

Colitis ulcerosa

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

DIAGNÓSTICO *pág. 241*

TRATAMIENTO *pág. 251*

MEGACOLON TÓXICO *pág. 256*

JUAN LUIS MENDOZA^a,
RAQUEL LANA^b
Y JULIO GARCÍA-PAREDES^a

^aUnidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Servicio de Aparato Digestivo Prof. M. Díaz-Rubio.

^bServicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Manifestaciones extraintestinales

Puntos clave

En la patogénesis de las manifestaciones extraintestinales participa un factor genético. Existe un incremento de la susceptibilidad en relación con determinados alelos, como HLA-DRB1*0103 y HLA-B8/DR3.

Las manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas son las más frecuentes, presentan un amplio espectro clínico y generalmente responden al tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

La alta prevalencia de uveítis asintomática ha llevado a recomendar el examen ocular sistemático en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Es importante diferenciar la uveítis del resto de lesiones oculares (epiescleritis y escleritis) por el riesgo de pérdida de visión que supone.

Dada la gravedad de otras manifestaciones extraintestinales menos frecuentes, como la amiloidosis, la enfermedad tromboembólica y la colangitis esclerosante primaria, es muy importante realizar una adecuada anamnesis y un seguimiento estrecho de los pacientes, lo que permitirá realizar un diagnóstico y tratamiento precoces.

Las manifestaciones extraintestinales (ME) en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) constituyen múltiples trastornos que pueden afectar a prácticamente a todo el organismo y las presentan entre el 21 y el 36% de los pacientes¹. A pesar de su importante morbilidad, se han diseñado pocos ensayos clínicos que tengan como objetivo tratar específicamente las ME², por lo que su tratamiento se fundamenta a menudo en experiencias no controladas.

Habitualmente, las ME se clasifican en los siguientes grupos:

- Trastornos cutáneos, oculares y articulares. Generalmente se producen en pacientes con enfermedad colónica.
- Secundarias a las complicaciones o a la extensión directa de la EII: litiasis renal y biliar, uropatía obstructiva y malaabsorción. Más frecuentes en la enfermedad de Crohn (EC).
- Otras ME: osteoporosis, enfermedades hepáticas, amiloidosis y alteraciones del sistema vascular, hematológico, pulmonar, cardiológico y neurológico¹.

Patogénesis de las manifestaciones extraintestinales

El factor genético es importante. La concordancia de ME en miembros de la misma familia con EII es alta y varía entre el 70 y el 84%³. Varios estudios han demostrado un incremento de la susceptibilidad en pacientes con colitis ulcerosa (CU) asociada a determinados alelos: el HLA-DRB1*0103, relacionado con manifestaciones articulares y oculares, y el HLA-B8/DR3, con la colangitis esclerosante primaria (CEP)⁴. Las ME parecen deberse a un proceso autoinmune y se asocian con la producción de determinadas citocinas⁵.

Manifestaciones cutáneas

Las enfermedades cutáneas son las ME más frecuentes, se presentan en el 15-20% de los pacientes con CU⁶.

El eritema nudoso es una paniculitis que habitualmente sigue un curso paralelo a la actividad de la enfermedad y suele responder al tratamiento convencional del brote de la CU. Tiene un aspecto característico en forma de nódulos subcutáneos dolorosos eritematoso-violáceos de 1-5 cm, localizados en zonas de extensión de las extremidades inferiores (sobre todo en las áreas pretibiales). La susceptibilidad a desarrollar un eritema nudoso se ha asociado con el alelo -1031 del TNF- α ⁷. Coincidiendo con estas observaciones, se ha ensayado el tratamiento con infliximab, con el que se han obtenido buenos resultados⁸ en estudios no controlados.

