

# Papel da calprotectina fecal como marcador de doença inflamatória intestinal numa população de doentes com espondilite anquilosante

## *Fecal calprotectin's role as marker of inflammatory bowel disease in an ankylosing spondylitis' population*

D. MARTINS<sup>1</sup>, J. PINHO<sup>2</sup>, P. SOUSA<sup>1</sup>, M. CARVALHO<sup>2</sup>, E. CANCELA<sup>1</sup>, J. CALDAS<sup>2</sup>, T. CARVALHO<sup>3</sup>, C. SANTIAGO<sup>4</sup>, A. SILVA<sup>1</sup>, P. MINISTRO<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A associação entre espondilite anquilosante (EA) e doença inflamatória intestinal (DII) é conhecida: 7-12% da população com EA receberá o diagnóstico de DII.

**Objetivo:** Avaliação da calprotectina fecal (CF) como marcador de inflamação intestinal numa população de doentes com EA.

**Métodos:** Doentes com EA foram recrutados a partir da consulta de fisioterapia. Foram registados dados demográficos, clínicos, farmacológicos, efetuadas colheitas de sangue, de fezes e ileocolonosopia com biópsias. Pacientes com ileoscopia anormal e FC > 50 mg/kg foram propostos a realizar enterografia por tomografia (TC).

**Resultados:** Vinte-dois doentes completaram o estudo: 31,8% apresentavam dor abdominal frequente; 50% estavam sob AINEs; 45,4% sob imunossupressor; 27,3% tinham FC > 50 mg/Kg. Nem a toma de AINEs nem de imunossupressores mostraram associação estatística com o valor de CF. 28,6% tinham lesões endoscópicas, 54,5% achados inflamatórios no exame histopatológico. Dois em nove tinham lesões ileais na TC (22%). A elevação da CF mostrou boa especificidade (≥80%) e valor preditivo negativo (≥70,6%) para lesões endoscópicas.

**Conclusões:** A CF é um teste específico para o diagnóstico de inflamação intestinal nesta população e pode tornar-se uma ferramenta útil para evitar o uso de exames endoscópicos invasivos em doentes com valores normais de CF.

### ABSTRACT

**Background:** The association between ankylosing spondylitis (AS) and inflammatory bowel disease (IBD) is well known: 7-12% of patients with AS will be diagnosed with IBD.

**Aim:** Fecal calprotectin (FC) evaluation as marker of bowel inflammation in an AS population.

**Methods:** AS patients were recruited from physiatry consultation. Demographic, clinical and pharmacological history data were collected. Blood, stool tests and ileocolonoscopy with biopsies were done. Patients with abnormal ileoscopy and FC > 50 mg/Kg were proposed to do a tomographic enterography.

**Results:** Twenty-two patients completed the study: 31,8% of patients had frequent abdominal pain; 50% were receiving NSAIDs; 45,4% immunosuppressant; 27,3% had FC > 50 mg/kg. Neither NSAIDs nor immunosuppressants showed statistical association with FC. 28,6% had endoscopic lesions, 54,5% inflammatory lesions in the histopathological exam. Two in nine patients had TC ileal lesions (22%). FC elevation has good specificity (≥80%) and negative predictive value (≥70,6%) for endoscopic lesions.

**Conclusions:** FC is a specific test for the diagnosis of intestinal inflammation in this population and may appear as a useful tool to avoid the use of invasive endoscopic examinations in patients with normal FC values.

