

Το «μαλακό» κολλαγόνο: Μια νέα υπόθεση στην παθογένεση της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και των οροαρνητικών σπονδυλαρθροπαθειών

Π. ΒΟΥΝΟΤΡΥΠΙΔΗΣ¹
Γ. ΚΟΥΚΛΑΚΗΣ²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρά τη μακροχρόνια έρευνα στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) και τις σπονδυλαρθρίτιδες (ΣΠΑ), η αιτιολογία τους παραμένει αδιευκρίνιστη. Η πρόσφατη παρατήρηση της σύνδεσης της καλοήθους υπερελαστικότητας των αρθρώσεων με τη νόσο Crohn καταδεικνύει μια πιθανή συσχέτιση ενός ιδιαίτερου τύπου κολλαγόνου ή θεμέλιας ουσίας του συνδετικού ιστού, τόσο στην ΙΦΝΕ, όσο και τις ΣΠΑ. Ανασκοπώντας βιβλιογραφικά δεδομένα, προτείνουμε τη θεωρία του «μαλακού» κολλαγόνου και αναπτύσσουμε τα υπέρ που την υποστηρίζουν.

Ελληνική Ρευματολογία 2008, 19(4):329-334

Όροι ευρητηρίου: αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα, νόσος Crohn, ελκώδης κολίτιδα, καλοήθης υπερελαστικότητα αρθρώσεων, παθογένεια.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μολονότι η πρόοδος στην κατανόηση των μηχανισμών της φλεγμονής στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι σημαντική, η αιτιολογία της ΙΦΝΕ, για περισσότερο από έναν αιώνα συστηματικής μελέτης, παραμένει αδιευκρίνιστη^{1,2}. Η νόσος Crohn (CD) και η ελκώδης κολίτιδα (UC) αποτελούν χρόνιες διαταραχές του πεπτικού σωλήνα, οι οποίες ονομάζονται φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και θεωρούνται αυτοάνοσης αρχής. Αυτό σημαίνει ότι μια διαταραχή της ανοσιακής ανοχής οδηγεί σε ανοσιακή απάντηση έναντι αυτοαντιγόνων. Η ακριβής φύση αυτών των αυτοαντιγόνων στην ΙΦΝΕ δεν έχει ακόμη καθορισθεί. Πρόσφατα έχουμε καταδείξει ότι ασθενείς με νόσο Crohn έχουν δεκαπλάσια πιθανότητα εμφάνισης καλοήθους υπερελαστικότητας των αρθρώσεων (ΚΥΑ), μία κατάσταση η οποία συχνά προκαλεί

¹Επιμελητής Ρευματολογικού Τμήματος, 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Εκπαίδευσης, Θεσσαλονίκη

²Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

μυοσκελετικά προβλήματα, γνωστά ως σύνδρομο καλοήθους υπερελαστικότητας των αρθρώσεων³. Το εύρημα αυτό, αν και εκ πρώτης όψεως θα μπορούσε να αποδοθεί σε τυχαίο γεγονός, θέτει ωστόσο ένα ουσιαστικό στοιχείο στην παθογένεια της ΙΦΝΕ και των οροαρνητικών σπονδυλαρθροπαθειών (ΣΠΑ).

«ΜΑΛΑΚΟ» ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ (ΜΚ) ΚΑΙ ΙΦΝΕ

Διάφοροι αιτιολογικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεια της ΙΦΝΕ, όμως η πιθανότητα ύπαρξης ενός αντιγονικού κολλαγόνου ή στοιχείου της θεμέλιας ουσίας του συνδετικού ιστού, σε αυτούς τους ασθενείς, που να δρα ως αιτιοπαθογενετική αιτία, δεν έχει διευκρινιστεί. Το συγκεκριμένο κολλαγόνο ή στοιχείο της θεμέλιας ουσίας, το οποίο χάρη συντομίας θα ονομάζεται «μαλακό» κολλαγόνο (ΜΚ), είναι ο ουσιαστικός παράγοντας, υπεύθυνος για την υπερελαστικότητα των αρθρώσεων και είναι αναγκαίο σε όλα τα θηλαστικά για την ενδομήτρια ανάπτυξη και την έξοδο κατά τον τοκετό από τη στενή δίοδο του κόλπου. Το ΜΚ φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο και ευπαθές και λειτουργεί ως αντιγονικός πυροδοτικός παράγοντας, μετουσιούμενο ή εξαλλασσόμενο, υπό την επίδραση ποικίλων εξωτερικών παραγόντων, όπως βακτήρια, ιοί, χημικές ουσίες και μόρια, πολλά από τα οποία έχουν αναγνωρισθεί και περιγραφεί στην ιατρική βιβλιογραφία⁴⁻¹².

