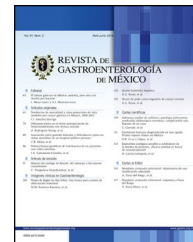




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Un estudio descriptivo de la enfermedad inflamatoria intestinal en un centro de atención terciario egipcio



K.A. El-Atrebi^a, E. Taher^b, F.H. El Aguizy^b, R.M. Ali^c, A. Hegazy^d, M.M. El-Sayed^a,
B. Eysa^a, A.A. El-Atreby^e, A.A. Mohammed^f y H.T. El-Bassyouni^{g,*}

^a Departamento de Medicina General y Gastroenterología, Instituto Nacional de Investigación de Hepatología y Medicina Tropical, El Cairo, Egipto

^b Departamento de Salud Pública, Universidad de El Cairo, El Cairo, Egipto

^c Departamento de Salud Pública, Instituto Nacional de Investigación de Hepatología y Medicina Tropical, El Cairo, Egipto

^d Departamento de Patología, Instituto Nacional de Investigación de Hepatología y Medicina Tropical, El Cairo, Egipto

^e Departamento de Reumatología y Rehabilitación, Instituto Nacional de Sistema Neuromotor, El Cairo, Egipto

^f Departamento de Farmacia Clínica, Instituto Nacional de Investigación de Hepatología y Medicina Tropical, El Cairo, Egipto

^g Departamento de Genética Clínica, Centro Nacional de Investigación, El Cairo, Egipto

Recibido el 27 de octubre de 2020; aceptado el 8 de marzo de 2021

Disponible en Internet el 28 de octubre de 2021

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;
Colitis ulcerosa crónica idiopática;
Enfermedad de Crohn;
Descriptivo

Resumen

Introducción y objetivos: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de trastornos intestinales crónicos que detonan una prolongada inflamación del conducto digestivo. Su prevalencia y su incidencia parecen estar creciendo en la población africana y en Egipto. El presente estudio pretende señalar el patrón y manejo de la EII en pacientes egipcios.

Materiales y métodos: Doscientos pacientes con EII fueron evaluados por colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), con la escala de Mayo, y por enfermedad de Crohn (EC), con el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (*Crohn's disease activity index* [CDAI]).

Resultados: La edad promedio de los pacientes fue de 35 años, con predominancia de mujeres. La CUCI fue más común que la EC (88% y 12%, respectivamente), y la gravedad fue moderada en la mayoría de los casos. La mayoría de los pacientes con CUCI tuvieron lesiones izquierdas, mientras que la ileítis fue el hallazgo más común (37.5%) en los pacientes con EC. La proctitis fue el hallazgo menos común en ambas enfermedades, y se detectó enfermedad de Crohn fistulante en el 4.1% de los pacientes. De manera interesante, la artropatía periférica fue la manifestación extraintestinal más común en los pacientes con EII (70%) y la artropatía axial fue la menos común (6%). La afectación ocular grave o mucocutánea fue muy rara. Finalmente, se prescribió tratamiento biológico al 15.4% de los pacientes con CUCI y al 20.8% de los pacientes con EC.

* Autor para correspondencia. National Research Centre, El-Tahreer Street, Dokki, Cairo, Egypt. Teléfono: +2 01223618884.
Correo electrónico: halabassyouni@yahoo.com (H.T. El-Bassyouni).

Conclusiones: Aunque la presentación clínica de la EII en Egipto es comparable a la reportada a nivel mundial, los diagnósticos fueron tardíos. Se encontraron menos casos de EC que de CUCI, pero con mayor gravedad de leve a moderada. La vigilancia de los pacientes con EII debe continuar y el conocimiento de la enfermedad en la comunidad médica egipcia debe crecer. También es importante establecer un registro nacional, realizar estudios multicentro, y se recomienda hacer diagnósticos moleculares.

© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;
Ulcerative colitis;
Crohn's disease;
Descriptive

A descriptive study of inflammatory bowel disease at an Egyptian tertiary care center

Abstract

Introduction and aims: Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic intestinal disorders that trigger prolonged inflammation of the digestive tract. Its incidence and prevalence appear to be increasing in the African population and in Egypt. The present study aims to highlight the pattern and management of IBD in Egyptian patients.

Materials and methods: Two hundred patients with IBD were assessed for ulcerative colitis (UC), through the Mayo score, and for Crohn's disease (CD), with the Crohn's disease activity index (CDAI).

