

REVIEW ARTICLE

염증성 장질환과 연관된 안과적 임상 양상에 대한 고찰

이동현, 한재용, 박재준¹, 천재희¹, 김민

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 안과, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 내과¹

Ophthalmologic Manifestation of Inflammatory Bowel Disease: A Review

Dong Hyun Lee, Jae Yong Han, Jae Jun Park¹, Jae Hee Cheon¹ and Min Kim

Department of Ophthalmology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine¹, Seoul, Korea

In patients with inflammatory bowel disease (IBD), ocular extraintestinal manifestations (EIM) are less common than EIM of other systems, but they are clinically important because they can lead to complications that can cause catastrophic damage to the visual acuity and ocular structure. Anterior uveitis and episcleritis are the most common ocular EIM. Involvement of the orbit, posterior segment, and optic nerve can also occur. A variety of treatments are available ranging from topical steroids to systemic immunosuppressive therapies. The treatment of IBD is also essential if the activity of inflammatory bowel disease affects the ocular symptoms. (**Korean J Gastroenterol 2019;73:269-275**)

Key Words: Inflammatory bowel diseases; Ophthalmology; Uveitis; Colitis, ulcerative; Crohn disease

서 론

염증성 장질환(inflammatory bowel disease)은 원인 미상의 만성 위장관 염증성 질환을 일컫는 말로,¹ 궤양성 대장염(ulcerative colitis)과 크론병(Crohn's disease)이 대표적인 질환에 해당한다. 면역학적 측면에서 내재 면역 반응(innate immune response)과 적응 면역 반응(adaptive immune response)의 결여가 질병의 발생에 중요하며, 항염증 메커니즘의 결여 또한 질병의 경과에 영향을 준다.¹ 염증성 장질환은 유럽 및 북아메리카 쪽에서 0.3% 이상의 높은 유병률을 보이며 아프리카, 아시아 및 남아메리카 등에서도 유병률이 증가하고 있다.² Jung 등³이 발표한 자료에 따르면 국내 궤양성 대장염과 크론병의 연간 발생률은 10만 명당 각각 5명 및 2.8명으로 알려져 있다.

염증성 장질환은 다양한 장외 증상(extraintestinal manifestations)을 나타낼 수 있으며, 장외 증상은 염증성 장질환에서 장외 증상을 유발하는 것과 같은 경로(pathway)로 장이 아닌 다른 신체 기관에서 나타나는 염증성 현상으로 정의할 수 있다.⁴ 이러한 장외 증상이 왜 발생하는지에 대해서는 아직 명확하게 알려져 있지는 않으나, 대장의 항원(antigen)에 대한 면역복합체 과민 반응(immune complex-type hypersensitivity) 때문으로 생각되고,⁵ 유전적인 요인과의 관련성도 알려져 있다.⁶ 장외 증상은 크게 근골격계, 눈, 피부 및 간담도계의 이상 등 4가지 종류로 나타나며,⁷ 안과적으로는 상공막염(episcleritis) 및 포도막염(uveitis)이 가장 흔하게 관찰된다.⁸ 눈 장외 증상은 0.3-10% 정도에서 확인되며,⁹⁻¹² 국내에서 Yang 등¹³이 시행한 연구에 따르면 2014년 국민건강보험공단 자료에 근거한 3가지 주요 눈 장외 증상(공막염, 상공막염 및 앞포도막

Received April 3, 2019. Revised April 30, 2019. Accepted May 8, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김민, 06273, 서울시 강남구 언주로 211, 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 안과

Correspondence to: Min Kim, Department of Ophthalmology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea. Tel: +82-2-2019-3445, Fax: +82-2-3463-1049, E-mail: minkim76@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-6959>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

염)의 유병률은 2.9%였다. 염증성 장질환이 대장에 이환된 경우에서 소장 단독으로 이환된 경우보다 눈 장외 증상이 많이 나타나는 것으로 알려져 있다.¹⁴ 궤양성 대장염과 크론씨병 중 어느 질환에서 눈 장외 증상이 많이 나타나는지는 보고된 연구마다 상이하다. 포도막염의 경우 크론씨병에서 더 많이 발생하는 경향을 보이나,^{7,15-17} 국내 연구 결과를 포함하여 몇몇 연구는 궤양성 대장염에서 더 많이 발생한다고 보고하고 있다.^{13,18-20} 상공막염 및 공막염은 크론씨병에서 호발한다는 연구들^{15,18,21}과 궤양성 대장염^{13,16,19}에서 호발한다는 연구들이 각각 존재한다.

