM 600522): -S11P (600522.0001)-alelo raro heredado de su madre, y -R485H (600522.0002)-variante rara y, en el mismo alelo que R485H, una variante conocida del alelo -SNP, K651R- heredada de su padre. Su hermana y su madre (que estaban asintomáticas) tenían niveles intermedios de tromboxano B2 y bajos (o en el límite bajo de la normalidad) de 12-HETE. Ambas eran heterocigóticas para una de las mutaciones encontradas en el paciente. Una conclusión interesante de este estudio es que la síntesis de eicosanoides^{26,27} por plaquetas y leucocitos humanos deriva enteramente de la vía de cPLA2 α y sugiere que esta fosfolipasa contribuye de forma decisiva a la integridad del intestino delgado. Otros autores han sugerido que la consanguinidad puede tener un papel en CMUSE¹⁸.

Recientemente, Brooke et al.¹¹, en 2012, comunican 2 nuevos casos con una mutación homocigota del gen PLA2G4A (deleción de 4 pares de base [g.155574.77delGTAA], en exon 17) en 2 hermanos (un varón, una mujer), con signos y síntomas de CMUSE. También demuestran que la actividad de cPLA2 α estaba prácticamente ausente.

Tratamiento y pronóstico

La terapia médica (corticoides, inmunosupresores) es poco efectiva^{1,7,28,29} en los pacientes afectados por esta enfermedad. En ocasiones, pueden llegar a controlar la enfermedad durante escasos meses, aunque la remisión sostenida durante más de un año no es frecuente. El tratamiento quirúrgico puede resolver la sintomatología en un gran número de casos, aunque las recaídas no son raras y se precisan de nuevas laparotomías durante el seguimiento de los casos. La terapia de soporte nutricional y el tratamiento de la anemia sintomática son estrategias terapéuticas que siempre se deben mantener. Se deben evitar los AINE, que teóricamente pueden producir un nuevo brote de esta enfermedad. El uso de los inmunosupresores y corticoides debe realizarse con prudencia, ya que los efectos secundarios (infecciones, metabólicos, etc.) pueden someter a los pacientes a mayor morbimortalidad.

El pronóstico a largo plazo es bueno. La mortalidad directamente atribuible a CMUSE es baja, aunque se desconoce si predispone a padecer con mayor frecuencia tumores u otros episodios mórbidos.

Áreas de incertidumbre

Actualmente no existe una terapia específica para esta afectación y, a día de hoy, no se encuentra en marcha ningún estudio en este sentido. Aunque se ha descrito en casos aislados, es posible que la causa sean mutaciones en el gen de PLA2G4A, que producen disfunción en la biosíntesis de eicosanoides. Por otra parte, los términos «criptogénica» y «no específico» no parecen adecuados actualmente. Los términos científicos son confusos en muchos casos y también se pueden confundir con otras enfermedades. Probablemente la terminología de úlceras crónicas, múltiples, recurrentes y estenosantes del intestino delgado (*chronic multiple*

recurrent and stenosing ulcers of the small intestine) sea más exacta para definir CMUSE, a la luz de los conocimientos actuales sobre esta enfermedad.

Conclusiones

Después del estudio del caso, el diagnóstico fue de CMUSE y se interpretó la hipoproteinemias y la anemia ferropénica como secundarias a pérdidas intestinales debidas a las ulceraciones mucosas superficiales típicas de esta enfermedad. El tipo de estenosis cortas, la ausencia de inflamación y los hallazgos histológicos no concordaban con la EC³⁰⁻³². Se instauró una nutrición adecuada, ferrotterapia sustitutiva y esteroides a dosis bajas, que no variaron de forma sustancial los síntomas. El paciente no fue sometido a ninguna intervención quirúrgica abdominal.

Por tanto, CMUSE es una enfermedad de características propias, de prevalencia desconocida, probablemente causada por mutaciones en el gen de PLA2G4A. CMUSE debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de pacientes con dolor abdominal de etiología desconocida (tanto con cirugías previas como sin ellas), anemia ferropénica con sangrado intestinal de causa no determinada, desnutrición, edemas y enteropatía pierde proteínas. El tratamiento médico con corticoides e inmunosupresores es poco efectivo y los pacientes precisan de medidas nutricionales de soporte y, en ocasiones, intervenciones quirúrgicas para controlar la sintomatología de esta enfermedad.

Autoría

1. Concepción y diseño del manuscrito: P. Guisado y G. Fraile Rodríguez.
2. Recogida de datos: P. Guisado y G. Fraile Rodríguez.
3. Análisis e interpretación de los datos: P. Guisado y G. Fraile Rodríguez.
4. Redacción, revisión y aprobación del manuscrito remitido: P. Guisado y G. Fraile Rodríguez.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Matsumoto T, Iida M, Matsui T, Yao T. Chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine: A proposal of the entity from Japanese gastroenterologists to Western enteroscopists. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:S99-107.
2. Perlemuter G, Chaussade S, Soubrane O, Degoy A, Louvel A, Barbet P, et al. Multifocal stenosing ulcerations of the small intestine revealing vasculitis associated with C2 deficiency. *Gastroenterology.* 1996;110:1628-32.
3. Gaucher P, Bigard MA, Champigneulle B, Colin D. Cryptogenic multifocal stenosing enteritis: A new case. *Gastroenterol Clin Biol.* 1985;9:453.
4. Chagnon JP, Devars du Mayne JF, Marche C, Vissuzaine C, Cerf M. Multifocal cryptogenetic stenosing enteritis: An autonomous entity? *Gastroenterol Clin Biol.* 1984;8:808-13.
5. Tacheci I, Ryška A, Rejchrt S, Kópáčová M, Hořava V, Bureš J. Spontaneous disintegration of a retained video capsule in a

