

REVISIÓN DE TEMA: Artritis Enteropática

Karen Vega Villanueva¹, Enrique Vega Espinoza²

1: Médico Residente 3er año Inmunología y Reumatología, Hospital Cayetano Heredia; Universidad Peruana Cayetano Heredia.

2: Reumatólogo, Hospital FAP.

La Artritis Enteropática (AE) es un subtipo de espondiloartritis que se desarrolla en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y otras enfermedades gastroduodenales como por ejemplo la enfermedad de Whipple, la enfermedad celiaca, e incluso en cirugías de bypass gástrico (1,2).

Historia

La primera evidencia que se conoce respecto a la relación existente entre el intestino y las articulaciones, fue reportada por el cirujano de origen norteamericano Rea Smith en el año 1922, quien describió pacientes con artritis reumatoide que luego de ser sometidos a colectomías presentaron mejorías en relación a la sintomatología articular (3). Años más tarde, otros médicos reportaron complicaciones articulares en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, refiriendo que existía aumento de las manifestaciones articulares ante una exacerbación de colitis y remisión de las mismas posterior al cese de las manifestaciones intestinales (4, 5).

Finalmente, en 1964, la Asociación Americana de Reumatología (ahora llamado Colegio Americano de Reumatología- ACR) clasificó estas patologías articulares asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal como entidades independientes (6), y posteriormente Wright y Moll incluyeron a la entero-artritis como un subtipo de espondiloartritis (7, 12),

Figura 1. Con el tiempo, la evidencia tanto clínica como experimental respecto a la relación cercana entre EII y algunas enfermedades reumatológicas, particularmente las espondiloartritis (SpA), ha crecido. En consecuencia, la EII se considera parte del concepto de las espondiloartritis. Existen estudios que muestran que más del 70% de pacientes con SpA tienen lesiones inflamatorias intestinales, y que más del 26% de pacientes con SpA que se sometieron a ileocolonoscopía tienen anormalidades intestinales compatibles con enfermedad de Crohn (8-11). La coincidencia de inflamación articular y enfermedad intestinal constituyen una gran evidencia de un mecanismo patogénico común, lo que resulta ser muy importante para el tratamiento.

ESPONDILOARTRITIS

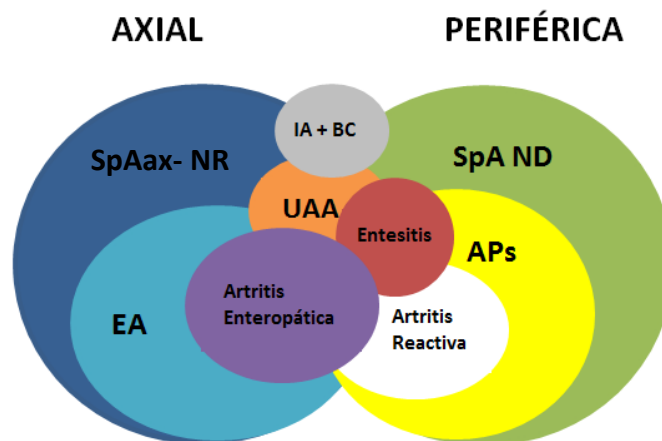


Fig1: Distribución de las espondiloartritis (SpA).

SpAax-NR: Espondiloartritis axial no radiográfica. EA: Espondilitis anquilosante. IA + BC: Insuficiencia aórtica con bloqueo cardíaco. SpA ND: Espondiloartritis no diferenciada. APs: Artritis psoriásica. UAA: Uveitis anterior aguda.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

Esta enfermedad abarca 2 patologías muy conocidas: la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn. Ambas entidades comparten diversas características generales como la edad de presentación entre los 20 y 40 años (78, 79), y la falta de predominio en alguno de los sexos. Su fisiopatología radica en la interacción de diversos factores genéticos, medio ambientales y de la propia microflora intestinal provocando una respuesta inmune exagerada (80).

- **Colitis ulcerativa.** Se caracteriza por la presencia de diarrea mucosa y sanguinolenta con o sin dolor abdominal, el cual mejora luego de la defecación. La intensidad de sus síntomas dependen de la extensión y severidad de la enfermedad, originando en algunos casos incontinencia fecal, vómitos, fiebre y distensión abdominal. La enfermedad inicia en el recto y luego se extiende cefálica y uniformemente hacia segmentos proximales del colon, llegando incluso a tomarlo todo (pancolitis). Algunas de sus complicaciones más severas incluyen la colitis fulminante y megacolon tóxico. Su diagnóstico se realiza en base a la historia clínica, examen físico, pruebas bioquímicas fecales y séricas, y colonoscopia para el análisis histopatológico correspondiente (81). La inflamación se presenta difusamente a nivel de la mucosa y submucosa colorectal. En el estudio anatomopatológico se observa inflamación difusa y continua con edema, congestión, friabilidad y granularidad de la mucosa con microulceraciones que pueden o no ser cubiertas por fibrina (78).
- **Enfermedad de Crohn.** Sus síntomas predominantes son fiebre, dolor abdominal en cuadrante inferior derecho, diarrea crónica y baja de peso, incluso puede existir

