

# TEMA 12. MANIFESTACIONES EXTRAIESTINALES DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

\*Luisa Castro Laria, \*\*Francisco Candil del Olmo

\*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

\*\*Atención Primaria. Centro de Salud El Greco. Distrito Sanitario Sevilla.

## Introducción y etiopatogenia

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad crónica, asociada (20-40%) a diversas manifestaciones extraintestinales (MEI). Los mecanismos implicados en la patogénesis de estas manifestaciones no están aún claros, pudiendo corresponder a una extensión extraintestinal del agente causal de la EII, a procesos independientes que coinciden en el tiempo y en el mismo individuo o quizás a consecuencias derivadas de la propia enfermedad intestinal.

En relación a su patogénesis, se ha observado la presencia de un número importante de factores genéticos. Un estudio que incluyó 54 familias en las cuales un padre y al menos un hijo tenían enfermedad inflamatoria intestinal, detectó una concordancia de las MEI en alrededor del 70% de las parejas de familiares<sup>1</sup>. Se ha estudiado la asociación de la EII con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), observándose que la CU se asocia con HLA-DR2, especialmente en la población japonesa. De igual forma, las manifestaciones extraintestinales en la EC se observan más comúnmente en pacientes con HLA-A2, HLA-DR1 y HLA-DQw5 y los fenotipos DRB1-0103 (DR103), B27, y B58 de HLA en CU suelen relacionarse a las MEI que afectan a las articulaciones, la piel, y los ojos<sup>2-4</sup>. Los sujetos que presentan CU y que expresan el haplotipo HLA-B8/DR3 presentan un aumento del riesgo de presentar una colangitis esclerosante primaria y el polimorfismo 1031C TNF $\alpha$  se asocia a la presencia de eritema nodoso en el curso de la EII<sup>5,6</sup>. Finalmente, se ha observado que la proteína epitelial cólica y la isoforma 5 de la tropomiosina humana (hTM5) no sólo se expresan en el colon, sino también en las vías biliares, en la piel, ojos y articulaciones, por lo que existe la fundada sospecha de que la hTM5 pueda jugar un papel importante dentro de las MEI de la EII, habiéndose encontrado un aumento progresivo de la concentración de dicho antígeno desde el ciego hasta el recto, lo que podría correlacionarse con la forma habitual de extensión en el colon de la CU<sup>7,8</sup>.

La patogénesis de estas patologías puede estar mediada por la expansión sistémica de linfocitos T (CD4+

ó CD8+) estimulados a nivel intestinal que circularían libremente y se distribuirían en puntos efectores extraintestinales, en individuos genéticamente predispuestos, pudiendo ser el origen de una reacción inflamatoria tisular mediada por citoquinas.

Las MEI asociadas de la EEI, pueden clasificarse de varias formas: a) de acuerdo a su relación con la actividad de la EII (Tabla I) o b) organizando las complicaciones por patologías (Tabla II).

## Manifestaciones osteoarticulares

**Artritis periféricas:** constituyen la más común de las manifestaciones sistémicas de la EII, ocasionan escasa o nula destrucción articular y las pruebas para el factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y fenómeno LE son negativos. Aparecen entre un 5%-10% en CU y un 10%-20% en EC como una respuesta inmune mediada por las células T frente a antígenos y productos de degradación bacterianos procedentes del intestino y su incidencia disminuye perceptiblemente después de la resección ileocecal<sup>9,10</sup>. Por lo general presentan un inicio brusco en las grandes articulaciones de las extremidades inferiores, pudiendo ser monoarticular o poliarticulares, migratorias y asimétricas. Las articulaciones más afectadas son las rodillas siguiéndoles, con menor frecuencia, caderas, tobillos, muñecas y codos. La afectación de las articulaciones pequeñas de las manos y pies es menos frecuente. Si existe derrame articular, es estéril y de características inflamatorias. Las artritis periféricas se subclasifican en dos tipos distintos: TIPO 1 (pauciarticular): se asocia a HLA-DRB1-0103, HLA-B27 y HLA-B35, afecta a menos de 5 articulaciones, ocasionando crisis agudas autolimitadas (< 10 semanas) y siguen un curso paralelo a la EII y se asocia a otras MEI. El TIPO 2 (poliarticular): se asocia a HLA-B44 y al gen A clase I del CMH, afecta a 5 articulaciones o más, persiste durante meses o años, sigue un curso independiente de

