

Sistemske bolezni in enteropatije

Systemic inflammatory disease and enteropathy

Katja Perdan Pirkmajer*, Alojzija Hočevar

Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 1: 74–80

Ključne besede: vnetna revmatična bolezen, enteropatija, gastrointestinalni trakt

Key words: systemic inflammatory disease, enteropathy, gastrointestinal tract

IZVLEČEK

Gastrointestinalni trakt (GIT) ima pomembno vlogo pri prehajanju molekul med okoljem in organizmom. Disregulacija prebavnega trakta torej lahko privede do različnih avtoimunskih pojavov tako v samem črevesju kot zunaj njega. Nič nenavadnega ni torej, da se tako pri boleznih prebavil pojavljajo zunajčrevesne manifestacije, kot tudi da se pri večini vnetnih revmatičnih boleznih lahko pojavi prizadetost prebavil. Pri tem je klinična slika zelo raznolika in gre lahko za navadne simptome refluksne bolezni, razjede po sluznici prebavnega trakta, malabsorbcijo, motnje motilitete, kot do hudih zapletov s sliko akutnega abdomna z ishemijo črevesne stene in/ali predrtjem črevesja. V prispevku bomo obravnavali prizadetost prebavil pri nekaterih vnetnih revmatičnih boleznih.

ABSTRACT

The gastrointestinal tract regulates the trafficking of macromolecules between the environment and the host through an epithelial barrier mechanism. Dysregulation of this organ in genetically susceptible individuals may lead to both intestinal and extraintestinal autoimmune phenomena. Moreover, gastrointestinal tract can be affected by practically any systemic inflammatory disease. Clinical picture can be highly variable from gastro esophageal reflux, mucosal ulcers, dysmotility, malabsorption, to overt acute abdomen with intestinal bowel ischemia and perforation. Here we provide useful data on when a suspicion of gastrointestinal involvement in different systemic inflammatory disease is justified.

*asist. dr. Katja Perdan Pirkmajer, dr. med.

Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

E-pošta: katja.perdan@mf.uni-lj.si

VLOGA GASTROINTESTINALNEGA TRAKTA IN MIKROBIOMA PRI VNETJU

Gastrointestinalni trakt (GIT) ima pomembno vlogo pri prehajanju molekul med okoljem in organizmom. Epitelna pregrada prebavil ima skupaj z limfatičnim tkivom in neuroendokrino mrežo ključno vlogo pri vzdrževanju ravnovesja med toleranco in imunostjo do ne-lastnega. Disregulacija tega organa lahko privede do različnih avtoimunskih pojavov tako v samem črevesju kot zunaj njega (1). Poleg tega je GIT glavno mesto človeškega mikrobioma in ga naseljuje več kot 1000 različnih vrst mikrobov (2). V zadnjih letih številne raziskave povezujejo spremembe mikrobioma z različnimi kroničnimi boleznimi, med drugim tudi vnetnimi revmatičnimi boleznimi.

Ko govorimo o mikrobiomu, se moramo zavedati treh dejstev:

1. Gre za zelo dinamično mrežo med seboj sobivajočih in sodelujočih mikrobov;
2. Med seboj sobivajoče vrste mikrobov so odvisne druga od druge in se zato mikrobiom kakršnikoli spremembam močno upira. Tako tudi po stresnem dogodku, kot je npr. kratkotrajno jemanje antibiotikov, hitro pride do re-populacije GIT (3)
3. Veliko večino mikroorganizmov, ki sestavljajo mikrobiom zelo slabo poznamo. Le 10 % jih znamo gojiti v kulturah, pri 80–90 % jih poznamo le na podlagi določanja zaporedja DNK.

Mikrobiom lahko prispeva k vnetnim revmatičnim boleznim na več načinov, tako z uravnavanjem absorpcije hranil, kot z vplivom na imunske celice v črevesnem epitelu, kot tudi s translokacijo mikrobov in njihovih produktov čez črevesno pregrado v sistemski krvni obtok (4). V revmatologiji sodijo med primere bolezni, kjer je zbranih že precej dokazov o možnem vplivu mikrobioma na razvoj bolezni revmatoidni artritis (RA) in spondilartritis (SpA). Večje število raziskav je pokazalo, da imajo bolniki z RA več periodontitisa, pokazali pa so tudi že, da stopnja periodontalnega vnetja korelira z aktivnostjo RA (5–7). Med bakterijskimi vrstami veliko pozornosti namenjajo vrsti *Porphyromonas gingivalis*, ki

proizvaja encim peptidilarginin deaminaza. Ta je vpleten v proces citrulinacije endogenih peptidov, medtem ko so bolniki z RA nagnjeni k tvorbi avtoprotiteles proti citruliniranim beljakovinam.

