

# TEMA 4. BIOMARCADORES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

José Manuel Herrera Justiniano\*, Federico Gómez Camacho\*\*

\*Unidad de EII. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

\*\*Unidad de EII. Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

En la etiopatogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal existen tres factores determinantes: susceptibilidad genética, la flora entérica y la respuesta inmune de la mucosa intestinal. Como define Fiocchi : "en individuos genéticamente susceptibles, la pared intestinal se inflama cuando existe una inapropiada y exagerada respuesta inmune a las bacterias intraluminales" <sup>1</sup>.

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) se caracterizan por períodos de remisión y de recidiva, resultando fundamental definir de forma precisa las características de ambos estadios en cada paciente, con objeto de aplicarles las medidas terapéuticas más oportunas. Se han establecido una serie de índices, exploraciones y parámetros que nos van a servir para medir la actividad y la extensión de la enfermedad, valorar objetivamente la eficacia de las diferentes drogas en los ensayos terapéuticos, detectar de forma precoz las recidivas, e intentar obtener información predictiva de la recurrencia y recidiva.

Respecto a los índices de valoración de la actividad clínica, se utilizan fundamentalmente el de Truelove-Witts y el índice de severidad clínica en la CU y el CDAI, Harvey-Bradshaw y Van Hess en la EC, empleándose el índice de calidad de vida en ambas. Sirven para definir la remisión y valorar la actividad inflamatoria, pero no tienen valor en la predicción de recidivas. El grado de actividad se puede precisar de forma objetiva mediante la endoscopia, la histología, los tests de permeabilidad intestinal y los estudios isotópicos.

La endoscopia y el estudio histológico juegan un papel fundamental en el diagnóstico de estos pacientes y, en ocasiones, resultan necesarios cuando se sospechan complicaciones o para efectuar procedimientos terapéuticos. Su carácter invasivo hace que no sean eficaces para medir de forma regular la actividad inflamatoria de cada paciente. Respecto a los tests de permeabilidad intestinal, están basados en la determinación urinaria de compuestos ingeridos previamente, generalmente azúcares no metabolizables (L-Rhamnose, Manitol, Lactulosa) u otros compuestos (Cr-EDTA, PEG). Se utilizan fundamentalmente para medir la actividad en niños con EC o con CU extensa: un test anormal en pacientes inactivos clínicamente, predice recidivas tempranas en pacientes con EC de intestino delgado, no siendo tan útiles en pacientes con afectación cólica <sup>2</sup>. Entre los estudios isotópicos, la excre-

ción en heces de leucocitos marcados con In111 permite la cuantificación objetiva de la inflamación intestinal en la EC y en la CU, pudiendo predecir las recidivas<sup>3</sup>, pero es un método caro, requiere la recogida prolongada de heces y expone al paciente a radiaciones, por lo que no se utiliza.

Con la intención de poder cuantificar la actividad inflamatoria de una forma simple, eficaz, barata y objetiva y que, además, se pueda predecir la posibilidad de recidiva de la EII, se han utilizado diferentes parámetros que han sido denominados biomarcadores ó marcadores biológicos de actividad. En la actualidad existen dos tipos fundamentalmente, los serológicos y los fecales. En la EII se ocasionan determinadas alteraciones que estimulan a las células del sistema inmune de la lámina propia intestinal (leucocitos, monocitos, macrófagos y células endoteliales) lo que conduce a la producción de citocinas inductoras de la síntesis de reactantes de fase aguda <sup>4,5</sup>. Por otro lado, las alteraciones de la inmunidad humoral serían las responsables de la producción de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos, predominantemente de patrón perinuclear (pANCA) y de detección más frecuente en la CU, y de los anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) de tipo IgA o IgG, más específicos de la EC <sup>6</sup>.

Dentro de los biomarcadores serológicos se pueden considerar los reactantes de fase aguda (PCR, orosomucoide, alfa-1-antitripsina, haptoglobina, fibrinógeno), los hematológicos (VSG, plaquetas, leucocitos, coagulación), las citocinas (TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-6) y otros (osteopontina, p-ANCA, ASCA). Los biomarcadores fecales son proteínas y productos de degradación leucocitarios, presentes en la luz intestinal, que, para ser útiles, han de ser estables, conservarse fácilmente y no ser degradables por las enzimas contenidas en la luz intestinal; entre ellos podemos considerar la proteína Alfa-1-Antitripsina y diversos productos de degradación leucocitaria: calprotectina, lactoferrina, elastasa de los polimorfonucleares (PMN) y la lisozima.

