

MANIFESTĂRI ARTICULARE ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE LA COPIL

**Ancuța Ignat, Gabriela Păduraru, Nicoleta Gimiga, Gabriela Ciubotariu,
Valeriu V. Lupu, Marin Burlea**

Clinica a V-a Pediatrie, Facultatea de Medicină Generală, UMF „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Bolile inflamatorii intestinale (boala Crohn și rectocolita ulcero-hemoragică) rămân un capitol deschis cercetării din cauza frecvenței (în creștere în ultimele decade), particularităților clinico-evolutive a suferinței digestive și extradigestive, a enigmelor patogenetice, sursă a dificultăților terapeutice. Tipare genetice specifice, mutații genice favorizează răspuns imun aberant la antigeni din mediu sau la autoantigeni provocând o inflamație intestinală cu potențial înalt de cronicizare; citokinele eliberate și alte mecanisme încă necunoscute pot fi responsabile de manifestările extradigestive.

Autorii sistematizează date recente privind patogenезa formelor clinico-evolutive, posibilități moderne de diagnostic, posibilitățile și limitele măsurilor terapeutice moderne în artropatiile care însoțesc boala inflamatorie intestinală.

Cuvinte cheie: afecțiune inflamatorie intestinală, copil, artrită

INTRODUCERE

Boala Crohn (BC) și colita ulcero-hemoragică (CU) au fost grupate în categoria boli inflamatorii intestinale (BII) deoarece au ca trăsătură comună o inflamație cronică a mucoasei intestinale însoțită de focare inflamatorii extradigestive (frecvent articulare); cu mediatori comuni care amintesc de procese imune cu potențial de autoîntreținere și unii determinanți genetici comuni.

Epidemiologic, BII prezintă următoarele particularități: frecvența în creștere, inclusiv la copii și tineri (prevalența 396 cazuri/100.000 locuitori/an), afectând mai ales țările dezvoltate, zonele urbane și regiunile climatice reci. Incidența CU este de 0,5-24,5 cazuri/100.000 locuitori/an și a BC de 0,1-16 cazuri/100.000 locuitori/an (1). Deși incidența și prevalența BII variază, există date care atestă rate crescute în multe zone ale lumii (2,3). În ultimii ani, o incidență crescută a fost observată în țările în care în mod tradițional nu au raportat boli inflamatorii intestinale, cum ar fi Taiwan, China și alte țări estice (4). Există, de asemenea, dovezi clare că incidența BII în populația pediatrică este în creștere, în special pentru BC. În provincia canadiană Ontario s-a raportat o rată de 9,5-11,4 cazuri

de BC pediatrică/100.000 locuitori/an pe o perioadă de 11 ani (5). Incidența CU în această perioadă a rămas neschimbată (de la 4,1 la 4,2 la 100.000). Nu este clar motivul pentru care BII au devenit mai frecvente de-a lungul ultimelor decenii: factorii propuși includ schimbări în stilul de viață, dieta, urbanizarea și alte modificări de mediu.

FACTORI DE RISC IMPLICAȚI ETIOLOGIC

Intervenția factorilor genetici în patogenезa BII a fost demonstrată prin descoperirea unor mutații genice. Mutațiile în gena NOD2/CARD15 localizată pe cromozomul 16 (16q12) anticipează dezvoltarea stenozei intestinului subțire și nevoia de intervenții chirurgicale precoce în BC (6-12). Gena ATG16L1 codifică o proteină ce participă la autofagie. Mutațiile din această genă au fost asociate nu numai cu stricturi, dar și cu implicarea perianală în BC (13, 14). Mutații ale genei MDR1 (the multidrug resistance 1 gene) au fost asociate nu numai cu cazuri mai severe de boală, dar și cu rezistența la tratament în BII (15).

Factorii declanșatori ai procesului inflamator, deși insuficient cunoscuți și unii dintre ei chiar controversați, sunt constituiți din antigene microbiene și alimentare din lumenul intestinal. Acizii grași

Adresa de corespondență:

Dr. Valeriu V. Lupu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității nr. 16, Iași

e-mail: valeriolupu@yahoo.com

polinesaturați (PUFA) tip omega-6 (n-6) și omega-3 (n-3) au roluri importante în reglementarea inflamației. În general, eicosanoizii derivați din PUFA n-6 sunt proinflamatori, în timp ce eicosanoizii derivați din PUFA n-3 sunt anti-inflamatori. Schimbările de dietă de-a lungul ultimelor decenii, arată un raport (n-6):(n-3) egal cu ~ 15:1. Dieta bogată în PUFA (n-6) a coincis cu creșteri ale bolilor cronice inflamatorii, cum ar fi bolile de ficat gras non-alcoolic, boli cardiovasculare, obezitatea, boli inflamatorii intestinale, artrita reumatoidă și boala Alzheimer. Prin creșterea raportului PUFA (n-3):(n-6) în dieta din Vest, s-au realizat reduceri în incidența acestor boli cronice inflamatorii (16).

MANIFESTĂRILE ARTICULARE DIN BII

În BII se descriu două tipuri de complicații articulare:

- artrita periferică – artrita asociată colitei din bolile inflamatorii;
- sacroileita și spondilita anchilozantă.

Artrita reprezintă manifestarea extradigestivă cel mai frecvent întâlnită în BII. Se consideră că aproximativ 10-25% dintre pacienții cu BII dezvoltă o formă de artrită sau că 8% din populația cu spondilită anchilozantă prezintă o afecțiune inflamatorie intestinală (17-20). Pacienții cu forme severe extinse de BII au risc mai mare de a dezvolta complicații articulare.

Prevalența spondilitei anchilozante și artritei periferice a crescut la pacienții cu BII (21,22). Relația HLA-B27 – BII – spondilartropatie este susținută de coincidențe cu semnificație procentuală:

- la bolnavi cu BII și prezența HLA-B27 (654 cazuri) spondilita anchilozantă a apărut în interval de 6 ani de la diagnostic cu o frecvență de 2,6% în CU și 6% în BC (prevalență totală 3,7%);
- în loturi de bolnavi cu spondilită anchilozantă prevalența HLA-B27 a fost de 73% (23).