Η αξία του μητρικού γάλακτος και του θηλασμού δεν περιορίζεται μόνο στους λόγους της διατροφής του νεογνού και τη μεταφερόμενη χημική ανοσία από τη μητέρα σε αυτό, αλλά επιπλέον αποτελεί και τη μόνη ανεκτή και μη ανοσογόνο τροφή, η οποία επιτρέπει την ανάπτυξη του βρέφους, χωρίς να μετουσιώνει το ΜΚ και χωρίς να προκαλεί την εμφάνιση γαστρεντερικών ανωμαλιών. Όσο νωρίτερα ένα βρέφος απογαλακτίζεται, τόσο πιθανότερο είναι να υποφέρει από γαστρεντερικά προβλήματα και να αναπτύξει ΙΦΝΕ^{13,14}. Η υποκατάσταση του μητρικού γάλακτος και οι τροφικές αλλεργίες είναι αναγνωρισμένοι παράγοντες στην εμφάνιση κολίτιδας^{13,15}. Ωστόσο,

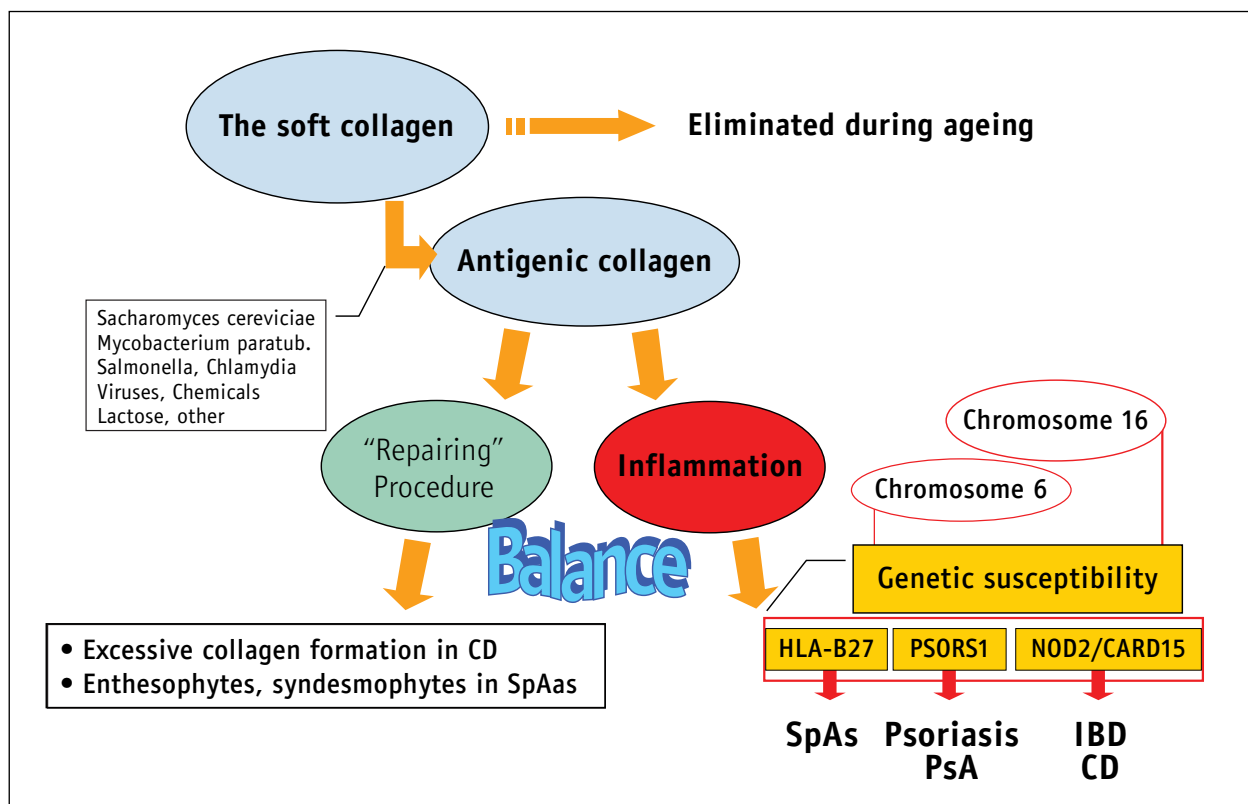
η σύγχρονη βιοτεχνολογία έχει συμβάλει στην ανάπτυξη ανεκτών για το νεογνό και το βρέφος προϊόντων γάλακτος, έτσι ώστε ο πρώιμος απογαλακτισμός να μην έχει πλέον συσχέτιση με την εμφάνιση ΙΦΝΕ^{16,17}.