**Tabla I. Manifestaciones extraintestinales de la EII****Relacionadas con la actividad**

Artritis Periférica  
Eritema Nodoso  
Episcleritis

**Habitualmente relacionadas con la actividad**

Pyoderma Gangrenoso  
Uveitis anterior

**No relacionados con la actividad**

Sacroileitis  
Espondilitis Anquilosante  
Colangitis Esclerosante Primaria

**Poco habituales**

Pericarditis  
Síndrome de Sweet  
Amiloidosis

la EII y se puede asociar a uveitis, pero no a otras MEI <sup>10-12</sup>.

El diagnóstico es clínico. La artritis periférica tipo 1 puede mejorar con el tratamiento de la EII subyacente, mientras que la tipo 2 requiere AINE clásicos, que deben evitarse si se puede, dado que pueden reactivar una EII quiescente, mientras que los inhibidores de la COX 2 pueden tener un papel en estos pacientes <sup>13,14</sup>. También puede resultar eficaz la sulfasalazina y, en ocasiones, hay que recurrir a las inyecciones intraarticulares de esteroides (si son pocas las articulaciones afectadas) o incluso al metotrexato.

**Artropatía axial:** es menos frecuente que la periférica, no se asocia con la actividad de la EII, predomina en varones y se presenta entre el 5 y el 25% de los pacientes, diagnosticándose sobre todo mediante la resonancia nuclear magnética (RNM) <sup>15</sup>. Dentro de la artropatía axial cabe diferenciar la espondilitis anquilosante y la sacroileitis aislada.

**Espondilitis anquilosante:** su frecuencia se eleva entre un 5-10% de pacientes, con positividad para HLA-B27 en un 50-70% de ellos, siendo una asociación mucho más débil que en los casos de espondilitis anquilosante idiopáticos <sup>16</sup>. Afecta a la columna vertebral provocando una anquilosis progresiva con dolor lumbosacro, rigidez matutina y exacerbaciones tras periodos de quietud. Los síntomas no se correlacionan con la actividad de la EII. No existe un tratamiento específico, teniendo una especial importancia la terapia física para mantener la movilidad de la columna. Los corticoides intraarticulares, en casos severos, pueden ser una alternativa terapéutica. El metotrexato debe ser el tratamiento de elección en casos no respondedores a los AINES clásicos. La terapia anti-TNF $\alpha$  (infliximab y etanercept) deben reservarse para casos severos <sup>17,18</sup>.

**Sacroileitis aislada:** suele cursar asintomática aunque. Su incidencia varía del 18 al 52%, dependiendo del medio radiológico utilizado (Rx simple, TAC o RNM), no estando asociada al HLA B27 <sup>12</sup>.

**Osteoporosis:** se observa en un 18-42% de los pacientes, dependiendo de la serie estudiada. El riesgo relativo de fracturas es un 40% mayor que cuando se compara con la población en general y su incidencia aumenta de manera exponencial con la edad del paciente <sup>19</sup>. El diagnóstico se realiza a través de la densitometría ósea. La patogenia de la osteoporosis en la EII es multifactorial: factores genéticos, dosis esteroideas acumulativas, hipogonadismo femenino inducido por EII, malabsorción de calcio y de vitamina D, índice de la masa corporal bajo y elevación de citoquinas proinflamatorias <sup>20</sup>. La prevención de la osteoporosis consiste en la administración de calcio y vitamina D <sup>21,22</sup>. La utilización de antirreabsortivos (bifosfonatos) quedará reservada para los casos en los que se haya observado una fractura previa.

**Manifestaciones mucocutáneas**

**Eritema nodoso:** es la MEI más común en la EII (hasta el 20%) suele tener un curso paralelo al de la actividad de la enfermedad, parece ser más frecuente en la EC <sup>23,24</sup>. Tiene un pico de mayor incidencia entre los 20-30 años y una relación 6:1 a favor de las mujeres <sup>25</sup>. Se caracteriza por la súbita aparición de nódulos cutáneos eritematosos, de pocos centímetros, que suelen ser bilaterales, simétricos y múltiples, calientes y dolorosos a la presión, más frecuentes en las piernas y aunque generalmente responden al tratamiento del brote de la EII, en ocasiones requieren ser tratados con ciclosporina o IFX <sup>2, 6, 26</sup>.

