

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

N. Μαΐση¹, Π. Κασαπίδης^{1,2}, Δ. Γουλές^{1,3}

¹ Ομάδα Φοιτητών, Νέων Ιατρών και Συνεργατών ΕΕΛΙΑ

² Γαστρεντερολόγος ηπατολόγος

³ Ρευματολόγος

Εισαγωγή

Η ρευματοειδής αρθρίτις (ΡΑ) είναι μια χρόνια αυτοάνοση, φλεγμονώδης πολυσυστηματική νόσος με οικονομικές συνέπειες και μεγάλο ποσοστό αναπηρίας αν δεν προληφθεί εγκαίρως. Έχει παγκόσμιο επιπολασμό 1%, μέση ηλικία έναρξης 45-55 έτη και επικράτηση γυναικών σε σχέση με άντρες 3:1.

Η ΡΑ ανάλογα με την ύπαρξη ή μη αυτοαντισωμάτων (ρευματοειδής παράγοντας-RF/ΠΠ, αντι-κιτρουλλινικά αντισώματα- ACPA/αντι-CCP) ονομάζεται **οροθετική** ή **οροαρνητική**. Με βάση την οροθετικότητα, την ηλικία έναρξης και την διάρκεια των συμπτωμάτων κ.α παρουσιάζει φαινοτυπικές διαφορές. Προσβάλλει όχι μόνο τις αρθρώσεις αλλά δυναμικά και τους εξωαρθρικούς ιστούς, όπως το καρδιοαναπνευστικό, δέρμα, οφθαλμούς, νευρολογικό και γαστρεντερικό σύστημα [1]. Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις παρατηρούνται μέχρι και το 50% των ασθενών με ΡΑ και γενικά προδιαγράφουν φτωχή πρόγνωση και αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα [2]. Στο παρόν άρθρο παρατίθενται οι γαστρεντερικές διαταραχές της ΡΑ οι οποίες μπορεί να οφείλονται στην ίδια τη νόσο ιατρογενώς ή λόγω των παρενεργειών της χορηγούμενης φαρμακευτικής θεραπείας. Η συνοπτική αλλά και περιεκτική παρουσίασή τους έχει ως στόχο να παρέχει στο κλινικό ιατρό μια σφαιρική προσέγγιση της ΡΑ, έτσι ώστε να είναι σε θέση να προβεί σε έγκαιρη και έγκυρη θεραπευτική αντιμετώπιση.

1. Διαταραχές στοματικής κοιλότητας

Σχεδόν μισοί από τους ασθενείς με ΡΑ μπορεί να εκδηλώσουν **αρθρίτιδα της κροταφογναθικής άρθρωσης (ΚΓΑ)** με πόνο, κριγμό και δυσφαγία. Η αρθροπάθεια αυτή μπορεί να συσχείζεται με την ενεργότητα της ΡΑ ή να είναι δευτεροπαθής λόγω μηχανικής αστάθειας ή οστεοαρθρίτιδας από μεταφλεγμονώδη δομική βλάβη της άρθρωσης. Η **ατλαντοαξονική υπεξάρθρωση**, μετά από ρήξη ή χαλάρωση του συνδέσμου με ενδείξεις συμπίεσης του νωτιαίου μυελού, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε δυσφαγία. Οι φυσικοθεραπευτές και ιδίως οι χειροπράκτες πρέπει να γνωρίζουν τον υψηλό κίνδυνο που συνδέεται με τους χειρισμούς και την ενδοσκόπηση σε τέτοιους ασθενείς [3].

Οι ασθενείς με **νεανική ΡΑ (JRA)** μπορεί να εμφανίζουν δυσφαγία δευτερογενώς λόγω ανωμαλίας της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ή λόγω μικρογναθίας, η οποία εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της απώλειας των κάτω γναθικών κονδύλων και της υποχώρησης της γνάθου [4].

Η **μεθοτρεξάτη**, ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της ΡΑ [5], μπορεί σε ορισμένους ασθενείς να προκαλέσει στοματικά έλκη, τα οποία ενδέχεται να συμβάλλουν στη δυσκολία έναρξης της κατάποσης ή στη δυσφαγία. Το φιλικό οξύ δρα προστατευτικά [6].