Pri podganjem modelu SpA (z visokim številom kopij za HLA B27 antigen) so pokazali, da kljub genetski dovzetnosti za bolezen, živali vzgojene v aseptičnem okolju artritisa niso razvile (8). Bolezen se je razvila, če so jih naknadno izpostavili določeni črevesnim bakterijam (9). Klinične raziskave mikrobioma pri SpA so še pomanjkljive, vendar je možno, da imajo pri patogenezi SpA vlogo bakterijske vrste kot so *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides vulgatus* in bakterije, ki reducirajo sulfat, kot je npr. *Disulfobivrio disulfuricans* (10).

PRIZADETOST GIT PRI VNETNIH REVMATIČNIH BOLEZNIH

Bolezni prebavnega trakta so povezane tudi s pojavljanjem manifestacij izven prebavnega trakta. Glede na to, da številne zunajčrevesne manifestacije vidimo prav pri bolnikih, ki imajo aktivno črevesno bolezen, je možno, da povečana prepustnost črevesne stene omogoči večjo izpostavitve celic imunskega sistema različnim antigenom. Bolezni črevesja, ki se lahko manifestirajo tudi z npr. artritidom so kronična vnetna črevesna bolezen, celiakija, okužbe (npr. Shigella, Kampilobakter), Whippleva bolezen.

Po drugi strani pa je prebavni trakt lahko prizadet praktično pri vsaki vnetni revmatični bolezni, le da različno pogosto in različno intenzivno (Tabela 1).

V nadaljevanju bi se dotaknili GIT prizadetosti nekaj pogostejših vnetnih revmatičnih boleznih.

Revmatoidni artritis

RA je sistemska vnetna revmatična bolezen, ki lahko prizadene številne organske sisteme. Gre za pogosto revmatološko bolezen, ki prizadene 0,5 do 1 % odraslih. Zboli več žensk kot moških, etiopatogenetsko pa so znani številni tako genetski dejavniki, kot tudi

Tabela 1: Prizadetost prebavnega trakta pri različnih vnetnih revmatičnih boleznih. SSC-sistemska skleroza, SjS-Sjögrenov sindrom, RA-revmatoidni artritis, SpA-spondilartritis, SLE-sistemski lupus eritematozus.

Table 1: Gastrointestinal manifestations of different systemic inflammatory disease. SSC-systemic sclerosis, SjS-Sjögren syndrome, RA-rheumatoid arthritis, SpA-spondylarthritis, SLE-systemic lupus erythematosus.

Ustna votlina	sicca simptomatika orofaringealna disfagija razjede	SjS, SSC SSC Sistemski vaskulitisi, SLE
Požiralnik	GERB ezofagitis motnje motilitete	SSC SSC, Behcetova bolezen SSC, SjS, vnetna miopatija
Želodec	žilne ektazije motnje motilitete malignom razjede	Sistemski vaskulitisi, SLE, SSC SSC, RA, SjS Dermatomiozitis Behcetova bolezen
Tanko črevo	bakterijska prerast teleangiektazije malabsorpcija motnje motilitete tromboze mezenterialnega žilja peritonitis KVČB perforacije	SSC SSC, RA SLE SLE SpA Sistemski vaskulitis, zdravila
Debelo črevo	zaprtje psevdoobstrukcije KVČB vaskulopatija razjede	SSC SpA Dermatomiozitis Behcetova bolezen
Anus	inkontinenca prolaps rektuma razjede	SSC Behcetova bolezen
Jetra/žolčnik	primarna biliarna ciroza primarni sklerozantni holangitis Feltyev sindrom steatohepatitis avtoimunski hepatitis hepatotoksičnost zdravil reaktivacija virusnega hepatitisa	SSC, SjS SSC RA Dermatomiozitis, SpA SjS