Results: Median patient age was 35 years, with a predominance of females. UC was more common than CD (88% and 12%, respectively) and severity was moderate, in the majority of cases. Most UC patients had left-sided lesions, whereas ileitis was the most common finding (37.5%) in the CD patients. Proctitis was the least common finding in both diseases and Crohn's fistulizing disease was detected in 4.1% of the patients. Interestingly, peripheral arthropathy was the most common extraintestinal manifestation in the IBD patients (70%) and axial arthropathy was the least common (6%). Severe ocular or mucocutaneous involvement was very rare. Finally, biologic treatment was prescribed to 15.4% of the UC patients and 20.8% of the CD patients.

Conclusions: Although the clinical presentation of IBD in Egypt is comparable to that reported worldwide, diagnoses were found to be delayed. There were fewer cases of CD than UC, but more mild-to-moderate disease severity. The surveillance of patients with IBD must continue and awareness of the disease in the Egyptian medical community needs to increase. A national registry must be established, multicenter studies need to be conducted, and molecular diagnostics is recommended.

© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de condiciones inflamatorias crónicas del sistema digestivo. La causa de la enfermedad es desconocida, y normalmente requiere atención de por vida. La EII puede resultar en morbilidad significativa, aunque normalmente no se asocia con mayor mortalidad. La mayoría de los pacientes pueden llevar vidas productivas normales. En el largo plazo, hasta el 75% de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y 30% de los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) pueden requerir cirugía¹. La incidencia y la prevalencia de la EII parecen estar creciendo en la población africana y en Egipto²⁻⁴.

La EII es una enfermedad compleja y costosa debido a su curso impredecible de relapsos y recaídas, complicaciones, hospitalizaciones, cirugías, y el uso de terapias costosas. En consecuencia, el constante crecimiento de la prevalencia de la EII llevará a un sustancial incremento en la carga a los

sistemas de cuidado de la salud. Debido a que es una enfermedad crónica sin cura, la prevalencia compuesta de la EII responde a la disparidad entre la incidencia y la mortalidad⁵. Se cree que una respuesta inmunológica exagerada a la estimulación antigénica por parte de la microbiota intestinal, en un contexto de susceptibilidad genética, lleva a procesos inflamatorios⁶. Los factores ambientales, la predisposición genética y una respuesta inmunológica desregulada podrían incrementar de manera importante el riesgo de desarrollar EII⁷.

El objetivo del presente estudio fue proporcionar información sobre el patrón y el manejo de la EII en pacientes egipcios.

Materiales y métodos

El estudio incluyó a 200 pacientes con EII reclutados de la Clínica de EII en el Instituto Nacional de Investigación de

Tabla 1 Síntomas gastrointestinales de los pacientes

Síntomas	Colitis ulcerosa crónica idiopática		Enfermedad de Crohn		p
	n	%	n	%	
<i>Dolor abdominal</i>	92	52.3	12	50	0.834
<i>Urgencia fecal</i>	54	30.7	5	20.8	0.321
<i>Sangre y moco en heces</i>	44	25	5	20.8	0.463
<i>Estreñimiento</i>	37	21	7	29.2	0.366
<i>Distensión</i>	98	55.7	13	54.2	0.889
<i>Sangrado rectal</i>	53	30.1	9	37.5	0.463
<i>Diarrea</i>	72	40.9	6	25	0.134
<i>Frecuencia</i>					
Leve	33	18.8	2	8.3	0.289
Moderada	12	6.8	0	0.0	
Grave	19	10.8	3	12.5	
Sin diarrea	112	63.6	19	79.2	

Tabla 2 Resultados de pruebas de laboratorio de los pacientes

Prueba de laboratorio	Colitis ulcerosa crónica idiopática	Enfermedad de Crohn	Valor normal	p
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)		
Calprotectina, $\mu\text{g}/\text{dl}$	465 (475)	667.5 (886)	< 50	0.299
Hemoglobina, g/dl	12 (2)	12 (3)	11.6-16.6	0.569
Leucocitos, $10^9/\text{l}$	8 (4)	6.9 (4)	3.4-9.6	0.517
Plaquetas, $10^9/\text{l}$	279 (73)	279 (92)	135-371	0.467
Hematocrito, $10^9/\text{l}$	35 (7)	34 (8.7)	35.5-38.6	0.899
PCR, mg/l	12 (19)	24 (19)	< 10	0.538
VSG, mm/hora	54 (92)	54 (57)	Mujeres 0-22Hombres 0-29	1.0

PCR: Proteína C reactiva; RIC: rango intercuartil; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Hepatología y Medicina Tropical (INIHMT) en El Cairo, Egipto, en el periodo de diciembre de 2017 a abril de 2019. El estudio fue aprobado por los comités de ética de investigación del INIHMT y la Facultad de Medicina de la Universidad del Cairo.

