www.neurogastrolatamreviews.com PERMANYER NeuroGastroLatam Rev. 2017;1:128-143

NeuroGastroLatam Reviews REVIEW ARTICLE

Síndrome de intestino irritable y autoinmunidad

Lizeth S. Sansón-Riofrío[1], Anahí González-Huitrón[1], Alonso Turrent-Carriles[2] y Max Schmulson[1]

[1]Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México; [2]Servicio de Reumatología y Medicina Interna, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

RESUMEN

Si bien el síndrome de intestino irritable (SII) se considera un trastorno multifactorial, una de las más recientes teorías propone la presencia de activación inmunitaria anormal e inflamación de bajo grado a nivel de la mucosa intestinal. Además, se asocia con fibromialgia (FM), trastorno también frecuente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y otras enfermedades reumáticas de etiología autoinmunitaria. Por todo lo anterior sería plausible considerar una asociación del SII con autoinmunidad. Nuestra revisión tuvo como objetivo identificar la posible relación entre el SII y las enfermedades autoinmunes. En abril de 2016 llevamos a cabo dos búsquedas, por dos revisores independientes, en PubMed utilizando los términos de búsqueda «*Irritable Bowel Syndrome AND Autoimmune Disorders OR Autoimmunity*» (síndrome de intestino irritable Y trastornos autoinmunes O autoinmunidad). Ambas obtuvieron el mismo resultado, 153 artículos. De estos artículos se descartaron 141 que no cumplieron con los criterios de búsqueda y finalmente se seleccionaron 13. Estos se complementaron con otras tres referencias no identificadas. Si bien nuestra revisión no encontró en general una mayor asociación de trastornos autoinmunes con el SII, sí parece haber una mayor frecuencia del SII en pacientes con LES (determinada por la presencia de FM y depresión) y en la esclerosis múltiple (EM). No queda claro si existe una relación del SII con el síndrome de Sjögren, pero al parecer esta

Correspondence to:
**Max Schmulson Wasserman*
Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM)
Unidad de Investigación en Medicina Experimental
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga
Dr. Balmis,148.
Col. Doctores
C.P. 06726, Ciudad de México, México
E-mail: maxjulio@prodigy.net.mx

Received in original form: 08-04-2017
Accepted in final form: 13-07-2017
DOI: 10.24875/NGL.17000001

comorbilidad está determinada sobre todo por hipersensibilidad alimentaria. No se encontró mayor prevalencia de SII en la AR y el SII se considera criterio menor para el diagnóstico del síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA); sin embargo, la base fisiopatológica de esta relación se desconoce. Finalmente, se encontró una mayor frecuencia de anticuerpos anti-GnRH en pacientes con SII, pero no de anticuerpos antinucleares (ANA) ni antineuronales. La presente revisión no puede concluir sobre la existencia de una relación entre el SII y las enfermedades autoinmunes. Sin embargo, la investigación de un factor de autoinmunidad en el SII parece estar justificada. **(NeuroGastroLatam Rev. 2017;1:128-143)**
Corresponding author: Max Schmulson, maxjulio@prodigy.net.mx

Palabras clave: Síndrome de intestino irritable. Autoinmunidad. Síndrome de Sjögren. Esclerosis múltiple. Anticuerpos antinucleares. Anticuerpos anti-CdtB y anti-vinculina.

ABSTRACT

Although irritable bowel syndrome (IBS) is considered a multifactorial disorder, one of the most recent theory highlights the presence of abnormal immune activation and low grade inflammation at the level of the intestinal mucosa. In addition, IBS is associated with fibromyalgia (FM), a disorder also common in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), and other autoimmune disorders. For all of the above, it would be plausible to consider an association of IBS with autoimmunity. Our review aimed to identify the possible association between IBS and autoimmune diseases. In April 2016 we carried out two searches by two independent reviewers on PubMed using the following terms: "irritable bowel syndrome AND autoimmune disorders OR autoimmunity". Both obtained the same result, 153 articles. Of these, 141 articles that did not meet the search criteria were discarded and finally 13 were selected. These were complemented with 3 other unidentified references. Although our review did not find a greater association of autoimmune disorders in general with IBS, there seems to be a higher frequency of IBS in patients with SLE (determined by the presence of FM and depression) and in multiple sclerosis. It is not clear whether there is a relationship of IBS with Sjögren syndrome since this comorbidity seems to be determined by food hypersensitivity. No higher prevalence of IBS was found in RA, and IBS was considered as a minor criteria for the diagnosis of autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA), but the pathophysiological basis of this relationship remains unknown. Finally, a higher frequency of anti-GnRH antibodies was found in patients with IBS but not in anti-nuclear (ANAs) or anti-neuronal antibodies. The present review cannot conclude on the existence of an association between IBS and autoimmune diseases. However, the investigation of an autoimmune factor in IBS seems to be justified.

Key words: Irritable bowel syndrome. Autoimmunity. Sjögren's syndrome. Multiple sclerosis. Antinuclear antibodies.

INTRODUCCIÓN

El SII representa el trastorno funcional gastrointestinal (TFGI) más común, con una prevalencia variable de acuerdo a diferentes regiones del mundo, desde un 5.8% en América del Norte/Europa/Australia hasta un 17.5% en América Latina[1]. El SII genera además un impacto negativo en la calidad de vida en los pacientes que lo padecen[2].

Su etiología, aunque ha sido muy estudiada, es poco clara[3]. Se han implicado alteraciones tales como activación del sistema inmunitario, infecciones gastrointestinales e inflamación de bajo grado de la mucosa colónica, sugiriendo un probable origen orgánico[4,5]. En varios estudios se ha demostrado alteración en el balance de citocinas anti y proinflamatorias como la interleucina 10 y el factor de necrosis tumoral (TNFα)[6]. Así mismo, se ha propuesto una alteración en la permeabilidad de la mucosa intestinal que a su vez llevaría a una activación inmunitaria de la mucosa[7].

Además, el SII se puede presentar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en remisión, lo que sugiere también que puede persistir una inflamación de bajo grado en la mucosa intestinal en dichos pacientes, que lleva a la generación de los síntomas del SII[8]. Por otra parte, el SII con frecuencia se asocia con fibromialgia (FM)[9], que si bien se considera un trastorno funcional, se relaciona comunmente con enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES)[10].

Considerando estas alteraciones de la inmunidad en el SII, así como la asociación con trastornos como la EII y la FM, es plausible pensar que pueda existir una relación entre este TFGI y la autoinmunidad. Por lo anterior, hemos llevado a cabo una revisión de la literatura para determinar si existe una relación entre el SII y los trastornos autoinmunes.

MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión de la literatura sobre artículos originales y revisiones sistemáticas que analizaran la asociación epidemiológica o fisiopatológica entre SII y autoinmunidad, ya sea enfermedades autoinmunes propiamente dichas (p. ej., LES, esclerosis múltiple (EM), síndrome de Sjögren, artritis reumatoide (AR), síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA), etc.) o autoanticuerpos (p. ej., antinucleares (ANA), antineuronales). Para ello, en abril de 2016 se realizaron dos búsquedas independientes por dos revisores (LSR y AGH) en PubMed utilizando los términos de búsqueda «*irritable bowel syndrome AND autoimmune disorders OR autoimmunity*» (síndrome de intestino irritable Y trastornos autoinmunes O autoinmunidad). No se aplicó ninguna restricción de fechas ni idioma. El primer criterio de búsqueda arrojó un total de 135 resultados, mientras que con el segundo criterio se obtuvieron 18 resultados. Ambas búsquedas arrojaron las mismas referencias. Cada artículo fue revisado de manera extensa por los dos revisores iniciales en conjunto con un tercer investigador (MS). Del total de 153 artículos se descartaron 141 artículos que no cumplieron con los criterios predeterminados de asociación epidemiológica o fisiopatológica entre SII y autoinmunidad y/o autoanticuerpos, y finalmente se seleccionaron 12 artículos para la revisión que cumplieron con dichos criterios. Estos se complementaron con otras 3 referencias citadas en otros artículos o por conocimiento de los autores[11-13].

RESULTADOS

Asociación con enfermedades autoinmunes

Enfermedades autoinmunes en general

En cuanto a la relación del SII con enfermedades autoinmunes en general, un estudio por Ford, et al., evaluó la prevalencia de trastornos autoinmunes en pacientes con TFGI en Reino Unido. Se incluyó una muestra de 23,471 pacientes con diagnostico de SII, dispepsia funcional (DF) y estreñimiento idiopático crónico (EC) y se comparó con 10,926 controles sin TFGI. La prevalencia de trastornos autoinmunes fue mayor en los pacientes con TFGI en comparación con los controles sanos. Los trastornos autoinmunes de tipo reumatológico fueron más frecuentes en los pacientes con DF (razón de momios [RM: 1.44; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.15-1.80), EC (RM: 1.84; IC 95%: 1.08-3.13) o TFGI diversos (RM: 1.53; IC 95%: 1.24-1.88); sin embargo, no hubo asociación significativa entre SII sin algún otro TFGI asociado y enfermedades autoinmunes. En cuanto a los trastornos endocrinos autoinmunes (p. ej., tiroiditis autoinmune), en el grupo SII no hubo diferencias estadísticamente significativas, después de controlar por edad y género. Debido al diseño de este estudio no se puede concluir que existe una relación definitiva entre los TFGI, ni específicamente entre el SII y los trastornos autoinmunes[14].

Lupus eritematoso sistémico

El LES es una enfermedad autoinmune sistémica crónica con diversas manifestaciones dermatológicas, nefrológicas, neurológicas, hematológicas y reumatológicas, por lo que puede ser difícil de diagnosticar. De hecho, el diagnóstico de LES se basa en síntomas clínicos y hallazgos histológicos y de laboratorio. Actualmente se utilizan como criterios de clasificación los propuestos por el *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology* (SLICC 2012), los cuales incluyen alteraciones neurológicas, cutáneas agudas o crónicas, renales, hematológicas, úlceras orales o nasales, alopecia no cicatricial, artritis, serositis y criterios serológicos como positividad a ANA, anti-DNA, anti-Smith, antifosfolípidos, disminución de los factores del complemento y las pruebas de Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica. Más de cuatro de estos criterios, tomando en cuenta por lo menos uno clínico y uno serológico, podría se indicativo de lupus; sin embargo, los criterios no han sido desarrollados para realizar diagnóstico de la enfermedad[15].

Con respecto al SII, García Carrasco, et al., en un estudio transversal llevado a cabo en México en 105 pacientes con LES, encontraron que más del 48% de las pacientes con LES cumplían los criterios de Roma III para el SII[16], aproximadamente ocho veces más que la frecuencia en la población general de dicho país[17]. Además, las pacientes con SII presentaron niveles de actividad de LES, según el *American College of Rheumatology*, más altos que aquellas que no tenían SII (2.55 ± 1.65 vs. 1.74 ± 2.19; p = 0.03), y mayor frecuencia de FM (33.0 vs. 14.8%; p = 0.02) y depresión (41.1 vs. 25.9%; p = 0.04). Al realizar un análisis multivariado, se demostró que la presencia de síntomas del SII se asociaba con FM (RM: 2.85; IC 95%: 1.11-7.43) y depresión

(RM: 1.07; IC 95%: 1.02-1.13). Así mismo, las pacientes con LES y SII presentaron menor calidad de vida evaluada mediante la escala SF-36 (49.65 ± 18.57 vs. 62.6 ± 18.14; p = 0.02). Este estudio demostró no solo una alta asociación de SII con LES, sino además que el SII impacta negativamente sobre la actividad del LES y la calidad de vida de las pacientes que lo padecen[16]. Queda por determinar si la fuerte relación entre el SII y el LES puede reflejar una base fisiopatológica autoinmune común entre ambos trastornos o simplemente se trata de manifestaciones gastrointestinales por vasculitis o neuropatías propias del LES.

Esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad desmielinizante crónica, de etiología autoinmune, que se puede presentar con alteraciones sensitivas, motoras, visuales, cognitivas y propioceptivas. El diagnóstico se basa en signos y síntomas clínicos, hallazgos en resonancia magnética y análisis de líquido cefalorraquídeo. El curso de esta enfermedad es variable, sin embargo, una gran proporción de pacientes desarrollan discapacidad irreversible. La enfermedad se clasifica como recurrente-remitente o primaria progresiva según su curso inicial[18].

La presentación inicial de la EM varía según la localización de las lesiones, algunos de los síntomas más frecuentes son: neuritis óptica unilateral aguda, visión doble debido a una oftalmoplejía intranuclear o parálisis del sexto nervio, pérdida sensorial facial o neuralgia del trigémino, ataxia cerebelosa y nistagmo, síntomas sensoriales con un patrón propio del sistema nervioso central (SNC) y debilidad asimétrica de los miembros, entre otros[18].

En una revisión sistemática llevada a cabo por Marrie, et al., se analizó la prevalencia de comorbilidades gastrointestinales, musculoesqueléticas, oculares, pulmonares y renales en pacientes con EM[19]. Específicamente, diez estudios incluidos estudiaron la asociación con enfermedades gastrointestinales y cuatro de ellos reportaron que la prevalencia del SII en pacientes diagnosticados con EM era del 9.40 al 19.3%[20-23]. Solo uno de estos estudios fue en población abierta, reportando una prevalencia del SII del 12.2%[23], casi el doble de lo que ocurre en la población general. Además, un estudio reportó una prevalencia del SII al inicio de los síntomas de la EM del 1.09%, alcanzando hasta un 1.6% al momento del diagnóstico[24]. En otro estudio, Horton, et al., en una validación de un cuestionario de comorbilidades en EM llevada a cabo en 404 participantes de Winnipeg (Canadá) y Cleveland (Ohio, EE.UU.), encontraron que el 9.4% de los pacientes declaraban tener SII. Sin embargo, al comparar estos datos con las historias clínicas de los pacientes, utilizadas como estándar de oro, solo el 5.9% tenían diagnóstico de SII. Esta incongruencia puede deberse en parte a la forma de establecer el diagnóstico. En el cuestionario, el paciente debía marcar si algún médico le había diagnosticado SII y si estaba o no en tratamiento para el SII. En contraste, en la revisión de los expedientes, el registro del diagnóstico de SII o de un tratamiento para SII en ausencia de un diagnóstico del síndrome también lo confirmaba[20]. Esta menor frecuencia de SII según la revisión de expedientes, podía estar producida por un sesgo en el registro o porque en el momento del registro estos