presencia de diarrea sanguinolenta en aquellos casos donde el compromiso colónico es mayor. Cerca de la mitad de los pacientes presentan compromiso dérmico, articular, ocular que puede anticiparse al diagnóstico; la espondiloartropatía axial suele ser independiente de la actividad de la enfermedad. Todo el aparato gastrointestinal puede estar afectado aunque suele haber predominio del íleon terminal y colon. Respecto al diagnóstico, la endoscopia constituye el gold standard, evidenciándose inflamación segmentaria, tipo aftas y ulceraciones serpinginosas, además que también permite el monitoreo de la enfermedad (82). En el estudio anatómo- patológico se evidencian parches focales, crónicos, discontinuos con infiltrado inflamatorio transmural y preservación de células caliciformes. El hallazgo característico es el granuloma epitelioides el cual se ve en el 15% de las biopsias de mucosa y llega a ser mayor a 70% en los especímenes quirúrgicos (80).

Manifestaciones clínicas de artritis enteropática

Las manifestaciones reumáticas son las manifestaciones extra-intestinales más comunes en pacientes con EII, con una prevalencia que se encuentra entre el 17- 39% (13). En casi el 20% de pacientes, la aparición de síntomas reumatológicos, especialmente los axiales, pueden preceder a la aparición de las EII, pero frecuentemente estos síntomas son descubiertos posteriormente a la presencia de la EII (14).

Históricamente se describen y reconocen dos patrones principales de artritis en EII: patrón periférico y patrón axial (espondilitis); sin embargo, recientemente el patrón periférico ha sido subdividido en dos patrones. Es por ello, que de acuerdo a esta nueva clasificación existirían tres patrones de artritis (**tabla 1**):

- Tipo I: Artritis periférica pauciarticular.
- Tipo II: Poliartritis periférica asimétrica.
- Tipo III: Espondiloartritis, con compromiso ocasional de articulaciones periféricas (15).

Patrón periférico. La incidencia es variable encontrándose entre 0.8 y 20% (16- 21), frecuentemente es asimétrico y es mucho más común en la Enfermedad de Crohn (EC) que en la Colitis Ulcerativa (CU). Esta artritis no es destructiva y casi siempre es reversible pero también pueden ocurrir cambios erosivos. La prevalencia de artritis incrementa con la duración de la EII, encontrándose entre 12- 30% sobre un periodo de 20 años de seguimiento (16). Aunque es limitada, la evidencia histopatológica indica la presencia de granulomas y colitis ulcerativa no específica (19). La artritis Tipo I casi siempre precede el diagnóstico de EII y una vez establecida, frecuentemente es asociada con la actividad de la inflamación intestinal, este tipo se manifiesta de forma aguda, autolimitada y la duración promedio de enfermedad es 4- 6 semanas, sin embargo el 10- 20% desarrolla síntomas persistentes. La artritis tipo II y III le sigue un curso más crónico, no está asociada a la actividad subyacente de la EII y raramente precede al diagnóstico de EII artrítica. El tipo I y III tienen asociación con genotipo HLA y es similar con aquellos encontrados en artritis reactiva entérica (HLA- B35, HLA- B27) (22).

Espondiloartritis. La verdadera prevalencia del compromiso axial no está claro porque su presentación es frecuentemente insidiosa. Se ha hallado que el compromiso axial estuvo

presente en 2- 16% de pacientes con EII, con alta prevalencia en pacientes con Enfermedad de Crohn que en pacientes con Colitis Ulcerativa. En adición, la prevalencia de sacroiliitis (sintomática y asintomática) está entre 12- 20% y la asociación HLA- B27 varía entre 3.9- 18.9%. Recientemente, algunos estudios han demostrado que la prevalencia del compromiso de articulaciones axiales fue alto que aquellos reportados previamente, como describió Scarpa et al. en 1992 (23). De hecho, en estudios basados en los criterios del Grupo Europeo para el estudio de Espondiloartritis (EGSS) (24), los autores detectaron una frecuencia que se encontraba entre 10- 25% para espondilitis y 30- 36% para sacroiliitis (25, 26). Con la tomografía computarizada la sacroiliitis fue hallada en 45% de pacientes con EC con dolor lumbar bajo, la mayoría de estos casos no fueron detectados a través de la radiografía clásica (27). Los estudios con RMN aún están en desarrollo dentro de la EII.

Las manifestaciones clínicas se asemejan a la espondilitis anquilosante idiopática en el 10% de pacientes con CU y menos frecuentemente en EC (15). La asociación de espondilitis anquilosante con el HLA- B27 fue reportada por encima del 90% de casos (28) pero en el caso de EII, la frecuencia de espondilitis asociada con HLA- B27 es baja entre 30- 80% (29,30).