### INTRODUÇÃO

A espondilite anquilosante (EA) e a doença inflamatória intestinal (DII) são doenças inflamatórias crónicas, com espectros clínicos distintos, relativamente bem definidos e de etiologia não esclarecida.<sup>1,2</sup>

É frequente observar-se algum grau de inflamação intestinal assintomática em 50-60% dos doentes com EA,<sup>3</sup> mas apenas 7-12% dos pacientes com EA serão diagnosticados com DII; por outro lado, a prevalência de EA na DII é de 4-20%.<sup>4,5,6</sup>

Um estudo populacional Britânico mostrou que no momento do diagnóstico de EA 3,7% dos doentes apresentavam DII simultaneamente; com incidência

de DII de 2,4/1000 pessoas-ano, incidência cumulativa aos 20 anos de 7,5% e *hazard ratio* ajustado de 3,3 para diagnóstico de DII na EA.<sup>1</sup> Uma revisão sistemática de *Stolwijk* et al. sobre o mesmo tema mostrou prevalência agrupada de DII na EA de 6,8%.<sup>7</sup>

Embora se tratem de patologias manifestamente diferentes, elas parecem manter um tronco comum. Ambas apresentam um componente genético importante. Adicionalmente, é cada vez mais conhecida a complexa relação entre o microbioma intestinal e a regulação imunológica do hospedeiro, verificando-se padrões de microbiota semelhantes na DII e EA.<sup>8</sup> Contudo, a desregulação da mucosa parece

<sup>1</sup>Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar Tondela, Viseu; <sup>2</sup>Serviço de Medicina Física e Reabilitação do Centro Hospitalar Tondela, Viseu;

<sup>3</sup>Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar Tondela, Viseu; <sup>4</sup>Serviço de Radiologia do Centro Hospitalar Tondela, Viseu

**Correspondência:** Diana Martins · E-mail: dianacpmartins@gmail.com · Morada: Avenida Rei Dom Duarte, 3504-509, Viseu · Centro Hospitalar Tondela, Viseu · Telemóvel: 918 721 359

**Patrocínios:** O trabalho não recebeu qualquer tipo de patrocínio.

Artigo premiado em *ex-aequo* no XXVI Congresso Nacional de Coloproctologia, em Novembro de 2016, com o Prémio Medtronic "Investigação em Coloproctologia 2016."

## ■ QUADRO 1

## Características dos participantes

Característica	Média ± DP
Idade (anos)	52,5 ± 11
Período de seguimento por EA (anos)	17 ± 11
	<b>Frequência relativa (%) e absoluta</b>
Género masculino	54,5 (n=12)
Dor abdominal (> 1 vez/semana)	31,8 (n=7)
Apendicectomia prévia	13,6 (n=3)
Tabagismo (atual ou passado)	22,7 (n=5)
Consumo de álcool	50 (n=11)
Consumo de AINEs	50% (n=11)
Consumo IBPs	50% (n=11)
Medicação imunossupressora	45,4 (n=10)
Antecedente de Uveítes	31,8 (n=7)
Antecedente de Psoríase	27,3 (n=6)

Abreviaturas: AINEs - anti-inflamatórios não esteroides; DP - desvio padrão; EA - espondilite anquilosante; IBP - inibidores da bomba de prótons.

ser a via através da qual, a carga genética assume o seu potencial quando confrontada com fatores ambientais predisponentes, existindo teorias de mimetismo antigénico entre os antigénios bacterianos intestinais e antigénios da articulação, com reação imunológica cruzada disfuncional.<sup>9</sup> Estes mecanismos imunológicos similares são comprovados pela elevada concentração de anticorpos séricos como os anticorpos *anti-Saccharomyces cerevesiae* (ASCA), anti-citoplasma de neutrófilos (p-ANCA), associados com actividade anti-*Pseudomonas* (anti-I2), anti-porina C da membrana externa da *Eschericia coli* (anti-OmpC) e anti-flagelina (anti-CBir1), característicos da DII, em coortes de doentes com EA.<sup>2,10,11,12</sup>

Os sintomas abdominais são frequentes na população em geral e particularmente nos doentes com EA, muitas vezes medicados com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Habitualmente o estudo destes doentes passa por um estudo analítico. Parâmetros inflamatórios séricos como a proteína C reativa

(PCR) e a velocidade de sedimentação (VS) continuam a ser amplamente utilizados como marcadores séricos na DII, são contudo inespecíficos, sobretudo em doentes com patologia autoimune conhecida. Assim, muitas vezes estes doentes necessitam de ser submetidos a estudo endoscópico para exclusão de lesões da mucosa, com todos os inconvenientes e desconforto que esse estudo acarreta.