možni dejavniki okolja (kajenje, nekatere bakterijske vrste). Osnova klinične slike RA je simetrična prizadetost malih sklepov rok, zelo povedna je tudi prisotnost določenih avtoprotiteles, kot so revmatoidni faktor (RF) in protitelesa proti cikličnemu citruliniranemu peptidu (ACPA) (11). Dejstvo pa je, da je lahko v sklopu RA prizadet katerikoli del GIT, bodisi kot posledica redkejših manifestacij bolezni, ko je npr. revmatoidni vaskulitis, bodisi kot posledica drugih RA pridruženim avtoimunskih bolezni ali posledic kroničnega vnetja (npr. Sjögrenov sindrom, primarna biliarna ciroza, avtoimunski hepatitis, celiakija, amiloidoza) (12). Primeri

prizadetosti GIT v sklopu revmatoidnega vaskulitisa so omejeni bolj na poročila posameznih primerov, klinična slika pa je precej pestra; tako so npr. poročali o razjedah tankega in debelega črevesja, infarktih in predrtju črevesja v sklopu revmatoidnega vaskulitisa in tudi ulceroznemu kolitisu podobnemu pankolitisu.

Vredno je omeniti tudi posebno entiteto, Feltyev sindrom, o katerem govorimo pri triadi artritisa, splenomegalije in kronične nevtropenije. Dve tretjini teh bolnikov razvije tudi hepatomegalijo in je nagnjenih k razvoju portalne hipertenzije.

Spondilartritis

Ko govorimo o SpA, mislimo na skupino serološko negativnih, patofiziološko in etiopatogenetsko sorodnih bolezni, pri katerih je osnovni patološki mehanizem entezitis. SpA po zadnjih razvrstitvenih merilih razdelimo na SpA s prizadetostjo osnega skeleta in SpA s prevladujočo prizadetostjo perifernega skeleta. Najznačilnejši predstavnik SpA je ankilozirajoči spondilitis (AS), v to skupino bolezni pa prištevamo še reaktivni artritis, psoriatični artritis, enteropatični artritis in juvenilni SpA. SpA prizadenejo 0,5–2 % prebivalstva (13). Pomemben dejavnik pri tej skupini bolezni je povezanost s HLA B27 antigenom. Pri bolnikih, ki imajo ob KVČB tudi AS je HLA B27 antigen prisoten v 70 %, medtem ko ga pri bolnikih s KVČB in prizadetostjo perifernih sklepov, ali pa KVČB brez sklepne simptomatike najdemo v manj kot 15 % (14).

Med gastrointestinalnimi manifestacijami SpA je v ospredju nedvomno kronična vnetna črevesna bolezen. Ocenjena prevalenca klinično izražene KVČB pri bolnikih s SpA je 7 %. Subklinično vnetje GIT pa je pri teh bolnikih bistveno pogostejše in lahko prisotno celo v 65 %. Glede na to, da je črevesna prizadetost pogosto asimptomatska, je dobro vedeti, da imajo bolniki z bolj aktivno boleznijo in slabšo gibljivostjo hrbtenice, bolj verjetno tudi vnetno prizadeto črevo. Nedavna meta-analiza je pri bolnikih s KVČB pokazala, da je ocenjena prevalenca perifernega artritisa 13 %, sakroiliitisa 10 % in AS 3 % (15). AS, ki je povezavi s KVČB, klinično ni popolnoma nič drugačen, kot AS brez pridružene prizadetosti črevesja in poteka neodvisno od aktivnosti črevesnega vnetja. Lahko se pojavi več let pred pojavom KVČB. Periferna sklepna simptomatika, v povezavi s KVČB pa je lahko v obliki akutnega oligoartritisa, ki je pogosto vezan na poslabšanje aktivnosti črevesne bolezni, ali pa bolj kroničnega, običajno neerozivnega simetričnega poliartritisa, ki poteka neodvisno od aktivnosti črevesnega vnetja (16, 17).