Artrita periferică este mai frecvent asociată CU și BC cu localizare la nivelul colonului. Artrita asociată colitei inflamatorii nespecifice este o artrită de tip migrator care afectează articulațiile mari periferice (de regulă sub 6 articulații). Simptomele artritei periferice asociată cu BII sunt reprezentate prin: tumefacție, durere și limitarea mișcărilor la nivelul articulațiilor afectate. Articulațiile care pot fi prinse de procesul inflamator sunt localizate la nivelul membrelor superioare și inferioare, mai frecvent la genunchi, gleznă, șold (24).

În unele cazuri, afectarea poliarticulară asociată BC poate avea aspecte asemănătoare celei din poli-

artrita reumatoidă, poate persista o perioadă îndelungată de timp și poate rămâne independentă de activitatea inflamatorie intestinală. Tipic, evoluția acestor forme de artrită, este paralelă cu evoluția BII, cu perioade de exacerbări și remisii. Nu există o modalitate specifică de diagnostic pentru artrita periferică, dar colonoscopia, explorarea radiologică articulară și testele hematologice exclud alte condiții.

În lipsa unui tratament, durerea poate persista zile sau chiar săptămâni; acest tip de artrită evoluează în pusee și nu determină în general o afectare permanentă a articulațiilor.

Artrita periferică răspunde favorabil la terapia fizică și la medicamente din clasa antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) sau corticoizii. Totuși, AINS pot agrava simptomatologia digestivă a bolii inflamatorii intestinale și, deși benefice pe afectarea articulară, trebuie administrate cu prudență. Deși nu au fost efectuate studii epidemiologice care investighează posibila legătură dintre AINS și dezvoltarea BII, un număr de rapoarte sugerează că AINS cresc riscul de dezvoltare a BII (25-28). Cu toate acestea, unii pacienți cu BII par să fie în măsură să tolereze AINS. Corticoterapia la care se recurge frecvent are rezultate bune. Uneori, afectarea articulară nu este foarte importantă, iar corticoizii administrați pentru afecțiunea intestinală acționează și la nivelul articulației inflamate fără a se ști cu precizie care articulație a fost prinsă.

Afectarea articulară periferică este mult mai frecventă decât spondilita anchilozantă și are o evoluție favorabilă, limitată, fără sechele sau deformări articulare, citându-se în literatură mai puțin de 25% cazuri cu sechele clinice sau radiologice.

A doua modalitate de prezentare a manifestărilor articulare asociate BII o reprezintă **sacroileita** și **spondilita anchilozantă** (27). Sacroileita și spondilita anchilozantă se întâlnesc de 30 de ori mai frecvent la cei cu BII față de populația generală și se asociază în peste 80% din cazuri cu haplotipul HLA-B27 (24,29,30). Caracteristica constă în evoluția independentă de gravitatea inflamației intestinale, dar tratamentul medical sau chirurgical al bolii inflamatorii intestinale nu influențează manifestările articulare de acest tip. Tratamentul medical cu AINS și/sau glucocorticoizi pot ameliora simptomele articulare, dar nu intervin în evoluția afecțiunii articulare, care este de multe ori deformantă și invalidantă. Sacroileita izolată este frecvent asimptomatică (diagnostic radiologic) și se asociază cu CU, în timp ce spondilita anchilozantă se asociază mai frecvent cu BC.

În *afectarea spinală* simptomele pot apărea cu luni sau ani înaintea dezvoltării inflamației intestinale. Studiile arată că la 15-25% din pacienții cu artrită, afectarea intestinală este subclinică (de obicei BC), manifestările articulare apărând cu mult înaintea simptomelor intestinale; se caracterizează prin durere și senzația de rigiditate a articulațiilor coloanei vertebrale, cu redoare matinală (31).

Incidența *sacroileitei* la pacienții cu BII este mult mai mare în realitate, întrucât la aproximativ 18% din cazuri există sacroileită asimptomatică subdiagnosticată (12). Sacroileita poate fi simptomatică sau asimptomatică. S-a raportat: durere de tip inflamator în 30% din cazuri, sinovită în 10% din cazuri, entesite periferice la 7% din pacienți, iar în 10% din cazuri sunt prezente criteriile de includere în spondilita anchilozantă (12). Este unanim cunoscut determinismul genetic și intervenția factorului infecțios ca trigger în spondiloartropatii (studii familiale și pe gemeni). Prezența bolii la cei cu haplotipul HLA-B27 este o dovadă în plus privind rolul factorului genetic.

Spondiloartropatiile afectează în general coloana vertebrală joasă (lombosacrată) și pelvisul (articulațiile sacroiliace) sau ligamentele și tendoanele de inserție pe os (entesite) la nivelul șoldului sau genunchiului. Este important de diferențiat spondiloartropatia din BII de artrita reumatoidă juvenilă.

Din punct de vedere al simptomatologiei, se pot întâlni:

- durere la nivel lombosacrat cu iradiere spre șolduri sau fese;
- redoare matinală care poate dura toată ziua și după mobilizare;
- fatigabilitate.

Asocierea acestor simptome cu dureri abdominale și diaree cu sânge poate orienta diagnosticul către BII. Dar în multe cazuri, simptomele intestinale lipsesc, afectarea articulară debutând înaintea celei intestinale. O parte din cei cu manifestări articulare de acest gen nu sunt cunoscuți cu BII. În acest caz nu se recomandă colonoscopia de rutină, testele non-invazive precum determinarea proteinelor fecale și permeabilitatea intestinală sunt teste promițătoare care au o specificitate crescută pentru tulburările intestinale și sunt ușor de efectuat (29). Rezonanța magnetică enteropatică (MRE) poate fi folosită, de asemenea, pentru evaluarea inflamației intestinale subclinice la copii cu artrită juvenilă idiopatică (30). Evoluția spre spondilita anchilozantă este foarte rară la copil, dar posibilă la adolescentul cu BII cu evoluție îndelungată. Spondiloartropatiile asociate BII trebuie bine diferențiate de alte condiții

ce pot genera manifestări similare: artrita reactivă, artrita asociată psoriazisului, spondilita anchilopetică, artritele asociate bolilor infecțioase intestinale. Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter etc. sunt triggeri importanți ai artritei reactive postenteritice (32) a cărei evoluție este autolimitată. De asemenea, este importantă diferențierea dintre spondiloartropatiile copilului de cele ale adultului, în sensul că la adult este afectată în principal coloana vertebrală, în timp ce la copil, articulațiile membrilor superioare și inferioare sunt mai frecvent afectate; în general 4-5 articulații pot fi dureroase și/sau inflamate (tipic afectează șoldul sau glezna).

