



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Más allá del intestino: compromiso articular en la enfermedad inflamatoria intestinal

Beyond the gut: articular involvement in inflammatory bowel disease

Viviana Parra Izquierdo^{1,2} , Juan Sebastián Frías-Ordoñez¹ , María Consuelo Romero²

¹ Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

² Grupo de Inmunología Celular y Molecular – InmuBo, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Recibido: 03/12/2025

Arbitrado por pares

Aprobado: 27/02/2026

En línea: 27/03/2026

Contribución de los autores

VPI, JSFO y MCR: participaron en la elaboración del escrito y todas las etapas de la investigación (revisión de la literatura, y composición). Todos los autores aprobaron versión final del escrito.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Financiamiento

Ninguno.

Citar como

Parra Izquierdo V, Frías-Ordoñez JS, Romero MC. Más allá del intestino: compromiso articular en la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Gastroenterol Peru. 2026;46(1):51-7. doi: 10.47892/rgp.2026.461.2148

RESUMEN

Las manifestaciones extraintestinales (MEI) en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) constituyen un componente clave de su carga clínica, siendo el compromiso articular la presentación más frecuente y una de las principales causas de deterioro funcional y disminución de la calidad de vida. A pesar de su relevancia, su etiopatogenia continúa siendo incompletamente comprendida. Sin embargo, la evidencia actual sugiere la existencia de un eje intestino-articulación, en el que convergen mecanismos inmunológicos, factores genéticos y alteraciones de la microbiota intestinal. El compromiso articular en la EII abarca un espectro amplio de manifestaciones, que incluyen formas periféricas y axiales, con presentaciones clínicas heterogéneas que pueden preceder, acompañar o ser independientes de la actividad intestinal, lo que dificulta su reconocimiento oportuno y favorece retrasos diagnósticos. En este contexto, la identificación temprana de los signos clínicos y la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes resultan fundamentales para optimizar el abordaje diagnóstico y terapéutico. El presente artículo tiene como objetivo realizar una revisión actualizada de la literatura sobre el compromiso articular en la EII, integrando los principales avances en su fisiopatología y destacando los aspectos clínicos clave para su sospecha, diagnóstico y manejo.

Palabras clave: Enfermedades Inflamatorias del Intestino; Colitis Ulcerosa; Enfermedad de Crohn; Manifestaciones extraintestinales; Etiología; Diagnóstico; Tratamiento; Manejo de la Enfermedad (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Extraintestinal manifestations (EIMs) are a key component of the clinical burden of inflammatory bowel disease (IBD), with articular involvement being the most common and one of the main contributors to functional impairment and reduced quality of life. Despite its clinical relevance, its pathogenesis remains incompletely understood. Current evidence supports the existence of a gut-joint axis, involving immune dysregulation, genetic susceptibility, and alterations in the intestinal microbiota. Articular involvement in IBD encompasses a broad spectrum of manifestations, including both peripheral and axial forms, with heterogeneous clinical presentations that may precede, accompany, or occur independently of intestinal activity. This variability contributes to diagnostic delays and under-recognition in clinical practice. In this context, early identification of clinical features and a deeper understanding of the underlying mechanisms are essential to improve diagnostic accuracy and therapeutic strategies. This article aims to provide an updated review of the literature on articular involvement in IBD, integrating recent advances in pathophysiology and highlighting key clinical aspects for its suspicion, diagnosis, and management.

Keywords: Inflammatory Bowel Diseases; Colitis, Ulcerative; Crohn Disease; Extraintestinal Manifestations; Etiology; Diagnosis; Disease Management (source: MeSH NLM).

Correspondencia:

Viviana Parra Izquierdo
Hospital Internacional de Colombia,
Bucaramanga Colombia
E-mail: dravianaparra@gmail.com



Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que comprende la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa (CU), se caracteriza por un curso clínico crónico y fluctuante, con períodos alternantes de remisión y recaída. Su fisiopatología es compleja y multifactorial, resultado de la interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales, aunque su etiología exacta aún no ha sido completamente esclarecida ⁽¹⁾.