Sjögrenov sindrom

Sjögrenov (SjS) sindrom je kronična sistemska avtoimunska bolezen, za katero je značilno obilno limfocitno prežetje žlez z zunanjim izločanjem in posledično motnjo v delovanju prizadetih žlez. Najpogosteje so prizadete solzne žleze in žleze slinavke, čeprav lahko bolezen zajame tudi druge žleze z zunanjim izločanjem. Približno 5 odstotkov bolnikov s SjS zboli za maligno limfoproliferativno boleznijo, največkrat za B-celičnim neHodgkinovim limfomom. SjS je za revmatoidnim artritisom najverjetneje druga najpogostejša vnetna revmatska bolezen. Pojavlja se v vseh starostnih skupinah prebivalstva, najpogosteje pa v četrtem in petem desetletju življenja. Devetkrat pogosteje zbolijo ženske. Bolezen lahko poteka samostojno, lahko pa je pridružena kateri koli drugi avtoimunski bolezni (17). Tako se SjS pojavlja pri 30 odstotkih bolnikov z RA, pri petini bolnikov s sistemsko sklerozo (SSC), desetine bolnikov s SLE, pojavlja pa se tudi pri na organ zamejenih avtoimunskih boleznih kot sta primarna biliarna ciroza ter avtoimunski tiroiditis. Poleg klasičnega simptoma suhe ustne sluznice so pri bolnikih s SjS lahko prisotne številne druge GIT manifestacije. Pri 80 % bolnikov se pojavlja disfagija, zelo pogosto imajo ti bolniki tudi gastritis, pri 23 % bolnikov najdejo protitelesa proti parietalnim želodčnim celicam. V redkih primerih pride do pankreatitisa in insuficience trebušne slinavke. Do 50 % bolnikov ima lahko patološki hepatogram (18).

Sistemska skleroza

SSc je redka kronična sistemska avtoimunska bolezen, ki jo zaznamujeta obsežna fibroza in vaskulopatija s prizadetostjo predvsem drobnih arterij. Izmed vseh avtoimunskih revmatskih bolezni ima najvišjo umrljivost in obolevnost ter močno zmanjšuje kakovost življenja. Klinična slika je raznolika, praktično vsi bolniki s sistemsko sklerozo pa imajo Raynaudov fenomen, opeto in zadebeljeno kožo s podkožjem, gastroezofagealno reflusno bolezen in protijedrna atoprotitelesa (ANA). V Sloveniji je letna incidenca ocenjena na 2,6 primera na milijon

prebivalcev (19). SSc se najpogosteje pojavlja med 30. in 60. letom starosti, 4–6 krat pogosteje zbole vajo ženske.

Prebavila so najpogosteje prizadet notranji organ in so v 10 % prvi prizadeti organski sistem (20). Motena kontraktilnost spodnjega dela požiralnika in šibkost gastroezofagealnega sfinktra sta najpogostejši spremembi (75 % bolnikov), ki se klinično kaže z disfagijo ter simptomi refluksnega ezofagitisa. Prizadetost želodca je pogosta, vendar navadno klinično nema, lahko pa povzroča občutek hitre sitosti, napenjanja in slabosti. Krvavitev iz venektazij antruma želodca (angl. watermelon stomach) je lahko razlog sideropenične anemije (21). Tanko črevo je drugi najpogosteje prizadeti del prebavil pri SSC. Kaže se z napenjanjem, slabostjo, bruhanjem, bolečinami in krči. Razvije se lahko skleroza tankega črevesja, ki ima slabo prognozo. Vodi do malabsorpcije, hujšanja, anemije in pogostih ter obilnih stolic in funkcionalnega ileusa. Zaradi črevesne staze lahko pride do razrasta bakterij s posledičnim izmenjavanjem zaprtja in drisk. Prizadetost debelega črevesja ima 10–50 % bolnikov in se kaže s širokobaznimi divertikli, ki se lahko vnamejo, obstipacijo in psevdoobstrukcijo. Inkontinenca za blato se pojavlja pri 30 % bolnikov s SSC in je posledica prizadetosti rektalnih mišic, predvsem rektalnega sfinktra. Glede na obsežno GIT prizadetost imajo bolniki s SSC veliko tveganje razvoja podhranjenosti (20).

Vaskulitisi

Vaskulitisi so skupina raznovrstnih boleznih, pri katerih vnetje primarno prizadene žilno steno. Vnetni proces zajame žile različnih velikosti, zato imajo različni vaskulitični sindromi raznolike klinične in patohistološke značilnosti (22).

Primarne sistemske vaskulitise razvrščamo v tri večje skupine glede na velikost prizadetih žil; velike žile prizadeneta gigantocelični arteritis in Takayasujev arteritis, srednje velike žile so glavne oskrbovalne arterije notranjih organov in so pri odraslih prizadete v sklopu nodoznega poliarteritisa (PAN), male žile pa

so prizadete pri boleznih, kot so ANCA vaskulitisi, IgA vaskulitis (IgAV), krioglobulinemični vaskulitis, urtikarielni vaskulitis, anti-GBM bolezen itd. V sklopu Behcetove bolezni so lahko prizadete žile različnega kalibra in tako arterije kot vene.