2. Οισοφαγικές και στομαχικές εκδηλώσεις

Οι οισοφαγικές εκδηλώσεις στη ΡΑ μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκινησία του οισοφάγου, οισοφαγίτιδα παλινδρόμησης, αμυλοείδωση και, σπάνια, κίρσους του οισοφάγου λόγω του συνδρόμου Felty. Η δυσκινησία του οισοφάγου εμφανίζεται σε ποσοστό έως και 62,5% των ασθενών με ΡΑ και συνήθως οφείλεται σε αμυλοείδωση ή γαστρεντερική αγγειίτιδα, η οποία περιστασιακά μπορεί να προκαλέσει στενώσεις του οισοφάγου λόγω τοπικής ισχαιμίας [1,2]. Η μη φυσιολογική κινητικότητα του οισοφάγου οδηγεί σε χαμηλή περισταλτική πίεση στα κατώτερα δύο τρίτα του οισοφάγου και μειωμένη πίεση στον κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα με αποτέλεσμα την εκδήλωση οπισθοστερνικού καύσου, οισοφαγίτιδας και δυσφαγίας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στεροειδών και ΜΣΑΦ. Οι περισσότερες γαστρεντερικές διαταραχές σε ασθενείς με ΡΑ σχετίζονται με τη χρόνια χρήση ΜΣΑΦ και στεροειδών. Οι γαστρεντερικές παρενέργειες από τη χρήση **στεροειδών** στη ΡΑ είναι δοσο- και χρονο-εξαρτώμενες. Συνίστανται σε γαστρίτιδα, έλκη στομάχου και εντέρου, γαστρεντερική αιμορραγία, παγκρεατίτιδα και ηπατική στεάτωση [8]. Η παράλληλη χορήγηση ΜΣΑΦ και γλυκοκορτικοειδών αυξάνει κατά 4 φορές την πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών.

Στο 20% έως 40% των ασθενών που λαμβάνουν **ΜΣΑΦ**, μπορεί να παρατηρηθούν παθολογικές αλλοιώσεις κατά την ενδοσκοπική αξιολόγηση. Αυτοί οι ασθενείς θεωρούνται υψηλού κινδύνου για πεπτικό έλκος και έλκη τόσο στο λεπτό όσο και στο παχύ έντερο [9]. Στο 30% και στο 60% των ασθενών με ΡΑ, τα δείγματα βιοψίας μπορεί να εμφανίζουν χρόνια **επιφανειακή και ατροφική γαστρίτιδα**, η οποία χαρακτηρίζεται ιστολογικά από χρόνια φλεγμονή του γαστρικού βλενογόνου με απώλεια των γαστρικών αδενικών κυττάρων (τοιχωματικά κύτταρα) και αντικατάστασή τους από εντερικού τύπου επιθήλιο, πυλωρικού τύπου αδένες και ινώδη ιστό. Κλινικά εκδηλώνεται είτε ασυμπτωματικά ή κατά το 57% με οπισθοστερνικό καύσο, γαστρική παλινδρόμηση, δυσπεψία και πρόωρο κορεσμό. Άλλα συμπτώματα είναι ανεπάρκεια Fe (λόγω μειωμένης έκκρισης HCl από τα τοιχωματικά κύτταρα) και ανεπάρκεια B₁₂ (λόγω μειωμένου ενδογενούς παράγοντα από τα τοιχωματικά κύτταρα) με παθολογική αναιμία [10]. Η χρόνια ατροφική γαστρίτιδα σχετίζεται με υπεργαστριναιμία, υπό ή αχλωριδία ευοδώνοντας τη βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου. Επιπλέον, χρόνια ατροφική γαστρίτιδα μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΡΑ και σχετιζόμενο δευτερογενές σύνδρομο Sjogren.

Τα ΜΣΑΦ συνταγογραφούνται συνήθως σε ασθενείς με ΡΑ λόγω της αναλγητικής τους δράσης και για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους. Ωστόσο, η χρήση τους σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα γαστρεντερικών εκδηλώσεων από σχετικά ήπια συμπτώματα όπως δυσπεψία και γαστροοισοφαγικά έλκη έως απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα όπως γαστρεντερική αιμορραγία, διάτρηση ή απόφραξη [11].