염증성 장질환에서 나타나는 장외 증상은 전안부(anterior segment) 쪽에 국한되지 않고, 후안부(posterior segment)도 침범할 수 있음이 알려져 있다.²² 후안부 침범 비율은 연구마다 다르게 보고되고 있으나 전체 염증성 장질환 환자들의 1% 미만에서 보고되고 있다.^{23,24} 황반 부종(macula edema), 장액성 망막 박리(serous retinal detachment), 망막 색소 상피세포의 이상(retinal pigment epithelium disturbance), 망막 혈관염(retinal vasculitis), 맥락막염(choroiditis) 그리고 시신경염(optic neuritis) 등이 동반될 수 있다(Table 1).^{23,25} 후안부의 망막 및 시신경은 빛 자극을 대뇌 후두엽의 시각영역으로 전달하는 데 중요한 역할을 한다. 따라서 전안부의

이상만큼이나 후안부의 이상 소견은 임상적으로 중요하다. 전안부의 이상을 나타내는 환자들은 보통 결막 충혈, 울혈, 안구통증 등의 소견 및 자각 증상들을 나타내며, 후안부의 이상을 보이는 환자들은 겉으로 드러나는 외안부의 이상 소견 없이 주관적인 시력 저하나 시야 결손만을 호소하게 된다. 따라서 이러한 환자들의 증상을 간과하지 말고 전반적인 안과적 검진을 통하여 염증성 장질환에서 나타날 수 있는 눈 장외 증상을 평가하는 것이 중요하다. 이에 본 저자들은 염증성 장질환에서 관찰 가능한 다양한 안과적 질환들을 고찰하고자 한다.

본 론

1. 전안부 안외 증상

1) 앞포도막염(anterior uveitis)

포도막염(uveitis)은 포도막(uvea) 조직의 염증을 일컫는 말로, 홍채(iris), 섬모체(ciliary body) 및 맥락막(choroid)이 포도막에 해당한다(Fig. 1). 염증의 주요 발생 부위에 따라 구분하게 되는데 앞포도막염(anterior uveitis)은 홍채와 섬모체의 염증을 지칭하며, 중간포도막염(intermediate uveitis)은 주변부 맥락막 망막의 침범, 뒤포도막염(posterior uveitis)은 맥락막, 망막 및 포도막 전체를 침범한 경우를 지칭한다.²⁶

염증성 장질환에서 앞포도막염이 동반되는 경우는 연구마다 다르지만 0.5-3.0%로 알려져 있으며,²⁷ 대개 점진적으로 발생하고 양안을 침범하며 오래 지속되는 특징을 나타낸다.⁸ 앞포도막염 환자는 눈 통증, 흐리게 보임, 눈부심, 두통 등의 증상을 호소할 수 있으며, 혈관 확장으로 인하여 결막 충혈이 발생하고, 전방 및 유리체강에 염증세포들이 나타나며, 방수 흐름(aqueous flare)을 확인할 수 있다(Fig. 2A).²⁸ 염증이 심

Table 1. Ophthalmic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease

| Location | Disease |
|-------------------|--|
| Orbit | Orbital pseudotumor |
| | Orbital myositis |
| | Dacryoadenitis |
| Anterior segment | Anterior uveitis |
| | Episcleritis |
| | Anterior scleritis |
| | Conjunctivitis |
| Posterior segment | Keratitis |
| | Posterior scleritis |
| | Intermediate uveitis |
| | Posterior uveitis |
| | Macular edema |
| | Serous retinal detachment |
| | Retinal pigment epithelium disturbance |
| | Retinal vasculitis |
| | Central retinal artery/vein occlusion |
| | Choroidal neovascularization |
| Optic nerve | Optic neuritis |
| | Neuroretinitis |
| | Papillitis |
| | Ischemic optic neuropathy |

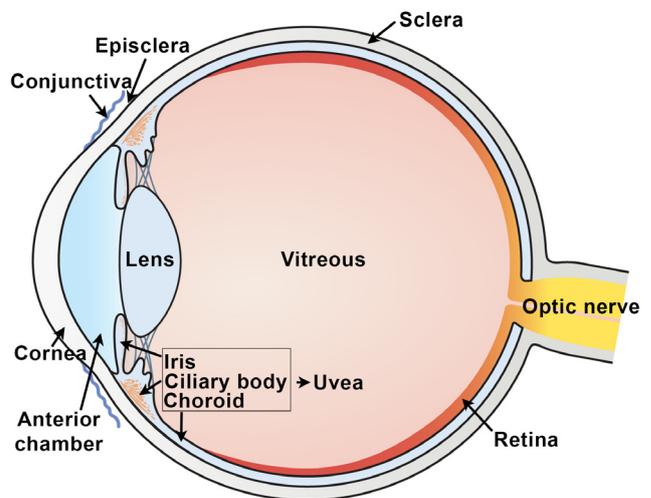


Fig. 1. Overview of eyeball structure.