El pioderma gangrenoso es menos frecuente, aparece en un 5% de los pacientes con CU⁹ y en más del 50% de las ocasiones no se correlaciona con la existencia simultánea de actividad inflamatoria en el colon⁹. Inicialmente, las lesiones aparecen como pústulas o nódulos dolorosos, que dan lugar a úlceras de bordes violáceos y base necrótica (fig. 1) que se pueden



Figura 1. Pioderma gangrenoso donde se observa una úlcera con bordes violáceos y base necrótica.

observar en cualquier localización, habitualmente tras un traumatismo. Se suele tratar con corticoides, con una respuesta muy variable, por lo que se ha recurrido en casos (o series) a la azatioprina, 6-mercaptopurina, dapsona, plasmaféresis, el tacrolimus, micofenolato mofetil y la ciclosporina^{10,11,12} y, más recientemente, se han utilizado talidomida e infliximab^{13,14}, con resultados variables y difíciles de valorar ya que no existen estudios controlados. La patogénesis es desconocida, las teorías propuestas incluyen desde una reacción de hipersensibilidad hasta una alteración en la función de los neutrófilos y/o a una inadecuada función de los linfocitos T, que produce una alteración en la regulación de citocinas e interleucinas¹⁵. La lesión anatomopatológica consiste en una necrosis dérmica con un importante infiltrado de neutrófilos y linfocitos¹⁶. Por este motivo algunos autores lo engloban dentro de las dermatitis neutrofílicas.

Las dermatitis neutrofílicas que se han relacionado con la EII son el síndrome de Sweet, la dermatosis pustular subcorneal (enfermedad de Sneddon Wilkinson), las lesiones del síndrome dermatitis-artritis asociado a enfermedad intestinal con o sin *bypass* intestinal y las erupciones vesiculopustulosas asociadas más frecuentemente a la CU que a la EC¹⁷.

La asociación del síndrome de Sweet con la EII es muy rara y se manifiesta por la aparición súbita de pápulas eritematoso-violáceas de bordes irregulares en la piel, que van formando placas de pocos centímetros de diámetro con una superficie pseudovesicular, acompañado de fiebre y otras ME (77%); es más frecuente en mujeres (87%) con afectación de colon (100%)¹⁸. El tratamiento más utilizado son los corticoides sistémicos, si bien se han obtenido buenos resultados con metronidazol por vía oral. También se han empleado la colchicina, la dapsona, la ciclosporina, el yoduro potásico, la indometacina, la doxiciclina, la pentoxifilina, inmunosupresores y tacrolimus, con peores resultados^{15,19}.

Las erupciones vesiculopustulosas asociadas a la CU se han interpretado como una variante rara, e incluso una forma abortiva del pioderma gangrenoso²⁰. La pioestomatitis vegetante es otra entidad rara que afecta a la mucosa oral y que podría corresponder a una forma local de pioderma gangrenoso^{21,22}.

Manifestaciones oculares

Las manifestaciones oculares más frecuentes son la epiescleritis y la uveítis, su prevalencia en la CU oscila entre el 2 y el 5%²³. Recientemente

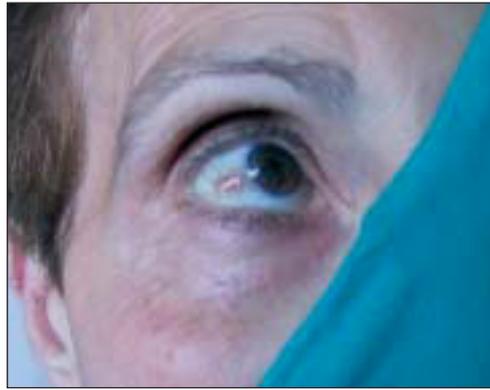


Figura 2. Epiescleritis temporal en una paciente con colitis ulcerosa.

te se ha descrito la relación entre la aparición de manifestaciones oculares y los alelos HLA-B*27, B*58 y HLA-DRB1*0103⁷.

En la epiescleritis (fig. 2), el ojo adquiere un color rojo, con inyección escleral y conjuntival, acompañado o no de dolor y sin pérdida de visión. Se correlaciona con la existencia de actividad inflamatoria en el colon y suele responder al tratamiento convencional del brote de CU y corticoides tópicos. No provoca daños residuales ni pérdida de la visión. La escleritis es más rara pero puede producir lesiones residuales.

La uveítis se presenta con una clínica más florida, dolor ocular agudo o subagudo, fotofobia, visión borrosa y dolor de cabeza, no siempre se correlaciona con la actividad de la EII y el tratamiento con corticoides sistémicos debe de realizarse de forma precoz, para evitar la aparición de glaucoma o la pérdida de visión. En ocasiones es necesario recurrir al tratamiento sintomático con midriáticos y en casos de refractariedad se ha utilizado el infliximab con éxito²⁴. También se ha descrito de forma anecdótica la asociación entre pouchitis y uveítis²⁵. Existe una alta prevalencia de uveítis asintomáticas en pacientes con EII, tanto en la edad adulta²⁶ como en la adolescencia²⁷, que puede llegar hasta el 12,5% de los pacientes, lo que ha llevado a recomendar el examen ocular sistémico en la EII.