**Pyoderma gangrenoso:** aparece entre el 1 y el 5% de los pacientes, es más común en la CU, con un pico entre los 20 y 50 años <sup>26,27</sup>. Puede aparecer durante o después de un brote de la EII, teniendo un curso independiente en el 50% de los casos. De las cuatro variantes de Hypoderma (ulcerativa, pustular, bullosa y vegetativa) las dos primeras se asocian con más frecuencia a la EII. Es más frecuente en extremidades inferiores. Su histología tiende a parecerse a la de un absceso. Los casos sin respuesta al tratamiento estándar suelen responder a terapia anti-TNF $\alpha$ .

**Úlceras orales:** son muy comunes en la EC, pudiendo aparecer hasta en el 30% de los pacientes, presentando el aspecto de una lesión aftosa en la mucosa oral, y encontrándose su actividad ligada al brote de la EII. Se han descrito aftas rebeldes incluso al tratamiento inmunomodulador con metotrexato que han respondido al IFX <sup>28,29</sup>.

**Dermatitis neutrofilica febril (síndrome de sweet):** es poco frecuente y se caracteriza por la presentación brusca de fiebre, leucocitosis y erupción cutánea, localizada sobre todo en la parte alta del tronco y cara, aso-

**Tabla II. Manifestaciones extraintestinales de la EII**

<p><b>MUCOCUTÁNEAS</b></p> <p>Úlceras orales Cheilitis Pioestomatitis vegetante Eritema nodoso Pioderma gangrenoso Dermatosis neutrofilica febril aguda Metastasis extraintestinales de la EC Psoriasis Epidermiolisis bullosa quística Poliarteritis nodosa Vasculitis cutánea</p> <p><b>OCULARES</b></p> <p>Conjuntivitis Uveitis Iritis Escleritis Episcleritis Corioretinopatía central serosa Cataratas Neuritis Retrobulbar Queratopatía por EC</p> <p><b>NEUROLÓGICAS</b></p> <p>Neuropatías periféricas Meningitis Disfunción vestibular Seudotumor cerebral</p>	<p><b>HEPATOPANCREOBILIAR</b></p> <p>Colangitis esclerosante primaria Colangiocarcinoma Colelitiasis Hepatitis Autoinmune Hepatotoxicidad por fármacos Cirrosis biliar primaria Pancreatitis Ampulitis por EC Pancreatitis granulomatosa</p> <p><b>BRONCOPULMONARES</b></p> <p>Bronquitis y bronquiectasias Alveolitis fibrosante Vasculitis pulmonar Enfermedad intersticial pulmonar Sarcoidosis Obstrucción traqueal</p> <p><b>CARDÍACAS</b></p> <p>Pleuropericarditis Cardiomiopatías Endocarditis Miocarditis</p> <p><b>ENDOCRINAS/METABÓLICAS</b></p> <p>Alteraciones del crecimiento Tiroiditis Alteraciones paratiroideas</p>	<p><b>HEMATOLÓGICAS</b></p> <p>Anemia por déficit de hierro Anemia por enfermedad crónica Anemia hemolítica autoinmune Déficit de B6 y B12 Tromboembolismo Hipoesplenismo Anticuerpos anticardiolipina Arteritis de Takayasu Arteritis de Wegener</p> <p><b>RENAL Y GENITOURINARIAS</b></p> <p>Nefrolitiasis Fibrosis retroperitoneal Fístulas Glomerulonefritis agudas y crónicas Amiloidosis renal Nefrotoxicidad por medicación</p> <p><b>OSTEOARTICULARES</b></p> <p>Artritis periférica Espondilitis anquilosante Sacroileitis Osteopatía hipertrófica. Osteoporosis Osteomalacia</p>
--	---	--

ciándose frecuentemente a otras MEI y respondiendo bien al tratamiento con corticoides<sup>30</sup>.