En adición a los síntomas periféricos y axiales, la entesitis, tenosinovitis y dactilitis ocurren comúnmente y a veces representan la única manifestación extraintestinal de EII (31). Un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional realizado por el Registro de Espondiloartritis Brasileño incluyó 1472 pacientes, de los cuales el 3.2% tuvo artritis enteropática, más prevalente en mujeres, ellas tuvieron espondilitis en 2.5% y 0.7% tuvo artritis periférica, y frecuencia disminuida de HLA- B27 (incluso con la puramente axial) (32).

Manifestaciones Extra- articulares

Dentro de este grupo, resaltan las lesiones cutáneas las cuales ocurren en el 10- 25% de pacientes teniendo como representantes al eritema nodoso y al pioderma gangrenoso. El primero está más relacionado a la actividad de la enfermedad intestinal y articulación periférica, mientras que el segundo no se relaciona a la actividad.

El compromiso ocular también se suele presentar y se manifiesta mediante la uveítis anterior, el cual ocurre en el 3- 11% de pacientes. Por otro lado, más del 5% de pacientes con EII pueden desarrollar colangitis esclerosante en el tiempo.

Tabla 1.Clasificación del compromiso articular en la EII.

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Sacroiliitis	Espondilitis
Tipo de presentación	Aguda y autolimitada (<10 semanas)	Variable (meses- años). Puede ser erosiva.	Insidiosa		
Curso	Coincide con la recaída de EII	Independiente de EII		Asintomática	Independiente de la EII.
Simetría articular	Asimétrica	Asimétrica			Usualmente precede a la aparición de EII
Articulaciones involucradas	Pauciarticular	Poliarticular	Columna		
Manifestaciones articulares	Principalmente extremidades inferiores	Grandes y pequeñas articulaciones	Compromiso axial y periférico	Usualmente no progresiva	Igual que espondilitis anquilosante
Manifestaciones extraarticulares	Sin predilección	Fuertemente a uveitis			Uveitis
Asociación con HLA	HLA-DRB1, B35, B27	HLA-B44	HLA- B27		Fuertemente a HLA-B27

Diagnóstico

El diagnóstico usualmente se realiza en base a la historia clínica y el examen físico porque hasta la actualidad no existe un *gold standard* disponible en cuanto a criterios para el diagnóstico de espondiloartritis asociada a EII. El diagnóstico actualmente se hace de acuerdo a los criterios del EGSS (**figura 2**). De hecho, la EII es un criterio de espondiloartritis. Estos criterios, si bien no se definen para propósitos diagnósticos, pueden resultar una guía muy útil para el reumatólogo en identificar pacientes con espondiloartritis. Estos criterios, que fueron diseñados para ser aplicados sin exámenes radiológicos o exámenes de laboratorio, tienen una buena sensibilidad del 75% y especificidad del 87% (24).