Otras lesiones oculares que se han descrito son la aparición de queratopatía subepitelial, úlceras corneales periféricas, infiltrados corneales y coriorretinopatía central serosa¹.

Una manifestación ocular frecuente, relacionada con el uso de los corticoides, es la catarata subcapsular posterior¹.

Manifestaciones musculoesqueléticas

Son las ME más frecuentes, se agrupan en reumatológicas (artritis periféricas y axiales, tendinitis)²⁸ y alteraciones del metabolismo óseo, más propias de la EC que de la CU.

Lectura rápida



Entre el 21 y el 36% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan múltiples trastornos que afectan a todo el organismo: cutáneos, musculoesqueléticos, oculares, renales, hepatobiliares, vasculares, hematológicos y amiloidosis.

Se considera que la aparición de manifestaciones extraintestinales tiene predisposición genética, está relacionada con un proceso autoinmune y se asocia a la producción de determinadas citocinas.

Las manifestaciones cutáneas afectan al 15-20% de enfermos con colitis ulcerosa. El eritema nudoso, una paniculitis que se relaciona con la actividad de la enfermedad intestinal, suele responder al tratamiento convencional de la enfermedad intestinal.

El pioderma gangrenoso no se correlaciona con la actividad inflamatoria hasta en el 50% de los casos y requiere otros tratamientos: azatioprina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, talidomida o infliximab.



Lectura rápida



La epiescleritis y la uveítis son las alteraciones oculares más habituales, incluso se plantea la posibilidad de realizar un examen ocular sistemático en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Las manifestaciones musculoesqueléticas son las más frecuentes; destacan tanto las artropatías periféricas como las axiales. El tratamiento pretende disminuir la inflamación y prevenir la deformidad y la alteración funcional.

La enfermedad tromboembólica es más frecuente en la enfermedad inflamatoria intestinal debido a un estado de hipercoagulabilidad adquirido y constituye la tercera causa de fallecimiento en pacientes con colitis ulcerosa.

La colangitis esclerosante primaria presenta una alta asociación con la colitis ulcerosa. A pesar de los estudios con resultados discrepantes, se recomienda el tratamiento con ácido ursodesoxicólico y el trasplante hepático en las fases finales de la enfermedad.



Figura 3.
Espondilitis anquilopoyética. Fusión completa de las vértebras, que forman la llamada columna de "bambú".

La artropatía periférica es una sinovitis aguda con gran cantidad de neutrófilos y escasez de mucina en el líquido articular⁶. Es importante diferenciar esta verdadera artritis, que se observa en el 5-20% de los pacientes¹, de las artralgias, mucho más frecuentes, que aparecen en relación con los brotes o como consecuencia de los tratamientos. Existen dos tipos de artritis periféricas con características diferentes (tabla 1).

La artropatía axial (espondilitis y sacroileítis aislada) es menos frecuente que la periférica, aparece en el 3-5%²⁹ de los pacientes, aunque en algunas series alcanza el 25%¹. El 90% de los pacientes con espondilitis es HLA-B27 positivo⁶ y su comportamiento es idéntico al de las espondiloartropatías. La espondilitis anquilosante se manifiesta clínicamente por la aparición de dolor dorsolumbar y rigidez ma-

tutina. El comportamiento va a ser independiente de la CU y presenta una evolución progresiva que puede ser deformante y provocar una lesión esquelética permanente (fig. 3). La sacroileítis aislada suele ser asintomática³⁰ y presenta cambios inflamatorios sutiles que requieren el diagnóstico gammagráfico⁶. En la resonancia magnética se pueden observar cambios graduales que pueden desembocar en una anquilosis.

El tratamiento va dirigido a disminuir la inflamación articular y prevenir la alteración funcional y la deformidad articular, es complejo y requiere una aproximación especializada, con la dirección del reumatólogo que utilizará diversos recursos farmacológicos (analgésicos, AINE, inmunomoduladores) y físicos (rehabilitación) dependiendo de las circunstancias individuales de cada paciente^{28,31-39}.