Astfel, tabloul clinic al artritelor enteropatice cuprinde două categorii de simptome:

- simptome articulare la nivelul articulațiilor enumerate (genunchi, șold, glezne, coloană vertebrală lombosacrată, articulații sacroiliace): durere, tumefacție, redoare articulară și limitarea mișcărilor;
- simptome proprii BII (CU sau BC): scaune diareice cu sânge și mucus, dureri abdominale cu predilecție în etajul abdominal inferior.

DIAGNOSTICUL ARTRITELOR ENTEROPATICE

Diagnosticul are în vedere determinarea prezenței BII și a artritei inflamatorii asociate acesteia. Elemente de diagnostic:

- examen medical complet: anamneza ocupă un loc foarte important, bilanț hematologic pentru evidențierea markerilor de inflamație (VSH, proteina C reactivă) și/sau a markerului genetic (HLA – B27), teste ale materiilor fecale;
- colonoscopia și examenul imunohistologic al fragmentelor biopsiate;
- examenul radiologic articular;
- puncția articulară;
- computer tomograf (CT);
- scintigrafia;
- teste de nouă generație: MRE.

Biopsia joacă un rol important în diagnosticul BC, deoarece poate evidenția unele aspecte caracteristice: granuloamele de tip sarcoid (fără cazeificare), infiltrat inflamator limfoplasmocitar, colagenizare marcată și celule caliciforme normale ca număr și aspect (28). Acesta apar în 2-20% dintre fragmentele endobioptice și în 50% dintre piesele de rezecție examinate (33). Histopatologic, există trăsături care diferențiază BC de CU, dar existența și a unor leziuni comune face dificilă departajarea, ducând la diagnosticul de „colită nedeterminată”.

Fluidul sinovial conține 5.000 până la 12.000 de celule albe pe microlitru, în special leucocitele

polimorfonucleare. Biopsiile din membrana sinovială au evidențiat anomalii nespecifice, inclusiv: proliferarea celulelor sinoviale, vascularizație crescută, precum și infiltrarea cu celule mononucleare (34,12).

Radiografiile coloanei vertebrale și ale pelvisului pot arăta aspectul tipic de spondilită anchilozantă și de sacroileită. Radiografiile articulațiilor periferice arată la nivelul țesuturilor moi – edem, osteoporoză juxtaarticulară, periostită ușoară și colecții, de obicei, fără eroziuni sau distrugere. Radiografiile au frecvent rezultate anormale chiar și la pacienții asimptomatici cu BII (35,36).

MRE s-a dovedit a fi exactă, atât la adulți, cât și la copii, în diagnosticarea BII, care se distinge de alte cauze de durere abdominală cu sensibilitate 82-96% și specificitate > 90% (28). Estimarea sensibilității pentru diagnosticul BII nu diferă semnificativ între modalitățile imagistice (89,7%, 93,0%, 87,8%, și 84,3% pentru ecografie, MR, scintigrafie și respectiv CT). Specificitatea a fost de 95,6% pentru ecografie, 92,8% pentru MR, 84,5% pentru scintigrafie și 95,1 % pentru CT (37).

Dozarea concentrației plasmatică și tisulare a kalicreinei face obiectul unor studii recente, arătând implicarea sistemului plasmatic kinină-kalicreină în artrită, observându-se scăderea concentrației de kalicreină plasmatică și tisulară în inflamația cronică intestinală și cea articulară asociată (38).

TRATAMENT

Managementul artritelor asociate BII trebuie să fie complex (Tabelul 1). Tratamentul vizează atât controlul și stabilizarea manifestărilor articulare, cât și a simptomelor intestinale. Așa cum am menționat anterior, artritele periferice cu evoluție paralelă inflamației intestinale răspund în general favorabil la tratamentul aplicat afecțiunii intestinale. În schimb, dacă evoluția prinderii articulare este spre deformare și anchilozare, tratamentul trebuie readaptat.

Un rol important îl joacă terapia fizică, exercițiile fizice regulate pot ajuta la menținerea unei posturi optime și a unei flexibilități adecvate a articulației afectate și chiar la ameliorarea durerii. Terapia fizică reduce riscul dezvoltării anchilozelor în formele cu prindere spinală. De asemenea, aplicațiile calde și bandajul strâns al articulației înțepenite pot ameliora durerea și redoarea articulară, iar compresele reci pe zonele inflamate pot ajuta în reducerea inflamației.

TABELUL 1. *Tratamentul spondilartropatiilor asociate BII (39)*

Tratament	
Tratamentul inițial standard	AINS și anti COX-2 Activitatea fizică Steroizii locali
A doua linie de tratament	Sulfasalazina Methotrexatul Altele (penicilamine etc.)
Terapie biologică (blocați – TNF- α)	Infliximab Etanercept Onercept Adalimumab Thalidomida

În majoritatea formelor de artrită și spondilită se folosesc AINS, cu efect favorabil pe reducerea durerii și a redorii articulare (40). Noua clasă de AINS, inhibitori de COX-2 scad riscul reacțiilor adverse gastrointestinale induse de AINS tradiționale. Dar și folosirea acestei noi clase în artritele asociate BII trebuie făcută cu prudență.

Sulfasalazina este medicamentul utilizat cu succes în multe cazuri de BII. Este cunoscut rolul său nu numai în controlul durerii și tumefacției articulare din artritele periferice, dar și în ameliorarea leziunilor inflamatorii intestinale, îndeosebi în CU, mai puțin în BC (41). Are efecte favorabile pe artritele localizate la nivelul articulațiilor genunchilor, șoldurilor sau gleznelor (42). Analize retrospective ale rezultatelor sulfasalazinei la bolnavi cu diverse forme clinice de artrită reumatoidă au evidențiat lipsa de eficacitate în 8% cazuri și efecte secundare în 3,7% (43). Corticoterapia controlează eficient manifestările din artritele asociate BII, dar efectele adverse apărute la utilizarea pe timp îndelungat le limitează folosirea. Injectarea intraarticulară de corticoizi ameliorează pe o perioadă variabilă de timp durerea și redoarea cauzate de artrită sau bursită.