Ένα ερώτημα που γεννάται είναι εάν άλλα θηλαστικά πάσχουν από παρόμοιες μορφές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Για να απαντηθεί το ερώτημα αυτό θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι τα ζώα ενστικτωδώς προστατεύονται, αυτοκαθορίζοντας το χρόνο του απογαλακτισμού τους. Επιπλέον, τα οικόσιτα θηλαστικά εξαρτώνται από τον άνθρωπο και για τα είδη εκείνα, των οποίων η διατροφή εξαρτάται κατά ένα μέρος από αυτόν, η ΙΦΝΕ είναι γεγονός. Μια καθαρή παρατήρηση μπορεί να γίνει στους κατοικίδιους σκύλους και γάτες και, σε κάποιο βαθμό, στα μηρυκαστικά^{11,18,19}.

ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΣΥΝΔΕΣΗ ΤΟΥ ΜΚ ΜΕ ΤΙΣ ΟΡΘΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ;

Σε πρόσφατη μελέτη μας καταδείξαμε τη σύνδεση της καλοήθους υπερελαστικότητας, η οποία και αποτελεί φαινοτυπική έκφραση της παρουσίας του ΜΚ, με τη νόσο Crohn. Η υποκείμενη διαταραχή και κάποιου είδους φλεγμονώδης αντίδραση του γαστρεντερικού στα 2/3 περίπου των ασθενών με οροαρνητικές σπονδυλαρθρίτιδες είναι καλά αναγνωρισμένη²⁰⁻²², επομένως θεωρούμε ότι η CD αποτελεί μόνο το κλινικά ορατό μέρος της υποκείμενης γαστρεντερικής διαταραχής, η οποία φαίνεται ότι επηρεάζεται από το ΜΚ.

Το ΜΚ πιθανόν υπάρχει σε αφθονία σε ιδιαίτερες ανατομικές περιοχές, όπως στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις, στους μεσοσπονδύλιους δίσκους, στα σημεία των ενθέσεων, επιτρέποντας την ενδομήτρια ανάπτυξη στο νεογνό και αργότερα τον τοκετό. Επιπλέον, το ΜΚ υπάρχει και σε άλλες δομές με ιδιαίτερη κινητικότητα, όπως ο εντερικός σωλήνας και οι μεταβατικές θέσεις του (τελικός ειλεός), η ίριδα, η αορτή και η αορτική βαλβίδα. Όλα τα παραπάνω είναι γνωστό ότι αποτελούν θέσεις χαρακτηριστικής προσβολής στους ασθενείς με ΣΠΑ. Η υποκατάσταση του ΜΚ με άλλου τύπου κολλαγόνο και η ασβεστοποίησή του είναι



Εικόνα 1. Σχηματική παράσταση της θεωρίας του «μαλακού» κολλαγόνου, το οποίο περιοριζόμενο κατά την ενηλικίωση είναι δυνατό να μεταοσιωθεί σε αντιγονικό, ξεκινώντας μια επανορθωτική διαδικασία ή φλεγμονώδη απάντηση σε γενετικά προδιαθετημένα άτομα.

η «επανορθωτική-επουλωτική διαδικασία», η οποία προσδίδει την ιδιαίτερη ακτινομορφολογική εικόνα στις οροαρνητικές σπονδυλαρθρίτιδες. Η CD είναι μια διαταραχή του συνδετικού ιστού, στην οποία η υπερβολική ανάπτυξη κολλαγονικών ινιδίων, σε όλο το τοίχωμα του εντερικού αυλού και τελικά η επακόλουθη ίνωση αποτελούν ιδιαίτερα γνωρίσματα της νόσου²³⁻²⁵.