Amiloidosis

Es una complicación poco frecuente, afecta al 0,07% de pacientes con CU⁴⁰, es más habitual en los varones⁴¹, suele afectar al riñón y progresa desde proteinuria asintomática a insuficiencia renal. También puede afectar al hígado y producir hepatomegalia asintomática. El diagnóstico se realiza mediante biopsia renal, rectal, hepática o aspiración de grasa. El tratamiento incluye colchicina y trasplante renal¹. Recientemente, se ha comunicado un caso aislado de síndrome nefrótico secundario a amiloidosis con respuesta al infliximab⁴².

Tabla 1. Aspectos clínicos de la artropatía periférica asociada a enfermedad inflamatoria intestinal

	Tipo 1	Tipo 2
N.º de articulaciones	Pauciarticular	Poliarticular
Frecuencia	2/3 de las artritis	1/3 de las artritis
Distribución	Asimétrica	Simétrica
Articulaciones afectadas	Grandes articulaciones (rodillas, tobillos, caderas, hombros)	Pequeñas articulaciones (interfalángicas, muñeca)
Asociación con EII	Relacionado con actividad EII	Independiente de actividad EII
Duración de los ataques	Menos de 10 semanas (media: 5 semanas)	Meses o años (media: 3 años)
Curso evolutivo	Agudo	Crónico
Asociación con otras ME	Eritema nudoso	Uveítis
Pronóstico	No invalidante	Invalidante, destrucción articular
Asociación HIA-B27	B27, B35, DR 103	B44

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; ME: manifestaciones extraintestinales.

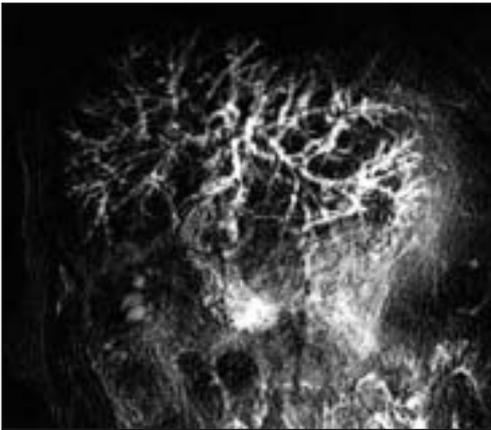


Figura 4. Colangiografía magnética en paciente con colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria. Dilatación de conductos biliares intrahepáticos con áreas de estenosis arrosariadas.

Enfermedad tromboembólica

La EII presenta un estado de hipercoagulabilidad adquirido, que aumenta en relación con la actividad de la enfermedad. Mutaciones del factor V de Leiden (G1691A), del gen de la protrombina (G20210A) y del de la metilente-tetrahidrofolato reductasa (C677T) son factores importantes de riesgo para la enfermedad tromboembólica⁴³. La incidencia de episodios de tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda en pacientes hospitalizados con EII es mayor que en la población general⁴⁴. Es la tercera causa de muerte en pacientes con CU, por detrás de las complicaciones propias de la enfermedad y el cáncer de colon⁶. En las autopsias se describen trombosis venosas profundas hasta en el 30% de los casos⁶. Por estos motivos parece prudente realizar profilaxis de trombosis venosa en los brotes graves de CU.

Manifestaciones hepatobiliares

Las manifestaciones del hígado y del tracto biliar son frecuentes en la EII. La CEP es una de las complicaciones más habituales, sobre todo en pacientes con CU. El 5% de los pacientes con CU desarrollará CEP y más del 90% de los individuos con CEP tendrá CU⁴⁵.

Por lo general, el diagnóstico se realiza mediante la colangiografía retrógrada endoscópica, que revela estenosis difusas o multifocales en los conductos biliares, aunque en ocasiones es necesario realizar una biopsia hepática. Últimamente se recurre a métodos no invasivos, como la colangiografía magnética⁴⁶ (fig. 4). El

ácido ursodesoxicólico que había demostrado en varios estudios pilotos ser beneficioso en la CEP, no ha demostrado serlo en los ensayos clínicos, donde sólo mejoró los datos de laboratorio, pero no modificó el curso clínico de la enfermedad⁴⁷. Recientemente se ha comunicado que podría disminuir la incidencia del colangiocarcinoma⁴⁸ y del cáncer colorrectal⁴⁹. En las fases finales de la enfermedad está indicado el trasplante hepático, con lo que se obtienen buenos resultados.