Cu rezultate favorabile sunt utilizate medicamentele imunosupresoare; tratamentul cu methotrexat poate ameliora artrita de la nivelul articulațiilor coloanei vertebrale, membrilor superioare și inferioare, mai ales în cele asociate BC. Este propus un algoritm de tratament care recomandă terapia precoce și agresivă a artritei reumatoide cu doze mari de methotrexat (15-25 mg/săptămână), care se pot asocia cu doze moderate de glucocorticoizi (44). Scopul acestui tratament este de a reduce activitatea bolii în termen de 3-6 luni. Ciclosporina poate acționa favorabil acolo unde corticoizii sunt fără rezultat.

O nouă clasă de medicamente, cu efecte benefice în controlul inflamației intestinale, îndeosebi din BC, mai puțin în CU și implicat în artritele asociate acesteia, este reprezentată de inhibitorii TNF- α .

Etanercept și Adalimumab au efecte favorabile în spondilită, iar Infliximab în particular, are rol benefic în BC. De asemenea, se folosesc cu succes în controlul artritelor periferice, dar mai ales a artritelor spinale (45). Etanercept sau adalimumab sunt recomandate când tratamentul cu methotrexat nu este suficient sau devine toxic la copiii cu poliartită. Tocilizumab, care s-a dovedit eficient în tratamentul artritei juvenile idiopatice sau când apare steroidrezistența sau toxicitatea, a fost inclus în schema de tratament a BII (46).

Alte terapii care pot juca roluri adjuvante includ uleiul de pește (47) și probioticele (48). Terapii suplimentare recente includ o doză mică de naltrexonă (49). Eficiența acestor terapii la copii necesită susținere prin studii clinice.

În unele cazuri, artritele asociate BII rămân nediate diagnosticate mult timp, întrucât cei mai mulți dintre pacienți nu au afectată activitatea zilnică. Atunci când sunt prezente manifestări articulare, trebuie acordată o atenție deosebită ameliorării durerii și întârzierii cât mai mult posibil a evoluției acestor forme către deformare și anchiloză.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Particularitatea evolutivă și prognostică a BII constă în potențialul lor de cronicizare, iar mani-

festările clinice sunt consecința unei cascade de mediatorii ai inflamației care determină afectarea atât a tractului gastro-intestinal, cât și manifestări extradigestive.

Severitatea manifestărilor articulare coincide cu severitatea BII, remisiunea inflamației intestinale ducând la rezolvarea simptomelor articulare (ecuație valabilă pentru artritele periferice). În cazul sacroileitei și spondilitei anchilozante evoluția poate fi independentă de gradul afectării intestinale.

CONCLUZII

Frecvența crescută a artralgiilor și artritelor non-infecțioase la copil impune o atenție sporită în asocierea unei explorări digestive aprofundate la bolnavii cu suferință articulară.

Antigeni din mediu și/sau autoantigeni (favorizați de tipare genetice specifice) și citokinele eliberate din inflamația intestinală pot fi cauza apariției unei inflamații articulare care se poate croniciza.

Evoluția frecvent invalidantă a inflamației articulare, uneori independentă de evoluția inflamației intestinale, impune determinarea și interpretarea corectă a markerilor predictivi (imunologici, biochimici, imunohistochimici etc.). Acesta este pasul esențial pentru introducerea „la timp“ a tratamentelor imunosupresive și/sau cu agenți biologici.

Articular manifestations in inflammatory bowel disease in children

Ancuta Ignat, Gabriela Paduraru, Nicoleta Gimiga, Gabriela Ciubotariu, Valeriu V. Lupu, Marin Burlea

5th Paediatric Clinic, The Faculty of General Medicine, “Gr. T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (Crohn disease and ulcero-hemorrhagic rectocolitis) remains a chapter open to research due to its frequency (higher in the last decades), the clinical and evolutive particularities of digestive and extra digestive disorders, pathogenic enigma which represents a source of therapeutic difficulties. Specific genetic patterns and gene mutations favour the aberrant immune response to the antigens in the environment or the autoantigens causing bowel inflammations with high chronicization potential; the cytokines released and other still unknown mechanisms can be responsible for extra digestive disorders.

The authors systematize recent data related to the pathogenesis of clinical evolutive types, modern diagnosis possibilities, the limits and the possibilities of modern therapeutic measures in arthropathies accompanying the inflammatory bowel disease.

Key words: inflammatory bowel disease, child, arthritis

INTRODUCTION

Crohn disease (CD) and ulcero-hemorrhagic colitis (UC) were included in the category of in-

flammatory bowel disease (IBD) due to the fact that they both present chronic inflammation of the intestinal mucosa accompanied by extra-digestive inflammatory centres (frequently articular); with

common mediators which remind us of the immune processes with self support potential and some common genetic determinants.

Epidemiologically, inflammatory bowel disease presents some particularities: higher frequency, including children and young people (prevalence 396 cases/100,000 inhabitants/year), thus affecting especially the developed countries, urban regions and cold areas. The incidence of ulcero-hemorrhagic colitis is of 0.5-24.5 cases/100,000 inhabitants/year and that of Crohn disease of 0.1-16 cases/100,000 inhabitants/year (1). Although the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease varies, there are data confirming increased rates in many areas of the world (2,3). In the last few years, high incidence was noticed in countries which traditionally did not report inflammatory bowel diseases, as Taiwan, China and other eastern countries (4). There are also clear arguments indicating increased incidence of inflammatory bowel disease in children, especially Crohn disease. In the Canadian province Ontario, it was reported a rate of 9.5-11.4 cases of pediatric Crohn disease/100,000 inhabitants/year over a period of 11 years (5). The incidence of ulcero-hemorrhagic colitis in the same period remained unchanged (from 4.1 to 4.2 at 100,000). The reason why inflammatory bowel disease became more frequent in the last decades is not clear: the factors taken into consideration include life style changes, diet, urbanization and other environmental modifications.