pacientes no experimentaran síntomas activos. Si bien los datos anteriores sugieren una mayor frecuencia de comorbilidad del SII en la EM que en individuos controles, se requiere conocer si en realidad esta se debe a un asociación por una autoinmunidad común o si se debe a la presencia de síntomas de SII como consecuencia de las lesiones desmielinizantes de la EM. Sin embargo, sería lógico pensar que la desmielinización podría disminuir la sensibilidad visceral y, por lo tanto, la generación de síntomas gastrointestinales[25]. En su discusión, Marrie, et al., refieren que esta alta comorbilidad puede ser el reflejo de factores de riesgo genéticos y ambientales comunes al SII y la EM. De forma alternativa, pudiera ser que la mayor susceptibilidad al SII de la EM estuviera dada por el hecho de que el SII se ha asociado con activación inmunitaria, con cambios en el perfil de citocinas y con diferencias en la activación de áreas del cerebro en comparación con controles sanos[26,27]; todas estas anormalidades también están presentes en la EM. Otra posibilidad es que los síntomas gastrointestinales causados por la EM puedan ser erróneamente clasificados como SII[19].

Síndrome de Sjögren y complejo sicca

El Síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune sistémica crónica que presenta infiltrado linfoplasmocitario en glándulas exocrinas (glándulas lagrimales y salivales) y que se manifiesta clínicamente por el complejo *sicca*: xerostomía y xeroftalmia[28,29]. El complejo *sicca* es común en la FM (hasta el 70% de los pacientes con FM presentan SII), por lo cual un estudio analizó la prevalencia de *sicca* y FM en 45 pacientes con SII atendidos en un nivel secundario de atención y 46 controles sanos[29]. El 54% de los pacientes con SII vs. el 9% de los controles ($p < 0.001$) tenían síntomas de ojo o boca seca. Por otra parte, el 33% de los pacientes con SII vs. el 7% de los controles ($p < 0.004$) tenían resultados anormales en la prueba de Schirmer, es decir, un *sicca* inequívoco, con una diferencia del 26% (IC 95%: 11-41%) entre los grupos. La prueba de Schirmer positiva indica una verdadera reducción de la producción lacrimal, a diferencia de una simple percepción de los pacientes de sequedad lacrimal. Los autores concluyen que el *sicca* es otra manifestación extraintestinal del SII, sin embargo, no queda claro si esto se debe a una asociación del SII con el síndrome de Sjögren[29]. De hecho, hoy en día se reconoce la existencia de dos formas de *sicca*, una asociada a alteraciones autoinmunes y la otra sin este componente, conocida también como *sicca* seronegativa, o simplemente síndrome de *sicca*[30]. Se han sugerido causas neuroendocrinas que también se han asociado con el SII.

Por otra parte, la hipersensibilidad a alimentos también ha sido sugerida como causa de la relación del síndrome de Sjögren con el SII. Por ello, Kim Lee, et al., realizaron un estudio en 10 pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren y miopatías metabólicas. Los pacientes habían consultado principalmente por dolor abdominal, distensión abdominal subjetiva, diarrea y fatiga, en muchos de los casos asociados con artralgias (principalmente de la muñeca, rodillas y tobillos) y habían sido diagnosticados con SII o enfermedad celíaca por un gastroenterólogo[31]. El objetivo fue estudiar la presencia de hipersensibilidad alimentaria por medio del sistema ImmunoCAP®, que analiza la

presencia de inmunoglobulina G (IgG) específica contra alimentos. El trigo y la leche, seguidos del huevo, la carne y el maíz, fueron los alimentos con mayor frecuencia de reactividad IgG. Estos alimentos se eliminaron de la dieta y seis meses después se reintrodujeron uno por uno. El dolor abdominal, la distensión subjetiva, la diarrea y las artralgias se resolvieron con la restricción de alimentos en los pacientes con hipersensibilidad demostrada y los síntomas recurrieron con la reintroducción de dichos alimentos. En contraste, la fatiga solo mejoró, pero no se resolvió, excepto con el control de la miopatía subyacente. Estos hallazgos llevaron a los investigadores a concluir que la presencia del SII en pacientes con síndrome de Sjögren debe llevar a descartar la presencia de hipersensibilidad alimentaria[31]. Sin embargo, el mecanismo por el cual la hipersensibilidad a alimentos desencadena los síntomas del SII en estos pacientes merece ser investigado.

Otro estudio, realizado por Liden, et al., en pacientes con síndrome de Sjögren primario, tuvo como objetivo determinar la relación de la hipersensibilidad alimentaria con los síntomas del SII. Se estudiaron 21 pacientes con síndrome de Sjögren, de los cuales 13 cumplieron los criterios de Roma III para SII, y 18 controles sanos. Se les aplicó proteína de la leche de vaca por vía rectal y 15 horas más tarde se estudió la producción de óxido nítrico y mieloperoxidasas como marcadores de inflamación de la mucosa. El 38% de los pacientes con síndrome de Sjögren presentaron signos de hipersensibilidad en la mucosa y todos ellos tenían SII. Además, un subgrupo de pacientes mejoró con dietas de exclusión[32]. El anterior estudio es una evidencia más de la relación de hipersensibilidad alimentaria y la generación de síntomas similares a los del SII en pacientes con síndrome de Sjögren.

Artritis reumatoide

La AR es otra enfermedad inflamatoria autoinmune crónica y degenerativa que afecta a la membrana sinovial causando destrucción y deformidad articular, principalmente de pequeñas articulaciones de la mano y los pies. Las características clínicas típicas incluyen inflamación articular simétrica, rigidez matutina, fatiga y mialgias[33]. El diagnóstico de la AR es principalmente clínico, aunque se apoya en estudios de imagen y laboratorio como los anticuerpos antipépidos cíclicos citrulinados (ACPA o anti-CCP), la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el factor reumatoide (FR). Los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) han sido desarrollados para ayudar a los reumatólogos a clasificar a los pacientes con AR y se basan en el número y tipo de articulaciones afectadas, la positividad de los ACPA y el FR, los parámetros de inflamación (VSG y PCR) y la duración de la sintomatología[34].