Se realizó una historia con las características sociodemográficas de cada paciente, la cual incluyó consanguinidad y miembros de la familia con afectaciones similares, al igual que una historia médica que incluyó amigdalectomía, apendicectomía, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo y admisiones hospitalarias. La gravedad clínica de la CUCI y la de la EC fueron determinadas por medio de la escala de Mayo y el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (*Crohn's disease activity index* [CDAI]), respectivamente⁸⁻¹¹ (tabla 1). Se realizaron las siguientes pruebas de laboratorio: hemograma, proteína C reactiva, calprotectina fecal, velocidad de sedimentación globular (VSG) y bilirrubina sérica (tabla 2). Los pacientes se sometieron a colonoscopia y se evaluaron muestras de tejido por medio de examen histopatológico.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el SPSS versión 21 para Windows (SPSS Inc.). Se usó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para validar si la distribución de variables siguió un patrón gaussiano. Los datos con

distribución normal en los grupos fueron expresados como media \pm DE y los datos sin distribución normal fueron presentados como mediana y rango intercuartil (RIC). Para las variables continuas, se evaluaron las diferencias entre los dos grupos utilizando la prueba U de Mann-Whitney. Todas las pruebas fueron de doble cola, y la significatividad estadística se fijó a $p < 0.05$.

Consideraciones éticas

Se requirió el consentimiento informado de los pacientes para recibir el tratamiento y participar en la investigación. En los casos de menores de edad, sus padres o tutores proporcionaron el consentimiento informado. La presente investigación cumple con la regulación actual de los Comités de Investigación y Ética del INIHMT y la Facultad de Medicina de la Universidad del Cairo. Los autores declaran que el presente artículo no contiene información personal que pueda identificar a los pacientes.

Resultados

La edad de los pacientes incluidos en el estudio fue del rango de 19 a 73 años (promedio 31.5 ± 20) y una predominancia de mujeres (razón de mujeres a hombres de 1:0.56).

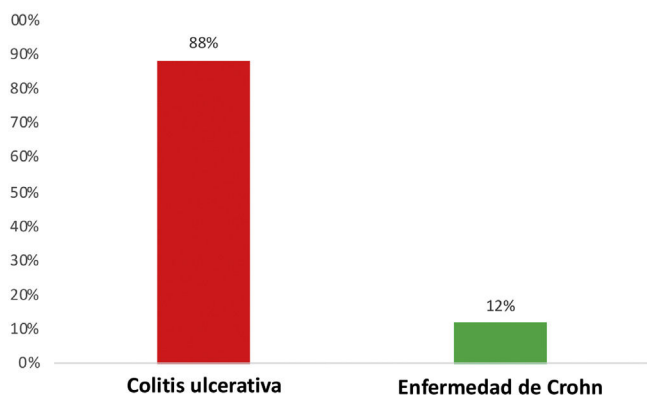


Figura 1 Distribución porcentual de los pacientes: CUCI (88%) fue más común que EC (12%) en el presente estudio.

Tabla 3 Hallazgos endoscópicos en los pacientes

Hallazgos	CUCI		EC		p
	n	%	n	%	
Colitis extensa	39	23.5	6	25	0.0
Lesiones izquierdas	96	57.8	6	25	
Proctitis	31	18.6	2	8.3	
Ileítis	0	0	9	37.5	
Enfermedad fistulante	0	0	1	4.1	