Η όλη διαδικασία φαίνεται ως μια παθολογική επανορθωτική διεργασία, τόσο στην αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα, όσο και στη νόσο του Crohn. Το φλεγμονώδες στοιχείο αποτελεί παράλληλη ή μετέπειτα διαταραχή, εξαρτώμενη πιθανώς από την ποσότητα και την έκταση του εκτεθειμένου κολλαγόνου, τον πυροδοτικό μηχανισμό και την ανοσιακή ανοχή του ατόμου και γενετικούς παράγοντες, όπως η παρουσία συγκεκριμένων αντιγόνων HLA (HLA-B27), το

γονίδιο PSORS1 για την ψωρίαση, οι εξαλλαγές NOD2/CARD15 στη CD ή και άλλους παράγοντες που μένει να καθορισθούν²⁶⁻³⁰. Επιπρόσθετα, υπάρχουν σημαντικές ιστολογικές διαφορές στο φλεγμένοντα αρθρικό υμένα μεταξύ των ΣπΑ και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) που επισημαίνουν και διαφορετική φλεγμονώδη διαδικασία ανάπτυξής του³¹. Η θεωρία της επανορθωτικής διεργασίας που επισυμβαίνει στις ΣπΑ μπορεί να εξηγήσει και το γεγονός ότι οι δείκτες φλεγμονής, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ), είναι συχνά φυσιολογικοί στους ασθενείς με ΣπΑ³²⁻³⁴.

Με αυτό το συλλογιστικό τρόπο, θα μπορούσε να δοθεί εξήγηση για τις αυτόματες υφέσεις που παρατηρούνται, τόσο στη CD, όσο και στις ΣπΑ. Επίσης, η ύφεση που παρατηρείται μετά από μακροχρόνια αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα

(«καμένη» νόσος) θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι μετά την κατανάλωση ή την υποκατάσταση του υπεύθυνου ΜΚ δεν υπάρχει πλέον διαθέσιμο υπόστρωμα για την εξέλιξη της νόσου. Άλλη πιθανή αιτία είναι το ότι το ΜΚ μάλλον περιορίζεται ή αντικαθίσταται κατά τη διάρκεια της γήρανσης του ατόμου, κάτω από φυσιολογικές διαδικασίες ανακατασκευής (remodeling), και για το λόγο αυτό οι ΣπΑ και η ΙΦΝΕ παρατηρούνται συχνότερα σε νέους ενήλικες³⁵.

Τελικά, ο λόγος για την ποικιλία των κλινικών εκδηλώσεων στις οροαρθρικές σπονδυλαρθρίτιδες και τη νόσο Crohn φαίνεται να είναι ο συνδυασμός της θέσης και της ποσότητας του μαλακού κολλαγόνου που εκτίθεται σε φυσιολογικές επανορθωτικές διεργασίες και του ανοσιακού συστήματος, σε συνδυασμό με τη γενετική προδιάθεση και την ανοσολογική ανοχή του ατόμου (Εικόνα 1).

ΓΕΝΙΚΕΣ ΘΕΩΡΗΣΕΙΣ

Η γενικευμένη υπερελαστικότητα των αρθρώσεων, καθώς επίσης και η ιδιοπαθής νόσος του εντέρου και οι σπονδυλαρθρίτιδες είναι νοσηρές καταστάσεις με γενετικό υπόβαθρο, οι οποίες επισυμβαίνουν συχνότερα σε άτομα της ίδιας οικογένειας. Η γενετική μεταφορά της καλοήθους υπερελαστικότητας με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα δηλώνει ότι όλο και περισσότεροι άνθρωποι στο μέλλον θα εκτεθούν στον κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ και ΣπΑ^{36,37}. Παράλληλα, ο «δυτικός» και μοντέρνος τρόπος ζωής και ο περιορισμός του θηλασμού, σε συνδυασμό με την αύξηση της επίπτωσης της νόσου Crohn μπορεί να αντανakλούν αυτή την υπόθεση^{12,38-41}.