Más allá del compromiso gastrointestinal, la EII se asocia a una amplia variedad de manifestaciones extraintestinales (MEI), las cuales pueden afectar prácticamente cualquier sistema orgánico y generar un impacto significativo en el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes. Dentro de estas, el compromiso musculoesquelético, particularmente el articular, constituye la manifestación extraintestinal más frecuente ⁽²⁾.

La etiopatogenia del compromiso articular en la EII no está completamente definida; sin embargo, múltiples hipótesis sugieren la existencia de un eje intestino-articulación, mediado por mecanismos inmunológicos compartidos. La evidencia disponible indica que la predisposición genética desempeña un papel relevante en la susceptibilidad individual, mientras que factores ambientales, como infecciones y alteraciones de la microbiota intestinal (disbiosis), contribuyen al desarrollo y perpetuación de estas manifestaciones. La prevalencia del compromiso articular en pacientes con EII varía según las series, estimándose entre el 15% y el 33% ⁽³⁾.

Desde el punto de vista clínico, estas manifestaciones pueden clasificarse en formas periféricas y axiales, cada

una con características clínicas, evolución y enfoque terapéutico particulares. Independientemente de su forma de presentación, el compromiso articular representa una causa importante de deterioro funcional y disminución de la calidad de vida en estos pacientes ⁽⁴⁾.

Dada su frecuencia e impacto clínico, el reconocimiento oportuno de los síntomas musculoesqueléticos en pacientes con EII es fundamental para evitar retrasos diagnósticos y errores en el manejo. Esto requiere un enfoque multidisciplinario que integre al gastroenterólogo y al reumatólogo. En los últimos años, los avances en el conocimiento de la genética y la fisiopatología han permitido una mejor comprensión de estas manifestaciones, abriendo nuevas perspectivas terapéuticas ⁽²⁾.

En este contexto, el presente artículo tiene como objetivo revisar la evidencia más reciente sobre la fisiopatología del compromiso articular en la EII y sus principales características clínicas.

Fisiopatología

La interacción intestino-articulación en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) constituye un proceso complejo en el que convergen factores genéticos, inmunológicos y ambientales, dando lugar a una respuesta inmune aberrante dirigida contra antígenos compartidos. Este eje patogénico implica alteraciones en la presentación antigénica, reconocimiento inmunológico anómalo, producción de autoanticuerpos y aumento de la permeabilidad intestinal, facilitando la diseminación de mediadores inflamatorios hacia tejidos extraintestinales (Figura 1).

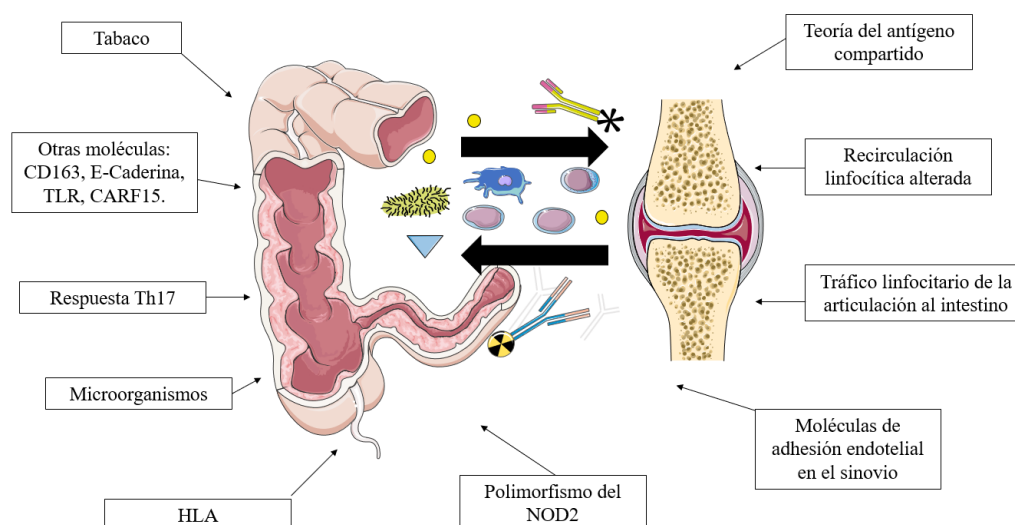


Figura 1. Eje intestino-articulación en la enfermedad inflamatoria intestinal: mecanismos fisiopatológicos implicados.