La CUCI fue más común que la EC (88% vs 12%) (fig. 1). La comparación sociodemográfica entre CUCI y EC mostró que los pacientes con EC eran significativamente más jóvenes que los pacientes con CUCI (valores de mediana y RIC de 31 y 36, respectivamente; $p=0.03$). Respecto a la historia de los pacientes con CUCI y EC, una amigdalectomía previa fue más común en pacientes con EC (33.3% vs 14.1%, respectivamente; $p=0.01$). Se observó historia familiar de CUCI en pacientes con la misma enfermedad en el 6.8% de ellos, mientras que ninguno de los pacientes con EC presentó historia familiar de esta. Los hallazgos endoscópicos se presentan en la tabla 3. Los hallazgos histológicos de los grupos de estudio fueron evaluados de acuerdo a la descripción de DeRoche et al.¹². La mayoría de los especímenes de CUCI fueron leves (59.7%), con lámina propia expandida por linfocitos y células plasmáticas, el epitelio de superficie/cripta infiltrado por neutrófilos, y/o abscesos de cripta en menos del 50% de las criptas. En casos moderadamente activos (22.28%), la criptitis y los abscesos de cripta afectaron a más del 50% de las criptas. Los casos activos graves (14.9%) fueron definidos por la presencia de erosión o ulceración. Respecto a las muestras de EC, se encontró granuloma en el 9.5% de los pacientes. Las manifestaciones extraintestinales se presentan en la tabla 4. La gravedad clínica de la CUCI y la de la EC se evaluaron con la escala de Mayo y el CDAI, respectivamente (tablas 5 y 6).

Respecto a los medicamentos utilizados en nuestro estudio, los esteroides fueron más usados en los pacientes CUCI que en los pacientes EC. Se prescribió tratamiento biológico al 15.4% de los pacientes CUCI y a 20.8% de los pacientes EC. Finalmente, el 12.5% de los pacientes fueron hospitalizados, y el 5.5% requirieron cirugía. A un total del 2.5% de

Tabla 4 Manifestaciones extraintestinales en pacientes con EII

Manifestaciones extraintestinales	n	%
Artropatía periférica	140	70
Artropatía axial	12	6
Afectación mucocutánea ^a	64	32
Afectación ocular ^b	40	20
Colangitis esclerosante primaria	3	1.5

^a Se presentó un caso de psoriasis extensa; los demás presentaron estomatitis aftosa.

^b El 10% de los pacientes con afectación ocular presentaron manifestaciones graves; los demás presentaron manifestaciones leves.

Tabla 5 Resultados de la escala de Mayo de pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática

Gravedad	Frecuencia	%
Remisión	20	14.5
Actividad leve	42	30.4
Actividad moderada	72	52.2
Actividad grave	4	2.9
Total	138	100

Tabla 6 Resultados del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI)

Gravedad	Frecuencia	%
Remisión	2	13.3
Actividad leve	3	20
Actividad moderada	9	60
Actividad grave	1	6.7
Total	15	100

los pacientes que requirieron cirugía se les colocó estoma, y se operó al 3% por tratamiento de la EC.

Discusión y conclusiones

La edad de los pacientes tuvo un rango de 19 a 73 años (promedio 31.5 ± 20), con un RIC de 17 años. Los pacientes con EC fueron significativamente más jóvenes que los de CUCI (los valores de mediana y RIC fueron 31 vs 36, respectivamente; $p=0.03$). Este hallazgo coincide con los resultados de un estudio canadiense de 2016 que incluyó a 34,819 pacientes, de los cuales 19,713 tenían EC y 14,683 CUCI. En dicho estudio reportaron que los pacientes con EC tenían mayor probabilidad de ser más jóvenes al momento del diagnóstico¹³. La edad de comienzo de la enfermedad parece variar entre los pacientes con CUCI y con EC¹⁴. Aproximadamente el 25% de los pacientes con EII se diagnostican dentro de las dos primeras décadas de su vida¹⁵. Sin embargo, se observa mayor afectación en poblaciones más jóvenes en sociedades urbanas industrializadas¹⁶. Las mujeres predominaron en nuestra cohorte, pero la asociación entre sexo y EII varía en los hallazgos de estudios de diferentes países. En un estudio malayo sobre EII reportaron

una predominancia de hombres, mientras que en un estudio iraní se reportó una predominancia de mujeres con CUCI y hombres con EC^{17,18}. También se ha reportado una predominancia de hombres en China, Japón y Corea, respecto a EC¹⁹⁻²¹. Por otro lado, la razón hombre/mujer en CUCI fue prácticamente igual en Arabia Saudita²².