Είναι ενδιαφέρουσα η αντίθεση ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ΜΣΑΦ μπορούν να προκαλέσουν την έξαρση της ΙΦΝΕ, ενώ τα σαλικυλικά παράγωγα δεν έχουν τέτοιο αποτέλεσμα και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της νόσου⁴². Πρέπει να έχουμε στο νου μας και άλλους μηχανισμούς δράσης των σαλικυλικών, τα οποία πιθανόν να θέτουν το ΜΚ σε αδρανή κατάσταση. Τα σαλικυλικά έχουν διπλή δράση, κολλαγονολυτική-ανασταλτική της σύνθεσης του

κολλαγόνου, αλλά και αντιφλεγμονώδη δράση, αναγκαία για τη μείωση ή την εξισορρόπηση της έντασης της νόσου⁴³.

Τα κριτήρια του Beighton για την εκτίμηση της καλοήθους υπερελαστικότητας έχουν περιορισμούς και, έτσι, θα πρέπει να έχουμε κατά νου και άλλες παραμέτρους, όπως η ηλικία, η ενασχόληση με χειρωνακτικές εργασίες και το οικογενειακό ιστορικό, για να μορφοποιήσουμε το περιβάλλον αυτής της κατάστασης⁴⁴.

Συμπερασματικά, θεωρούμε ότι η ανοσολογική απάντηση αποτελεί το ήμισυ της αιτιοπαθοφυσιολογίας της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και των οροαρθρικών σπονδυλαρθροπαθειών μετά από το πρωτογενές γεγονός της μετουσίωσης-μεταμόρφωσης και αντιγονικότητας του «μαλακού» κολλαγόνου, κατά την έκθεσή του σε εξωγενείς παράγοντες. Μελέτες σε πληθυσμούς καταδεικνύουν τη σύνδεση των δύο διαταραχών⁴⁵. Η διερεύνηση του ΜΚ έχει ήδη αρχίσει⁴⁶ και η εξακρίβωσή του πιθανώς να θέσει κατευθυντήριες γραμμές για προφυλακτικά μέτρα και νέες θεραπείες, τόσο στις ΣπΑ, όσο και την ΙΦΝΕ.

ABSTRACT

The “soft collagen”. A new hypothesis in the pathogenesis of the inflammatory bowel disease and the spondylarthropathies

Vounotrypidis P.¹, Kouklakis G.²

¹Consultant Rheumatologist, 424 General Army Hospital, Thessaloniki, Greece

²Associate Professor, Department of Inflammatory Bowel Diseases, University Hospital of Alexandroupolis, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Despite the long research on inflammatory bowel disease (IBD) and spondylarthropathies (SpAs), their etiology still remains elusive. Our recent observation of association between joint hypermobility and Crohn’s disease indicates a possible connection of a specific collagen or tissue matrix to both, IBD and SpAs. We propose the theory of the “soft collagen” and we discuss the pros supporting this theory.

Hellenic Rheumatology 2008, 19(4):329-334

Key words: *ankylosing spondylitis, Crohn's disease, ulcerative colitis, benign joint hypermobility, pathogenesis.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:286-297.
2. Baron JH. The inflammatory bowel disease up to 1932. *Mt Sinai J Med* 2000; 67:174-189.
3. V P, Kouklakis G, Lyratzopoulos N et al. Increased incidence of joint hypermobility in patients with Crohn's disease. *Gut* 2007 (supl III), A131.
4. Liu Y, van Kruiningen HJ, West AB, Cartun RW, Cortot A, Colombel JF. Immunocytochemical evidence of Listeria, Escherichia coli and Streptococcus antigens in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 108:1396-1404.
5. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127:412-421.
6. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmune Rev* 2004; 3:394-400.
7. Linskens RK, Huijsdens XW, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM, Meuwissen SG. The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in the pathogenesis and the influence of antibiotics and probiotics. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2001; 29-40.
8. Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of the epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:848-859.
9. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*; 18:481-496.
10. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40:619-622.
11. Ohkusa T, Nomura T, Sato N. The role of bacterial infection in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intern Med* 2004; 43:534-38.
12. Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: A critical review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008; 14:165-173.
13. Floch MH. Whither bovine milk? *Am J Clin Nutr* 1969; 22:214-17.
14. Koletzko S, Sherman P, Corey M, Griffiths A, Smith C. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *BMJ* 1989; 298:1617-1618.
15. Truelove SC. Ulcerative colitis provoked by milk. *Brit Med J* 1961; 1:154-160.
16. Sonntag B, Stolze B, Heinecke A, Luegering A, Heidemann J, Lebidz P, et al. Preterm birth but no mode of delivery is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease later in life. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1385-1390.
17. Gilat T, Hacoheh D, Lilos P, Langman MJ. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:1009-1024.
18. Jergens AE, Moore FM, Haynes JS, Miles KG. Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 case (1987-1990). *J Am Vet Med Assoc.* 1992; 201:1603-1608.
19. Qin X. What is human inflammatory bowel disease (IBD) more like: Johne's disease in cattle or IBD in dogs and cats? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:138.
20. Cuvelier C, Barbatis C, Mielants H, De Vos M, Roels H, Veys E. Histopathology of intestinal inflammation related to reactive arthritis. *Gut* 1987; 28:394-401.
21. Mielants H, Veys EM. The gut in the spondylarthropathies. *J Rheumatol* 1990; 17:7-10.
22. Simenon G, Van Gossun A, Adler M, Rickaert F, Appelboom T. Macroscopic and microscopic gut lesions in seronegative spondylarthropathies. *J Rheumatol.* 1990; 17:1491-1494.
23. Kjeldsen J, Schaffalitzky de Muckadell OB, Junker P. Seromarkers of collagen I and III metabolism in active Crohn's disease. Relation to disease activity and response to therapy. *Gut* 1995; 37:905-910.
24. Graham MF, Willey A, Adams J, Diegelmann RF. Corticosteroids increase procollagen gene expression, synthesis and secretion by human intestinal smooth muscle cells. *Gastroenterology* 1995; 109:1454-1461.
25. Alexakis C, Caruelle JP, Sezeur A, Cosnes J, Gendre JP, Mosnier H, et al. Reversal of abnormal col-