Modificaciones inmunológicas entre el intestino y la articulación

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), citoquina proinflamatoria clave producida principalmente por macrófagos y linfocitos T activados, desempeña un papel central en la inflamación crónica de la EII y sus manifestaciones articulares ⁽⁵⁾. La interacción entre células presentadoras de antígeno y la microbiota intestinal induce una activación inmunológica desregulada de los linfocitos T CD4+, promoviendo la liberación de múltiples citoquinas proinflamatorias, incluyendo TNF- α , IL-6, IL-12, IL-23 e IL-17, las cuales perpetúan la inflamación sistémica y tisular ⁽⁶⁾.

Teoría del antígeno compartido

La teoría del antígeno compartido plantea que antígenos derivados del epitelio colónico presentan reactividad cruzada con tejidos extraintestinales como articulaciones, piel, ojos y tracto biliar. Se ha identificado una proteína epitelial colónica (PEC) implicada en este fenómeno ⁽⁷⁾. Estudios han demostrado la presencia de anticuerpos IgG en pacientes con CU dirigidos contra proteínas colónicas como la p40, estructuralmente relacionada con la tropomiosina, lo que sugiere mecanismos de mimetismo molecular ⁽⁸⁾. Asimismo, linfocitos B de la mucosa colónica en pacientes con CU secretan IgG1 con reactividad frente a tropomiosina, fenómeno no observado en controles ⁽⁹⁾.

Modelos experimentales han evidenciado la presencia de anticuerpos anti-tropomiosina en colitis murina, correlacionándose con la severidad histológica de la enfermedad ^(10,11).

Recirculación de linfocitos alterada

La recirculación de linfocitos constituye un mecanismo fundamental en la conexión intestino-articulación. Los linfocitos activados en el tejido linfoide intestinal migran a través de la circulación sistémica, guiados por moléculas de adhesión y quimiocinas, hacia otros tejidos, incluyendo la sinovia. Este proceso se ve alterado en condiciones inflamatorias, donde cambios en la expresión de moléculas de adhesión y mediadores inflamatorios favorecen la extravasación leucocitaria y la inflamación tisular ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Tráfico linfocitario hacia la articulación

Estudios in vitro han demostrado que inmunoblastos intestinales activados pueden adherirse tanto a la mucosa intestinal como a la vasculatura sinovial, lo que sugiere su capacidad de migrar hacia las articulaciones ⁽¹³⁾. May et al. evidenciaron que linfocitos T activados por antígenos intestinales pueden infiltrar el tejido articular y desencadenar inflamación ⁽¹⁵⁾. Se han identificado clones de células T CD8+ con perfiles de citoquinas atípicos, no restringidos a los patrones clásicos Th1/Th2, lo que refuerza la complejidad de la respuesta inmune en este contexto ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Moléculas de adhesión endotelial en la sinovia

La migración leucocitaria está mediada por interacciones específicas entre integrinas y moléculas de adhesión.

Mientras que la integrina $\alpha 4\beta 7$ y MAdCAM-1 son fundamentales en el tráfico intestinal, su papel en la sinovia inflamada es limitado. En cambio, moléculas como ICAM-1, VCAM-1, VAP-1 y P-selectina adquieren relevancia en la adhesión y migración de linfocitos hacia el tejido sinovial ^(10,18,19). La participación de estas vías sugiere mecanismos diferenciales de homing celular entre intestino y articulación.