Η γαστροπάθεια οφειλόμενη σε ΜΣΑΦ μπορεί να μετριαστεί με τη χρήση ενός εκλεκτικού τύπου ΜΣΑΦ, αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης-2 (Coxib), οι οποίοι σε πολλές μελέτες έχουν δείξει μειωμένη γαστροτοξικότητα (αιμορραγία, διάτρηση ή απόφραξη στομάχου) με παρόμοια αποδοτικότητα. Η χορήγηση των Coxib μπορεί επίσης να συνδιαστεί και με τη χρήση αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) ή μισοπροστόλης για καλύτερη γαστροπροστασία [12]. Τέλος, η χορήγηση MTX, η βασικότερη θεραπεία της ΡΑ, μπορεί να προκαλέσει στομαχικές διαταραχές, όπως καύσο στομάχου και δυσπεψία.

3. Εντερικές εκδηλώσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Οι ασθενείς με RA δύναται να εμφανίσουν φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στο λεπτό έντερο που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια αίματος και πρωτεϊνών, έλκη και στενώσεις, ενώ στο παχύ έντερο και τον ορθό εμφάνιση μη ειδικής κολίτιδας και ορθίτιδας, έλκη, αιμορραγία, επιπλοκές από εκκολπώματα και διάτρηση. Το τυφλό έντερο και δεξιό κόλον αποτελούν τις συνηθέστερες θέσεις προσβολής με έλκη [9,13].

Η **αγγειΐτιδα** που σχετίζεται με τη RA είναι μια ασυνήθιστη συστηματική εκδήλωση της RA. Συνήθως προσβάλλει αγγεία μικρού και μεσαίου μεγέθους και επηρεάζει το 1-5% των ασθενών με RA. Οι ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ρευματοειδούς αγγειΐτιδας είναι αυτοί με μακροχρόνια διαβρωτική αρθρίτιδα, υψηλό τίτλο ρευματοειδούς παράγοντα και παρουσία υποδόριων οζιδίων. Ωστόσο, η ρευματοειδής αγγειΐτιδα μπορεί να εμφανιστεί και σε ασθενείς με ανενεργή νόσο των αρθρώσεων. Μεταξύ των ασθενών με αγγειΐτιδα σχετιζόμενη με RA, το 10% με 38% αυτών μπορεί να παρουσιάσει εντερικές επιπλοκές, όπως έλκη, αιμορραγία, διατρήσεις, απόφραξη εντέρου και εμφράγματα λεπτού και παχέως εντέρου [9]. Η πρόγνωση σε αυτούς τους ασθενείς είναι συνήθως φτωχή και οι επιπλοκές μπορεί να είναι θανατηφόρες [5]. Η αντιμετώπιση της βασίζεται μόνο σε μικρές μελέτες παρατήρησης και αναφορές περιστατικών με πιο συχνά χρησιμοποιούμενους παράγοντες τα στερεοειδή, κυκλοφωσφαμίδη και βιολογικές θεραπείες, οι οποίες άλλαξαν την βαρύτητά της [14].

Η **δευτεροπαθής αμυλοείδωση** μπορεί να προκληθεί από διάφορα νοσήματα, με τη RA να αποτελεί την πιο συχνή αιτία δευτεροπαθούς αμυλοείδωσης. Οι ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο είναι εκείνοι με ελλειπώς ελεγχόμενη και μακροχρόνια νόσο συνήθως άνω των 5 ετών. Η δευτεροπαθής **εντερική αμυλοείδωση** μπορεί να προσβάλει τον εντερικό σωλήνα και το ήπαρ σε ποσοστό έως και 22% των περιπτώσεων. Μπορεί να εκδηλωθεί ως ανθεκτική διάρροια, εντερική δυσαπορρόφηση, εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών, κοιλιακό άλγος, έλκη παχέως εντέρου ή οισοφαγικές στενώσεις [7,15]. Σε βιοψίες, αμυλοειδές βρίσκεται συνήθως στο ήπαρ, παρόλο που η εμφάνιση ηπατικών συμπτωμάτων είναι σπάνια [16,17].