- lagen production in Crohn's disease intestinal biopsies treated with regenerating agents. *Gut* 2004; 53:85-90.
26. Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Bichakjian CK, Lenk W, et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1349-1356.
 27. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997; 6:813-820.
 28. Burden AD, Javed S, Bailey M, Hodgins M, Connor M, Tillman D. Genetics of psoriasis: paternal inheritance and a locus on chromosome 6p. *J Invest Dermatol* 1998; 110:958-960.
 29. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:599-603.
 30. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:603-606.
 31. Baeten D, Demmeter P, Cuvelier C, Van den Bosch F, Kruithof E, Van Damme N, et al. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondylarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:945-953.
 32. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26:980-984.
 33. Wright JP, Young GO, Tigler-Wybrandt N. Predictors of acute relapse of Crohn's disease. A laboratory and clinical study. *Dig Dis Sci* 1987; 32:164-170.
 34. Boirivant M, Leoni M, Tariciotti D, Fais S, Squarcia O, Pallone F. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:401-405.
 35. Simkin PA. A biography of the chondrocyte. *Ann Rheum Dis* Published Online First; 31 January 2008; doi:1136/ard.2007.084574.
 36. Simpson MR. Benign joint hypermobility syndrome: evaluation, diagnosis, and management. *J Am Osteopath Assoc* 2006; 106:531-536.
 37. Hakim AJ, Cherkas LF, Grahame R, Spector TD, MacGregor AJ. The genetic epidemiology of joint hypermobility: a population study of female twins. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2640-2644.
 38. Barton JR, Gillon S, Ferguson A. Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1983; marginal fall in ulcerative colitis, three-fold rise in Crohn's disease. *Gut* 1989; 30:618-622.
 39. Cosgrove M, Al-Atia RF, Jenkins HR. The epidemiology of paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 1996; 74:460-461.
 40. Armitage E, Drummond H, Ghosh S, Ferguson A. Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland. *Lancet* 1999; 353:1496-1497.
 41. Asklung J, Grahnquist L, Ekblom A, Finkel Y. Incidence of paediatric Crohn's disease in Stockholm, Sweden. *Lancet* 1999; 354:1179.
 42. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40:619-622.
 43. Lowther DA, Handley CJ, Gundalach A. Effect of salicylic acid on articular cartilage in organ culture. *Pharmacology* 1978; 17:50-55.
 44. Klemp P. Hypermobility. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:573-575.
 45. Thjodleifsson B, Geirsson AJ, Bjornsson A, Bjarnason I. A common genetic background for inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis: A genealogic study in Iceland. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2633-2639.
 46. Zweers MC, Kucharekova M, Schalkwijk J. Tenascin-X: a candidate gene for benign joint hypermobility syndrome and hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome? *Ann Rheum Dis* 2005; 64:504-505.