Papel de NOD2 en la inflamación intestino-articular

El gen NOD2 participa en la inmunidad innata mediante la activación del factor nuclear κB (NF- κB), regulando la expresión de citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión. Mutaciones en este gen alteran la respuesta frente a componentes bacterianos, favoreciendo la persistencia intracelular de patógenos y el desarrollo de inflamación crónica. Estas alteraciones se han asociado a un mayor riesgo de artropatía, particularmente en pacientes con enfermedad de Crohn ⁽²⁰⁾.

HLA y susceptibilidad inmunológica

El complejo mayor de histocompatibilidad, particularmente HLA-B27, se asocia fuertemente con espondiloartropatías y su relación con la EII sugiere mecanismos inmunogenéticos compartidos. Modelos animales han demostrado que la expresión de HLA-B27, en presencia de microbiota intestinal, induce inflamación tanto intestinal como articular ^(21,22). La ausencia de microbiota previene este fenómeno, resaltando el papel clave de los microorganismos en la patogénesis ⁽²³⁾.

Respuesta Th17

Las células Th17 y la IL-17 desempeñan un papel central en la inflamación mediada inmunológicamente. Esta citoquina promueve la producción de quimiocinas, citoquinas proinflamatorias, metaloproteinasas y factores de crecimiento, contribuyendo a la destrucción tisular y perpetuación del proceso inflamatorio ⁽¹⁰⁾.

Respuesta frente a microorganismos

Se ha descrito una respuesta inmune aberrante frente a microorganismos como *Klebsiella pneumoniae*, con evidencia de mimetismo molecular entre antígenos bacterianos y estructuras humanas, incluyendo HLA-B27 y colágeno. Esto podría contribuir a la activación inmune sostenida y al daño articular ⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Otras moléculas implicadas

Diversas moléculas, como CD163, E-cadherina, CARD15 y los receptores tipo Toll (TLRs), participan en la regulación de la respuesta inmune y en la interacción intestino-articulación. Su sobreexpresión o disfunción contribuye a la inflamación crónica mediante la activación de NF- κB y la alteración del reconocimiento de patógenos ^(23,27-29).

En conjunto, la fisiopatología del compromiso articular en la EII puede entenderse como el resultado de una interacción dinámica entre predisposición genética,

disbiosis intestinal y activación inmunológica aberrante, que favorece la generación de respuestas cruzadas entre el intestino y la articulación.

Compromiso articular en EII

El compromiso articular en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) constituye la manifestación extraintestinal más frecuente, reflejando la naturaleza sistémica de esta entidad. Desde el punto de vista clínico, puede clasificarse en compromiso periférico y axial, cada uno con características clínicas, evolución y abordaje diagnóstico particulares ⁽³⁰⁾. Estas manifestaciones no solo impactan significativamente la calidad de vida, sino que también pueden condicionar modificaciones terapéuticas, incluyendo el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cuyo empleo debe ser cuidadosamente evaluado debido a su potencial para exacerbar la actividad intestinal ^(2,31,32). La espondiloartropatía (SpA) asociada a EII es frecuente, con una prevalencia de hasta el 10%, y puede presentarse con compromiso periférico, axial o ambos ^(19,31).

La sospecha clínica debe plantearse en todo paciente con EII que presente dolor articular de características inflamatorias, rigidez matutina prolongada, tumefacción o limitación funcional, así como dolor lumbar crónico o manifestaciones como entesitis o dactilitis ^(33,34). Es importante destacar que el compromiso articular puede preceder al diagnóstico de la EII, por lo que ante una artritis de etiología no clara debe realizarse un interrogatorio dirigido a síntomas gastrointestinales ⁽⁷⁾.

Artropatía periférica

La artropatía periférica es la forma más frecuente de compromiso articular en la EII. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico y se basa en la exclusión de otras causas de artritis, ya que no existen pruebas específicas confirmatorias ⁽³⁵⁾. El examen físico suele revelar dolor, tumefacción, aumento de la temperatura local y limitación funcional. La artrocentesis no es necesaria de rutina, salvo que se sospeche un diagnóstico alternativo como artritis séptica o enfermedad por cristales ⁽³⁵⁾.