RISK FACTORS WITH ETIOLOGICAL IMPLICATIONS

The intervention of genetic factors in the pathogenesis of inflammatory bowel disease was demonstrated with the discovery of certain genetic mutations. The mutations in gene NOD2/CARD15 placed on chromosome 16 (16q12) anticipates the development of stenosis of the thin intestine and the need of precocious surgical intervention in Crohn disease (6-12). Gene ATG16L1 codifies a protein taking part at autophagy. The mutations in this gene were associated not only to strictures but also to perianal implications in Crohn disease (13,14). The mutations of gene MDR1 (the multi-drug resistance 1 gene) were associated not only with severe cases but also with inflammatory bowel disease resistance to treatment (15).

The triggering factors of the inflammatory process, although insufficiently known and some of them even controversial, are formed from microbial and alimentary antigens from the intestinal lumen.

Polyunsaturated fatty acids (PUFA) omega-6 type (n-6) and omega-3 (n-3) play important roles in managing the inflammation. Generally speaking, the icosanoids derived from PUFA n-6 favour the inflammation while the icosanoids derived from PUFA n-3 are anti-inflammatory. The diet changes from the last decades indicate a relation (n-6):(n-3) equal to $\sim 15:1$. A diet rich in PUFA (n-6) coincided with a large number of chronic inflammatory diseases, as non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease, obesity, intestinal bowel disease, rheumatoid arthritis and Alzheimer. By increasing the proportion of PUFA (n-3):(n-6) in the diet of the west, the number of these chronic inflammatory diseases decreased (16).

ARTICULAR MANIFESTATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

The inflammatory bowel disease present two types of articular complications:

- peripheral arthritis – arthritis associated to the colitis from inflammatory diseases;
- sacroiliitis and ankylosing arthritis.

Arthritis represents the most frequent extra-digestive manifestation in inflammatory bowel diseases. It is considered that almost 10-25% of the patients suffering from intestinal bowel disease develop some kind of arthritis or that 8% of the population with ankylosing spondylitis present an intestinal inflammatory disorder (17-20). The patients with severe wide spread intestinal bowel disease present higher risk of developing articular complications.

The prevalence of ankylosing spondylitis and peripheral arthritis increased at the patients with intestinal bowel disease (21,22). The relation HLA-B27 – inflammatory bowel disease – spondyloarthropathy is accompanied by percentage significantly coincidences:

- at the patients with inflammatory bowel disease HLA-B27 (654 cases) ankylosing spondylitis appeared in a period of 6 years from diagnosis with a frequency of 2.6% in ulcero-hemorrhagic colitis and 6% in Crohn disease (total prevalence of 3.7%);
- at groups of patients with ankylosing spondylitis prevalence HLA-B27 was of 73% (23).

Peripheral arthritis is more frequent to the patients with ulcero-hemorrhagic colitis and Crohn disease located at the level of the colon. The arthritis associated with unspecific inflammatory colitis is a migrating type of arthritis which affects the

main peripheral articulations (generally less than 6 articulations). The symptoms of peripheral arthritis associated to intestinal bowel disease are represented by: tumefaction, pain and limited motion capacity at the level of the affected joints. The joints possibly influenced by the inflammatory process are located at the level of the upper and lower limbs, more frequently being the case of the knee, ankle and hip (24).

In some cases, the polyarticular symptoms associated to Crohn disease can resemble those of rheumatoid polyarthritis and can be present for a longer period of time independent of the evolution of the intestinal bowel disease. Typically, the evolution of these types of arthritis is parallel to that of the intestinal bowel disease, with exacerbations and remission periods. There are no specific methods for diagnosing peripheral arthritis, but colonoscopy, articular radiological investigations and haematological tests exclude other conditions.

In the absence of any treatment, pain can persist for days, even weeks; luckily, this type of arthritis evolves in flares and it does not generally cause permanent effects on the joints.

As far as the treatment of peripheral arthritis is concerned it presents positive responds to physical therapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) or corticoids. Nonetheless, non-steroidal anti-inflammatory medications can intensify the digestive symptomatology of intestinal bowel disease and, though beneficial for the joints, it must be administered with caution. Although no epidemiological studies have been performed on the possible relation between NSAID and the development of intestinal bowel disease, a large number of reports suggest that NSAID increases the risk of intestinal bowel disease (25-28). Nonetheless, some patients with intestinal bowel disease seem to be tolerating NSAID. Many times, corticotherapy is used too, with positive results. In some cases, articular affection is not extremely important and the corticoids administered for the intestinal disorder act also on the swollen joint without exactly knowing which joint has been affected.

The effects on the peripheral articulation are more frequent than ankylosing spondylitis, with favourable, limited evolution without sequels or articular deformations; the specialized literature quotes less than 25% cases with clinical or radiological sequels.

The second way in which articular disorders associated to intestinal bowel disease can present themselves is represented by sacroiliitis and ankylosing spondylitis (27). Sacroiliitis and ankylosing

spondylitis are 30 times more frequent at those with intestinal inflammatory disorders than at the general population and in 80% of the cases they are associated with HLA-B27 haplotype (24,29,30). The characteristic feature is that it evolves independently of the intestinal inflammation. This is why the medical or surgical treatment of the intestinal bowel disease does not influence this type of articular manifestations. Medical treatment based on non-steroidal anti-inflammatory medicines and/or corticotherapy can improve the symptoms but it does not intervene in the evolution of the articular disorder which, most of the times, is deforming and disabling. Isolated sacroiliitis is frequently asymptomatic (radiologic diagnosis) and it is associated to ulcero-hemorrhagic colitis while ankylosing spondylitis is more frequently associated with Crohn disease.

When the spine is affected, symptoms can appear months or years before the development of the intestinal inflammation. Studies show that at 15-25% of the patients with arthritis, the intestinal disorder is sub-clinical (usually Crohn disease), the articular signs appearing long before the intestinal symptoms. It is characterized by pain and the sensation of stiffness of the spinal cord articulation, with certain rigidity in the morning (31).