La pericolangitis, que se consideró inicialmente una entidad separada, en la actualidad se piensa que forma parte de la CEP⁵⁰. El diagnóstico se debe sospechar en un paciente con CU que presenta alteración de la enzima de colestasis hepática y sin alteraciones anatómicas en las vías biliares. El diagnóstico se realiza mediante biopsia hepática.

También se ha descrito la asociación entre cirrosis biliar primaria y CU. Determinados aspectos autoinmunes y la asociación común con alelos del HLA indican semejanzas patogénicas⁴⁵.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Ensayo clínico controlado
■ Epidemiología

- Chinyu G, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:307-27.
- Van Bodegraven AA, Peña AS. Treatment of extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;6:201-12.
- Satsangi J, Grootsholten C, Holt H. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38:738.
- Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:1845-53.
- Sartor, RB. Cytokines in intestinal inflammation: pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology* 1994;106:533-9.
- López San Román A. Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollon F, Obrador A, Hinojosa J, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. Madrid: Ediciones Ergon, S.A., 2002; p. 125-33.
- Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002;123:714-8.
- Vanbiervliet G, Anty R, Schneider S, Arab K, Rampal P, Hebuterne X. Sweet's syndrome and erythema nodosum associated with Crohn's disease treated by infliximab. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:295-7.
- Grand RJ. Treatment of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:72-3.
- Friedman S, Marion JF, Scherl E, Rubin PH, Present DH. Intravenous cyclosporine in refractory pyoderma gangrenosum complicating inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:1-7.
- Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998;351:581-5.

Bibliografía recomendada

Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol* 2002;29:511-5.

Estudio prospectivo de cohortes que incluye a 521 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal a los que se estudia desde el punto de vista reumatológico. Llegan a la conclusión de que la espondilitis anquilopoyética presenta una frecuencia de entre el 3 y el 5%. El dolor en la espalda en relación con los brotes no predispone a tener espondilitis. La prevalencia de alteraciones radiológicas en las sacroileítis fue muy baja.

Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-93.

Estudio clínico controlado donde se compara el ácido ursodesoxicólico con placebo en pacientes con colangitis esclerosante primaria y colitis ulcerosa. Tras el seguimiento clínico se halló una reducción significativa del riesgo de desarrollar displasia y/o cáncer colorrectal en el grupo de pacientes tratados con ácido ursodesoxicólico.



Bibliografía recomendada

Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85:430-4.

Estudio epidemiológico en el que se determina la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se estimó en 200 pacientes/año, lo que le confiere un riesgo relativo 3,5 veces mayor que el de la población general.

Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:104-15.

Revisión donde se pone de manifiesto la experiencia de más de 400 casos de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y manifestaciones pulmonares. Los autores pretenden dar una visión amplia de las alteraciones pulmonares que se pueden observar en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Van Bodegraven AA, Peña AS. Treatment of extraintestinal manifestation in Inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;6:201-12.

Revisión actualizada del tratamiento de las manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal, donde se recogen los escasos ensayos clínicos dirigidos específicamente al tratamiento de las manifestaciones extraintestinales y a los resultados obtenidos con los nuevos tratamientos biológicos.