Neste sentido vários marcadores séricos, urinários e fecais têm sido estudados no âmbito da DII. A calprotectina fecal (CF) é um dos marcadores mais bem estudados e com papel comprovado neste contexto. Trata-se de uma proteína maioritariamente derivada dos neutrófilos mas também de macrófagos e células epiteliais, que funciona como marcador fecal não invasivo de inflamação intestinal. Apresenta elevada sensibilidade e especificidade para identificar indivíduos sintomáticos que necessitam de estudos mais invasivos (nomeadamente ileocolonoscopia), para monitorizar a evolução dos doentes, a resposta

## ■ QUADRO 2

**Resultados analíticos dos doentes**

Parâmetro	Média ou mediana ± DP ou AIQ
Hemoglobina (x 10 <sup>9</sup> )	14,2 ± 1,9
Leucócitos (x 10 <sup>9</sup> )	6,2 ± 1,9
Neutrófilos (x 10 <sup>9</sup> )	3,7 (AIQ 1,7)
Plaquetas	217 000 (AIQ 81 000)
VS (mm)	7 (AIQ 9)
PCR ultrasensível (mg/dL)	0,46 (AIQ 1,36)
CF (mg/Kg)	19,5 (AIQ 89,8)

Abreviaturas: AIQ - amplitude inter-quartilica; CF - calprotectina fecal; DP - desvio padrão; PCR - proteína C reactiva; VS - velocidade de sedimentação.

à terapêutica, avaliar recorrência pós-cirúrgica, apresentando boa correlação com índices endoscópicos e histológicos.<sup>13,14</sup> Embora o exame *gold-standard* para diagnóstico de DII seja a ileocolonosopia total com biópsias, a CF é um teste mais cómodo e bem-tolerado, que parece permitir selecionar doentes que necessitam de estudo adicional para exclusão de DII.

Um estudo piloto mostrou níveis de CF elevados (> 50 mg/kg, normais se < 50 mg/kg) em 41% dos pacientes com EA<sup>3</sup>, realçando uma possível nova aplicação da CF na seleção de doentes que poderão beneficiar de estudos mais invasivos.

O objetivo do nosso trabalho foi avaliar o papel da CF como marcador não invasivo de DII numa população de doentes com EA e estabelecer a acuidade da CF (*cut-off* 50 mg/kg e 200 mg/kg) para o diagnóstico endoscópico e histológico de inflamação intestinal.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Seleção de doentes

Estudo *cross-seccional*, piloto, unicêntrico, em que se procedeu a recrutamento consecutivo de pacientes com diagnóstico de EA seguidos em consulta externa de Fisiatria. Todos os pacientes eram adultos (≥18 anos), capazes de fornecer o consentimento informado por escrito e cumpriam os critérios de Nova Iorque modificados para o diagnóstico de EA.<sup>15</sup>

Pacientes com diagnóstico prévio de DII foram excluídos do estudo.

O estudo foi aprovado pela comissão de ética do hospital.

### Colheita de dados e exames complementares

Os dados demográficos, clínicos e farmacológicos foram colhidos durante entrevista médica. Os doentes foram convidados a participarem no estudo após explicação do propósito do mesmo. Foi entregue e assinado o consentimento informado. Foi dado ao doente frasco para recolha de fezes, explicado o método de recolha das mesmas e dadas recomendações, nomeadamente, em relação à toma de AINEs, que deveria ser suspensa por um período mínimo de duas semanas antes da recolha da amostra.<sup>16</sup> Durante a mesma marcação foi realizado exame físico. Efetuado agendamento através de contacto telefónico para análises ao sangue, entrega da amostra de fezes para mensuração da calprotectina fecal e realização de ileocolonosopia sob anestesia com biópsias aleatórias por segmentos (íleon, cego e colon ascendente, colon transversal, colon descendente, colon sigmóide e reto). A limpeza intestinal foi avaliada pelo médico que realizou o exame endoscópico como adequada ou inadequada. O exame histopatológico avaliou a presença de alteração arquitetural das vilosidades e das criptas, do epitélio, presença de infiltrado inflamatório, envolvimento da muscular da mucosa e da submucosa, presença de erosão ou ulceração da mucosa. Um único anatomopatologista experiente definiu se se encontravam presentes alterações inflamatórias ileocólicas crónicas. As lesões encontradas durante os exames foram submetidas a terapêutica adequada, segundo as recomendações atuais. Todos os participantes foram contactados por telefone