En nuestro estudio, la EII fue más común en residentes urbanos, lo cual coincide con los hallazgos de investigaciones previas, donde se ha observado que la urbanización y la industrialización de las sociedades está asociada con cambios en exposición microbiana, salubridad, ocupación, dieta, estilos de vida, medicamentos y exposición a contaminantes. Todo esto ha sido implicado como potenciales factores de riesgo para EII²³. Los resultados de nuestro estudio, en un marco temporal de poco más de dos años, mostró que más pacientes fueron diagnosticados con CUCI que con EC (88% vs 12%). En un estudio previo realizado en El Cairo, con un marco temporal de 15 años (1995-2009), la cohorte fue de 157 pacientes con EII, de los cuales 135 fueron diagnosticados con CUCI (86%) y 22 con EC³.

La similitud en las razones de CUCI/EC entre nuestro estudio y el de El Cairo mencionado anteriormente, a pesar de la diferencia del rango temporal, puede deberse a la creciente consciencia médica y pública sobre la EII y a la mejora en los métodos de diagnóstico en Egipto. Los hallazgos a nivel mundial han sido comparables, aunque existió un incremento de 6 veces en CUCI en nuestro estudio, mientras que en Europa se ha reportado un incremento del doble. De manera similar, algunos países de Asia y del Medio Oriente han presentado crecimiento ligero en pacientes de CUCI. Al contrario, en estudios norteamericanos se han reportado más pacientes con EC que con CUCI^{17,24,25}.

La EII es una enfermedad compleja cuya caracterización endoscópica está basada en sus características de mucosa que ayudan a determinar el alcance y la actividad de la enfermedad. Los cambios en la mucosa se observan dentro de una distribución anatómica particular del colon o del intestino delgado. La evaluación colonoscópica de la mucosa es crucial para evaluar la actividad de la enfermedad y, en consecuencia, indicar la terapia enfocada a segmentos particulares del colon²⁶.

Respecto a la CUCI, la mayoría de nuestros pacientes presentaron lesiones izquierdas (57.8%), y la menor representación fue de proctitis (18.6%). Se reporta que los casos de CUCI de diagnóstico reciente se limitan al recto y al colon rectosigmoide^{27,28}. En otro estudio, el 20-30% de los pacientes con CUCI presentaron colitis izquierda²⁶. En nuestros pacientes con EC, la ileitis fue el hallazgo más común (37.5%), seguida de colitis extensa y lesiones izquierdas (25%), mientras que la proctitis y la enfermedad fistulante fueron las menos comunes (8.3% y 4.1%, respectivamente). En un estudio previo se enfatizó la inspección del íleon terminal como suficiente para confirmar el diagnóstico de EC en la mayoría de los pacientes^{29,30}.

De acuerdo con la escala de Mayo, la mayoría de nuestros pacientes con CUCI presentaron un grado moderado de actividad, mientras que la actividad grave fue la menos común. Los resultados endoscópicos de un estudio europeo multicéntrico reveló que el 44.3% de los pacientes tenían actividad moderada a grave³¹. La mayoría de los pacientes con EC en nuestro estudio tuvieron actividad moderada (60%). Solo un caso presentó actividad grave (6.7%), de

acuerdo con el CDAI. De manera similar, en estudios anteriores se ha observado que la mayoría de los pacientes presentan actividad leve a moderada^{24,32}.

En nuestro estudio, los pacientes con CUCI presentaron mayor incidencia de diarrea (40.9%) que los pacientes con EC (25%). En investigaciones previas se reportó un incremento en la frecuencia de movimientos intestinales acuosos/sueltos en CUCI (80%) en comparación con EC (60.3%), lo cual podría estar relacionado con factores ambientales o con el tipo de dieta en las diferentes poblaciones^{33,34}. Además, la frecuencia de diarrea en pacientes de EII varía, dependiendo del sitio y de la magnitud de la inflamación intestinal.

En consecuencia, la comprensión de los mecanismos moleculares que llevan a la diarrea en EII es importante para un adecuado diagnóstico y manejo³⁵. Los altos niveles de calprotectina observados en EC podrían deberse a involucramiento de colon o podría ser indicativo de riesgo de alta recurrencia o baja eficacia del tratamiento³⁶.

El uso de esteroides en pacientes del presente estudio fue ligeramente más alto en los pacientes CUCI que en los pacientes EC, lo cual coincide con los resultados de un estudio previo, en el cual la exposición a esteroides en exceso fue más común en pacientes con CUCI que en pacientes con EC³⁷. Se prescribió tratamiento biológico al 15.4% de nuestros pacientes CUCI y al 20.8% de nuestros pacientes EC, mientras que en otros estudios se reporta una mayor prescripción de tratamientos biológicos para EC que para CUCI^{38,39}. Nuestros resultados podrían reflejar el protocolo nacional que aprueba uno o dos ciclos de terapia convencional, seguidos de evaluación colonoscópica y de laboratorio por un periodo que va de 6 meses a un año, antes de cambiar a tratamiento biológico.