¿Cuál es el papel actual de los biomarcadores en la EII?. Esencialmente sirven para diferenciar entre patología orgánica y funcional digestiva y, en el caso de la de EII, distinguirían las situaciones activas de las quiescentes de la enfermedad, pudiendo, tal vez, predecir la aparición de recaídas y ser testigos de las respuesta a distintos tratamientos <sup>7</sup>.

Analicémoslos:

**Proteína C reactiva (PCR):** se sintetiza en el hígado en pequeñas cantidades (< 1 mg/l) merced a la influencia de la IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ , incrementándose de forma notoria, sobre todo en procesos inflamatorios. Niveles entre 10 y 40 mg/l son propios de inflamaciones leves y virasis, mientras que cifras de 50 a 200 mg/l indican inflamaciones más intensas o infecciones bacterianas, alcanzando cifras superiores a 200 mg/l en los casos más graves y quemados<sup>8,9</sup>. Se incrementa en las fases activas de la EII, siendo más notable la elevación en la EC que en la CU, lo que se ha atribuido a mayor expresión de IL-6 en la primera, a la afectación transmural en la EC y sólo mucosa en la CU y a polimorfismo genético en el gen que regula su producción, situado en el brazo largo del cromosoma 1<sup>10</sup>. En los pacientes con clínica sugestiva de EII, la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la PCR son del 80 y 83%, respectivamente, cifras que alcanzan el 100 y 91% en el diagnóstico de la EC, y descienden al 55 y 81% en la CU; no obstante, aunque la PCR resulta de marcada utilidad en el diagnóstico diferencial de la EII con otras enfermedades gastrointestinales, orgánicas o funcionales, no ha demostrado ser válida en diferenciar la CU de la EC<sup>11,12</sup>. Sólo el 10% de los pacientes con EC activa presentan niveles persistentemente normales de PCR, lo que se relaciona con la localización ileal de la enfermedad, con resecciones quirúrgicas previas y con una mayor tendencia a evolucionar al fenotipo estenosante.

En los demás casos, los niveles de PCR guardan estrecha relación con la actividad de la enfermedad así como con la afectación endoscópica e histológica<sup>12,13</sup>. No se ha demostrado de forma contundente que la PCR pueda predecir la probabilidad de recidiva de la EII y sus niveles no se influyen por los tratamientos empleados, ya que sólo descienden si los fármacos resultan eficaces en resolver el proceso inflamatorio. Travis et al. han encontrado que, en pacientes con CU grave tratados con esteroides intravenosos o con ciclosporina, niveles de PCR superiores a 45 mg/l a los tres días de tratamiento, predicen la necesidad de colectomía<sup>14</sup>.

**Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)**<sup>15,16</sup>: mide la velocidad con la que los hematíes sedimentan en un tubo capilar, alterándose por el tamaño, la forma y número de los hematíes (anemia) y por la concentración plasmática de proteínas. Tarda varios días en normalizarse tras resolverse el proceso inflamatorio, pudiendo ser normal en caso de EC estenosante y en las formas distales de CU, y correlacionándose bien con la actividad inflamatoria de las formas extensas de CU. En la EC se observa mayor concordancia con la actividad de la enfermedad con afectación cólica que en la que sólo existe afectación ileal. No parece útil para predecir recidivas en pacientes asintomáticos y no es un buen sistema para monitorización de tratamiento.

**Orosomucoide o  $\alpha$ -1 glicoproteína ácida:** con una vida media de unos 5 días, resulta poco útil para detectar cambios clínicos, sobre todo en pacientes graves con EII. No obstante, en la EC, sus niveles plasmáticos se correlacionan bastante bien con el CDAI y otros índices de actividad, y también se correlacionan con la pérdida proteica en la CU<sup>17</sup>.

**Osteopontina:** Se trata de una fosfoproteína glicosilada que interviene en el metabolismo óseo, en la inflamación y en la inmunidad frente a procesos infecciosos. Sus niveles se elevan en la EC y, en la CU, diferenciaría las formas

activas e inactivas<sup>18</sup>.