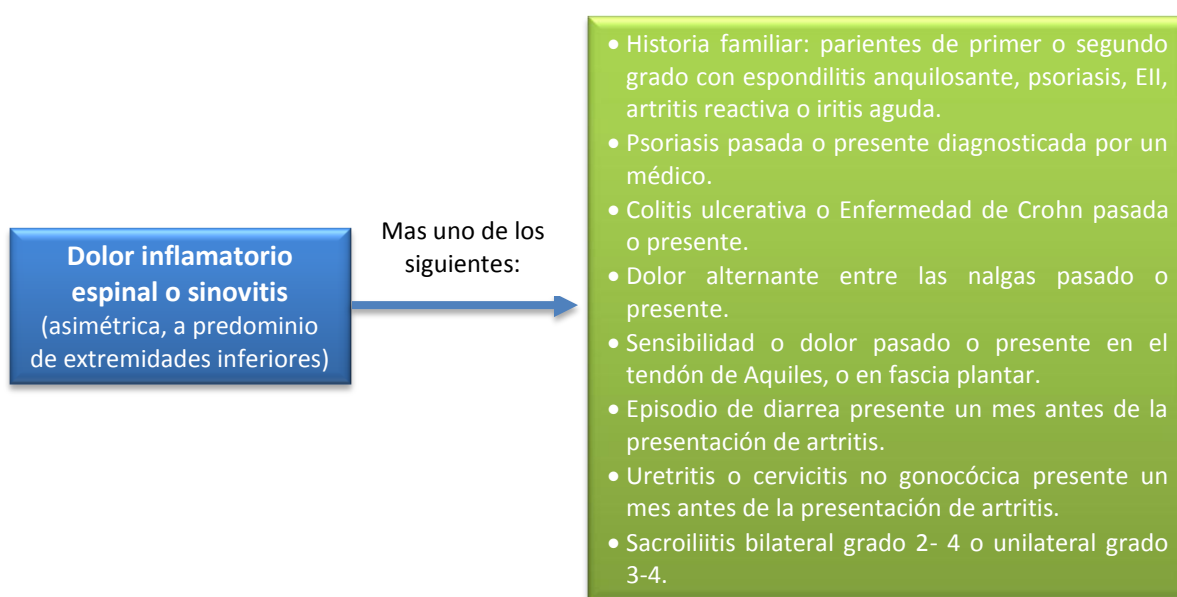
Exámenes de Laboratorio

No existen exámenes de laboratorio específicos para artritis enteropática. Se puede encontrar elevación de los reactantes de fase aguda, trombocitosis y anemia hipocrómica a consecuencia de pérdida sanguínea crónica o inflamación crónica. El factor reumatoide (FR) y el anticuerpo antinuclear (ANA) se encuentran mayormente ausentes. Los anticuerpos citoplasmáticos antinucleares positivos para mieloperoxidasa (MPO) o ANCAp se detecta en el 50- 80% de pacientes con CU. Este anticuerpo es una hiperreactividad de células B a partir de constituyentes de la microflora entérica (33). Se ha reportado que la presencia delANCAp no se correlaciona con inflamación articular en pacientes con EII, sin

embargo, otro estudio encontró prevalencia aumentada de ANCAp en pacientes con espondilitis primaria (34).

Se ha descrito la presencia de anticuerpos de *saccharomycescerevisiae* (ASCA) en pacientes con EC en un 45- 60% los cuales podrían predecir la agresividad de la enfermedad aunque también se los relaciona con el movimiento ileal (35%). Otros marcadores serológicos que se encontraron elevados fueron anti- I2, anti OmpC, anti- CBir1 cuyo rol patogénico aún no está claro (35). Anticuerpos ASCA y OmpC fueron positivos por encima del 27% de pacientes con EA y EII concomitantemente. Es importante mencionar que los anticuerpos ASCA y OmpC son raramente positivos en controles saludables (36).

Figura 2. Criterios del Grupo de Estudio Europeo de Espondiloartropatías.



Imágenes

Las radiografías de la columna y hueso sacroilíaco pueden mostrar hallazgos típicos de espondilitis anquilosante y sacroiliitis.

Tratamiento

El blanco de la terapia en el manejo de la artritis asociada a EII es reducir la inflamación y prevenir la discapacidad y/o deformidad, esto requiere una cooperación activa entre gastroenterólogos y reumatólogos.

Una regla general en el manejo de la artritis que se complica con EII puede ser formulada como “lo que es bueno para el intestino es también bueno para la articulación”. Desafortunadamente esta formulación no siempre refleja el manejo terapéutico apropiado de la enfermedad articular resultando en un daño significativo para la calidad de vida.

Cuando una artropatía es aparentemente independiente del curso de la enfermedad intestinal, las opciones terapéuticas de los mismos que se aplican al manejo de espondiloartritis primarias son considerados pero usados con cuidado para evitar agravar la EII.

Cuando la EII y espondiloartritis coexisten, la estrategia terapéutica debería ser modulada considerando la manifestación variable de la EII (como severidad, actividad de la enfermedad y complicaciones) y las manifestaciones clínicas de SpA, como oligoartritis, poliartritis, dactilitis, entesitis y compromiso axial (37, 38), ver **figura 3** y **figura 4**.

Figura 3. Tratamiento en el compromiso axial.