**Crohn metastático:** se designa de esta forma a las lesiones granulomatosas no caseificantes de localización extraintestinal. Aunque suelen responder al tratamiento con 5-ASA o corticoides, en algunos casos precisan la utilización de Infiximab<sup>31</sup>.

## Manifestaciones oftalmológicas

**Episcleritis:** aparece en el 4% de los casos de EII como una inflamación indolora de la conjuntiva y esclerótica. A veces presenta prurito y ardor ocular. Su evolución es paralela a la EII y cede con 5-ASA o esteroides tópicos.

**Uveitis:** a nivel ocular, es la manifestación más frecuente (≈10%). Suele estar relacionada con la espondiloartritis y el HLA B27, presentándose sobre todo en mujeres de forma aguda y unilateral, con dolor ocular agudo, visión borrosa, fotofobia y dolor de cabeza<sup>32</sup>. El diagnóstico correcto

precisa utilizar la lámpara de hendidura. Su tratamiento exige un comienzo precoz y mantenido con AINES, corticoides tópicos y colirios midriáticos. En los casos más graves se precisa la triamcinolona intraocular, ciclosporina, daclizumab o infliximab<sup>33</sup>.

## Manifestaciones hematológicas

**Anemia:** es una complicación de la EII cuya prevalencia varía del 9 al 74% de los casos, siendo plurietiológica: pérdidas hemáticas intestinales, inadecuada absorción del hierro y vitaminas B6 y B12, intervenciones quirúrgicas. Su corrección puede requerir hierro intravenoso o eritropoyetina<sup>34,35</sup>.

**Anemia hemolítica autoinmune:** es posible observarla en pacientes con una CU, siendo tanto más frecuente cuanto más severa y extensa es la enfermedad<sup>35</sup>.

**Tromboembolismo:** la presencia de tromboembolismo en pacientes con EII es muy variable (1-20%)<sup>36</sup>, siendo

debido al estado de hipercoagulabilidad existente en estos pacientes, lo que justificaría la utilización de una profilaxis a con heparina de bajo peso molecular en el curso de crisis severas de EII <sup>37</sup>.

## Manifestaciones hepatobiliopancreáticas

**Colangitis esclerosante primaria:** su frecuencia en la EII oscila del 2 al 7%, predominando en la CU <sup>38</sup>. El RR es >10 en caso de pancolitis. Se ha descrito la presencia de bajos títulos de anticuerpos anti-músculo liso y altos títulos de p-ANCA. Hasta el 70% de los pacientes tienen presente el HLA-DR3, haplotipo B8 2. El tratamiento estándar es con ácido ursodesoxicólico que, además, puede reducir el riesgo de displasia colo-rectal en la CU.

**Otras manifestaciones hepatobiliopancreáticas:** otras MEI menos frecuentes son la esteatosis hepática, que aunque acontece en casi el 50% de los pacientes, no suele tener repercusión clínica, relacionándose con la actividad de la enfermedad y la medicación. La pericolangitis, amiloidosis secundaria y colelitiasis son mucho menos frecuentes.

## Manifestaciones pulmonares

La afectación pulmonar es más frecuente en la CU y predomina en mujeres (2:1) persistiendo los signos y síntomas de disminución de la capacidad de difusión y aumento de la reserva funcional durante los periodos de remisión <sup>39</sup>. Puede haber bronquitis y bronquiectasias, serositis pulmonar, alveolitis fibrosante y enfermedad intersticial pulmonar <sup>40</sup>.

## Manifestaciones genitourinarias

**Nefrolitiasis:** es una complicación que acontece entre el 2 y el 10% de los pacientes con EII, por excreción anómala de uratos, alteraciones de la absorción intestinal de agua y sodio y presencia de hipercalcemia.

## Manifestaciones cardiológicas

Las manifestaciones cardiológicas son de escasa incidencia, aunque se han descrito pericarditis en probable relación con la toma de 5-ASA.