Al respecto del SII y la AR, un estudio transversal realizado por Myasoedova, et al., en el condado de Olmsted (Minnesota) incluyó 284 pacientes con AR según los criterios ACR y 233 sujetos controles sin AR. El 67% de los pacientes con AR fueron positivos para el factor reumatoide. Todos los sujetos respondieron un cuestionario de síntomas gastrointestinales (*Bowel Disease Questionnaire* [BDQ]) y los pacientes con AR contestaron además un cuestionario validado

sobre el estado general de salud (*Health Assessment Questionnaire* [HAQ])[11]. Se halló que los síntomas gastrointestinales eran comunes tanto en pacientes con AR como en los sujetos controles. Las molestias gastrointestinales más frecuentes en ambos grupos de sujetos fueron dolor/malestar abdominal (18 vs. 10%; p ≤ 0.05) y sensación de pesadez posprandial (18 vs. 10%; p ≤ 0.05). Específicamente, los pacientes con AR en comparación con los controles tenían mayor prevalencia (p = 0.05) de algunos síntomas gastrointestinales como dolor o malestar abdominal (RM: 1.8; IC 95%: 1.1-3.1), sensación de pesadez postprandial (RM: 1.9; IC 95%: 1.1-3.3), náuseas (RM: 4.0; IC 95%: 1.1-14.2) y fuga fecal/incontinencia (RM: 2; IC 95%: 1.03-66), y una mayor prevalencia de síntomas presentes al menos una vez por semana. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con AR y controles para la frecuencia de TFGI, incluyendo SII, EC y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)[11].

Si bien este estudio no demostró una mayor frecuencia de TFGI específicos en sujetos con AR que en controles sin AR, si mostró que existe una mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales en los primeros y sugiere que se debe investigar el mecanismo por el cual se generan estos síntomas[11].

Un punto importante a destacar en dicho grupo de pacientes es que el tratamiento con metotrexato, sulfasalazina o leflunomida, que son fármacos antirreumáticos usados de primera línea frecuentemente, causan efectos adversos gastrointestinales como distensión abdominal, diarrea, náuseas o reflujo gastroesofágico[35,36].

ASIA

El ASIA es un síndrome de activación inmunológica inducido por sustancias como la silicona en individuos genéticamente predispuestos. Esta nueva entidad agrupa una serie de condiciones que han sido descritas en años recientes, no solo la siliconosis, sino también el síndrome de la guerra del Golfo Pérsico, el síndrome de miofascitis macrofágica y los fenómenos posvacunación, todos relacionados con la exposición previa a adyuvantes[37]. Estudios histopatológicos en estos pacientes han demostrado altos niveles de anticuerpos tipo IgG, células Th1/Th17 y citocinas en la cápsula de silicona de los implantes protésicos mamarios[38,39]. Adicionalmente, la silicona se puede filtrar desde las prótesis hacia tejidos adyacentes o diseminarse distalmente, induciendo una reacción a cuerpo extraño caracterizada por activación de células inmunitariass, fibrosis y la formación de granulomas que contienen silicona[40-46]. La teoría de una respuesta autoinmune/inflamatoria con la formación de autoanticuerpos, células reactivas y citocinas, ha sido apoyada por modelos animales[47-49]. El ASIA se clasifica según los criterios propuestos por Shoenfeld y Agmon-Levin, divididos en cuatro criterios mayores y cuatro criterios menores, y se requiere la presencia de dos criterios mayores o un criterio mayor en conjunto con dos criterios menores, para establecer el diagnóstico[37]. Los criterios mayores son: 1) exposición a un estímulo externo (infección, vacuna, silicona o adyuvantes); 2) aparición de manifestaciones clínicas «típicas» como las siguientes: mialgias, miositis o debilidad muscular, artralgias o artritis, fatiga crónica, sueño no restaurativo o trastornos del sueño, manifestaciones

neurológicas (especialmente asociadas con desmielinización), alteraciones cognitivas, pérdida de memoria y pirexia; 3) mejoría del cuadro clínico al retirar el agente inductor y 4) biopsias típicas en los órganos comprometidos. Por su parte, los criterios menores incluyen: 1) aparición de autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos contra el adyuvante sospechoso; 2) otras manifestaciones clínicas (p. ej., SII); 3) antígeno leucocitario humano (HLA) específico (p. ej., HLA DRB1 o HLA DQB1) y 4) compromiso de una enfermedad autoinmune (p. ej., EM o escleroderma)[37].

En realidad, no queda claro como se llegó a relacionar al SII con el ASIA, o si este corresponde a síntomas de tipo SII secundarios a la misma reacción autoinmune o inflamatoria contra los adyuvantes (p. ej., en nervios entéricos o tracto gastrointestinal). De hecho, una muy pequeña serie de cuatro casos reportó SII en una sola mujer de 64 años cuyo ASIA fue secundario a prótesis mamarias. Sin embargo, al revisar el caso con cuidado, solo se describe la presencia de dolor abdominal intermitente sin cambios del hábito intestinal para poder establecer el diagnóstico de SII[50].

Trastorno Bipolar

El SII se ha relacionado con trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión, entre otros[51], y es comúnmente aceptado que la inflamación crónica y las alteraciones en el eje intestino-cerebro pueden explicar la asociación entre SII y trastornos psiquiátricos, pero la fisiopatología exacta se desconoce[52]. Por otra parte, en los últimos años la inflamación se ha considerado un factor importante en el trastorno bipolar[53]. Se ha sugerido que la inflamación periférica se asocia con incremento de inflamación en el SNC[54], probablemente mediada por citocinas circulantes en el plasma que alteran la función de la barrera hematoencefálica[55]. Basado en lo anterior, Liu, et al., hipotetizaron que una historia de SII podría incrementar el riesgo de trastorno bipolar. Los investigadores llevaron a cabo una revisión retrospectiva de la Base de Datos de Investigación del Seguro de Salud Nacional (NHIRD) de Taiwán, en la que analizaron los datos de 30,796 pacientes mayores de 20 años diagnosticados por primera vez con SII desde el 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2010 y los compararon con un número similar de controles sin SII. La tasa de incidencia de trastorno bipolar fue mayor en el SII (2.63; IC 95%: 2.10-3.31; $p < 0.001$) que en los controles. Un modelo de regresión multivariante mostró que la presencia de enfermedades autoinmunes (cociente de riesgo [CR]: 1.52; IC 95%: 1.07-2.17; $p = 0.020$) y el asma (CR: 1.45; IC 95%: 1.08-1.95; $p = 0.013$) fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de trastorno bipolar en el SII[56]. No se describe sin embargo cuáles fueron las enfermedades autoinmunes relacionadas. Las alergias relacionadas con alteraciones en la regulación de la inmunidad podrían explicar la asociación entre asma y trastorno bipolar, lo que apoyaría la hipótesis de estos autores[57]. Más aún, Liu, et al., llevaron a cabo un análisis de estratificación de acuerdo con el número de enfermedades autoinmunes, encontrando mayor riesgo de desarrollar trastorno bipolar en los pacientes con SII que presentaban más de un trastorno autoinmune. Esto sugiere que la asociación entre SII y trastorno bipolar podría ser explicada por la inflamación.