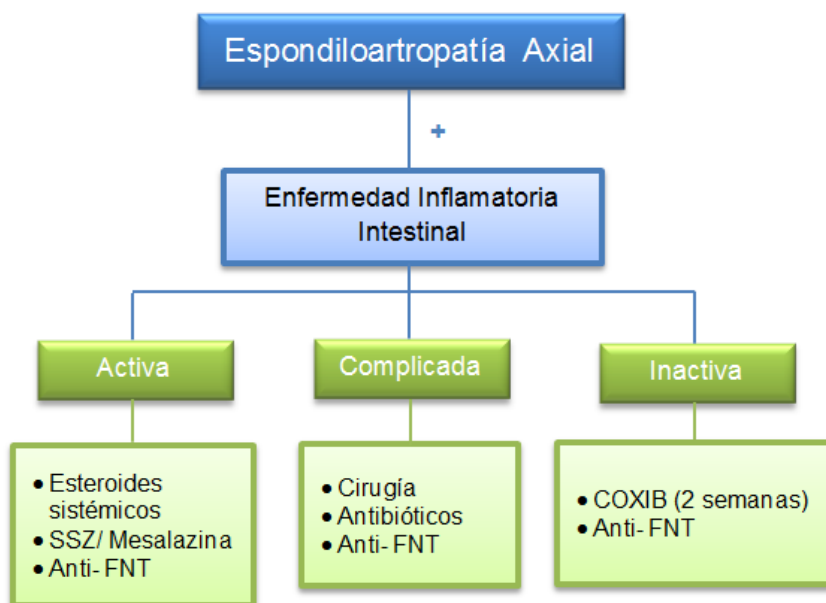
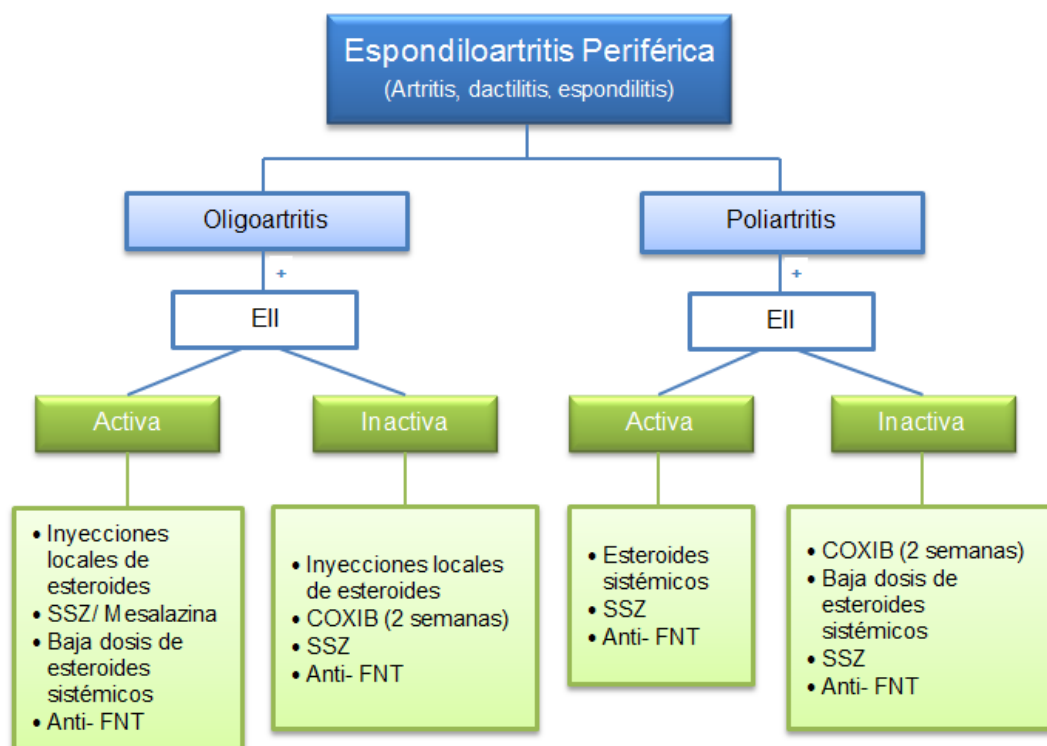


Figura 4. Tratamiento en el compromiso periférico.



AINES

Los AINES representan la primera alternativa. Se pueden usar tanto para la forma periférica como axial. Los gastroenterólogos son reacios al uso de estas drogas para tratar EII ya que hay evidencia de que exacerban la EII.

Un estudio de casos y controles de 200 pacientes admitidos a un hospital con colitis severa mostró una asociación con el uso común o reciente de AINES (39). En otro estudio de casos y controles de 60 pacientes admitidos al hospital con EII debido a exacerbación o diagnóstico reciente de EII, se administró AINES al 31% comparado con el 2% en el grupo control (40). La pregunta acerca de si los AINES COX-2 selectivos son seguros en pacientes con EII, aún permanece sin ser respondida. Por otra parte, un estudio prospectivo mostró que el tratamiento con Celecoxib o Rofecoxib (41) indujeron una alta incidencia de exacerbación de enfermedad en pacientes con EII; sin embargo, un estudio reciente doble ciego placebo- controlado en el que se usaba Etoricoxib no mostró dicha exacerbación (42). Hasta ahora la información disponible sigue siendo contradictoria, y no está claro si los inhibidores selectivos de COX-2 son más seguros que los AINES tradicionales. Sin embargo, existe evidencia que la inhibición selectiva de COX-2 e inhibición de COX-1 (con dosis bajas de aspirina) parecen ser bien toleradas a corto plazo (43). Considerando la actividad intestinal en pacientes con EII, se debería evitar el uso tradicional de AINES en el tratamiento de síntomas axiales y periféricos, debido a la probabilidad de exacerbación de inflamación intestinal, particularmente en pacientes con CU. De la misma forma, no se recomienda el uso de COXIBs debido a que no existe información acerca de su uso en EII activa.

Sulfasalazina y Mesalazina

La eficacia de SSZ en el tratamiento de CU ha sido demostrada tanto en enfermedad aguda como en la prevención de recaídas (44,45). La efectividad de SSZ en la EC activa ha sido reportado en base a estudios doble ciego controlados pero no confirmados por otros (47). Dado que la artritis es una manifestación principal en espondiloartritis y que el intestino juega un rol crucial en esta enfermedad, parece ser lógico el uso de SSZ para tratar otras espondilitis. Varios estudios indican la eficacia y seguridad de SSZ en el tratamiento a corto plazo de espondiloartritis (48).

SSZ es considerada la primera opción para el tratamiento de artropatía asociada a EII sobre la base de consideraciones teóricas y experiencia clínica. Además, parece tener una gran eficacia en pacientes con enfermedad temprana. Su efectividad ha sido demostrada para articulaciones periféricas pero no para compromiso axial o para entesitis (49, 50).