Η RA έχει επίσης συσχετιστεί με τη **κοιλιοκάκη (CD)**, αυτοάνοση νόσο του λεπτού εντέρου λόγω ευαισθησίας στη γλουτένη. Αποτελεί κατάσταση κατά την οποία ο οργανισμός παρουσιάζει παθολογική ανοσολογική απόκριση στη βρώση γλουτένης προκαλώντας φλεγμονή και βλάβη του λεπτού εντέρου. Ενώ σε παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες είχε αναδειχτεί η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ RA και CD χωρίς όμως προσδιορισμό της αιτιολογικής τους σχέσης, σύμφωνα με νεότερη μελέτη “Causal association bw RA + CD2022” διαπιστώθηκε σχέση αιτιότητας μεταξύ RA και CD, αλλά όχι το αντίστροφο. Σε εργαστηριακές εξετάσεις, η **IgG αντι-γλιαδίνη** μπορεί να βρεθεί έως και στο 47% των ασθενών με RA, ειδικά σε εκείνους με θετικό ρευματοειδή παράγοντα, ενώ ενδοσκοπικά ανιχνεύεται ατροφία των δωδεκαδακτυλικών λαχνών.

Η **εντερική κυστοειδής πνευμάτωση** είναι μια σπάνια νόσος που προσβάλλει το 0,03% του πληθυσμού και χαρακτηρίζεται από εντερικές υποβλενογόνιες και υποορογόνιες κύστεις γεμάτες αέρα. Έχει βρεθεί ότι σπάνια σχετίζεται με τη RA [20].

Οι γαστρεντερικές παρενέργειες εξ' αιτίας της χρήσης ΜΣΑΦ και γλυκοκορτικοειδών δεν προσβάλλουν μόνο τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα αλλά και τον κατώτερο, όπως έχει ήδη αναφερθεί [13].

4. Ηπατικές εκδηλώσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Ηπατομεγαλία μπορεί να παρατηρηθεί σε ποσοστό έως και 22% των ασθενών με PA και μπορεί να σχετίζεται με υψηλό ΡΠ.

Η **ρευματοειδής αγγειΐτιδα** έχει επίσης συσχετιστεί με ηπατικές επιπλοκές, όπως ενδοηπατική ή υποκαπνική αιμάτωση, έμφραγμα ή ρήξη [21].

Η PA έχει συχνά αναφερθεί μετά από λοίμωξη με **ηπατίτιδα Β ή C**. Ωστόσο, δεν είναι ακόμη σαφές αν ο ιός πυροδοτεί τη PA ή αν οι λοιμώξεις και η PA συμβαίνουν ταυτόχρονα. Μετά την παρακολούθηση των επιπέδων των ιικών φορτίων HCV και των εργαστηριακών δεικτών ηπατικής λειτουργίας, διαπιστώθηκε ότι η χρήση βιολογικής θεραπείας κατά του TNF στη θεραπεία της PA μπορεί να προκαλέσει επανενεργοποίηση της χρόνιας λοίμωξης από HBV, αλλά όχι από το HCV. Γι' αυτό συνιστάται κατά τη χορήγηση αντι – TNF θεραπείας, όλοι οι ασθενείς με HBV να έχουν ήδη λάβει αντιϊκή θεραπεία κατά του HBV τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη του βιολογικού παράγοντα [21].

Σε ασθενείς με PA που παρουσιάζουν ηπατοπάθεια θα πρέπει να διευρύνεται η **διαφορική διάγνωση** και να συμπεριλαμβάνει τη φαρμακογενή ηπατοτοξικότητα, ιογενή ηπατίτιδα, στεάτωση και αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΙΗ).

Η σουλφασαλαζίνη μπορεί να προκαλέσει αναστρέψιμη ηπατική βλάβη, η οποία όμως μπορεί να υποτροπιάσει με την επανεισαγωγή του φαρμάκου.

Η ηπατοτοξικότητα της μεθοτρεξάτης έχει εκτενώς εξεταστεί και μπορεί να προκαλέσει στεάτωση, υπερτροφία των αστεροειδών κυττάρων και ηπατική ίνωση. Η ταυτόχρονη προσβολή ασθενών PA με υποτροπιάζουσες ηπατικές λοιμώξεις και χρήση ηπατοτοξικών φαρμάκων ή αλκοόλ έχει συνεργική δράση και μπορεί να προκαλέσει αυξημένη ηπατική βλάβη [22].

Όσον αφορά τις **εργαστηριακές εξετάσεις**, οι ασθενείς με PA έχουν συνήθως φυσιολογικά επίπεδα τρανσαμινασών και χολερυθρίνης, ενώ η αλκαλική φωσφατάση μπορεί να είναι αυξημένη σε ποσοστό έως 18%-46% και η γ-γλουταμυλική τρανσαμινάση (GGT) σε ποσοστό 23%-77% των ασθενών με PA, τα επίπεδα των οποίων συσχετίζονται με τη δραστηριότητα της PA.