한 경우 각막 후면 침착물(keratic precipitate) 및 전방 축농(hypopyon)이 관찰될 수 있다(Fig. 2B, C). 포도막염의 질병 활성도(disease activity)와 염증성 장질환의 질병 활성도의 관계에 대해서는 서로 연관성이 있다는 연구 결과⁷와 연관성을 보이지 않는다는 연구 결과들^{29,30}이 공존하는 상태로, 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다. 포도막염과 다른 장외 증상들이 동반되는 사례들이 알려져 있으며, 피부 및 근골격계의 다른 장외 증상들과 동반되는 경우가 많다.^{7,27} 사람 백혈구 항원(human leukocyte antigen, HLA) HLA-B27 양성을 나타내는 염증성 장질환 환자들이 포도막염에 이환되기 쉬우며, HLA-B27 음성 환자에서 만성 양측 앞포도막염이 많은 것에 비하여 HLA-B27 양성 환자에서는 급성 편측 앞포도막염이 더 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있다.³¹ 따라서 염증성 장질환에서 장외 증상을 보이는 환자들 중에 눈의 불편감을 호소하는 환자의 경우 반드시 포도막염 등의 안과적 장외 증상을 염두에 두어야 한다.

포도막염은 발생한 주요 해부학적인 위치에 따라서 치료 방법이 다양하다. 앞포도막염의 경우 1차적으로 염증 조절을 위하여 점안 스테로이드제를 이용한 치료를 시작하며, 조절마비제(cycloplegics)는 섬모체와 홍채의 연속, 심한 염증으로 인한 홍채 후유착(posterior synechia)의 발생을 억제하는 효과가 있어 포도막염의 치료에서 널리 사용되고 있다.²⁶ 점안액으로 조절되지 않는 심한 앞포도막염이나 중간부 혹은 후극부(posterior pole)를 침범한 포도막염의 경우 전신적인 스테로이드 투여나 안구 주변(perio-ocular) 혹은 안내(intra-ocular) 스테로이드 투여가 필요할 수 있다.³² 전신적인 스테로이드 부작용이 심한 경우나 장기적으로 항염증 치료가 필요한 경우

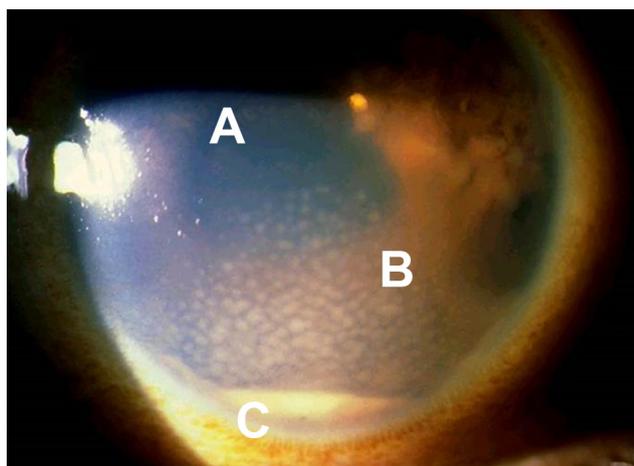


Fig. 2. Slit lamp photograph of a patient with anterior uveitis. (A) Note the presence of cells and flare of the anterior chamber. (B) Multiple keratic precipitates are present in the inside of the cornea (corneal endothelium). (C) Hypopyon, yellowish exudate in the lower part of the anterior chamber, is also present.