Alteraciones genéticas. Síndrome X frágil

El síndrome X frágil (FXS), la forma más común de incapacidad intelectual y de autismo[58], es un desorden de repeticiones trinucleótidas (CGG) que tienen la capacidad de expandirse a una mutación completa (> 200 repeticiones de CGG) cuando son transmitidos por una madre portadora a la siguiente generación. Según el tamaño de la expansión de las repeticiones CGG, los sujetos son clasificados como portadores de alelos normales (5-44 repeticiones de CGG), alelos premutados (55-200 repeticiones de CGG) o alelos con mutación completa (> 200 repeticiones de CGG)[59]. Estas repeticiones ocurren en la región 5' no traducida del gen del retardo mental 1 X frágil (*FMR1*) en el cromosoma X. Otros trastornos asociados con alelos premutados incluyen la insuficiencia ovárica primaria asociada a X frágil (FXPOI), el síndrome de tremor/ataxia asociado a X frágil (FXTAS) y otros como depresión, ansiedad e hipertensión arterial. Debido a que trastornos mediados por inmunidad como la FM y la tiroiditis autoinmune se han hallado asociadas con premutaciones en mujeres con FXTAS en comparación con controles[60], en California (EE.UU.) se llevó a cabo un estudio para investigar la frecuencia de trastornos mediados de forma inmunitaria en mujeres que portaban alelos premutados[61]. Es digno de resaltar que entre los trastornos mediados por inmunidad se consideró al SII. De 344 mujeres portadoras, el 44.8% tenía al menos un trastorno mediado por inmunidad en comparación con el 27.8% de las controles ($p < 0.0001$). Los trastornos inmunes más frecuentemente asociados fueron la tiroiditis autoinmune, presente en el 24.4% de las portadoras, la FM en el 10.2%, el SII en el 9.9%, el fenómeno de Raynaud en el 7.6%, la AR en el 3.8%, el síndrome de Sjögren en el 2.6%, el LES en el 2.03% y la EM en el 1.7%[61]. Estos resultados se compararon en primer lugar con estimaciones previamente reportadas en la población general, sin hallarse diferencias en el SII entre portadores y controles, solo la prevalencia de la FM y la tiroiditis autoinmune fueron diferentes entre los dos grupos. Así mismo, tomando los datos del presente estudio, en relación a la frecuencia de trastornos mediados por inmunidad entre portadores de FXTAS y no portadores se encontraron diferencias significativas también solo para la FM y la tiroiditis autoinmune, pero no para el SII o cualquiera de los demás trastornos estudiados[61]. Si bien no hubo relación entre los alelos premutados y la presencia de SII, resulta interesante la teoría detrás de esta investigación, ya que entre las razones por las cuales se considera que las premutaciones pueden llevar a la presencia de trastornos mediados por inmunidad se han postulado el estrés y los trastornos emocionales. Por ejemplo, la premutación FMR1 altera la regulación del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal[62], que desencadena liberación del cortisol, lo cual a su vez produce inflamación y activación del sistema inmunitario, como ha sido demostrado por Chang, et al., en el SII[63].

AUTOANTICUERPOS

Anticuerpos antinucleares

Carroccio, et al., evaluaron de manera retrospectiva la prevalencia de enfermedades autoinmunes y la presencia de ANA en 131

pacientes con sensibilidad al trigo no celíaca, la cual se comparó con la prevalencia en 101 pacientes con enfermedad celíaca y 50 con SII. Así mismo, realizaron un estudio prospectivo en 42 pacientes con sensibilidad al trigo no celíaca, 40 con enfermedad celíaca y 50 con SII. En el análisis retrospectivo, el 4% de los pacientes con SII presentaron enfermedades autoinmunes, cifra muy inferior al 29% de prevalencia encontrada en pacientes con sensibilidad la trigo no celíaca y al 21% en pacientes con enfermedad celíaca. El estudio prospectivo arrojó resultados similares. Las principales enfermedades autoinmunes asociadas fueron tiroiditis de Hashimoto y psoriasis, pero no se describe la diferencia específica por enfermedad. En cuanto a la presencia de ANA, en el análisis retrospectivo se halló solo en el 2% de los pacientes con SII, frecuencia significativamente inferior a la encontrada en los otros dos grupos (46 y 24%, respectivamente). Sin embargo, en el estudio prospectivo, la frecuencia de ANA en el SII fue similar a la de los pacientes con enfermedad celíaca (6 y 7.5%, respectivamente) y ambas fueron significativamente menores a la encontrada en los sujetos con sensibilidad al trigo no celíaca (28%). La positividad a ANA se asoció con la presencia de tiroiditis autoinmune solo en el análisis prospectivo[64].

Es digno de mención que este estudio se focalizó en analizar la autoinmunidad y los ANA en pacientes con sensibilidad al trigo no celíaca, y en realidad los pacientes con verdadera enfermedad celíaca y con SII fueron los controles[64]. Sin embargo, los hallazgos parecen mostrar una muy baja frecuencia de autoinmunidad en pacientes con SII, en especial en cuanto a tiroiditis de Hashimoto, psoriasis y diabetes tipo I, así como una muy baja frecuencia de ANA, que ha sido reportada hasta en un 10% en la población general[65].

Anticuerpos antineuronales

En algunos pacientes con SII se ha descrito la presencia de una neuropatía entérica leve y se señala como etiología la formación de autoanticuerpos antineuronas entéricas[66]. Por lo anterior, en un estudio en población abierta en el condado de Olmsted (Minnesota), Pittock, et al., evaluaron la frecuencia de anticuerpos antineuronales, antiglía y antimusculares en una población de 30 pacientes con SII, 34 con DF y cinco con ambos trastornos, comparados con 64 controles asintomáticos. La frecuencia de autoanticuerpos neuronales fue baja y sin diferencias entre pacientes con TFGI y controles (17 vs. 13%; p = 0.43). Tampoco hubo diferencias en anticuerpos contra canales catiónicos, que se encontraron en el 9% de los casos y en el 6% de los controles. Se realizó un tamizado con inmunofluorescencia que no reveló autoanticuerpos bien caracterizados antineuronales, gliales o citoplasmáticos en ninguno de los sujetos. Como manifiestan los autores, hay que tener en cuenta que este estudio fue llevado a cabo en población abierta y no en pacientes con TFGI graves que pudieran tener estos autoanticuerpos, lo cual demostraría la presencia de autoinmunidad neuronal en al menos un subgrupo de pacientes. Sin embargo, ninguno de los pacientes o controles seropositivos para algún anticuerpo neuronal desarrolló alguna manifestación de autoinmunidad neurológica, incluyendo disautonomía o alteraciones de la motilidad gastrointestinal, luego de un seguimiento de 15 años, lo cual hace poco probable que este tipo de autoinmunidad sea un factor

etiológico importante en la génesis del SII, al menos en la comunidad[67].