The incidence of sacroiliitis at the patients suffering from intestinal bowel disease is a lot greater in reality, as at almost 18% of the cases we encounter sub-diagnosed asymptomatic sacroiliitis (12). Sacroiliitis can be symptomatic or asymptomatic. The reported symptoms were: inflammatory type of pain in 30% of the cases, synovitis in 10% of the cases, peripheral enthesitis in 7% of the patients and in 10% of the cases, the inclusion criteria for ankylosing spondylitis are present (12). It is unanimously known that genetic determinism and the intervention of the infectious factor as trigger in the cases of spondyloarthropathies (studies on families and twins). The presence of the disease at the ones with HLA-B27 halotype is an additional proof for the role of the genetic factor.

Spondyloarthropathies affect mainly the lower region of the spinal cord (lumbosacral) and the pelvis (sacroiliac joints) or the ligaments and the insertion tendons on the bone (enthesitis) at the level of the hip or knee. It is extremely important to differentiate spondyloarthropathy from the intestinal bowel disease from juvenile rheumatoid arthritis.

Referring to the possible symptoms, they may be:

- pain in the lumbar sacral level irradiating towards the hips or the thighs;

- stiffness in the morning which can last all day long and after mobilizing;
- extreme tiredness.

The association of these symptoms with abdominal pains and diarrhoea with blood can suggest the diagnosis of intestinal bowel disease. But in many cases, the intestinal symptoms are missing, articular affection being present before of the intestinal inflammation. Some of those experiencing these symptoms are not recorded with intestinal bowel disease. In this case, routine colonoscopy is not recommended, but non-invasive tests as those establishing faecal proteins and intestinal permeability are promising tests of high specificity for intestinal diseases and at the same time, they are easy to perform (29). Magnetic resonance enteropathy (MRE) can also be used for assessing the sub-clinical intestinal inflammation in children with idiopathic juvenile arthritis (30). The evolution in ankylosing spondylitis is extremely rare in children, but nonetheless, possible at the adolescent suffering from intestinal bowel disease with prolonged evolution. The spondyloarthropathies associated to the intestinal bowel disease must be differentiated from other conditions that can lead to similar manifestations: reactive arthritis, psoriasis associated arthritis, spondylitis ankylopoetica, arthritis associated to infectious bowel disease. Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter etc. are important triggers of post enteric reactive arthritis (32) with self limited evolution. At the same time, it is important to differentiate the spondyloarthropathy in children from that in adults, as in the case of adults the spinal cord is the most affected one, while in children, the upper and lower limbs are the most affected ones, generally 4-5 joints that can become painful and/or sore (typically affected – hip or ankle).

Thus, the symptoms of enteropathic arthritis can be divided into two categories:

- articular symptoms at the level of the previously mentioned joints (knee, hip, ankle, lumbar sacral spinal cord, sacroiliac joints): pain, tumefaction, articular stiffness and limited motion;
- symptoms characteristic to the intestinal bowel disease (ulcero-hemorrhagic colitis or Crohn disease): stools with blood and mucus, abdominal pain mainly in the lower abdominal level.

DIAGNOSIS OF ENTEROPATHIC ARTHRITIS

The diagnosis focuses on establishing the presence of the intestinal bowel disease and of the associated inflammatory arthritis. Diagnosis elements:

- complete medical examination: anamnesis plays a very important part, haematological balance for pointing out the inflammation markers (VSH, reactive C protein) and/or the genetic marker (HLA – B27), faecal matter tests;
- colonoscopy and histological examination of the biopsied fragments;
- articular radiological examination;
- articular puncture;
- computed tomography (CT);
- scintigraphy;
- new generation tests: MRE

Biopsy plays an important role in diagnosing Crohn disease as it can point out some of the features: sarcoid type granuloma (without caseification), inflammatory infiltrate lymphoplasmacytic, marked collagenisation and normal calciform cells as number and aspect (28). They appear in 2-20% of the endobiotic fragments and in 50% of the examined resection fragments (33). Histopathologically, there are certain features differentiating Crohn disease from ulcero-hemorrhagic colitis, but the presence of commune lesions makes the separation difficult leading to the diagnosis of „undetermined colitis“.

The sinusoidal fluid consists of 5000 up to 12.000 white cells on micro-litre, especially polymorphonuclear leukocytes. The biopsies from the synovial membrane have pointed out non-specific anomalies, including: proliferation of synovial cells, high vascularization as well as infiltration with mononuclear cells (34,12).

The radiographies of the spinal cord and the pelvis can illustrate the typical aspect of ankylosing spondylitis and sacroiliitis. The radiographies of the peripheral joints show at the level of the soft tissues – edema, juxta articular osteoporosis, light periostitis and collections, usually without erosions or destructions. Radiographies frequently indicate slight anomalies even at asymptomatic patients with inflammatory bowel disease (35,36).

MRE proved to be exact at both adults and children, in diagnosing intestinal bowel disease, which differentiate from other causes of abdominal pain with 82-96% sensitivity and > 90% specificity (28). Assessing the sensitivity level for diagnosing the intestinal bowel disease is not significantly different if we refer to imagistic methods (89.7%, 93.0%, 87.8% and 84.3% for echography, MR, 84.5% for scintigraphy and 95.1% for CT (37).

Dosing the plasmatic and tissue concentration of kallikrein is the subject of recent studies, indicating

the role of the plasma kallikrein – kinin system in arthritis, noticing a decrease of the plasma and tissue kallikrein concentration in the chronic intestinal inflammation and the associated articular inflammation (38).

TREATMENT

The management of arthritis associated to the intestinal bowel disease must be complex (Table 1). The treatment focuses on both the control and the stabilization of articular manifestations and intestinal symptoms. As we have previously mentioned, the peripheral arthritis developing in parallel with intestinal inflammation generally has a favourable answer to the treatment of intestinal disorders. On the other hand, if the evolution of the articular capacity of catching tends to have deviations towards deformation and stiffness, the treatment must be re-adjusted.

An important role is played by physical therapy; regular physical exercises help maintaining the appropriate posture and flexibility of the affected joint and even ameliorate pain. Physical therapy decreases the risk of developing spondylitis that reach to spinal cord. At the same time, worm applications and tight bandages of the stiffed joints can reduce pain and articular stiffness while cold bandages on the swollen areas can help reduce the swell.