면역억제제의 사용을 고려해볼 수 있다. T-세포 억제제(T-cell inhibitor),³³ 대사길항물질(antimetabolite),^{34,35} sulfasalazine (5-aminosalicylic acid derivative)³⁶이나 생물학적 제제인 종양 괴사 인자 알파(tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) 억제제 (TNF- α inhibitor) 등 다양한 약제들을 사용 해볼 수 있으며, 특히 TNF- α 억제제인 adalimumab과 infliximab은 염증성 장질환의 치료에도 유용하기 때문에 널리 사용된다.^{8,36,37} 그러나 결핵 등의 감염성 질환, 림프종 및 탈수 초성 질환(demyelinating disease) 등이 있는 경우 사용에 주의가 필요하다.³⁷

2) 상공막염(episcleritis)

상공막염은 공막(sclera) 위쪽에 위치한 얇은 조직인 상공막(episclera)의 염증성 질환을 일컫는 말이다. 앞포도막염과 더불어 염증성 장질환 환자에서 가장 흔하게 보이는 눈 장외 증상의 하나이며,^{10,38} 급성 충혈, 중등도의 불편감, 국소적 혹은 광범위한 상공막의 부종 등을 특징으로 한다(Fig. 3).³⁹ 상공막염은 다른 눈 장외 증상과 비교하였을 때 염증성 장질환의 활성도와의 연관성이 더 높으며, 급성 악화(flare) 시 상공막염이 발병하고 염증성 장질환을 효과적으로 치료할 때 관해된다.³³ 결막염과의 감별이 쉽지 않을 때가 있으며, 쉽게 재발할 수 있어 안과 전문의의 진료가 필요하다. 상공막에 위치한 혈관들은 움직이기 쉽기 때문에 면봉을 갖다 대어 혈관의 움직임을 확인할 수 있고, 점안 페닐에프린(phenylephrine) 제제에 반응하기 때문에 공막염과 감별할 수 있다.⁴⁰ 상공막염은 양성의 경과를 보이며 증상 경감을 위하여 인공누액, 점안 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drug), 점안 스테로이드 안약 등을 사용할 수 있고, 임상 양상이 심한 환자들에서는 경구 비스테로이드성 항염증제(oral non-steroidal anti-inflammatory drug)가 효과적이다.⁴¹



Fig. 3. Slit lamp photograph of a patient with episcleritis. Note the slight focally injected conjunctiva with engorged episcleral vessels.

3) 공막염(scleritis)

공막염은 눈의 바깥쪽 층인 공막(sclera) 부위의 염증을 일컫는다.⁴² 공막염은 전방 포도막염이나 상공막염보다 발생 빈도가 적으나, 적절한 치료를 받지 못할 경우 영구적인 시력 상실을 초래할 수 있기 때문에 임상적으로 중요하다.⁸ 공막염에서 충혈, 눈 통증 및 촉진 시 압통을 확인할 수 있으며, 이환 부위가 연자색(violaceous hue)으로 변하기도 한다(Fig. 4A). 또한, 심부 상공막 혈관의 울혈을 확인할 수 있으며, 상공막염과는 달리 면봉을 대도 혈관의 움직임을 확인할 수 없고, 페닐에프린에 반응하지 않는 점으로 상공막염과 감별할 수 있다.³⁵ 공막의 반복되는 염증은 공막을 얇게 만들어 공막연화증(scleromalacia) 혹은 안구 천공(ocular perforation)을 유발하기도 한다(Fig. 4B). 공막염은 염증이 발생한 위치에 따라 전부 공막염(anterior scleritis)과 후부 공막염(posterior scleritis)으로 구분하며, 임상 소견에 따라 미만성(diffuse),

결절성(nodular), 괴사성(necrotizing) 공막염으로 분류할 수 있다.⁴³ 후부 공막염은 섬모체 맥락막 삼출(ciliochoroidal effusion), 맥락막 망막의 접힘(chorioretinal fold), 삼출성 망막박리(exudative retinal detachment) 등을 유발할 수 있으며, 안구 초음파 검사(B-scan)에서 맥락막 및 공막의 두꺼워짐과 T-징후(T-sign)를 확인할 수 있다.⁴⁴ 공막염에 이환된 환자들은 전신적인 항염증 치료를 필수적으로 받아야 하며, 중증 공막염에서 전신 스테로이드나 면역억제제 치료를 고려할 수 있다. 특히 TNF- α 억제제는 치료에 잘 반응하지 않는 공막염에 효과적이며, 염증 활성도를 낮추고 스테로이드 사용을 줄여주는 효과가 있다.^{45,46} 또한, 재발을 막기 위하여 기저 질환인 염증성 장질환의 조절이 필수적이다.¹⁰