## Manifestaciones neurológicas

Se han indicado desde hace mucho tiempo la asociación de la EII con muchas enfermedades neurológicas (es-

clerosis múltiple, neuropatías, neuritis óptica y pérdidas de audición) no encontrándose relación con el uso de corticoides<sup>41</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Satsangi J, Grootsholten C, Holt H. : Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 738-741
2. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR.: Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006; 12:4819-4831
3. Das KM. : Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1999; 44:1-13
4. Roussomoustakaki M; Satsangi J; Welsh K; Louis E; Fanning G; Targan S; Landers C; Jewell DP.: Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1845-1853.
5. Chapman RW, Varghese Z, Gaul R, Patel G, Kokion N, Sherlock S.: Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-B8. *Gut* 1983; 24: 38-41
6. Katja S Rothfuss, Eduard F Stange, Klaus R Herrlinger.: Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4819-4831
7. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T et al.: Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123: 714-718
8. Geng X, Biancone L, Dai HH et al.: Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 912-922
9. De Vos M: Review article: joint involvement in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 4): 36-42
10. Orchard TR, Thiyagaraja 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: 274-278
11. Harada T.: Ocular complications in ulcerative colitis. *Nippon Rinsho* 1999; 57: 2775-2779
12. Oshitani N, Watanabe K, Nakamura S, Higuchi K, Arakawa T.: Extraintestinal complications in patients with ulcerative colitis. *Nippon Rinsho* 2005; 63: 874-878
13. Mahadevan U, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ: Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitor in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 910-914
14. Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Lichtenberger C et al.: An open-label trial of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease associated peripheral aethritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1371-1380
15. Orchard TR, Dhar A, Simmons JD, Vaughan R, Welsh KI, Jewell DP.: MHC class I chain-like gene A (MICA) and its associations with inflammatory bowel disease and peri-

- pheral arthropathy. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 437-440
16. Cipolla G, Crema F, Sacco S, Moro E, de Ponti F, Frigo G.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacol Res* 2002; 46: 1-6
  17. Becker H, Gaubitz M, Domschke W, Kucharzik T.: Joint involvement in chronic inflammatory bowel disease--current diagnostics and treatment options. *Z Gastroenterol.* 2006 Jun;44(6):497-502
  18. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M.: Spondyloarthritis is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000; 27: 2860-2865
  19. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, Fulminis A, Pignone A, Frieri G, Del Rosso A, 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
  20. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P.: Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 74-76
  21. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN.: The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 795-799
  22. Vestergaard P.: Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Minerva Med* 2004; 95: 469-480
  23. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, Wells G, Shea B, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group.: Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002; 23:524-528
  24. Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY.: Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int.* 2004 Apr;15(4):301-10. Epub 2004 Jan 22
  25. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N.: The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116-1122
  26. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T.: Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: Clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123: 714-718
  27. Trost LB, McDonnell JK.: Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005; 81: 580-585
  28. Loftus EV.: Management of extraintestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 506-513
  29. Field EA, Allan RB.: Review article: oral ulceration--aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18: 949-962
  30. Ytting H, Vind I, Bang D, Munkholm P.: Sweet's syndrome--an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2005; 72(2-3): 195-200. Epub 2005 Sep 21
  31. Miller AM, Elliott PR, Fink R, Connell W.: Rapid response of severe refractory metastatic Crohn's disease to infliximab. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 16: 940-942
  32. Lyons JL, Rosenbaum JT.: Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthritis. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115: 61-64
  33. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Makanjuola D, Andrews PA, Jayne D. : Tumor necrosis factor alfa blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004; 111: 352-356
  34. Kaneko E, Nawano M, Honda N, Watanabe I, Ueno M, Baba S.: Ulcerative colitis complicated by idiopathic central serous chorioretinopathy with bullous retinal detachment. *Dig Dis Sci.* 1985; 30: 896-900
  35. Wilson A, Reyes E, Ofman J.: Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004; 116 (Suppl 7A):44S-49S
  36. Giannini S, Martes C.: Anemia in inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2006; 52: 275-291
  37. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ.: Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 97-101
  38. Koutroubakis IE.: Therapy insight: Vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jun;2(6):266-72
  39. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J et al.: Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003; 125 : 1364-1369
  40. Herrlinger KR, Noftz MK, Dalhoff K, Ludwig D, Stange EF, Fellermann K.: Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2920-2921
  41. Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD.: Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 819-826