Los Leucocitos y las Plaquetas no son buenos marcadores de actividad en la EII, alterándose por diversas causas (tratamiento esteroideo, presencia de abscesos, tratamiento inmunosupresor). Los niveles de Albúmina descienden en la EII grave, pudiendo predecir la falta de respuesta al tratamiento médico, especialmente en la CU, alterándose también por la desnutrición y las pérdidas intestinales. La Neopterina, es producida y liberada por los monocitos / macrófagos bajo estímulos infecciosos, inflamatorios, autoinmunes o neoplásicos; es inespecífica. Tampoco existen datos que avalen la utilidad de la Beta-2-Microglobulina como medidor de actividad en la EII. Otros marcadores séricos como el ácido siálico, el fibrinógeno y la alfa-2-globulina no han demostrado ser superiores a la PCR, esencialmente debido a su prolongada vida media.

Los biomarcadores fecales son muy accesibles en los pacientes con EII, pero se elevan en otros procesos (carcinoma colo-rectal). Al representar la presencia de inflamación intestinal, resultan de utilidad para descartar procesos funcionales del aparato digestivo. Los más importantes son:

**Calprotectina fecal:** representa el 60% del citosol de los granulocitos y sólo se eleva en procesos orgánicos propiamente digestivos que cursan con marcada eliminación de leucocitos por las heces, pudiendo evitar la necesidad de una colonoscopia diagnóstica<sup>7</sup>. Se correlaciona bien con la excreción de In111 en heces, técnica ya mencionada. Es muy estable en heces (hasta una semana) a temperatura ambiente, precisándose escasa cantidad (5 g) para su determinación por un test de ELISA. Aunque los valores normales se cifran en 50 mg/l, algunos aconsejan cifras más altas (60-100 mg/l). Los AINE y los inhibidores de la bomba de protones elevan los niveles de este reactante. En el diagnóstico de CU o de EC, en pacientes con clínica compatible, la calprotectina posee una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93%, cifras que ascienden al 95 y 97%, respectivamente, en la EC<sup>19,20</sup>. Su elevado poder predictivo negativo para el diagnóstico de una enfermedad o neoplasia intestinal hace poco probable la presencia de organicidad con niveles normales de este marcador<sup>21</sup>.

Los niveles de calprotectina se correlacionan muy bien con la actividad de la EII, tanto en la CU como en la EC, así como con el grado de inflamación del reservorio ileal (reservoritis)<sup>22</sup>; además, esta relación es más precisa con los hallazgos histológicos que con los endoscópicos, lo que sugiere mayor sensibilidad que estos últimos para evaluar la actividad. El poder predictivo de la calprotectina en la recidiva de la EII precisa más estudios que establezcan el nivel de corte con precisión y aspectos cronológicos de la recidiva, si bien Tibble y cols. han demostrado que, una vez en remisión clínica, el 90% de los pacientes que tenían niveles elevados de este marcador al inicio del estudio (> 50 mg/L) recidivaron en el plazo de un año, lo que sólo se observó en el 10% de los que tenían niveles normales; este poder predictivo no se logró poner de manifiesto, en este trabajo, con la PCR ni con la VSG<sup>23</sup>. Posteriormente un trabajo de Costa et al.<sup>24</sup>, con un nivel de corte diferente (150  $\mu$ g/g) mostraba unos resultados similares de sensibilidad y especificidad para predecir recidivas en el año siguiente en pacientes con CU, con resultados muy inferiores en pacientes con enfermedad de Crohn, con una especificidad en éstos de solo un 43%, lo que se ha atribuido a la menor proporción de afectación cólica en la serie

de Costa <sup>25</sup>.

**Lactoferrina fecal:** es una glucoproteína transportadora del hierro, presente en los neutrófilos activados, siendo muy estable en heces y cuantificándose por un sencillo método de ELISA. Sus niveles en heces (1.45 µg/g) se elevan considerablemente en la EII, así como en las enteritis infecciosas. En pacientes con sospecha de EII, la sensibilidad y especificidad de la lactoferrina fecal es del 82 y 93%, respectivamente, cifras similares a las de la calprotectina fecal <sup>26</sup>. Un estudio reciente que compara la calprotectina con la lactoferrina en el diagnóstico diferencial entre EII y patología gastrointestinal concluye que la primera es más fiable a tal fin <sup>27</sup>. Se le ha considerado un buen marcador de recidiva al elevarse significativamente en pacientes clínicamente inactivos que desarrollaran a corto plazo un brote de actividad. Su uso en niños con EII ha demostrado ser tan sensible como la calprotectina y con mayor poder discriminatorio <sup>28</sup>.