La prevalencia de manifestaciones extraintestinales (MEI) relacionadas con EII permanece controvertida, con varias estimaciones dependientes de la región geográfica, de la definición y de los criterios de exclusión. Las MEI afectan más frecuentemente a las articulaciones (artropatía periférica y axial), a la piel (eritema nudoso, pioderma gangrenoso, estomatitis aftosa, psoriasis), a los ojos (episcleritis, uveítis) y al conducto hepato biliar (colangitis esclerosante primaria)⁴⁰. En una cohorte de pacientes EII con MEI, aproximadamente el 63% presentaron una manifestación y el 27% presentaron dos⁴¹.

La artropatía periférica fue la MEI más común (70%) en nuestro estudio. De manera similar, en estudios previos se describió a la artropatía periférica como la MEI más común^{40,42}. La artropatía axial ocurre en el 3 al 5% de los pacientes con EII^{42,43}. En el presente estudio la artropatía axial fue la MEI menos común (6%). El 32% de nuestros pacientes presentaron afectación mucocutánea. Un caso padeció psoriasis extensa y los demás presentaron estomatitis aftosa. Aproximadamente el 16% de nuestros pacientes tuvieron MEI mucocutáneas⁴³.

En conclusión, aunque la presencia clínica de EII en Egipto es comparable a la reportada a nivel mundial, los diagnósticos en nuestros pacientes fueron tardíos, con números más bajos de EC, pero con mayor actividad leve a moderada de la enfermedad. La vigilancia de los pacientes con EII debe continuar, y el conocimiento de la enfermedad en la comunidad médica egipcia debe ser mayor. Es importante establecer un registro nacional, realizar

estudios multicéntricos, y se recomienda el diagnóstico molecular.

Financiación

No se recibieron apoyos específicos de agencias del sector público, el sector privado u organizaciones sin fines de lucro, con relación al presente estudio.

Autoría

Kamal A. El-Atrebi: concepto, borrador y diseño del estudio. Eman Taher: análisis e interpretación de datos. Fayrouz Hamed El Aguizy: recolección e interpretación de datos. Rahma M. Ali: concepto y diseño del estudio. Aza Hegazy: realización de los estudios patológicos. Mohammed M. El-Sayed: análisis e interpretación de datos. Basem Eysa: evaluación de pacientes e interpretación de datos. Ahmed A. El-Atreby: evaluación de pacientes e interpretación de datos. Aliaa A. Mohammed: análisis e interpretación de datos. Hala T. El-Bassyouni: borrador y revisión del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Referencias