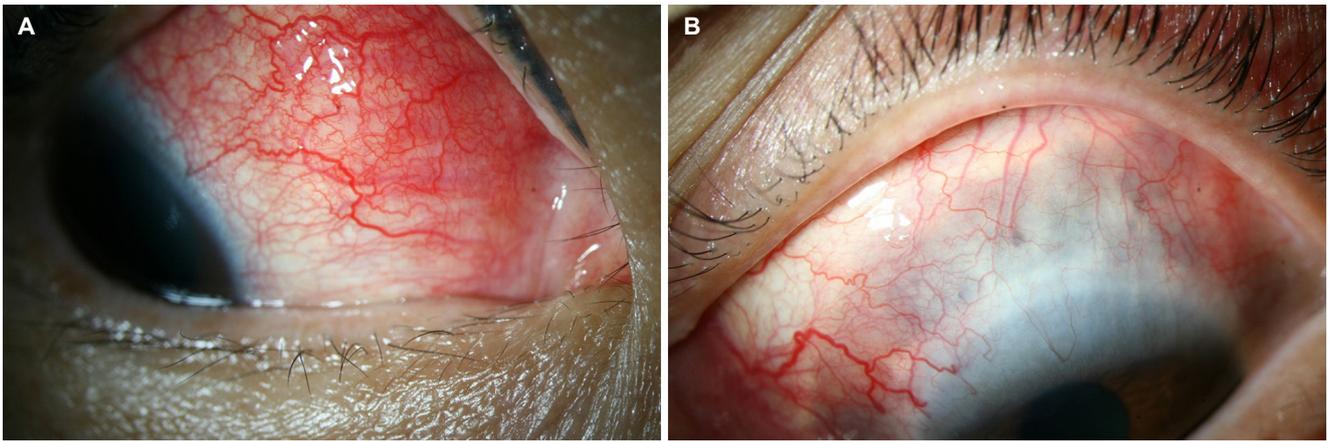


Fig. 4. Slit lamp photograph of a patient with scleritis. (A) Engorged scleral vessels with moderate to severe conjunctival injection can be seen. (B) Recurrent episodes of scleritis can make the sclera translucent and thinning, known as scleromalacia.

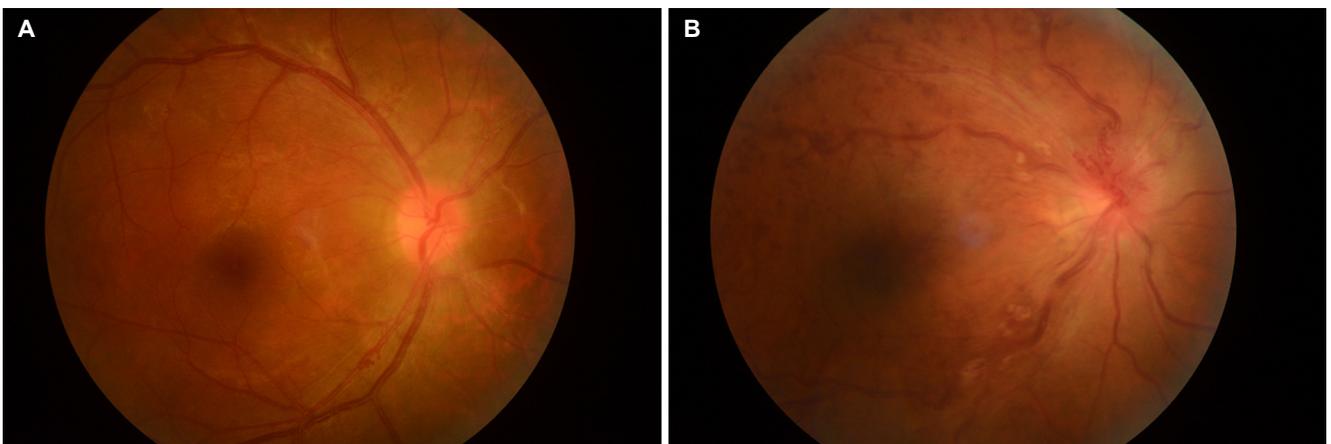


Fig. 5. Fundus photograph of (A) retinal vasculitis and (B) central retinal vein occlusion. (A) Perivascular sheathing and hemorrhage can be seen. Mild swelling of the optic disc can also be seen. (B) Vascular tortuosity and dilation of central retinal vein were observed. Multiple flame-shaped retinal hemorrhages were also noted.