Σε μελέτη αυτοψίας, **παθολογική ηπατική ιστολογία** βρέθηκε στο 92% των ασθενών με PA και στο 65% των ασθενών σε κλινική μελέτη. Τα επικρατέστερα ιστολογικά ευρήματα είναι η πυλαία ίνωση, οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στην πυλαία φλέβα, η διάταση των ηπατικών κολποειδών, η διήθηση αμυλοειδούς και σπάνια η κίρρωση. Αυτές οι αλλαγές είναι συνήθως ήπιες και μπορεί να συσχετίζονται με τη δραστηριότητα της PA [21].

5. Σπληνικές εκδηλώσεις της PA

Το **σύνδρομο Felty** είναι μια σπάνια εξωαρθρική εκδήλωση οροθετικών ασθενών PA που χαρακτηρίζεται από τη κλασική τριάδα σπληνομεγαλίας, ουδετεροπενίας και PA, με την ουδετεροπενία ν' αποτελεί το σοβαρότερο σύμπτωμα λόγω των απειλητικών για τη ζωή πιθανών λοιμώξεων. Το σύνδρομο Felty μπορεί να παρουσιαστεί στο 1% των ασθενών με PA και εκδηλώνεται με σοβαρή καταστροφική αρθρίτιδα, ρευματοειδή οζίδια, διογκωμένους λεμφαδένες, αγγειοπάθεια, δερματικά έλκη και ηπατοπάθεια. Η τελευταία μπορεί να εκδηλώνεται ως ηπατομεγαλία σε ποσοστό έως 68% ή παθολογικούς δείκτες ηπατικής λειτουργίας σε ποσοστό έως 56% των ασθενών PA, ποσοστό που είναι υψηλότερο σε σύγκριση με αυτό που παρατηρείται σε μη επιπλεγμένη PA [23].

Σε σπάνιες περιπτώσεις ασθενείς με ΡΑ μπορεί να παρουσιάσουν αιφνίδια **ρήξη του σπλήνα** με ή χωρίς σπληνομεγαλία και χωρίς το σύνδρομο Felty εξ' αιτίας προσβολής της σπληνικής κάψας από τη ΡΑ, όπως αποδεικνύεται από ιστολογικά ευρήματα. Αποτελεί κατάσταση απειλητική για τη ζωή, που χρήζει άμεση αντιμετώπιση [24].

6. Συμπέρασμα

Το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΣ), ήπαρ και σπλήνας αποτελούν σπάνιες εξωαρθρικές προσβολές της ΡΑ. Η αξιολόγηση ενδεχόμενων παρενεργειών της φαρμακευτικής θεραπείας είναι σημαντική, ιδιαίτερα σ' αυτούς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ, κορτικοειδή, ΜΤΧ και αντι-TNF παράγοντες. Η αναζήτηση επίσης των επιλοκών της μακροχρόνιας και κακώς ελεγχόμενης ΡΑ, όπως η αμυλοείδωση και η ρευματοειδής αγγειΐτιδα καθώς και των επιπτώσεών τους στο ΓΣ και ήπαρ είναι απαραίτητη για μια σφαιρική κλινική εκτίμηση του ασθενούς. Η θεώρηση των παραπάνω κλινικών χαρακτηριστικών μπορεί να βοηθήσει τους ιατρούς να προβαίνουν σε ορθή διαφορική διάγνωση και αντιμετώπιση ασθενών με ΡΑ κατά την εμφάνιση νέων γαστρεντερικών και ηπατικών διαταραχών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Μαΐση Ν., Γουλές Δ., Δημητρακοπούλου Α., (2023). «Συστηματικές εκδηλώσεις της ΡΑ», στο Γουλές Δ., 2023. *Ρευματοειδής Αρθρίτιδα*. Αθήνα, ΕΕΛΙΑ (63-90)
2. Cojocaru M, Mihaela I, et al. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *A Journal of Clinical Medicine*. 2010;5(4)
3. Soumaya B., Tebini H., Samia J., et al. Atlantoaxial subluxation revealing rheumatoid arthritis. Case report. *REUMATOLOGIA*, 0121-8123/© 2021
4. Lindqvist, C., Santavirta, S., Sandelin, J. *et al.* Dysphagia and micrognathia in a patient with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* **5**, 410–415 (1986). <https://doi.org/10.1007/BF02054262>
5. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, et al. Methotrexate as the anchor drug for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:179–85. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Liu L, Liu S, Wang C, Guan W, , et al. Folate Supplementation for Methotrexate Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *J Clin Rheumatol*. 2019 Aug;25(5):197-202. doi: 10.1097/RHU.0000000000000810. PMID: 29975207.
7. Estrada CA, Lewandowski C, Schubert TT, et al. Esophageal involvement in secondary amyloidosis mimicking achalasia. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12:447–50.
8. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med*. 1994;96:115–123. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Schneider A, Merikhi A, Frank BB. Autoimmune disorders: gastrointestinal manifestations and endoscopic findings. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2006;16(1):133–51.
10. Annibale B, Esposito G, Lahner E. A current clinical overview of atrophic gastritis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;14:93-102. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] July 24, 2018
11. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Advers effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*, 16: 821-847 (2013) [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