Autoanticuerpos contra la hormona liberadora de gonadotrofina

En 2007, Ohlsson, et al., demostraron la expresión de la hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH) en la pared gastrointestinal. Además, mostraron que el tratamiento con análogos de la GnRH desencadenó la producción de anticuerpos contra la misma GnRH, con la consiguiente destrucción de los nervios entéricos que la contenían[68]. Posteriormente estudiaron la presencia de anticuerpos anti-GnRH en pacientes con trastornos gastrointestinales, incluyendo 26 sujetos con SII, tres con gastroparesia, dos con pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática, 20 con diabetes *mellitus* y síntomas gastrointestinales, 19 con enfermedad de Crohn, 15 con colitis ulcerativa, 96 con enfermedad celíaca y 456 controles[69]. La prevalencia de anti-GnRH fue del 42% en el SII, en comparación con el 23% en los controles ($p = 0.008$). Los pacientes con diabetes *mellitus* mostraron una prevalencia similar a los controles (23%), pero con mayores niveles y no hubo diferencias al compararlos con los pacientes con EII o enfermedad celíaca. Concluyeron que la frecuencia elevada de anti-GnRH y sus niveles aumentados se asocian con SII y otras alteraciones motoras, y esto podría explicar dicha sintomatología, al menos en un grupo de pacientes[69].

Estos datos son controvertidos. Por una parte, un estudio previo del mismo grupo de Ohlsson, et al., encontró que el 17% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario presentaban anti-GnRH, sin embargo, estos anticuerpos no se relacionaron con manifestaciones clínicas o variables objetivas de la función del sistema nervioso autonómo[70]. Por otra parte, la leuprolida, un análogo de la GnRH, había sido utilizada para el tratamiento del SII con resultados satisfactorios[71]. Estos datos sugerían que la leuprolida modularía el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal inhibiendo los productos gonadales como la progesterona y la hormona luteinizante, que son antagonistas neuronales, y por consiguiente inhibirían la motilidad gastrointestinal, produciendo mejoría de los síntomas del SII[72]. Algunos investigadores sugieren que los anticuerpos anti-GnRH son fijados por la leuprolida, mientras que una dosis baja de este análogo de la GnRH puede prevenir dicho efecto[73]. Si bien en un subgrupo de pacientes con SII la presencia de anticuerpos anti-GnRH se asocia con dismotilidad, los datos incongruentes de la literatura no permiten concluir cuál es el mecanismo fisiopatológico por el cual la GnRH se asocia con el SII.

Anticuerpos anti-fracción B de la toxina de distensión citoletal y anti-vinculina

En los últimos años ha cobrado mayor interés la relación del SII con el antecedente de gastroenteritis infecciosa, es decir el SII post infección (SII-PI), cuya prevalencia varía del 3 al 17%[74]. Algunos estudios han relacionado a la fracción B (fracción activa) de la toxina de distensión citoletal (CdtB) presente en *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* y en especies como la Salmonella y la Shigella, como responsable del SII-PI[75-77]. La razón es que los

anti-CdtB se han encontrado relacionados con la disminución de las células intersticiales de Cajal en modelos animales de SII-post *C. jejuni* lo cual se asocia con sobrepoblación bacteriana del intestino delgado (SIBO) y disbiosis secundaria a dismotilidad[78]. Estudios posteriores mostraron la presencia de una reacción cruzada de la anti-CdtB contra la vinculina del hospedero, una proteína necesaria para el acoplamiento de las cateninas con los filamentos de actina que se requiere para la contractilidad del músculo liso intestinal[79]. De esta manera, la presencia de anticuerpos anti-vinculina inhibe la motilidad y predispone a la SIBO[79]. Siguiendo esta teoría, tras una gastroenteritis, un subgrupo de pacientes desarrolla SII-PI inicialmente por la presencia de anti-CdtB, seguido por anti-vinculina. Esto condujo al desarrollo de dos nuevos biomarcadores para el diagnóstico del SII, el anti-CdtB y el anti-vinculina. El estudio de validación realizado por Pimentel, et al., y publicado en 2015, se llevó a cabo en 2,375 pacientes con SII-D (SII con diarrea) según los criterios de Roma III que participaron en el estudio de TARGET 3 para evaluar la efectividad del retratamiento de rifaximina y 306 controles con EII (73 con enfermedad de Crohn y 69 con colitis ulcerativa crónica idiopática), 121 con enfermedad celíaca y 43 controles sanos[12]. En todos ellos se determinaron las concentraciones plasmáticas de anti-CdtB y anti-vinculina por medio de la técnica ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas). Se halló que los títulos de anti-CdtB fueron significativamente más altos en los pacientes con SII-D en comparación con los pacientes con EII, enfermedad celíaca y controles sanos ($p < 0.001$). A su vez, los títulos de anticuerpos anti-vinculina fueron también más altos en el SII ($p < 0.001$). Se determinó una densidad óptica como punto de corte de normalidad para el SII de ≥ 2.80 para el anti-CdtB y ≥ 1.68 para el anti-vinculina. El área bajo la curva para el diagnóstico de SII-D frente a EII para el anti-CdtB y el anti-vinculina fue de 0.81 y 0.62, respectivamente. Sin embargo, estas pruebas mostraron una menor especificidad para la diferenciación del SII-D y la enfermedad celíaca[12].

Un estudio posterior llevado a cabo en México encontró estos biomarcadores en el 58.6% de los pacientes con SII-D y en el 33.3% de aquellos con SII mixto (SII-M). Además, no se halló diferencia en la positividad entre pacientes con SII-PI (71.4%) vs. SII-no PI (41.7%) ($p = 0.21$)[13]. Este último dato sugiere una posible relación con factores no relacionados con infección entérica previa y una etiología autoinmune podría explicar la presencia de anticuerpos en pacientes sin antecedente conocido de gastroenteritis infecciosa. La presencia de una etiología autoinmune podría ser la explicación, lo cual requiere ser investigado con mayor profundidad[13].

CONCLUSIONES

Esta revisión sugiere una asociación entre el SII, las enfermedades autoinmunes y ciertos autoanticuerpos. Existe una mayor frecuencia de SII en pacientes con LES y esta asociación se relaciona con mayor actividad del LES y menor calidad de vida en estos pacientes. Además, el SII parece ser más frecuente en pacientes con EM que en la población general y parece haber una asociación del SII con el síndrome de Sjögren, probablemente en relación a una hipersensibilidad alimentaria común. Por otra parte, si bien no se

Table 1. Resumen de hallazgos de la literatura que asocian el SII con la autoinmunidad

Enfermedad Autoinmune/Autoanticuerpos	Relación con el SII
LES	Mayor prevalencia de SII que en los controles, mayor nivel de actividad de LES en esos pacientes y menor QoL
EM	Mayor prevalencia de SII que en la población general
Síndrome de Sjögren	La hipersensibilidad alimentaria puede explicar los síntomas de SII
AR	No se encontró mayor frecuencia de SII
ASIA	No se puede concluir una asociación con SII, si bien este constituye un criterio diagnóstico menor del ASIA
Trastorno bipolar	El SII podría ser un factor de riesgo
Síndrome de X frágil	No se encontró asociación significativa con SII
Anticuerpos antinucleares	Muy baja frecuencia en SII
Anticuerpos antineuronales	No se encontró asociación significativa en sujetos con SII en población general
Anticuerpos anti-GnRH	Mayor frecuencia en un subgrupo de pacientes con SII
Anticuerpos anti-CdTB y anti-vinculina	Biomarcadores que discriminan un subgrupo de SII-D y SII-M de la EII