Por su parte, Mesalazina (5-ASA) ha sido usada por más de 30 años en el tratamiento de EII, es más efectiva que Sulfasalazina para la actividad y mantenimiento de remisión de CU y EC. Se ha reportado que tiene alguna eficacia en el tratamiento de espondiloartritis (51) pero resulta ser mucho más baja que SSZ (52).

Corticosteroides

Estos fármacos han sido usados desde 1950 en EII y representan uno de los tratamientos más efectivos en la exacerbación de la enfermedad (53). Deben ser usados sistémicamente solo para controlar la enfermedad intestinal, aunque parece ser que no tiene efecto terapéutico para retardar la progresión de la misma o mejorar el compromiso axial (54). A pesar de ello, la administración de corticosteroides sistémicos por corto tiempo puede ser valorada para controlar la artritis periférica. Las inyecciones intra- articulares pueden ser útiles especialmente cuando pocas articulaciones están involucradas.

Azatioprina

Es usado raramente para el tratamiento de espondiloartritis. Se considera como una terapia efectiva para el tratamiento de EC y CU, y ha sido ampliamente usada en el tratamiento de EII y compromiso articular (55).

Metotrexate

Se usa solo si es que la Azatioprina no es bien tolerada. Este agente inmunosupresor ha sido usado como tratamiento efectivo en EC (56) pero con poca evidencia en CU (57). Metotrexate es indicado solo para presentación periférica mas no en axial debido a su baja eficacia. Es necesario realizar monitoreo frecuente de signos de hepatotoxicidad.

Talidomida

Este medicamento tiene un efecto ligado a la inhibición del FNT. Diversos estudios abiertos y reportes de caso han descrito la efectividad a corto plazo de Talidomida en la EC y espondilitis anquilosante. La evidencia actual es insuficiente para apoyar el uso de Talidomida como un inductor de remisión en CU o EC adulta, o para mantener remisión de la EII. Eventos adversos significativos pueden ocurrir, obligándose a discontinuar el uso de Talidomida (58).

Terapia Biológica

Los agentes biológicos han demostrado éxito no solo en el control de la inflamación intestinal sino también en el aspecto articular (periférico y axial) especialmente en pacientes con EC. Desde la introducción de anticuerpos monoclonales anti TNF para el tratamiento de EII, el uso de estos agentes ha incrementado exponencialmente. Existen varios agentes biológicos aprobados por la FDA para la EII (**tabla 2**) y espondiloartritis (**tabla 3**).

Tabla 2. Medicamentos biológicos aprobados para Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Endovenoso	Subcutáneo
Infliximab	Adalimumab
Vedolizumab en estudio	Certolizumab pegol
Natalizumab en estudio	Golimumab

Tabla 3. Medicamentos biológicos aprobados para la Espondiloartritis.

Endovenoso	Subcutáneo
Infliximab	Etanercept
	Adalimumab
	Certolizumab pegol
	Golimumab

Sólo en Europa se ha aprobado Infliximab y Adalimumab. Actualmente, la terapia biológica está indicada en EII para casos moderados y severos. Estos fármacos demostraron ser efectivos en la terapia de inducción y mantenimiento para pacientes con moderado a severa EC (53, 59).

Infliximab es el mejor medicamento estudiado dentro de los inhibidores de FNT- α en la EII. Existe también evidencia que Infliximab es efectivo para el compromiso articular en artritis enteropática. (60, 61, 62)

Etanercept, parece ser el único medicamento efectivo para controlar síntomas articulares pero no síntomas intestinales en la EC (63, 64) y es un posible factor gatillante para nuevas presentaciones de EC (65).

Adalimumab si bien no se indica como tratamiento efectivo para artritis enteropática es efectiva en EC (66) y también para Espondilitis anquilosante (67).

Golimumab es otro agente biológico usado en espondilitis anquilosante (68) y en el mantenimiento de la respuesta clínica en pacientes con moderada a severa actividad de CU (69). Existe un reporte de 3 casos que describen exacerbación de EII luego del uso de Golimumab en pacientes con espondiloartritis asociado a EII, así que se puede usar con precaución (70).

Certolizumab pegol está aprobado para ser usado en casos moderados a severos de EC (71) y también para espondiloartritis (72) pero no existe información suficiente acerca de su utilidad en la terapia de artritis enteropática.