Según la clasificación del grupo de Oxford, se distinguen dos subtipos. La artropatía tipo 1 es una forma pauciartricular que afecta menos de cinco articulaciones, con predominio en grandes articulaciones como rodillas, tobillos, caderas, hombros y codos. Se caracteriza por un curso agudo, autolimitado, estrechamente relacionado con la actividad de la EII y con resolución en menos de 10 semanas sin daño estructural permanente. Esta forma responde al control de la enfermedad intestinal y al uso de esteroides o AINE, y se asocia frecuentemente a otras manifestaciones extraintestinales como eritema nodoso y uveítis ^(34,36). En el diagnóstico diferencial deben considerarse entidades como osteoartritis, artritis séptica, artropatía por cristales, artritis reumatoide y, en casos de compromiso aislado de cadera, osteonecrosis inducida por esteroides ⁽⁴⁾.

La artropatía tipo 2, por el contrario, corresponde a una forma poliarticular que compromete más de cinco articulaciones, predominantemente pequeñas articulaciones de las extremidades superiores, con distribución simétrica y curso crónico independiente de la actividad intestinal. El dolor suele ser persistente y desproporcionado en relación con los signos inflamatorios, pudiendo mantenerse durante meses o años. Puede aparecer incluso tras colectomía o después de una anastomosis íleo-pouch-anal. Su diagnóstico diferencial incluye osteoartritis, así como manifestaciones inducidas por fármacos, como el pseudorreumatismo asociado a la suspensión de esteroides o, de forma infrecuente, la artropatía inducida por azatioprina ^(2,36). Es importante señalar que puede existir solapamiento entre ambos tipos y que el compromiso articular puede preceder al diagnóstico de la EII, observándose en algunos casos hasta años antes ⁽⁷⁾.

Espondiloartritis asociada a EII

La espondiloartritis asociada a EII comprende un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias que afectan el esqueleto axial y/o periférico, incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva y formas indiferenciadas ^(37,41). Estas entidades comparten características clínicas y fisiopatológicas, y se clasifican dentro de las espondiloartropatías seronegativas. Su prevalencia en pacientes con EII oscila entre el 1% y el 6%, siendo mayor que en la población general ⁽⁴²⁾. Estas manifestaciones pueden ser independientes de la actividad intestinal e incluso cursar de forma asintomática, lo que contribuye a retrasos diagnósticos significativos y peor evolución clínica ^(43,44).

Compromiso axial

El compromiso axial en la EII se caracteriza principalmente por la presencia de sacroileitis y espondilitis. Clínicamente se manifiesta como dolor lumbar inflamatorio persistente, de inicio insidioso, que empeora con el reposo y mejora con la actividad física, pudiendo asociarse a dolor nocturno. Este patrón clínico es clave para diferenciarlo del dolor mecánico ⁽³⁸⁾.

En fases iniciales, el compromiso puede ser subclínico, siendo detectable únicamente mediante resonancia magnética (RM), la cual permite identificar edema de médula ósea e inflamación activa precoz ⁽⁴⁰⁾. En estadios avanzados, las radiografías pueden evidenciar cambios estructurales como sindesmofitos y anquilosis vertebral ⁽³⁸⁾. Se recomienda realizar radiografía de pelvis en pacientes con EII y dolor lumbar crónico para la detección de sacroileítis ⁽³⁹⁾. Esta puede ser asintomática hasta en el 50% de los pacientes con enfermedad de Crohn, mientras que la forma clínica se presenta con dolor lumbar y glúteo, predominantemente en reposo y con mejoría con la actividad ⁽⁴¹⁾.

Compromiso periférico en la espondiloartritis asociada a EII

El compromiso periférico en el contexto de SpA incluye artritis, entesitis y dactilitis ^(30,31,37). La artritis periférica

presenta un patrón oligoarticular, asimétrico, con predominio en grandes articulaciones de miembros inferiores. La entesitis se manifiesta como dolor localizado en sitios de inserción tendinosa, especialmente en el tendón de Aquiles o la fascia plantar^(30,31). La dactilitis corresponde a la inflamación difusa de un dedo, resultado de la combinación de sinovitis y compromiso de tejidos blandos, siendo altamente sugestiva de espondiloartritis⁽³⁷⁾.