SII: síndrome de intestino irritable; SII-D: SII con diarrea; SII-M: SII mixto; LES: lupus eritematoso sistémico; QoL: calidad de vida; EM: esclerosis múltiple; AR: artritis reumatoide; GnRH: hormona liberadora de gonadotrofina; CdTB: fracción B de la toxina de distensión citoletal; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

puede concluir una asociación del SII con el ASIA, el SII se ha incluido como criterio diagnóstico menor de ese trastorno. El SII podría ser un factor de riesgo para el trastorno bipolar, pero no se ha hallado relación con la AR ni ni con el FXS. En cuanto a los autoanticuerpos, un subgrupo de pacientes con SII presenta mayor frecuencia de anti-GnRH, y el anti-CdTB y el anti-vinculina han sido validados como biomarcadores que discriminan el SII-D y el SII-M de la EII, sugiriendo una etiología autoinmune al menos en un subgrupo de estos pacientes. Estos hallazgos justifican la investigación de autoinmunidad como probable factor fisiopatogénico subyacente del SII (Tabla 1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. Gut. 2016;66(6):1075-82.
2. Ballou S, Keefer L. The impact of irritable bowel syndrome on daily functioning: Characterizing and understanding daily consequences of IBS. Neurogastroenterol Motil. 2017;29(4).
3. Saha L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. World J Gastroenterol. 2014;20(22): 6759-73.
4. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2015;21(25):7621-36.
5. Sinagra E, Pompei G, Tomasello G, et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? World J Gastroenterol.2016;22(7):2242-55.
6. Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Neurogastroenterol Motil. 2014;26(7):1036-48.
7. Rodríguez-Fandiño O, Ruiz JH, Schmulson M. From Cytokines to Toll-Like Receptors and Beyond - Current Knowledge and Future Research Needs in Irritable Bowel Syndrome. J Neurogastroenterol Motil. 2010;16(4):363-73.
8. Spiller R., Major G. IBS and IBD - separate entities or on a spectrum? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13(10):613-21.
9. Slim M, Calandre EP, Rico-Villademoros F. An insight into the gastrointestinal component of fibromyalgia: clinical manifestations and potential underlying mechanisms. Rheumatol Int. 2015;35(3): 433-44.
10. Buskila D, Press J, Abu-Shakra M. Fibromyalgia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical implications. Clinic Rev Allergy Immunol. 2003;25(1):25-8.
11. Myasoedova E, Talley NJ, Manek NJ, et al. Prevalence and risk factors of gastrointestinal disorders in patients with rheumatoid arthritis: Results from a population-based survey in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterol Res Pract. 2011;2011:745829.
12. Pimentel M, Morales W, Rezaie A, et al. Development and validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in human subjects. PLoS One. 2015;10(5):e0126438.

13. Schmulson M, Balbuena R, Corona de Law C. Experiencia clínica con el uso de los anticuerpos anti-CdtB y anti-vinculina en pacientes con diarrea en México. Rev Gastroenterol Mex. 2016;81(4):236-9.
14. Ford AC, Talley NJ, Walker M, et al. Increased prevalence of autoimmune diseases in functional gastrointestinal disorders: case–control study of 23 471 primary care patients. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 40(7):827-34.
15. Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. Rheumatology (Oxford). 2017;56(suppl_1):i3-i13.
16. García Carrasco M, Mendoza Pinto C, López Colombo A, et al. Irritable bowel syndrome-type symptoms in female patients with mild systemic lupus erythematosus: frequency, related factors and quality of life. Neurogastroenterol Motil. 2013;25(12):958-66.
17. López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D, et al. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: a population-based study. Gastroenterol Res Pract. 2012;2012:606174.
18. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet. 2017;389(10076):1336-46.
19. Marrie RA, Reider N, Stuve O, et al. The incidence and prevalence of comorbid gastrointestinal, musculoskeletal, ocular, pulmonary, and renal disorders in multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler. 2015;21(3):332-41.
20. Horton M, Rudick RA, Hara-Cleaver C, et al. Validation of a Self-Report Comorbidity Questionnaire for Multiple Sclerosis. Neuroepidemiology. 2010;35(2):83-90.
21. Levinthal DJ, Rahman A, Nusrat S, et al. Adding to the burden: gastrointestinal symptoms and syndromes in multiplesclerosis. Mult Scler Int. 2013;2013:319201.
22. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, et al. Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis. Multiple Sclerosis J. 2008;14(8):1091-8.
23. Marrie RA, Yu BN, Leung S, et al. The utility of administrative data for surveillance of comorbidity in multiple sclerosis: a validation study. Neuroepidemiology. 2013;40(2):85-92.
24. Marrie R, Horwitz R, Cutter G, et al. Association between comorbidity and clinical characteristics of MS. Acta Neurol Scand. 2011;124(2):135-41.
25. Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. Gastroenterology. 1994;107(1):271-93.
26. Liebregts T, Adam B, Bredack C, et al. Immune activation in patients with Irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2007;132(3):913-20.
27. Mertz HR. Irritable Bowel Syndrome. New Eng J Med. 2003;349(22): 2136-46.
28. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren syndrome. CMAJ. 2014;186(15):E579-86.
29. Barton A, Pal B, Whorwell PJ, et al. Increased prevalence of sicca complex and fibromyalgia in patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 1999;94(7):1898-901.
30. Nishikai M, Akiya K, Tojo T, et al. 'Seronegative' Sjogren's syndrome manifested as a subset of chronic fatigue syndrome. Br J Rheumatol. 1996;35(5):471-4.
31. Kim-Lee C, Suresh L, Ambrus JL. Gastrointestinal disease in Sjogren's syndrome: related to food hypersensitivities. Springerplus. 2015;4:766.
32. Lidén M, Kristjánsson G, Valtysdottir S, et al. Cow's milk protein sensitivity assessed by the mucosal patch technique is related to irritable bowel syndrome in patients with primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Allergy. 2008;38(6):929-35.
33. Vyas S, Bhalla AS, Ranjan P, et al. Rheumatoid arthritis revisited-Advanced imaging review. Pol J Radiol. 2016;81:629-35.
34. D'Agostino M, Haavardsholm EA, van der Laken CJ. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis; what is the current role of established and new imaging techniques in clinical practice? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016;30(4):586-607.
35. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(1):1-26.
36. Yadlapati S, Efthimiou P. Inadequate response or intolerability to oral methotrexate: Is it optimal to switch to subcutaneous methotrexate prior to considering therapy with biologics? Rheumatol Int. 2016;36(5): 627-33.
37. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' – autoimmune/ inflammatory syndrome induced by adjuvants. J Autoimmun. 2011;36(1):4-8.
38. Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, et al. Infections and autoimmunity. Trends Immunol. 2009;30:409-14.
39. Satoh M, Reeves WH. Induction of lupus-associated autoantibodies in BALB/c mice by intraperitoneal injection of pristane. J Exp Med. 1994;180(6):2341-6.
40. Youinou P, Pers JO, Gershwin ME, et al. Geo-epidemiology and autoimmunity. J Autoimmun. 2010; 34(3):J163-7.
41. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. J Autoimmun. 2010;34 (3):J168-77.
42. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, et al. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev. 2010;9(5):A277-87.
43. Shoenfeld Y, Gilburd B, Abu-Shakra M, Amital H, Barzilai O, Berkun Y, Langevitz P. The mosaic of autoimmunity: genetic factors involved in autoimmune diseases. Isr Med Assoc J. 2008;10:13-9.
44. Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. Nat Rev Rheumatol.2009;5:648-52.
45. Zandman-Goddard G, Blank M, Ehrenfeld M, et al. A comparison of autoantibody production in asymptomatic and symptomatic women with silicone breast implants. J Rheumatol. 1999;26(1):73-7.
46. Bar-Meir E, Eherenfeld M, Shoenfeld Y. Silicone gel breast implants and connective tissue disease -- a comprehensive review. Autoimmunity. 2003;36(4):193-7.
47. Reeves WH, Lee PY, Weinstein JS, et al. Induction of autoimmunity by pristane and other naturally occurring hydrocarbons. Trends Immunol. 2009;30(9):455-64.
48. Santoro D, Stella M, Montalto G, et al. Lupus nephritis after Hepatitis B vaccination: an uncommon complication. Clin Nephrol. 2007;67(1):61-3.
49. Barzilai O, Sherer Y, Ram M, et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: are they truly notorious? A preliminary report. Ann N Y Acad Sci. 2007;1108:567-77.
50. Nesher G, Soriano A, Shlomai G, et al. Severe ASIA syndrome associated with lymph node, thoracic, and pulmonary silicone infiltration following breast implant rupture: experience with four cases. Lupus. 2015;24(4-5):463-8.
51. Pellissier S, Bonaz B. The place of stress and emotions in the irritable bowel syndrome. Vitam Horm. 2017;103:327-54.
52. O'Malley D, Quigley EM, Dinan TG, et al. Do interactions between stress and immune responses lead to symptom exacerbations in irritable bowel syndrome? Brain Behav Immun. 2012; 25(7):1333-41.
53. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, et al. Inflamed moods: A review of the interactions between inflammation and mood disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2014;53:23-34.
54. Lampa J, Westman M, Kadetoff D, et al. Peripheral inflammatory disease associated with centrally activated IL-1 system in humans and mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(31):12728-33.
55. Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. Nat Rev Neurosci. 2006;7(1):41-53.
56. Liu CJ, Hu LY, Yeh CM, et al. Irritable brain caused by irritable bowel? A nationwide analysis for irritable bowel syndrome and risk of bipolar disorder. PLoS One. 2015;10(3):e0118209.
57. Chen MH, Su TP, Chen YS, et al. Higher risk of developing major depression and bipolar disorder in later life among adolescents with asthma: a nationwide prospective study. J Psychiatr Res. 2014;49: 25-30.
58. Hagerman RJ, Rivera SM, Hagerman PJ. The fragile X family of disorders: A model for autism and targeted treatments. Current Pediatric Reviews. 2008;4:40-52.