TABLE 1. *The treatment of spondyloarthropaties associated to inflammatory bowel disease (39)*

Treatment	
Standard initial treatment	NSAID and anti COX-2 Physical activity Local steroids
Second line of treatment	Sulfasalazine Methotrexate Others (penicillamine etc.)
Biological therapy (TNF α – blocker)	Infliximab Etanercept Onercept Adalimumab Thalidomide

Most types of spondylitis and arthritis use non-steroid anti-inflammatory drugs which have a positive effect on reducing pain and articular stiffness (40). The new class of non-steroid anti-inflammatory drugs also knows as COX-2 inhibitors decrease the risk of gastrointestinal adverse reactions associated with the therapy based on traditional non-steroid anti-inflammatory drugs. Nonetheless, the use of this new class of drugs in the arthritis associated to the intestinal inflammatory disease must be made with caution.

Sulfasalazine is the drug successfully used in many cases of intestinal bowel disease. Its role in controlling pain and articular tumefaction in peripheral arthritis is well known just as it is in reducing intestinal inflammatory lesions, especially in ulcero – hemorrhagic colitis, and less in Crohn disease (41). It also has favourable effects in the cases of arthritis localized at the level of the articulation of the knee, hips or ankles (42). Retrospective analyses of the results of sulfasalazine at the sick people with various clinical types of rheumatoid arthritis pointed out the inefficiency in 8% of the cases and side effects in 3,7% (43). Corticotherapy efficiently controls the manifestations from the types of arthritis associated to inflammatory bowel disease, but the adverse effects that appeared after long periods of time in which they have been administered, limit their use. Intra-articular injections of corticoids improve for a certain period of time the pain and the stiffness due to arthritis and bursitis.

Favourable results have had the immunosuppressive drugs; methotrexate can improve the arthritis from the level of the spinal cord, upper and lower limbs, and especially that associated to Crohn disease. The treatment algorithm proposed suggests precocious and aggressive therapy of rheumatoid arthritis with high doses of methotrexate (15-25 mg/week) which can include moderate doses of glucocorticoids (44). The purpose of this treatment is that of reducing the activity of the disease in 3-6 months. Cyclosporine can have favourable results when corticoids do not.

A new class of drugs with beneficial effects in controlling intestinal inflammations, especially in Crohn disease and less the ulcero – hemorrhagic colitis and implicitly the associated arthritis is represented by TNF- α inhibitors. Etanercept and Adalimumab have positive effects in spondylitis and Infliximab, in particular has a positive effect in Crohn disease. At the same time, they are also successfully used in controlling peripheral arthritis and especially spinal arthritis (45). Etanercept or adalimumab are recommended when methotrexate is not sufficient or becomes toxic in children with polyarthritis. Tocilizumab has proved its efficiency in idiopathic juvenile arthritis or when resistance to steroids appears or toxicity has been included in the treatment scheme of the inflammatory bowel disease (46).

Other therapies which may result useful include fish oil (47) and probiotics (48). Recent additional therapies include a small dose of naltrexone (49). The efficiency of these therapies in children requires the support of clinical studies.

In some cases, the arthritis associated to intestinal bowel disease remains undiagnosed for long periods of times as the daily activity of most patients is not influenced in any way. When articular manifestations occur, special attention must be given to improving the pain and delaying as much as possible their evolution towards deformation and stiffness.

EVOLUTION AND PROGNOSIS

The evolutive and prognostic particularity of inflammatory bowel disease consists in its potential of becoming chronic and the clinical manifestations are the consequence of a cascade of mediators of the inflammation which affect both the gastrointestinal tract as well as the extra digestive manifestations.

The severity of articular manifestations coincides with the severity of the inflammatory bowel disease, the remission of the intestinal inflammation solving the articular symptoms (equation valid for peripheral arthritis). In case of sacroiliitis and

ankylosing spondylitis the evolution can be independent from the degree in which the bowel is affected.

CONCLUSIONS

The high incidence of arthralgia and non-infectious arthritis in children requires special attention in associating thorough digestive investigations in people with articular pain.

The antigens from the environment and/or auto antigens (favoured by specific genetic patterns) and cytokines released from the intestinal inflammation can be the cause of some inflammations of the joint that can become chronic.

The frequent disabling evolution of the articular inflammation, sometimes independent of the evolution of the intestinal inflammation, requires the correct identification and interpretation of the predictive markers (immunological, biochemical, immunohistochemical etc.). This is the key factor in introducing „at the right moment“ the treatment with immunosuppressive and/or biological agents.

REFERENCES

1. **Centers for Disease Control and Prevention** – Inflammatory bowel disease (IBD). Available at <http://www.cdc.gov/ibd/#epidIBD>. Accessed November 18, 2012
2. **Malaty H.M., Fan X., Opekun A.R., Thibodeaux C., Ferry G.D.** – Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50:27-31
3. **Logan R.F.** – Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut.* 1998; 42:309-311
4. **Ahuja V., Tandon R.K.** – Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis.* 2010; 11:134-147
5. **Benchimol E.I., Guttman A., Griffiths A.M., Rabeneck L., Mack D.R., Brill H., Howard J., Guan J., To T.** – Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut.* 2009; 58:1490-1497
6. **Henckaerts L., Van Steen K., Verstreken I., et al.** – Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7:972-980
7. **Hampe J., Grebe J., Nikolaus S., et al.** – Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002; 359:1661-1665
8. **Ahmad T., Armuzzi A., Bunce M., et al.** – The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122:854-866
9. **Seiderer J., Brand S., Herrmann K.A., et al.** – Predictive value of the CARD15 variant 1007fs for the diagnosis of intestinal stenoses and the need for surgery in Crohn's disease in clinical practice: results of a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12:1114-1121
10. **Abreu M.T., Taylor K.D., Lin Y.C., et al.** – Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123:679-688
11. **Andres J. Yarur, MD, Sebastian G. Strobel, MD, Amar R. Deshpande, MD, and Maria T. Abreu, MD** – Predictors of Aggressive Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011 October; 7(10):652-659
12. **Gravallese E.M., Kantrowitz F.G.** – Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:703
13. **Weersma R.K., Stokkers P.C., van Bodegraven A.A., et al.** – Molecular prediction of disease risk and severity in a large Dutch Crohn's disease cohort. *Gut* 2009; 58:388-395
14. **Turner D., Leach S.T., Mack D., et al.** – Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response. *Gut* 2010; 59:1207-1212
15. **Potocnik U., Ferkolj I., Glavac D., Dean M.** – Polymorphisms in multidrug resistance 1 (MDR1) gene are associated with refractory Crohn disease and ulcerative colitis. *Genes Immun* 2004; 5:530-539
16. **E. Patterson, R. Wall, G.F. Fitzgerald, R.P. Ross and C. Stanton** – Health Implications of High Dietary Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids. *J Nutr Metab* 2012; 2012:539426. Published online 2012 April 5. doi: 10.1155/2012/539426
17. **Holden W., Orchard T., Wordsworth P.** – Enteropathic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29:513-30
18. **Rudwaleit M., Baeten D.** – Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20(3):451
19. **Viam K., Mielants H., Cuvelier C., De Keyser F., Veys E.M., De Vos M.** – Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol.* 2000; 27(12):2860
20. **Tromm A., May D., Almus E., Voigt E., Greving I., Schwegler U., Griga T.** – Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol* 2001; 39(2):137
21. **Dekker-Saeyns B.J., S.G. Meuwissen, E.M. Van Den Berg Loonen, W.H. De Haas, D.** – Agenant, and G.N. Tytgat. 1978. Ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. II. Prevalence of peripheral arthritis, sacroiliitis, and ankylosing spondylitis in patients suffering from inflammatory bowel disease. *Ann. Rheum. Dis.* 37:33