**Alfa 1-Antitripsina fecal:** la pérdida de proteínas a través de la pared intestinal inflamada puede ser objetivada cuantificando la alfa-1-antitripsina en heces. En la enfermedad de Crohn la excreción en heces de alfa-1-antitripsina está elevada respecto a controles sanos, siendo controvertido que dicha elevación sea directamente proporcional a la actividad de la enfermedad, y tampoco se ha demostrado que se correlacione con la respuesta al tratamiento. El aclaramiento de alfa-1-antitripsina (alfa-1-antitripsina fecal/alfa-1-antitripsina sérica) ha demostrado ser más discriminatorio y sensible en el diagnóstico de la EII que la determinación aislada en heces de alfa-1-antitripsina. En la CU, la determinación de dicha proteína no ha mostrado la misma utilidad que en la EC.

**Inmunoglobulinas:** La excreción fecal de IgA polimérica ha mostrado una buena correlación con el CDAI en la enfermedad de Crohn, mostrando una buena especificidad ( 95 %) pero sólo moderada sensibilidad ( 73 %).

Nuevos marcadores emergen, relacionados esencialmente con la fisiopatología de la EII. Diversas citoquinas como el TNF- $\alpha$ , las interleuquinas IL-1, IL-1ra, IL-2, IL-6, IL-8 y distintas moléculas de adhesión celular (ICAM-1, VCAM-1, E-Selectina y P-Selectina) se han relacionado con el grado de actividad de la EII, pero ninguno de ellos ha logrado desplazar a los biomarcadores clásicos en la evaluación de la CU o de la EC. Existen otras sustancias, anticuerpos producidos como consecuencia de las alteraciones de la inmunidad humoral en la EII, con los que se pretende ayudar un diagnóstico más preciso de la CU o EC y que tendrían una especial utilidad en los pacientes diagnosticados de colitis indeterminada.

**Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA):** comprenden una serie de anticuerpos, fundamentalmente IgG, que reaccionan frente a antígenos situados en los gránulos del citoplasma de los neutrófilos y que, por inmunofluorescencia, adoptan tinción perinuclear (pANCA). En una revisión de 51 estudios (3.779 pacientes) Gisbert y cols. calculan una media ponderada de pANCA del 55% en la CU, con oscilaciones amplias (30-83%) <sup>6, 29</sup>. Esta relativamente baja prevalencia de pANCA en la CU, las diferencias según la serie analizada, y el que también estén presentes en la EC con una prevalencia media del 17%, restan valor a este marcador para diferenciar entre pacientes con CU y controles sanos <sup>29</sup>. Su sensibilidad para diagnosticar una CU entre los pacientes con clínica compatible oscila del 38 al 89%, pero su especificidad alcanza el 93%, datos similares a los obtenidos

al valorar su utilidad en el diagnóstico de CU entre los pacientes diagnosticados de EII <sup>29</sup>

**Anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA):** Gisbert y cols. <sup>29</sup> analizan 21 trabajos (2.191 pacientes con EC) encontrando una prevalencia media de ASCA del 56 al 95%, también con notables oscilaciones, según las series (33-76%) y, al igual que sucede con los pANCA y la EC, los ASCA se encuentran en una media del 17% de los pacientes con CU, y su estudio para diferenciar a los pacientes con EC de los controles sanos ofrecen también baja sensibilidad (50-60%) con alta especificidad (91-94%) <sup>30, 31</sup>. La determinación conjunta de los pANCA y los ASCA posee mayor utilidad para diferenciar la CU de la EC entre los pacientes con colitis indeterminada: los pacientes pANCA (+) y ASCA (-) tienen mayor probabilidad de padecer una CU (64%), mientras que los ASCA (+) y pANCA (-) poseen mayor probabilidad de una EC (80%) <sup>32, 33</sup>. La presencia de pANCA o ASCA no se relaciona con el grado de actividad de la CU o la EC. Los pacientes con EC y pANCA positivos poseen características fenotípicas clínicamente similares a una CU izquierda y la presencia de ASCA se asocia a un fenotipo estenosante o fistulizante de localización preferente en íleon distal, con mayores necesidades de cirugía temprana <sup>34</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fiocchi C.: Inflammatory Bowel Disease: Etiology and Pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182-205
2. Arnett I, Kingstone K, Ghosh S: Abnormal Intestinal Permeability Predicts Relapse in Inactive Crohn's Disease. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1163-1169
3. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between Faecal Excretion of Indium-111-Labelled Granulocytes and Calprotectin, a Granulocyte Marker Protein, in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol.* 1999; 34: 50-54
4. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P: C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-665.
5. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P: Laboratory markers in IBD: useful, magic or unnecessary toys?. *Gut* 2006; 55: 426-431).
6. García Herola A, Nos Mateu P, Ponce García J: Anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 16-23
7. García Sánchez MV, Gómez Camacho F, Poyato González A et al.: How accurate is fecal calprotectin in predicting an abnormal colonoscopy?. *13 Th UEGW. Gut* 2005 (Suppl) 54: A168
8. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P: C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-665.
9. Tall AR: C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med* 2004; 350: 1450-1452
10. Russell AI, Cunninghame Gram. DS, Shepherd C, Robertson CA, Whittaker J, Meeks J, Powell RJ, Isenberg DA, Walport WJ, Vyse TJ: Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 137-147
11. Shine B, Berhouse L, Jones JE, Landon J: C-reactive protein as an aid in the differentiation of functional and inflammatory bowel

- disorders. *Clin Chim Acta* 1985; 148: 105-109
12. Niederau C, Backmerhoff F, Schumacher B: Inflammatory mediators and acute phase proteins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 90-107
  13. López-Morante AJ, Sáez-Royuela F, Yuguero del Moral L, Martín Lorente JL, Ojeda Jiménez G: The usefulness of reactive protein C in managing patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 1993; 83: 5-9
  14. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, Jewell DP: Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905-910
  15. Sachar DB, Smith H, Chan S et al.: Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 647-650
  16. Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C et al.: Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: Opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 643-646
  17. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, Pepys MB: Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 351-359
  18. Mishima R, Takeshima F, Sawai ,et al. High Plasma Osteopontin Levels in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol* . 2007; 41: 167-171
  19. Tibble J, Teathon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I: A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 506-513
  20. Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, Shreeve DR: Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 841-845
  21. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J: Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 117-129
  22. Thomas P, Rihani H, Roseth A, Sigthorsson G, Price A, Nicholls RJ, Bjarnason I: Assessment of Ileal Pouch Inflammation by Single-Stool Calprotectin Assay. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43: 214-220
  23. Tibble JA, Sigthorsson G, Brodger S, Fagerhol MK, Bjarnason I: Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15-22
  24. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L et al.: Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 364-368
  25. Hanaway P, Roseth A.: Inflammatory biomarkers predict relapse in IBD. *Gut* 2005; 54: 1346-13
  26. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lyerly D, Camillero M, Hanauer SB: Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1309-1314
  27. Silberer H, Kuppers B, Michisch O, Baniewicz W, Drescher M, Traber L, Kempf A, Schmidt-Gayk H: Fecal leucocyte proteins in inflammatory bowel disease and irritable bowel disease síndrome. *Clin Lab* 2005; 51: 117-126
  28. Walker T, Land L, Kartashov A.,et al.: Fecal Lactoferrin Is a Sensitive and Specific Marker of Disease Activity in Children and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 414-422
  29. Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM: Papel de los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) y anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 312-324.
  30. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P: Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 730-734
  31. Conrad K, Schmechta H, Klafki A, Lobeck G, Uhlig HH, Gerdi S, Hender J: Serological differentiation of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 129-133
  32. Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Colombel JF, Fleming KA, Seibold F, Homburger HA et al.: Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patient with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 192-201
  33. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, Geboes K et al.: The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 2002; 122: 1242-1247
  34. Papp M, Norman GL, Altorjay I, Lakatos PL.: Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: Gadget or magic?. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2028-2036