2. 후안부 장외 증상(extraintestinal manifestations of posterior segment)

염증성 장질환의 눈 장외 증상은 후안부에도 나타날 수 있다. 후부 포도막염,⁴⁷ 망막 혈관염(retinal vasculitis),⁴⁸ 맥락막염(choroiditis),⁴⁹ 황반 부종(macular edema)⁵⁰ 등이 발생할 수 있고, 맥락막 혈관 신생(choroidal neovascularization),⁵¹ 중심 망막 정맥 폐쇄(central retinal vein occlusion)⁵² 등도 보고된 바 있다(Fig. 5). 최근에는 염증성 장질환 환자에서 안저 혈관 변화가 관찰됨이 밝혀졌다.²² 시신경의 합병증 또한 발생할 수 있으며, 시신경염(optic neuritis), 신경망막염(neuroretinitis), 유두염(papillitis) 등이 보고된 바 있다.^{23,53,54} 시신경과 관련된 합병증은 염증 혹은 허혈로 인한 시신경 조직의 손상, 두개내압 항진(intracranial hypertension), TNF- α 억제제에 의한 탈수초(demyelinating) 경향의 심화 등이 원인이 되어 발생할 수도 있다.⁵⁵ 안과적인 증상으로 시력 저하, 안구 이동통, 상대적 구심성 동공 운동 장애(relative afferent pupillary defect) 등이 나타날 수 있으며, 안저 검사상 시신경의 충혈, 시신경 유두 출혈, 망막 혈관의 확장 및 시신경 유두 주위 부종 등 다양한 소견을 보일 수 있다(Fig. 6).⁴⁰

3. 기타 눈 장외 증상

안와(orbit)에도 염증성 장질환의 눈 장외 증상이 나타날 수 있으며, 안와 거짓종양(orbital pseudotumor), 눈물샘염(dacryoadenitis) 등이 대표적이다.⁵⁶ 안와 거짓종양은 크론병과 궤양성 대장염 모두에서 발생할 수 있으나 크론병에서 조금 더 흔한 것으로 알려져 있다.⁵⁶ 눈꺼풀이 붓고 안구 돌출, 복시, 안구 운동 장애, 안구 이동통, 결막 충혈 및 부종 등이 발생할 수 있으며, 시력 저하를 유발하기도 한다(Fig. 7). 눈물샘염은 안와의 상이측 부위의 통증, 윗눈꺼풀의 발적 및 부종, 압통

및 눈물을 유발할 수 있다.⁵⁶ 안와의 눈 장외 증상은 감염성 안와 봉와직염(orbital cellulitis) 및 갑상샘 눈병증(thyroid orbitopathy) 등과의 감별이 필요하며, 안와 봉와직염은 감염과 관련된 안와 발적, 부종, 국소적 압통 및 온기, 발열 및 백혈구 증가증 등이 나타나 감별할 수 있으며, 갑상샘 눈병증은 통증 없이 점진적으로 안검 퇴축(lid retraction), 안검 처짐(lid lag), 안구 이동 제한 및 눈 깜박임 감소 등을 보이므로 감별에 도움이 된다. 진단 및 다른 안와 질환과의 감별 목적으로 전산화단층촬영(CT) 및 자기공명영상(MRI)을 시행할 수 있다.

그 외에도 염증성 장질환의 치료 목적으로 사용하는 약제들이 안과적 합병증을 유발하는 경우들이 있는데, 대표적으로 5-aminosalicylic acid derivative는 건성안, 눈 흐림 및 불편감을 유발할 수 있고, 스테로이드는 백내장 및 녹내장 등을 유발할 수 있다. 이러한 합병증들은 환자들의 약물 사용력 및 안과적 검사를 통하여 확인할 수 있으며, 관련 약제들을 중지하고 합병증의 종류에 따라 적절한 안과적 처치를 시행하여 관리할 수 있다.⁵⁷

결론

염증성 장질환 환자의 눈 장외 증상은 다른 계통의 장외 증상에 비하여 빈도가 낮다. 그러나 눈 장외 증상은 안와 및 전안부에 국한되는 경한 염증부터 후안부 및 시신경, 안구 구조에 영향을 주는 중증의 염증까지 다양하게 발생할 수 있으며, 영구적인 시력 손상 및 눈 구조의 비가역적 손상을 유발할 수 있기 때문에 눈 장외 증상을 적절히 진단하고 신속히 치료하는 것이 중요하다. 특히 염증성 장질환의 질병 활성도가 높거나 HLA-B27 등 유전적 소인이 확인되는 환자들에서 안과적 불편감을 호소할 경우에는 눈 장외 증상이 병발하였을 가능성이 높으므로 안과 전문의의 진료를 통하여 정확하고 적절한 진단 및 치료를 하는 것이 중요하다. 또한, 심한 안과적인