## ■ QUADRO 3

**S, E, VPP e VPN da CF no diagnóstico de lesões endoscópicas**

	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
CF $\geq$ 50 mg/kg	28,6	80	60	70,6
CF $\geq$ 200 mg/kg	14,3	93,3	50	70

## ■ QUADRO 4

**S, E, VPP e VPN da CF no diagnóstico de lesões histopatológicas**

	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
CF $\geq$ 50 mg/kg	16,7	70	40	41,2
CF $\geq$ 200 mg/kg	8,3	90	50	45

Abreviaturas: CF - calprotectina fecal; E - especificidade; S - sensibilidade; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo.

e informados acerca dos resultados dos exames. Aqueles com elevação da CF (> 50 mg/dL) ou lesões na ileocoloscopia (ulcero-erosivas ou pólipos) foram convocados para consulta externa de Gastroenterologia. Aos pacientes com CF > 50 mg/kg ou aqueles com lesões ulceroerosivas ileais foi proposta realização de estudo adicional por enterografia por Tomografia Computadorizada (TC). Os indivíduos com alterações na TC mantiveram seguimento em consulta de Gastroenterologia e foram orientados de acordo com a clínica e achados dos exames complementares de diagnóstico.

**Análise estatística**

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 22. As variáveis contínuas foram apresentadas através da média e desvio padrão (DP) ou mediana e amplitude interquartilica (AIQ), de acordo com a normalidade da distribuição da variável. As variáveis categóricas foram descritas pelas frequências relativas e absolutas. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da CF em prever a inflamação endoscópica e histológica foi calculada com recurso a *crosstabs*. A correlação entre variáveis contínuas foi efetuada através dos índices de correlação de *Spearman*. A associação entre variáveis categóricas foi calculada com recurso ao teste qui-quadrado ou teste de *Fisher*, quando apropriado. Para todos os testes  $p \leq 0,05$  foi indicador de significado estatístico.

**RESULTADOS**

Trinta e seis indivíduos foram inicialmente avaliados e foi-lhes proposta a participação no estudo. Catorze doentes abandonaram o estudo: 11 por desistência/ indisponibilidade para realizarem os exames complementares ou não estarem contactáveis durante o agendamento dos mesmos; 4 por apresentarem contraindicação relevante para anestesia e 1 por ter realizado colonoscopia sem possibilidade de intubação ileal. Vinte e dois completaram o seguimento. As características demográficas, clínicas e antecedentes farmacológicos dos participantes (Quadro 1). Nenhum dos doentes apresentava diarreia, muco- ou retorragias, perda ponderal ou massa abdominal. Apenas um paciente apresentava história familiar de doença inflamatória intestinal. Dos doentes sob imunossupressão ( $n = 10$ ), 4 estavam sob monoterapia com terapêutica biológica, 5 com Metotrexato e 1 com terapêutica combinada.

Os resultados analíticos séricos dos doentes (Quadro 2). 22,7% dos doentes ( $n = 5$ ) apresentavam valores de CF  $\geq 50$  mg/kg (média 103,6 mg/kg) e 9,1% ( $n = 2$ ) CF  $\geq 200$  mg/kg; 36,4% dos doentes com CF  $\geq 50$  mg/kg estavam medicados com AINEs de forma crónica. Não se verificou associação estatística entre a toma de AINEs ou imunossupressão e valores de CF  $\geq 50$  mg/kg ( $p = 0,348$  e  $p = 0,48$ , respetivamente) ou  $\geq 200$  mg/kg ( $p = 0,78$  e  $p = 0,48$ , respetivamente).