Otras formas de compromiso osteoarticular

La osteonecrosis constituye una complicación importante en pacientes con EII, especialmente asociada al uso de corticosteroides. Estudios han descrito una correlación entre la dosis media de prednisona y la severidad de la osteonecrosis según la clasificación ARCO. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las caderas, tanto de forma unilateral como bilateral, aunque también pueden comprometer hombros y rodillas⁽³³⁾. Clínicamente, debe sospecharse ante dolor articular persistente en pacientes con antecedente de uso de esteroides. La resonancia magnética es el método diagnóstico de elección, permitiendo la detección precoz. El tratamiento depende del estadio, incluyendo descompresión del núcleo en fases iniciales y reemplazo articular en estadios avanzados. La evidencia sugiere que tanto el uso prolongado como el uso de altas dosis de corticosteroides incrementan el riesgo, aunque no se ha definido un umbral claro⁽³³⁾.

La osteoartropatía hipertrófica es una manifestación infrecuente caracterizada por proliferación ósea periosteal y cambios en tejidos blandos, destacando clínicamente la acropaquia o "dedos en palillo de tambor". En fases avanzadas puede observarse formación de hueso nuevo en huesos largos y efusión sinovial. Tanto la colitis ulcerativa como la enfermedad de Crohn pueden asociarse a esta condición, y su presencia se ha relacionado con peor pronóstico clínico⁽²⁹⁾.

Por otro lado, la hipermovilidad articular representa una alteración menos reconocida en la EII. Estudios han demostrado una mayor prevalencia en pacientes con enfermedad de Crohn en comparación con colitis ulcerativa y controles sanos, con un odds ratio significativamente elevado (OR 7,108 en EC). Este hallazgo sugiere una posible alteración en la estructura del colágeno como mecanismo fisiopatológico compartido entre el compromiso intestinal y articular. La hipermovilidad puede contribuir a síntomas musculoesqueléticos y debe considerarse dentro del espectro de manifestaciones articulares en estos pacientes⁽³²⁾.

Conclusión

El compromiso articular en la enfermedad inflamatoria intestinal es una manifestación frecuente, heterogénea y clínicamente relevante, que puede afectar tanto el esqueleto periférico como axial, así como presentarse en formas menos comunes pero clínicamente significativas. Su reconocimiento temprano, basado en una adecuada

sospecha clínica y un enfoque diagnóstico integral, es fundamental para evitar retrasos diagnósticos y reducir la morbilidad. La integración de la evaluación clínica, el uso adecuado de herramientas de imagen y el manejo multidisciplinario constituyen pilares esenciales para optimizar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

Adicionalmente, comprender en profundidad los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al compromiso articular en la EII resulta fundamental para una aproximación clínica más precisa. La interacción entre predisposición genética, disbiosis intestinal y activación inmunológica aberrante, junto con un eje intestino-articulación mediado por tráfico linfocitario y mecanismos de mimetismo molecular, permite explicar la heterogeneidad en la presentación clínica y la disociación observada en algunos casos entre la actividad intestinal y articular. Este entendimiento no solo contribuye a mejorar el enfoque diagnóstico, sino que también tiene implicaciones terapéuticas directas, favoreciendo el desarrollo de estrategias dirigidas a blancos inmunológicos comunes⁽⁴⁵⁾. En este contexto, la integración del conocimiento fisiopatológico con la práctica clínica representa un elemento clave para avanzar hacia un manejo más personalizado y efectivo de los pacientes con EII y compromiso articular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, *et al.* British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484.
2. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118-1132. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042.
3. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2.
4. Sange AH, Srinivas N, Sarnaik MK, Modi S, Pisipati Y, Vaidya S, *et al.* Extra-Intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. 2021;13(8):e17187. doi: 10.7759/cureus.17187.
5. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6008. doi: 10.3390/ijms20236008.
6. Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflamm Res*. 2013;62(7):641-51. doi: 10.1007/s00011-013-0633-0.
7. Levine JS BR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;7(4):235-41.
8. Onuma EK, Amenta PS, Ramaswamy K, Lin JJ, Das KM. Autoimmunity in ulcerative colitis (UC): a predominant colonic mucosal B cell response against human tropomyosin isoform 5. *Clin Exp Immunol*. 2000;121(3):466-71. doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01330.x.
9. Castro-Dopico T, Dennison TW, Ferdinand JR, Mathews RJ, Fleming A, Clift D, *et al.* Anti-commensal IgG Drives