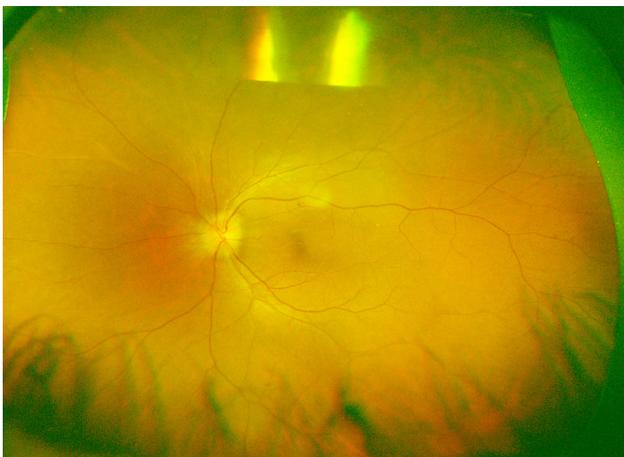


Fig. 6. Ultra wide-field retinal imaging of a patient with optic disc swelling. Note the disc hyperemia with blurring of the disc margin.



Fig. 7. Computed tomography of a patient with an orbital pseudotumor. Enlargement of extraocular muscles can be seen on the right eye.

장의 증상에서 전신적인 면역억제 치료가 필요할 수 있기 때문에 안과 의사와 또한 내과 의사와 협력하여 전신적인 약물 치료 용량을 결정하며, 다른 계통의 장기들에 합병증 발생 여부를 확인하는 등 질환에 대한 다학제적 접근이 필요하다.

REFERENCES

- Silva FA, Rodrigues BL, Ayrizono ML, Leal RF. The immunological basis of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:2097274.
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2018;390:2769-2778.
- Jung YS, Han M, Kim WH, Park S, Cheon JH. Incidence and clinical outcomes of inflammatory bowel disease in South Korea, 2011-2014: a nationwide population-based study. *Dig Dis Sci* 2017;62:2102-2112.
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1982-1992.
- Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1999;44:1-13.
- Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 2011;60:1739-1753.
- Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011;106:110-119.
- Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:239-254.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1116-1122.
- Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2011;7:235-241.
- Li YC, Li WZ, Wu CR, et al. Prevalence and characteristics of ophthalmological extra-intestinal manifestations in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Int J Ophthalmol* 2016;9:1476-1479.
- Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, et al. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:25-36.e27.
- Yang BR, Choi NK, Kim MS, et al. Prevalence of extraintestinal manifestations in Korean inflammatory bowel disease patients. *PLoS One* 2018;13:e0200363.
- Salmon JF, Wright JP, Murray AD. Ocular inflammation in Crohn's disease. *Ophthalmology* 1991;98:480-484.
- Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, et al. Prevalence and characteristics of extra-intestinal manifestations in a large cohort of Greek patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:429-436.
- Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay S, Ghosh P, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: prevalence and predictors in Indian patients. *Indian J Gastroenterol* 2015;34:387-394.
- Zippi M, Corrado C, Pica R, et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* 2014;20:17463-17467.
- Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)* 2005;125:297-300.
- Lakatos L, Pandur T, David G, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003;9:2300-2307.
- Christodoulou DK, Katsanos KH, Kitsanou M, Stergiopoulou C, Hatzis J, Tsianos EV. Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. *Dig Liver Dis* 2002;34:781-786.
- Lanna CC, Ferrari Mde L, Rocha SL, Nascimento E, de Carvalho MA, da Cunha AS. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol* 2008;27:503-509.
- Nakayama LF, Bergamo VC, Conti ML, Costa LA, Moraes NSB, Ambrogini O Jr. Frequency of ophthalmological posterior segment findings in patients with inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol* 2018;55:188-191.
- Ernst BB, Lowder CY, Meisler DM, Gutman FA. Posterior segment manifestations of inflammatory bowel disease. *Ophthalmology* 1991;98:1272-1280.
- Ghanchi FD, Rembacken BJ. Inflammatory bowel disease and the eye. *Surv Ophthalmol* 2003;48:663-676.
- Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:29-34.
- Gueudry J, Muraine M. Anterior uveitis. *J Fr Ophtalmol* 2018;41:e11-e21.
- Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002;123:714-718.
- Pasadhika S, Rosenbaum JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics* 2014;8:67-81.
- Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:597-605.
- Paroli MP, Spinucci G, Bruscolini A, La Cava M, Abicca I. Uveitis preceding Crohn's disease by 8 years. *Int Ophthalmol* 2011;31:413-415.
- Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Cuvelier C, De Vos M. A prospective study of patients with spondyloarthritis with special