Não se verificou correlação com significado estatístico entre os valores de Leucócitos, Neutrófilos, VS e PCR e os valores de CF ( $p = 0,71$ ; 0,68; 0,88 e 0,22

respetivamente). Observou-se correlação negativa, estatisticamente significativa, fraca, entre o valor de hemoglobina e o da CF ( $r = -0,54$ ,  $p = 0,009$ ) e correlação positiva, estatisticamente significativa e fraca entre o valor das plaquetas e o da CF ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,013$ ).

Todos os doentes apresentaram limpeza intestinal adequada para observação satisfatória da mucosa. Sete doentes (31,8%) apresentaram lesões ulceroerosivas na ileocolonosopia. O exame histopatológico revelou alterações inflamatórias em 54,5% ( $n = 12$ ) dos doentes. Não se verificou associação com significado estatístico entre os achados endoscópicos e a CF  $\geq 50$  mg/dL ( $p = 0,5$ ), bem como entre os achados histológicos e valores de CF  $\geq 50$  mg/dL ( $p = 0,39$ ). Os valores de sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) da CF (*cut-off* de 50 e 200 mg/dL) foram calculados para o diagnóstico de lesões endoscópicas e histopatológicas (Quadro 3 e 4).

Dez pacientes foram propostos para enterografia por TC: 6 por a CF  $\geq 50$  mg/dL, 3 por lesões ulceroerosivas ileais e 1 por ambas; 9 realizaram o exame, 1 perdeu seguimento. Dois doentes (22%) tinham lesões ileais – espessamento do íleon terminal.

## DISCUSSÃO

No nosso estudo reportamos uma população de doentes com EA sem sintomas ou sinais sugestivos de DII, excepto queixas de dor abdominal de intensidade e frequência variável mas relativamente prevalentes neste grupo de doentes. Os valores de CF desta população foram relativamente mais baixos que em estudos prévios,<sup>3</sup> mas apresentaram uma distribuição não normal, com uma elevada AIQ. Verificou-se correlação com significado estatístico entre o valor da CF e o da hemoglobina (negativa) e o das plaquetas séricas (positiva), correlação que embora fraca, poderá traduzir valores menores de hemoglobina, por um lado, e trombocitose, por outro, durante o processos inflamatórios. Não se observou correlação entre a CF e os leucócitos, neutrófilos, PCR e VS. Embora derivada maioritariamente do citoplasma dos neutrófilos, a CF não tem demonstrado uma boa correlação com o valor de glóbulos brancos séricos, com a PCR ou a VS.<sup>15,17</sup> Tratando-se de marcadores inespecíficos de inflamação estes poderão estar alterados apenas pela doença de base do doente ou pela terapêutica em curso, nomeadamente pela

terapêutica imunossupressora. De facto, verificou-se um elevado número de doentes sob terapêutica crónica com AINEs e/ou terapêutica biológica ou imunossupressora clássica. Comparativamente ao estudo de Matzkies et al.<sup>3</sup>, valores mais baixos de CF no presente estudo podem estar relacionados com a importância dada à suspensão da medicação crónica com AINEs por, pelo menos, 2 semanas (versus 2 dias); por outro lado, foram incluídos no estudo doentes sob terapêutica biológica e sob imunossupressão, o que poderá ter contribuído para o perfil de valores de CF mais reduzidos no nosso trabalho. Não se verificou, contudo, associação com significado estatístico entre os valores de CF e a utilização prévia de AINEs ou imunossupressores.