Referencias

1. Leirisalo-Repo M. Enteropathic arthritis, Whipple's disease, juvenile spondyloarthropathy, and uveitis. *Current Opinion in Rheumatology* 1994; 6(4): 385–390.
2. Orlando A, Renna S, Perricone G, and Cottone M. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. *World Journal of Gastroenterology*. 2009; 15(20): 2443–2448.
3. Smith R. Treatment of rheumatoid arthritis by colectomy. *Annals of Surgery* 1922; 76: 515–578.
4. Bargen JA, Jackman RJ, and Kerr JG. Complications and sequel of chronic ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1929; 3: 335–352.
5. Hench PS. Acute and chronic arthritis in Nelson's Loose Leaf of Surgery, G. H. Whipple, Ed., p. 104, Thomas Nelson Sons, New York, NY, USA, 1935.
6. Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E and et al. ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative). *Arthritis and Rheumatism*, vol. 7, pp.93–97, 1964.
7. Wright V. Seronegative polyarthritis: a unified concept. *Arthritis Rheum* 1978; 21:619-633
8. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, de Vos M. Ileocolonoscopy findings in seronegative spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 1988; 27 Supp 2:95-105.
9. Mielants H, Veys EM, De Vos M and et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects *Rheum* 1995; 22:2266-2272
10. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C and et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III Relation between gut and joint. *Rheumatol* 1995; 22:2279-2284
11. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppala. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994; 37(1):23-31
12. Ozgocmen S, Khan MA. Current concept of spondyloarthritis: special emphasis on early referral and diagnosis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14:409-414.
13. Peluso R, Di Minno MN, and et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clinical and Developmental Immunology* 2013, 1-12
14. Salvarani C. and Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* 2009; 15(20): 2449–2455.
15. Smale S, Natt R, Orchard T. Inflammatory bowel disease and spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2728-2736.
16. Ø. Palm, B. Moum et al. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). *Rheumatology* 2001; 40:1256-61.

17. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I and et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatology International*, 2006; 26(7): 663–668, 2006.
18. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42:387–91.
19. Betty J. Dekker-Saeys, S. G. M. Meuwissen et al. Prevalence of peripheral arthritis, sacroiliitis, and ankylosing spondylitis in patients suffering from inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis*, 1978, 37, 33-35.
20. C. Salvarani, I. G. Vlachonikolis et al. Musculoskeletal Manifestations in a Population-based Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients. *Scand J Gastroenterol* 2001;1307-1313
21. Gravallesse E, Kantrowitz FG. Arthritic manifestation of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1988; 83(7):703-709
22. Orchard TR, Thiagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Hill Gaston JS, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000; 118:274–8.
23. Scarpa R, Del Puente A, D'Arienzo A, di Girolamo C, della Valle G, Panarese A. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetics aspects. *J Rheum* 1992;19:373-377.
24. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R and et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis and Rheum* 1991; 34(10): 1218–1227.
25. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, de Keyser F, Veys E.M, and de Vos M, Spondyloarthropathy is underestimated inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000;27(12) : 2860–2865.
26. Wordsworth P, “Arthritis and inflammatory bowel disease,” *Current Rheumatology Reports* 2000; 2(2): 87–88.
27. Steer S, Jones H, et al. Low back pain, sacroiliitis, and the relationship with HLA-B27 in Crohn's disease. *J Rheumatol* 2003, Mar 30(3):518-522.
28. Brown M.A, Pile K.D, Kennedy L.G et al., “HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom,” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol.55, no. 4, pp. 268–270, 1996.
29. Rodríguez-Reyna T.S, Martínez-Reyes C, and Yamamoto-Furusho J.K, “Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 15, no. 44, pp.551, 2009.
30. E. G. Mallas, P. Mackintosh, P. Asquith, and W. T. Cooke, Histocompatibility antigens in inflammatory bowel disease; their clinical significance and their association with arthropathy with special reference to HLAB27 (W27). *Gut* 2009; 17(11):906–910.
31. Salvarani C, Fornaciari G, Beltrami M, Macchioni PL: Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med* 2000; 11: 210-4.
32. Resendea G,*, Lanna C, Bortoluzzo A, Gonçalves C, Sampaio-Barros P et al. Enteropathic arthritis in Brazil: data from the Brazilian registry of spondyloarthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013; 53(6):452-459.
33. Seibold F et al. ANCA represents a cross reactivity to enteric bacterial antigens. *J Clin Immunol* 18: 153–160, 1998.
34. Torok HP et al. Inflammatory bowel disease specific autoantibodies in HLA-B27-associated spondyloarthropathies: increased prevalence of ASCA and ANCA. *Digestion* 70: 49–54, 2004.