Vaskulitisi lahko prizadenejo katerikoli del GIT (23), vendar pa po pogostosti lahko pričakujemo prizadetost ustne votline v sklopu ANCA-vaskulitsov in npr. Behcetove bolezni, želodec je običajno prizadet v sklopu ANCA-vaskulitsov in IgA vaskulitisa, medtem ko Takayasujev arteritis, ANCA-vaskulitisi, IgA vaskulitis, PAN, gigantocelični arteritis pogosteje prizadenejo tanko in debelo črevo ter mezenterij. Takayasujev arteritis in ANCA-vaskulitisi so tudi najpogosteje povezani s KVČB (23). Kadar gre za prizadetost črevesja v sklopu vaskulitsov, so simptomi posledica ishemije in se najpogosteje kaže z nespecifično simptomatiko, kot so bolečine v trebuhu (abdominalna angina), slabost, bruhanje, driska, krvavitve, povišana telesna temperatura. (23). Pomembno je, da se tega zavedamo in vključimo vaskulitise med diferencialno diagnostične možnosti abdominalne simptomatike, saj gre za življenje ogrožajoče zaplete, ki potrebujejo intenzivno imunosupresivno terapijo.

Od posameznih entitet morda še nekaj besed o IgA vaskulitisu in Behcetovi bolezni.

IgA vaskulitis

IgAV (staro ime purpura Henoch-Schönlein) je najpogostejši vaskulitis pri otrocih, a tudi pri odraslih bolezen ni redka. Incidenca bolezni pri odraslih v Sloveniji je 5,1 primera na 100,000 prebivalcev. Pogosteje zbole vajo moški in pogostnost bolezni s starostjo narašča (24). Pri vseh bolnikih se pojavi na koži tipna, lahko nekrotizirajoča, purpura, ki je najbolj izražena na spodnjih okončinah in zadnjici. Pridružijo se ji še artralgijske ali artritis, najpogosteje kolen in gležnjev, pogost je tudi edem stopal in goleni. Prizadetost ledvic lahko vodi v razvoj kronične ledvične bolezni. Prizadetost prebavil se kaže z bolečinami v trebuhu s krči, slabostjo, bru-

hanjem, krvavitvami in drisko, lahko krvavo. Kadar gre za prizadetost ledvic ali/in prebavil je vedno potrebno imunosupresivno zdravljenje (23).

Behcetova bolezen

Za to bolezen značilna triada je ponavljajočih se aft/razjed v ustni votlini, genitalnih aft in uveitisa. Podatki o prizadetosti GIT v sklopu Behcetove bolezni so zelo različni in se gibljejo med 1 % v Turčiji do 50 % na Daljnem Vzhodu. Najpogosteje gre za razjede v predelu ileuma in debelega črevesa; možne pa so tudi razjede po drugih predelih črevesja, tromboze jetrnih ven in /ali spodnje votle vene s klinično sliko sindroma Budd-Chiari. Prizadetost prebavil se najpogosteje izrazi z bolečino v desnem spodnjem kvadrantu, drisko s krvavitvami ali brez njih in povišano telesno temperaturo (25).

Sistemski lupus eritematozus

SLE je kronična sistemska vezivno- tkivna bolezen z več-organsko prizadetostjo, ki najpogosteje prizadene ženske v rodni dobi. Bolezen lahko poteka tudi z življenjsko nevarnimi zapleti. Najpogosteje so sicer ob prisotnosti številnih avtoprotiteles prizadeti sklepi, koža, ledvica, srce, centralno živčevje, kostni mozeg. Prizadetost prebavil je redkejša, 10 % bolnikov ima lahko malabsorbcijo, možen pa je tudi enteritis v sklopu SLE (26). Le-ta je nevaren zaplet, ki ga je potrebno prepoznati. Patofiziološko je v ozadju vaskulitis mezenterialnega žilja, intestinalna psevdoobstrukcija in enteropatija z izgubljanjem beljakovin. Običajno se kaže z nespecifično simptomatiko, vendar so praviloma ob tem prisotni tudi znaki aktivnega SLE in ne le prizadetost prebavil. V nedavni opazovalni študiji so opisovali tudi povezavo med SLE in celiakijo (27).