59. Nolin SL, Brown WT, Glicksman A, et al. Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles. Am J Hum Genet. 2003;72(2):454-64.
60. Coffey SM, Cook K, Tartaglia N, et al. Expanded clinical phenotype of women with the FMR1 premutation. Am J Med Genet A. 2008; 146A(8):1009-16.
61. Winarni TI, Chonchaiya W, Sumekar TA, et al. Immune-mediated disorders among women carriers of fragile X premutation alleles. Am J Med Genet. 2012;158A(10):2473-81.
62. Brouwer JR, Severijnen E, de Jong FH, et al. Altered hypothalamus-pituitary-adrenal gland axis regulation in the expanded CGG-repeat mouse model for fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. Psychoneuroendocrinology. 2008;33(6):863-73.
63. Chang L, Sundaresh S, Elliott J, et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2009;21(2):149-59.
64. Carroccio A, D'Alcamo A, Cavataio F, et al. High proportions of people with nonceliac wheat sensitivity have autoimmune disease or antinuclear antibodies. Gastroenterology. 2015; 149(3):596-603.
65. Prübmann J, Prübmann W, Recke A, et al. Co-occurrence of autoantibodies in healthy blood donors. Exp Dermatol. 2014;23(7):519-21.
66. De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G, et al. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. Gastroenterology. 2004;126(7):1872-83.
67. Pittock SJ, Lennon VA, Dege CL, et al. Neural autoantibody evaluation in functional gastrointestinal disorders: a population-based case–control study. Dig Dis Sci. 2011;56(5):1452-9.
68. Ohlsson B, Veress B, Janciauskiene S, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction due to buserelin-induced formation of anti-GnRH antibodies. Gastroenterology. 2007;132(1):45-51.
69. Ohlsson B, Sjöberg K, Alm R, et al. Patients with irritable bowel syndrome and dysmotility express antibodies against gonadotropin-releasing hormone in serum. Neurogastroenterol Motil. 2011;23(11):1000-6, e459.
70. Ohlsson B, Scheja A, Janciauskiene S, et al. Functional bowel symptoms and GnRH antibodies: common findings in patients with primary Sjögren's syndrome but not in systemic sclerosis. Scand J Rheumatol. 2009;38(5):391-3.
71. Mathias JR, Clench MH, Abell TL, et al. Effect of leuprolide acetate in treatment of abdominal pain and nausea in premenopausal women with functional bowel disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Dig Dis Sci. 1998;43(6):1347-55.
72. Rabin D, McNeil LW. Pituitary and gonadal desensitization after continuous luteinizing hormone-releasing hormone infusion in normal females. J Clin Endocrinol Metab. 1980;51(4):873-6.
73. Wang XJ, Gu K, Xu JS, et al. Immunization with a recombinant GnRH vaccine fused to heat shock protein 65 inhibits mammary tumor growth in vivo. Cancer Immunol Immunother. 2010;59(12):1859-66.
74. Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome (IBS): an evidence-based review. Rev Gastroenterol Mex. 2014;79(2):96-134.
75. Jee SR, Morales W, Low K, et al. ICC density predicts bacterial overgrowth in a rat model of post-infectious IBS. World J Gastroenterol. 2010;16(29):3680-6.
76. Morales W, Pimentel M, Hwang L, et al. Acute and chronic histological changes of the small bowel secondary to C. jejuni infection in a rat model for post-infectious IBS. Dig Dis Sci. 2011;56(9):2575-84.
77. Pokkunuri V, Pimentel M, Morales W, et al. Role of cytolethal distending toxin in altered stool form and bowel phenotypes in a rat model of post-infectious irritable bowel syndrome. J Neurogastroenterol Motil. 2012;18(4):434-42.
78. Morales W, Weitsman S, Kim G, et al. Circulating antibodies to cytolethal distending toxin B correlate with the development of small intestinal bacterial overgrowth in a rat model of post-infectious IBS. Gastroenterology. 2013;144(5):S931-2.
79. Pimentel M, Morales W, Pokkunuri V, et al. Autoimmunity links vinculin to the pathophysiology of chronic functional bowel changes following Campylobacter jejuni infection in a rat model. Dig Dis Sci. 2015;60(5):1195-205.