22. **Yang H., T. Shohat, and J.I. Rotter** – The genetics of inflammatory bowel disease. In *Inflammatory Bowel Disease*. R.P. MacDermott and W.F. Stenson, editors. Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York. 1992; 17-51
23. **Palm O., Moum B., Ongre A., Gran J.T.** – Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol* 2002 Mar; 29(3):511-5
24. **Lindsley C.B., Schaller J.G.** – Arthritis associated with inflammatory bowel disease in children. *J pediatr*, 1974; 3416-20
25. **De Keyser F., Van Damme N., De Vos M., et al.** – Opportunities for immune modulation in the spondyloarthropathies with special reference to gut inflammation. *Inflamm Res* 2000; 49:47
26. **Takeuchi K., Smale S., Premchand P., et al.** – Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:196
27. **Van der Linden S.J., Van der heijde D.** – Ankylosing Spondylitis. *Rheum Dis Clin N Am*, 1998; 24: 663-915
28. **Matthew L. Stoll, Ashish S. Patel, Marilyn Punaro and Molly Dempsey-Robertson** – MR enterography to evaluate sub-clinical intestinal inflammation in children with spondyloarthritis. Stoll et al. *Pediatric Rheumatology* 2012, 10:6 <http://www.ped-rheum.com/content/10/1/6>.
29. **Elisabetta Dal Pont, Renata D'Inca, Antonino Caruso and Giacomo Carlo Sturniolo** – Non-invasive investigation in patients with inflammatory joint disease. *World J Gastroenterol* 2009 May 28; 15(20): 2463–2468. Published online 2009 May 28. doi: 10.3748/wjg.15.2463
30. **Stoll M.L., Patel A.S., Punaro M., Dempsey-Robertson M** – MR enterography to evaluate sub-clinical intestinal inflammation in children with spondyloarthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012 Feb 8; 10:6
31. **Leirisalo-Repo M., Turunen U., Stenman S., Helenius P., Seppälä K.** – High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994 Jan; 37(1):23-31
32. **Carter J.D.** – Treating reactive arthritis: insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010 Feb; 2(1):45-54
33. **Papadakis K.A., Tabibzadeh S.** – Diagnosis and misdiagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002 Jul; 12(3):433-49
34. **Weiner S.R., Clarke J., Taggart N., Utsinger P.D.** – Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20:353
35. **McEniff N., Eustace S., McCarthy C., et al.** – Asymptomatic sacroiliitis in inflammatory bowel disease. Assessment by computed tomography. *Clin Imaging* 1995; 19:258
36. **Peter H. Schur, MD** – Arthritis associated with gastrointestinal disease. Aug 2012. <http://www.uptodate.com/contents/arthritis-associated-with-gastrointestinal-disease#H4>
37. **Horsthuis K., Bipat S., Bennink R.J., Stoker J.** – Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008 Apr; 247(1):64-79
38. **Coleman R.** – *International Conference on Kinins* No 15, Nara, Japon, 1999
39. **Fabiola Atzeni, Sandro Ardizzone, Luca Bertani, Marco Antivalle, Alberto Batticciotto, and Piercarlo Sarzi-Puttini** – Combined therapeutic approach: Inflammatory bowel diseases and peripheral or axial arthritis. *World J Gastroenterol*. 2009 May 28; 15(20):2469-2471
40. **Smale S., Natt R.S., Orchard T.R., et al.** – Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2728
41. **Fornaciari G., Salvarani C., Beltrami M., et al.** – Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 2001; 15:399
42. **Khan M.A.** – *Ankylosing Spondylitis*. In: raket RE, ed *Conn Current Therapy*. Philadelphia: WB Saunders, 1999
43. **Dougados M., Maetzel A., Mijiyawa M., Amor B.** – Evaluation of sulphasalazine in the treatment of spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis*. 1992 Aug; 51(8):955-8
44. **Keystone E.C., Smolen J., van Riel P.** – Developing an effective treatment algorithm for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul; 51 Suppl 5:v48-54
45. **Braun J., de Keyser F., Brandt J.** – Treatment of Active Ankylosing Spondylitis with Infliximab: a Randomized Controlled Multicenter Trial. *Lancet* 2002; 359:1187-93
46. **Huppertz H.I.** – Biologicals for children and adolescents in the treatment of rheumatic diseases. *Z Rheumatol*. 2012 Sep; 71(7):583-91
47. **Turner D., Zlotkin S.H., Shah P.S., Griffiths A.M.** – Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1):CD006320
48. **Pham M., Lemberg D.A., Day A.S.** – Probiotics: sorting the evidence from the myths. *Med J Aust*. 2008; 188:304-308
49. **Smith J.P., Bingaman S.I., Ruggiero F., Mauger D.T., Mukherjee A., McGovern C.O., Zagon I.S.** – Therapy with the opioid antagonist naltrexone promotes mucosal healing in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci*. 2011; 56:2088-2097