- reference to HLA-B27 and to gut histology. *J Rheumatol* 1993;20:1353-1358.
32. Thach AB, Dugel PU, Flindall RJ, Sipperley JO, Sneed SR. A comparison of retrobulbar versus sub-Tenon's corticosteroid therapy for cystoid macular edema refractory to topical medications. *Ophthalmology* 1997;104:2003-2008.
 33. Patil SA, Cross RK. Update in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15:314.
 34. Kaplan-Messas A, Barkana Y, Avni I, Neumann R. Methotrexate as a first-line corticosteroid-sparing therapy in a cohort of uveitis and scleritis. *Ocul Immunol Inflamm* 2003;11:131-139.
 35. Mady R, Grover W, Butrus S. Ocular complications of inflammatory bowel disease. *ScientificWorldJournal* 2015;2015:438402.
 36. Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol* 2003;30:1277-1279.
 37. Magro F, Portela F. Management of inflammatory bowel disease with infliximab and other anti-tumor necrosis factor alpha therapies. *BioDrugs* 2010;24 Suppl 1:3-14.
 38. Yilmaz S, Aydemir E, Maden A, Unsal B. The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1027-1030.
 39. Generali E, Cantarini L, Selmi C. Ocular involvement in systemic autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;49:263-270.
 40. Thomas AS, Lin P. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2016;27:552-560.
 41. Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol* 2000;130:469-476.
 42. Cunningham ET Jr, McCluskey P, Pavesio C, Wakefield D, Zierhut M. Scleritis. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24:2-5.
 43. Watson PG, Young RD. Scleral structure, organisation and disease. A review. *Exp Eye Res* 2004;78:609-623.
 44. Culver EL, Salmon JF, Frith P, Travis SP. Recurrent posterior scleritis and orbital myositis as extra-intestinal manifestations of Crohn's disease: case report and systematic literature review. *J Crohns Colitis* 2008;2:337-342.
 45. de Fidelix TS, Vieira LA, de Freitas D, Trevisani VF. Biologic therapy for refractory scleritis: a new treatment perspective. *Int Ophthalmol* 2015;35:903-912.
 46. Ragam A, Kolomeyer AM, Fang C, Xu Y, Chu DS. Treatment of chronic, noninfectious, nonnecrotizing scleritis with tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;22:469-477.
 47. Tappeiner C, Dohrmann J, Spital G, Heiligenhaus A. Multifocal posterior uveitis in Crohn's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:457-459.
 48. Matsuo T, Yamaoka A. Retinal vasculitis revealed by fluorescein angiography in patients with inflammatory bowel disease. *Jpn J Ophthalmol* 1998;42:398-400.
 49. Vianna RN, Ozdal PC, Deschênes J. Multifocal choroiditis—an unusual finding in Crohn's disease. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:345-349.
 50. Mason JO 3rd. Bilateral phakic cystoid macular edema associated with Crohn's disease. *South Med J* 2002;95:1079-1080.
 51. Ishihara K, Tsujikawa A, Yodoi Y, Kameda T, Yoshimura N. Choroidal neovascularization in a patient with ulcerative colitis. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52:515-518.
 52. Seo Y, Kim M, Kim JH, Park JJ, Lee SC. Central retinal vein occlusion associated with ulcerative colitis. *Optom Vis Sci* 2016;93:1567-1570.
 53. Sedwick LA, Klingele TG, Burde RM, Behrens MM. Optic neuritis in inflammatory bowel disease. *J Clin Neuroophthalmol* 1984;4:3-6.
 54. Hutnik CM, Nicolle DA, Canny CL. Papillitis: a rare initial presentation of Crohn's disease. *Can J Ophthalmol* 1996;31:373-376.
 55. Katsanos A, Asproudis I, Katsanos KH, Dastiridou AI, Aspiotis M, Tsianos EV. Orbital and optic nerve complications of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:683-693.
 56. Hwang IP, Jordan DR, Acharya V. Lacrimal gland inflammation as the presenting sign of Crohn's disease. *Can J Ophthalmol* 2001;36:212-213.
 57. Fine S, Nee J, Thakuria P, Duff B, Farraye FA, Shah SA. Ocular, auricular, and oral manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2017;62:3269-3279.