ZAKLJUČEK

Večina vnetnih revmatičnih bolezni lahko prizadene prebavni trakt, pri čemer pa ni nujno, da je GIT prizadetost v klinični sliki prva ali prevladujoča manifestacija. Tako moramo na to možnost pogosto

sami aktivno pomisliti. Seveda, pa se s sliko prizadetosti prebavil lahko izrazijo tudi neželeni učinki imunomodulirajočih/imunosupresivnih zdravil. Tako je npr. dolgotrajno zdravljenje z metotreksatom lahko povezano s hepatoskičnostjo in jetrno fibrozo, zdravljenje z rituksimabom (protitelesom proti CD 20 molekulam na limfocitih B) z reaktivacijo hepatitisa B, tocilizumab (zaviralec IL-6) in tofacitinib (zaviralec JAK lin 3) sta povezana z večjim tveganjem za predrtje črevesja, zaviralec IL-17 z možnim poslabšanjem KVČB. Nenazadnje pa se kot pomembna diferencialno diagnostična možnost pojavljajo tudi okužbe, zlasti oportunistične (npr. citomegalovirusni kolitis, mikobakterijska okužba), kar pa . presega namen tokratnega prispevka.

Literatura

1. Ciccia F, Ferrante A, Guggino G, Triolo G. The role of the gastrointestinal tract in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2016;30: 889e900.
2. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell* 2016;164:337–40.
3. Nagpal R, Yadav H, Marotta F. Gut microbiota: the next-gen frontier in preventive and therapeutic medicine? *FrontMed* 2014;1:15.
4. Hernandez JC. The Microbiome and Bone and Joint Disease. *Curr Rheumatol Rep* (2017) 19: 77. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0705-1>.
5. Loyola-Rodriguez JP, Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patiño-Marin N, Seymour GJ. Rheumatoid arthritis and the role of oral bacteria. *J Oral Microbiol*. 2010;2:1–8.
6. Jayatilake JAMS, Rajapakse S, Weerasinghe IE, Wanigasekara P, Vasanthathilaka J. Oral hygiene and periodontal status in a group of patients with rheumatoid arthritis. *Indian J Rheumatol*. 2011;6:111–5.
7. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *JCR: J Clin Rheumatol*. 2007;13:134–7.
8. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994;180:2359–64.
9. Rath HC, Herfarth HH, Ikeda JS, Grenther WB, Hamm Jr TE, Balish E, et al. Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLAB27/human beta2 microglobulin transgenic rats. *J Clin Invest* 1996;98:945–53.
10. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol*. 2011;12:5–9.
11. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388:2023e38.
12. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of rheumatoid arthritis. *Dig Dis Sci* 2011;56: 295–302.
13. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:351.
14. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 1996;110:1696–703.
15. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, et al. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2017;11:631–42.
16. Gionchetti P, Rizzello F. IBD: IBD and spondyloarthritis: joint management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:9–10.
17. Sanz Sanz J, Juanola Roura X, Seoane-Mato D. Screening of inflammatory bowel disease and spondyloarthritis for referring patients between rheumatology and gastroenterology. *Reumatol Clin* 2017; doi: 10.1016/j.reuma.2017.07.001.
17. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Siso-Almirall A. Primary Sjogren syndrome. *BMJ* 2012;344:e3821
18. Vivino FB. Sjogren's syndrome: clinical aspects. *Clin Immunol* 2017 [pii:S1521-6616(16)30678-7].
19. Sipek Dolničar A, Rotar Z, Tomsič M. Incidence of scleroderma spectrum disorders in Slovenia. *Clin Exp Rheumatol* 2013 (Suppl 76):8–11.
20. Kumar S, Singh J, Rattan S. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:883–98.
21. Richardson C, Agrawal R, Lee J. Esophageal dilatation and interstitial lung disease in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:109–14.
22. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA. 2012 revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
23. Weiss GM. Gastrointestinal involvement in systemic vasculitis. *Rheumatology Network*. Norwalk (CT): UBM Medica; 2016. Available at: <http://www.rheumatology-network.com/news/gastrointestinal-involvement-systemic-vasculitis>.
24. Hočvar A, Rotar Ž, Jurčić V, Čučnik S, Tomšič M. Patient age, gender and extent of purpura may suggest short-term outcomes in adults with IgA vasculitis. *Rheumatology* 2015;54:1330–2.
25. Hatemi I, Esatoglu SN, Hatemi G. Characteristics, treatment, and long-term outcome of gastrointestinal involvement in Behcet's Syndrome: a strobe-compliant observational study from a dedicated multidisciplinary center. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3348.
26. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16039.
27. Dahan S, Ben-Ami Shor D, Comaneshter D. All disease begin in the gut: Celiac disease co-existence with SLE. *Autoimmunity Reviews* 2016; 15: 848–853.