12. Powell FC, O'Kane M. Management of pyoderma gangrenosum. *Dermatol Clin* 2002;20:347-55.
13. Kimble RM, Tickler AK, Nicholls VS, Cleghorn G. Successful topical tacrolimus (FK506) therapy in a child with pyoderma gangrenosum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:555-7.
14. Ljung T, Staun M, Grove O, Fausa O, Vatn MH, Hellstrom PM. Pyoderma gangrenosum associated with Crohn disease: effect of TNF-alpha blockade with infliximab. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1108-10.
15. Díaz-Peromingo JA, García-Suárez F, Sánchez-Leira J, Sabrido-Frojan J. Sweet's syndrome in a patient with acute ulcerative colitis: presentation of a case and review of the literature. *Yale J Biol Med* 2001;74:165-8.
16. ● ● Malone JC, Slone SP, Wills-Frank LA, Fearneyhough PK, Lear SC, Goldsmith LJ, et al. Vascular inflammation (vasculitis) in Sweet syndrome. A clinicopathologic study of 28 biopsy specimens from 21 patients. *Arch Dermatol* 2002;345-9.
17. Rappaport A, Shaked M, Landau M, Dolev E. Sweet's syndrome in association with Crohn's disease: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1526-9.
18. Mendoza JL, García-Paredes J, Peña AS, Cruz-Santamaría DM, Iglesias C, Díaz-Rubio M. El espectro de las dermatitis neutrofilicas en la enfermedad de Crohn. *Rev Esp Enf Digest* 2003;95:229-36.
19. Fellermann K, Rudolph B, Witthoft T, Herrlinger KR, Tronnier M, Ludwig D, et al. Sweet syndrome and erythema nodosum in ulcerative colitis, refractory to steroids: successful treatment with tacrolimus. *Med Klin* 2001;96:105-8.
20. Sarkany RP, Burrows NP, Grant JW, Pye RJ, Norris PG. The pustular eruption of ulcerative colitis: a variant of Sweet's syndrome? *Br J Dermatol* 1998;138:365-6.
21. Chaudhry SI, Philpot NS, Odell EW, Challacombe SJ, Shirlaw PJ. Pyostomatitis vegetans associated with asymptomatic ulcerative colitis: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:327-30.
22. Storwick GS, Prihoda MB, Fulton RJ, Wood WS. Pyodermitis-pyostomatitis vegetans: a specific marker for inflammatory bowel disease. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:336-41.
23. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:29-34.
24. Fries W, Giofre MR, Catanoso M, Lo Gullo R. Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab. *Am J Gastroenterol* 2002;97:499-500.
25. Freeman HJ. Pouchitis-associated iritis (uveitis) following total proctocolectomy and ileal pouch-to-anal anastomosis in ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol* 2001;15:131-3.
26. ● Verbraak FD, Schreinemachers MC, Tiller A, van Deventer SJ, de Smet MD. Prevalence of subclinical anterior uveitis in adult patients with inflammatory bowel disease. *Br J Ophthalmol* 2001;85:219-21.
27. Rychwalski PJ, Cruz OA, Alanis-Lambreton G, Foy TM, Kane RE. Asymptomatic uveitis in young people with inflammatory bowel disease. *J AAPOS* 1997;1:111-4.
28. Fornaciari G, Salvarani C, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 2001;15:399-403.
29. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol* 2002;29:511-5.
30. ● Queiro R, Maiz O, Intxausti J, de Dios JR, Belzunegui J, González C, Figueroa M. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol* 2000;19:445-9.
31. Clegg D, Reda D, Weisman M, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1996;39:2004-12.
32. ● ● Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthritis. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-27.
33. Dekker-Saeyns BJ, Dijkmans BAC, Tytgat GNJ. Treatment of spondyloarthritis with 5-aminosalicylic acid (mesalazine): an open trial. *J Rheumatol* 2000;27:723-6.
34. Garner S, Fidan D, Frankish R, et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4.
35. Garner S, Fidan D, Frankish R, et al. Rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3.
36. Cipolla G, Crema F, Sacco S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacol Res* 2002;46:1-6.
37. ● Herfarth H, Obermeier F, Andus T, 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 Gastroenterol* 2002;97:2688-90.
38. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002;136:896-907.
39. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46:766-73.
40. Basili E, Cazo M, Laugier R. Secondary amyloidosis complicating ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:529-31.
41. Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:295-300.
42. Verschuere P, Lensen F, Lerut E, Claes K, De Vos R, Van Damme B, et al. Benefit of anti-TNF-alpha treatment for nephrotic syndrome in a patient with juvenile inflammatory bowel disease associated spondyloarthritis complicated with amyloidosis and glomerulonephritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:368-9.
43. Papa A, Danese S, Grillo A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Review article: inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1247-51.
44. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85:430-4.
45. ● Ahmad J, Slivka A. Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:329-45.
46. Oshitani N, Iimuro M, Kawashima D, Inagawa M, Sogawa M, Jinno Y, et al. Three cases of primary sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis: diagnostic usefulness of magnetic resonance cholangiopancreatography. *Hepatogastroenterology* 2002;49:317-21.
47. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: A long-term follow-up study. *Hepatology* 2003;38:210-7.
48. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134:89-95.
49. ● ● Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-93.
50. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2002;35:1494-500.