- patient with cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis: A rare complication. *Endoscopy*. 2008;40:e104–5.
6. Kohotová D, Bures J, Tycová V, Bártoň J, Tachecí I, Rejchrt S, et al. Severe cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis. A report of three cases and review of the literature. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2010;53:25–9.
 7. Perlemuter G, Guillemin L, Legman P, Weiss L, Couturier D, Chaussade S. Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis: An atypical type of vasculitis or a disease mimicking vasculitis. *Gut*. 2001;48:333–8.
 8. Fraile G, Norman F, Reguero ME, Defargues V, Redondo C. Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE) in a man with a diagnosis of X-linked reticulose pigmentary disorder (PDR). *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:506–10.
 9. Hussey S, Bourke B, Broderick A, Phelan E, McDermott M. Cryptogenic, multifocal, ulcerous, and stenosing enteritis as a manifestation of enterocolic venopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:107–9.
 10. Spencer H, Kitsanta P, Riley S. Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis. *J R Soc Med*. 2004;97:538–40.
 11. Brooke MA, Longhurst HJ, Plagnol V, Kirkby NS, Mitchell JA, Rüschendorf F, et al. Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis associated with homozygous deletion mutations in cytosolic phospholipase A2- α . *Gut*. 2012 [Epub ahead of print].
 12. García Granero E, Miró F, Sabater L, Millán M, Lledó S. Multiple idiopathic small bowel strictures: Report of three cases. *Dig Surg*. 2001;18:235–7.
 13. Matsumoto T, Nakamura S, Esaki M, Yada S, Koga H, Yao T, et al. Endoscopic features of chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine: A comparison with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Dig Dis Sci*. 2006;51:1357–63.
 14. Santolaria S, Cabeza R, Ortego J, Castiella T, Salinas JC, Lanás A. Diaphragm disease of the small bowel. A case without apparent nonsteroidal antiinflammatory drug use. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32:344–6.
 15. Matsumoto T, Iida M, Matsui T, Yao T, Watanabe H, Yao T, et al. Non-specific multiple ulcers of the small intestine unrelated to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pathol*. 2004;57:1145–50.
 16. De Petris G, López JL. Histopathology of the diaphragm disease of the small intestine: A study of 10 cases from a single institution. *Am J Clin Pathol*. 2008;130:518–25.
 17. Chung SH, Jo Y, Ryu SR, Ahn SB, Son BK, Kim SH, et al. Diaphragm disease compared with cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis. *World J Gastroenterol*. 2011;17:2873–6.
 18. Matsumoto T, Kubokura N, Matsui T, Iida M, Yao T. Chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine segregates in offspring from consanguinity. *J Crohn's Colitis*. 2011;5:559–65.
 19. Onwudike M, Sundaresan M, Melville D, Wood JJ. Diaphragm disease of the small bowel—a case report and literature review. *Dig Surg*. 2002;19:410–3.
 20. Florin TH, Paterson EW, Fowler EV, Radford-Smith G. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:306–11.
 21. Freeman HJ. Multifocal stenosing ulcerations of the small intestine. *World J Gastroenterol*. 2009;15:4883–5.
 22. Mamo JP, Brij SO, Enoch DA. Abdominal tuberculosis: A retrospective review of cases presenting to a UK district hospital. *QJM*. 2013;106:347–54.
 23. Le Pane CA, Barkin JS, Parra J, Simon T. Ulcerative jejunoileitis: A complication of celiac sprue simulating Crohn's disease diagnosed with capsule endoscopy (PillCam). *Dig Dis Sci*. 2007;52:698–701.
 24. Biagi F, Lorenzini P, Corazza GR. Literature review on the clinical relationship between ulcerative jejunoileitis, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:785–90.
 25. Adler DH, Cogan JD, Philips III JA, Schnetz-Boutaud N, Milne GL, Iverson T, et al. Inherited human cPLA $_2\alpha$ deficiency is associated to impaired eicosanoid biosynthesis, small intestine ulceration, and platelet dysfunction. *J Clin Invest*. 2008;118:2121–31.
 26. Tay A, Simon JS, Squire J, Hamel K, Jacob HJ, Skorecki K. Cytosolic phospholipase A $_2$ gene in human and rat: Chromosomal localization and polymorphic markers. *Genomics*. 1995;26:138–41.
 27. Murakami M, Taketomi Y, Miki Y, Sato H, Hirabayashi T, Yamamoto K. Recent progress in phospholipase A $_2$ research: From cells to animals to humans. *Prog Lipid Res*. 2011;50:152–92.
 28. Kim CW, Yu CS, Yoon YS, Yoon SN, Lim SB, Kim JC. Steroid-refractory cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis. *Am J Surg*. 2011;202:e48–51.
 29. Kwon SO, Kim YS, Hong SW, Lee HK, Moon JS. A case of cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis: Differential diagnosis from Crohn's disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21:309–12.
 30. Chang DK, Kim JJ, Choi H, Eun CS, Han DS, Byeon JS, et al. Double balloon endoscopy in small intestinal Crohn's disease and other inflammatory diseases such as cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE). *Gastrointest Endosc*. 2007;66 Suppl. 3:S96–8.
 31. Wang M-L, Miao F, Tang Y-H, Zhao X-S, Zhong J, Yuan F. Special diaphragm-like strictures of small bowel unrelated to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *World J Gastroenterol*. 2011;17:3596–604.
 32. Thoreson R, Cullen JJ. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: An overview. *Surg Clin N Am*. 2007;87:575–85.