- Intestinal Inflammation and Type 17 Immunity in Ulcerative Colitis. *Immunity*. 2019;50(4):1099-1114.e10. doi: 10.1016/j.immuni.2019.02.006.
10. Mizoguchi E, Subramaniam R, Okada T, Mizoguchi A. A Review of Selected IBD Biomarkers: From Animal Models to Bedside. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2):207. doi: 10.3390/diagnostics11020207.
 11. Hamilton MI, Bradley NJ, Srai SK, Thrasivoulou C, Pounder RE, Wakefield AJ. Autoimmunity in ulcerative colitis: tropomyosin is not the major antigenic determinant of the Das monoclonal antibody, 7E12H12. *Clin Exp Immunol*. 1995;99(3):404-11. doi: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb05565.x.
 12. Salmi M, Jalkanen S. Endothelial ligands and homing of mucosal leukocytes in extraintestinal manifestations of IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 1998;4(2):149-56. doi: 10.1002/ibd.3780040210.
 13. Salmi M, Jalkanen S. Lymphocyte homing to the gut: attraction, adhesion, and commitment. *Immunol Rev*. 2005;206:100-13. doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00285.x.
 14. Drayson MT, Smith ME, Ford WL. The sequence of changes in blood flow and lymphocyte influx to stimulated rat lymph nodes. *Immunology*. 1981;44(1):125-33.
 15. May E, Märker-Hermann E, Wittig BM, Zeitz M, Meyer zum Büschenfelde KH, Duchmann R. Identical T-cell expansions in the colon mucosa and the synovium of a patient with enterogenic spondyloarthropathy. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1745-55. doi: 10.1053/gast.2000.20173.
 16. Salmi M, Andrew DP, Butcher EC, Jalkanen S. Dual binding capacity of mucosal immunoblasts to mucosal and synovial endothelium in humans: dissection of the molecular mechanisms. *J Exp Med*. 1995 Jan 1;181(1):137-49. doi: 10.1084/jem.181.1.137.
 17. Salmi M, Rajala P, Jalkanen S. Homing of mucosal leukocytes to joints. Distinct endothelial ligands in synovium mediate leukocyte-subtype specific adhesion. *J Clin Invest*. 1997;99(9):2165-72. doi: 10.1172/JCI119389.
 18. Salmi M, Jalkanen S. Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. *J Immunol*. 2001;166(7):4650-7. doi: 10.4049/jimmunol.166.7.4650.
 19. Brakenhoff LK, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TW, Fidler HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2010;4(3):257-68. doi: 10.1016/j.crohns.2009.11.005.
 20. Vignal C, Singer E, Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Chamillard M. How NOD2 mutations predispose to Crohn's disease? *Microbes Infect*. 2007;9(5):658-63. doi: 10.1016/j.micinf.2007.01.016.
 21. Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2728-36. doi:10.1002/1529-0131(200112)44:12<2728::aid-art459>3.0.co;2-8.
 22. Peeters H, Vander Cruyssen B, Laukens D, Coucke P, Marichal D, Van Den Berghe M, *et al.* Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1131-4. doi: 10.1136/ard.2004.021774.
 23. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, Ciancio G, Padula A. Ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathies: a clinical review and description of a disease subset with older age at onset. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(4):280-4. doi: 10.1097/00002281-200107000-00006.
 24. Orlando A, Renna S, Perricone G, Cottone M. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol*. 2009;15(20):2443-8. doi: 10.3748/wjg.15.2443.
 25. Rashid T, Ebringer A, Wilson C. The role of Klebsiella in Crohn's disease with a potential for the use of antimicrobial measures. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:610393. doi: 10.1155/2013/610393.
 26. Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(44):5517-24. doi: 10.3748/wjg.15.5517.