12. Bardou M, Barkun AN. Preventing the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: from risk factor identification to risk factor intervention. *Joint Bone Spine*. 2010;77:6–123.
 13. Nurmohamed MT. Gastrointestinal events in rheumatoid arthritis: time for the lower Bone Spine. 2010;77:6–123.gastrointestinal tract! *J Rheumatol*. 2012;39(7):1317–9.
 14. Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis:a review. *Semin Arthr Rheum*. 2006;36:88–98.
 15. Fushimi T, Takahashi Y, Kashima Y, et al. Severe protein losing enteropathy with intractable diarrhea due to systemic AAamyloidosis, successfully treated with corticosteroid and octreotide. *Amyloid*. 2005;12:48–53.
 16. Kuroda T, Tanabe N, Sakatsume M, et al. Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheum*. 2002;21:123–8.
 17. Shimoyama M, Ohtahara A, Fukui H, et al. Acute secondary gastrointestinal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci*. 2003;326(3):145–7.
 18. Warjri S. B., Ete T., Beyong T., et al. (2015). Coeliac disease with rheumatoid arthritis: An unusual association. *Gastroenterol. Res*. 8, 167–168. 10.14740/gr641w [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 19. De Gaetani M, Tennyson CA, Lebwohl B, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:647–653. doi: 10.1038/ajg.2013.45. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 20. Ryutaro M, Masaru M, Tetsuya T., et al. A case of pneumatosis cystoides intestinalis associated with rheumatoid arthritis, Sjo"gren's syndrome, and abdominal free air. *J Jpn Surg Assoc*.
 21. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of rheumatoid arthritis. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):295–302.
 22. West SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin N Am*. 1997;23:883–915.
 23. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004 Oct;18(5):631-45. doi: 10.1016/j.berh.2004.05.002. PMID: 15454123.
 24. Haskard DO, Higgens CS, Temple LN, Currey HL. Spontaneous rupture of the spleen in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1983 Aug;42(4):411-4. doi: 10.1136/ard.42.4.411. PMID: 6882036; PMCID: PMC1001253.
-
25. Bardou M, Barkun AN. Preventing the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: from risk factor identification to risk factor intervention. *Joint Bone Spine*. 2010;77:6–123.
 26. Cojocar M, Mihaela I, et al. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *A Journal of Clinical Medicine*. 2010;5(4)
 27. Estrada CA, Lewandowski C, Schubert TT, et al. Esophageal involvement in secondary amyloidosis mimicking achalasia. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12:447–50.
 28. Ryutaro M, Masaru M, Tetsuya T, Yoshiro O, Ken Y, Tetsuo A. A case of pneumatosis cystoides intestinalis associated with rheumatoid arthritis, Sjo"gren's syndrome, and abdominal free air. *J Jpn Surg Assoc*.
 29. West SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin N Am*. 1997;23:883–915.
 30. Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis:a review. *Semin Arthr Rheum*. 2006;36:88–98.

31. Fushimi T, Takahashi Y, Kashima Y, et al. Severe protein losing enteropathy with intractable diarrhea due to systemic AAamyloidosis, successfully treated with corticosteroid and octreotide. *Amyloid*. 2005;12:48–53.
32. Kuroda T, Tanabe N, Sakatsume M, et al. Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheum*. 2002;21:123–8.
33. Shimoyama M, Ohtahara A, Fukui H, et al. Acute secondary gastrointestinal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci*. 2003;326(3):145–7.