35. Dubinsky MC et al. Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohn's disease: immune responses predict disease progression. *Am J Gastroenterol*.2006; 101:360–367
36. VarkasG, VanPraet L and et al.Spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Z Rheumatol* 2013; 72:524-539.
37. PelusoR,MangusoF,and et al.Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases 2015.*Ther Adv Chronic Dis* 2015;6(2):65-77.
- 38.Olivieri I,CantiniF,Castiglione F and et al.Italian Expert on the Management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease.*Autoim rev* 2014;13:822-830.
39. Evans JM et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut*; 40: 619–622, 1997.
40. Felder JB et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*; .95:1949–1954, 2000.
41. Matuk R et al. The spectrum of gastrointestinal toxicity and effect on disease activity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*; 10:352–356, 2004.
42. El Miedany Y et al. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selectiveCox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*; 101: 311–317, 2006.
43. Kefalake H, Stylianides T and etal.Exacerbation of Inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality.*Eur J ClinPharmacol*. 2009; 65:963-970
44. Dick AP, Grayson MJ, Carpenter RC, Petrie A: Controlled trial of Sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Gut*; 5: 437-42, 1964.
45. Diss A, Nayake AS, True Love SC: A controlled trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphasalazine. *Gut* 1973; 14: 923-6
46. Van Hees PA, Van Lier HJJ, Van Elteren Pet al.: Effect of sulphasalazine in patients with active Crohn's disease: A controlled double-blind study. *Gut*; 22: 404-9, 1981.
47. Summers RW, Switz DM, Session JT, eta l.: National cooperative Crohn 's disease study: Results of drug treatment. *Gastroenterology*; 77: 847-69, 1979.
48. Ferraz MG, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E: Meta-analysis of sulphasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1482-6.
49. Lehtinen A, Leirisalo-Repo M, and Taavitsainen: Persistence of enthesopathic changes in patients with spondyloarthropathy during a 6-month follow-up. *ClinExpRheumatol* 1995; 13: 733-6.
50. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M: Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the spondylarthropathies. *Arthritis and Rheum* 1999, 11:2325-9.
51. Thomsong T, Thomson BR, Thomson KS, Duchrme JS: Clinical efficacy of mesalamine in the treatment of the spondylarthropathies .*J Rheumatol* 2000; 27: 714-8.
52. Dekker-Saey B, Dijkmans BA, and Tytgat GN: Treatment of spondyloarthropathy with 5-aminosalicylic acid (mesalazine): An open trial. *J Rheumatol* 2000; 27: 723-6.
53. Mowat C, Cole A, and et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60:571-607.

54. Braun J, Van den Berg R, Baraliakos X, and et al. 2010 Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:896-904
55. Fraser AG, Orchard T R, and Jewell DP: The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: A 30-year review. *Gut* 2002; 50: 485-9.
56. Van Dieren J, Kuipers E, and et al. Revisiting the Immunomodulators tacrolimus, methotrexate, and mycophenolate mofetil: their mechanisms of action and role in the treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12:311-327
57. Carbonnel Methotrexate: a drug of the future in ulcerative colitis? *Curr Drug Targets* 2011; 12:1413-1416.
58. Yang C, Singh P, and et al. Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(11):1079-1093.
59. Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. Tumor necrosis factor- α antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*; 9, 5: 765–779, 2013.
60. Herfarth H, Obermeier F and et al. Improvement of Arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (remicade) in a german prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterology* 2002; 97:2688-2690.
61. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, and et al. Infliximab in spondyloarthritis associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1664-1669.
62. Van den Bosch F, Kruithof E, and et al. Crohn's disease associated with spondyloarthritis: effect of anti-TNF with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 2000; 356:1821-1822.
63. H. Marzo-Ortega, D. McGonagle, P. O'Connor, and P. Emery. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003 vol. 62, no. 1, pp. 74–76
64. Sandborn W, Hanauer S, and et al. Etanercept for Active Crohn's Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. 2001; 121:1088-1094.
65. Haraoui B, Krenzelok M. Emergence of Crohn disease during treatment with the anti-TNF agent etanercept for ankylosing spondylitis: possible mechanism of action. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39(3):176-181.
66. Devlin S, Panaccione R. Adalimumab for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Biol* 2008; 8(7):1011-1019
67. Van der Heijde D, Kivitz A, and et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arthritis and Rheum* 2006; 54:2136-2146.
68. Inman R, Davis J, Heijde D and et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis and Rheum* 2008; 58:3402-3412.
69. Sandborn W, Feagan B, and et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146:96-109.
70. Fiehn C, Vay S. Induction of inflammatory bowel disease flares by golimumab: report of three patients with enteropathic spondyloarthritis or ankylosing spondylitis and comorbid colitis. *Arthritis Rheum.* 2011 Nov. 63(11):3640-1.

71. Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, et al: Certolizumabpegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab, *ClinGastroenterolHepatol* 8(8):688–695, 2010.
72. Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, and etal.Effect of certolizumabpegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial. *Arthritis and Rheumatology* 2015; 67:668-677.
73. Nishimoto N, Ito K and Takagi Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol* 2010; 20:222-232
74. Gout T, Ostor AJ. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review.*ClinRheumatol* 2011; 30(11):1471-4.
75. Sandborn W, Feagan B, Fedorak R and etal.A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-sever Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135:1130-1141.
76. McLean L, Shea-Donohue T and Cross R.Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Immunotherapy* 2012; 4:883-898.
77. Sakuraba A, Keyashian K, Correia C and etal.Natalizumab in Crohn's disease: results from a US tertiary inflammatory bowel disease center.*Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:621-626.
78. Vieira- Texeira F, et al. Mangement of ulcerative colitis: a clinical update. *J coloproctol (rio j)*. 2 0 1 5;35(4):230–237.
79. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46–54.e42; quiz e30.
80. Torres J, et al. Crohn's disease.*The Lancet*, Volume 389, Issue 10080, 1741 – 1755.
81. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis*. 2012;6:965–90.
82. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in infl ammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 982–1018.