 27. Demetter P, Baeten D, De Keyser F, De Vos M, Van Damme N, Verbruggen G, *et al.* Subclinical gut inflammation in spondyloarthropathy patients is associated with upregulation of the E-cadherin/catenin complex. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(3):211-6. doi: 10.1136/ard.59.3.211.
 28. Elewaut D, De Keyser F, Cuvelier C, Lazarovits AI, Mielants H, Verbruggen G, *et al.* Distinctive activated cellular subsets in colon from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33(7):743-8. doi: 10.1080/00365529850171693.
 29. Voulgari PV. Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(3):173-80.
 30. Bourikas LA, Papadakis KA. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(12):1915-24. doi: 10.1002/ibd.20942.
 31. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JM, Weel AEAM. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):631-642. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw199.
 32. Vounotrypidis P, Efremidou E, Zazos P, Pitiakoudis M, Maltezos E, Lyratzopoulos N, *et al.* Prevalence of joint hypermobility and patterns of articular manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2009;2009:924138. doi: 10.1155/2009/924138.
 33. Klingenstein G, Levy RN, Kornbluth A, Shah AK, Present DH. Inflammatory bowel disease related osteonecrosis: report of a large series with a review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(3):243-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02231.x.
 34. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42(3):387-91. doi: 10.1136/gut.42.3.387.
 35. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, *et al.* 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):135-149. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw169.
 36. Atzeni F, Ardizzone S, Bertani L, Antivalle M, Batticciotto A, Sarzi-Puttini P. Combined therapeutic approach: inflammatory bowel diseases and peripheral or axial arthritis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(20):2469-71. doi: 10.3748/wjg.15.2469.
 37. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, *et al.* Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res*. 2019;7:22. doi: 10.1038/s41413-019-0057-8.
 38. Kucybała I, Urbanik A, Wojciechowski W. Radiologic approach to axial spondyloarthritis: where are we now and where are we heading? *Rheumatol Int*. 2018;38(10):1753-1762. doi: 10.1007/s00296-018-4130-1.
 39. Fauny M, Cohen N, Morizot C, Leclerc-Jacob S, Wendling D, Lux G, *et al.* Low Back Pain and Sacroiliitis on Cross-Sectional Abdominal Imaging for Axial Spondyloarthritis Diagnosis in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Intest Dis*. 2020;5(3):124-131. doi: 10.1159/000507930.
 40. Olpin JD, Sjöberg BP, Stilwill SE, Jensen LE, Rezvani M, Shaaban AM. Beyond the Bowel: Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Radiographics*. 2017;37(4):1135-1160. doi: 10.1148/rg.2017160121.

41. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol.* 2019;25(18):2162-2176. doi: 10.3748/wjg.v25.i18.2162.
42. Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(20):2449-55. doi: 10.3748/wjg.15.2449.
43. Juillerat P, Manz M, Sauter B, Zeitz J, Vavricka SR; Swiss IBDnet, *et al.* Therapies in Inflammatory Bowel Disease Patients with Extraintestinal Manifestations. *Digestion.* 2020;101 Suppl 1:83-97. doi: 10.1159/000502816.
44. Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, Pittet V, Michetti P, Felley C, *et al.* Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(3):496-505. doi: 10.1002/ibd.21719.
45. Seo MR, Baek HL, Yoon HH, Ryu HJ, Choi HJ, Baek HJ, *et al.* Delayed diagnosis is linked to worse outcomes and unfavourable treatment responses in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(8):1397-405. doi: 10.1007/s10067-014-2768-y.