- DuBois KE, Beets M, Blake C, et al. Meta-analysis of dietary intervention effects in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterol.* 2019;156:S14.
- Agoda-Koussema LK, Anoukoum T, Djibril AM, et al. Ulcerative colitis: A case in Togo. *Med Sante Trop.* 2012;22:79–81.
- Esmat S, El Nady M, Elfekki M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of inflammatory bowel diseases in Cairo, Egypt. *World J Gastroenterol.* 2014;20:814–21.
- El-Atrebi KA, el-Bassyouni HT. Inflammatory Bowel Disease (IBD) Unit: An Egyptian experience. *Gastroenterol Dig Syst.* 2018;5:1.
- Coward S, Clement F, Benchimol EI, et al. Past and future burden of inflammatory bowel diseases based on modeling of population-based data. *Gastroenterology.* 2019;156:1345–530000.
- Khor B, Gardet A, Xavier JR. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011;474:307–17.
- Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:205–17.
- Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J Gastroenterol.* 2016;22:6296–317.
- Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317:1625–9.
- Rutgeerts P, Vermeire S, Assche VG. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: Impossible ideal or therapeutic target? *Gut.* 2007;56:453–5.
- Best WR, Becktel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterol.* 1976;70:439–44.
- DeRoche TC, Xiao SY, Liu X. Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014;2:178–92.
- Cleynen I, Boucher G, Jostins L, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: A genetic association study. *Lancet.* 2016;387:156–67.
- Benchimol EI, Seow CH, Otley AR, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD002913.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142:46–54.e42, quiz e30.
- Kim KY, Lee EJ, Kim JW, et al. Higher morbidity of monogenic inflammatory bowel disease compared to the adolescent onset inflammatory bowel disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2018;21:34–42.
- Mokhtar NM, Nawawi KNM, Verasingam J, et al. A four-decade analysis of the incidence trends, sociodemographic and clinical characteristics of inflammatory bowel disease patients at single tertiary centre, Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health.* 2019;19:550.
- Safarpour AR, Hosseini SV, Mehrabani D. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in Iran and Asia; a mini review. *Iran J Med Sci.* 2013;38:140.
- Leong RW, Lau JY, Sung JJ. The epidemiology and phenotype of Crohn's disease in the Chinese population. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;646:10–51.
- Yao T, Matsui T, Hiwatashi N. Crohn's disease in Japan: Diagnostic criteria and epidemiology. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:S85–93, <http://dx.doi.org/10.1007/BF02237231>.
- Yang SK, Yun S, Kim JH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986–2005: A KASID study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;14:542–9.
- Al-Ghamdi AS, al-Mofleh IA, al-Rashed RS, et al. Epidemiology and outcome of Crohn's disease in a teaching hospital in Riyadh. *World J Gastroenterol.* 2004;10:1341–2.
- Charlebois A, Rosenfeld G, Bressler B. The impact of dietary interventions on the symptoms of inflammatory bowel disease: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56:1370–8.
- Le Berre C, Peyrin-Biroulet L, Buisson A, et al. Impact of inflammatory bowel diseases on working life: A French nationwide survey. *Dig Liver Dis.* 2019;51:961–6.
- Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, et al. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol.* 2009;44:659–65.
- Malekzadeh MM, Vahedi H, Gohari K, et al. Emerging epidemic of inflammatory bowel disease in a middle-income country: A nation-wide study from Iran. *Arch Iran Med.* 2016;19:1–14.
- Paine ER. Colonoscopic evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014;2:161–8.
- Miner PB. Clinical features, course, laboratory findings, and complications in ulcerative colitis. En: Kirsner J, editor. *Inflammatory Bowel Disease.* Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p. 299–304.
- Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: The natural history. *Therap Adv Gastroenterol.* 2010;3:77–86.
- Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, et al. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2015;21:21.
- Ye L, Lin Z, Liu J, et al. Vitamin D deficiency is associated with endoscopic severity in patients with Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:4869718.
- Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, et al. Impact of azathioprine and tumor necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut.* 2011;60:930–6.
- Sjöberg D, Holmström T, Larsson M, et al. Incidence and clinical course of Crohn's disease during the first year — results from the IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE) of Sweden 2005–2009. *J Crohns Colitis.* 2014;8:215–22.

34. Perler BK, Ungaro R, Baird G, et al. Presenting symptoms in inflammatory bowel disease: Descriptive analysis of a community-based inception cohort. *BMC Gastroenterol.* 2019;19:47.
35. Anbazhagan AN, Priyamvada S, Alrefai WA, et al. Pathophysiology of IBD associated diarrhea. *Tissue Barriers.* 2018;6:e1463897, <http://dx.doi.org/10.1080/21688370.2018.1463897>.
36. Knyazev OV, Kagramanova AV, Korneeva IA, et al. The use of fecal calprotectin in monitoring activity of inflammatory bowel diseases. *Ter Arkh.* 2019;91:53–61.
37. Asscher V, Provoost N, Meijer L, et al. P562 Treatment of older inflammatory bowel disease patients; steroid use and escalation to steroid sparing therapy. *J Crohns Colitis.* 2019;13:395.
38. Brady JE, Stott-Miller M, Mu G, et al. Treatment patterns and sequencing in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Ther.* 2018;40:1509–21.e5.
39. Lightner AL, McKenna NP, Alsughayer A, et al. Anti-TNF biologic therapy does not increase postoperative morbidity in pediatric Crohn's patients. *Pediatr Surg.* 2019;54:2162–5.
40. Garber A, Regueiro M. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Epidemiology, etiopathogenesis, and management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21:31.
41. Ferreira SDC, Oliveira BBMD, Morsoletto AM. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Clinical aspects and pathogenesis. *J Gastroenterol Dig Dis.* 2018;3:4–11.
42. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1794–800.
43. Yang BR, Choi NK, Kim MS, et al. Prevalence of extraintestinal manifestations in Korean inflammatory bowel disease patients. *PLoS One.* 2018;13:e0200363.