Embora a CF não constitua um bom método de rastreio de DII na nossa população pela sua baixa sensibilidade, ela apresenta elevada especificidade para o diagnóstico inflamação intestinal macro- e microscópica na ileocolonosopia. Assim, o doseamento da CF é uma ferramenta que se associa a baixo número de falsos negativos, permitindo tranquilizar os doentes em que o seu valor é normal e assim reduzir o número de exames endoscópicos realizados neste contexto.

Como já amplamente estudado em relação à síndrome de intestino irritável a CF parece prever a ausência de doença orgânica quando em valores normais.<sup>18,19</sup>

Recentemente a relação entre a EA e a DII tem sido alvo de vários estudos (1-12). O aumento da permeabilidade e inflamação intestinal têm sido observados em doentes com EA, variando a frequência com que esta inflamação é reportada de acordo com o método utilizado para a sua avaliação.<sup>2</sup> Métodos invasivos como a ileocolonosopia com biópsias demonstraram inflamação macroscópica e microscópica em 25-60% destes doentes, enquanto métodos não invasivos se associam a inflamação comprovada em 5-10% dos casos.<sup>2</sup>

O nosso estudo visa preencher uma lacuna na avaliação do papel de métodos não invasivos na abordagem destes doentes e na determinação da prevalência da inflamação intestinal macro e microscópica.

Este estudo apresenta limitações: o tamanho pequeno da amostra, a possível influência da terapêutica que os doentes mantinham em curso sobre os resultados dos exames complementares (quer os AINEs, quer os imunossupressores) e a mensuração

única da CF. Novos estudos prospetivos, controlados, com maior número de doentes, deverão ser desenvolvidos a fim de definir o papel dos marcadores não invasivos de DII neste subgrupo de doentes.

## CONCLUSÃO

A CF é um teste específico para o diagnóstico de inflamação intestinal na população em estudo e pode tornar-se uma ferramenta útil para evitar o uso de exames endoscópicos invasivos em doentes com valores baixos de CF. Estudos longitudinais e controlados serão necessários para determinar o seu valor preditivo negativo mas sobretudo o seu papel na identificação de doentes com inflamação intestinal subclínica e em maior risco de desenvolver DII sintomática. ■

## BIBLIOGRAFIA

1. Stolwijk C, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 0:1–6.
2. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20:451-71.
3. Matzkies FG, et al. Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Arthritis Research & Therapy* 2012; 14:R261.
4. De Vos M, et al. Joint Involvement Associated with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis.* 2009; 27:511–515.
5. De Vlam K, et al. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol.* 2000; 27:2860-5.
6. Mielants H, Bosch F. Inflammatory bowel disease spondyloarthritis: epidemiology, clinical features, and treatment in Ankylosing Spondylitis and the Spondyloarthropathies. 1 edition. Edited by: Weisman MH, Reveille JD, van der Heijde D. Philadelphia, PA: Mosby; 2006.
7. Stolwijk C, et al. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(1):65-73.
8. Gill T, et al. The Intestinal Microbiome in Spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015; 27(4):319-25.
9. Leirisalo-Repo M, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1994; 37:23–31.
10. De Vries M, et al. Gut Inflammatory Bowel Disease pANCA, ASCA, and OmpC Antibodies in Patients without Ankylosing Spondylitis. *The Journal of Rheumatology* 2010; 37:11.
11. Mundwiler ML, et al. Inflammatory bowel disease serologies in ankylosing spondylitis patients: a pilot study. *Arthritis Research & Therapy* 2009; 11(6):R177.
12. Wallis D et al. Elevated serum anti-flagellin antibodies implicate subclinical bowel inflammation in ankylosing spondylitis: an observational study. *Arthritis Research & Therapy* 2013 Oct; 15(5):R166.
13. Iborra M, et al. Noninvasive Testing for Mucosal Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2016; 641–656.
14. Linden S van der, et al. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York Criteria. *Arthritis Rheum.* 1984; 27(4):361-8.
15. Ministro P Martins D. Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease: how, when and why? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 11(4):317-328.
16. Rendek Z et al. Effect of oral diclofenac intake on faecal calprotectin. *Scand. J. Gastroenterol.* 2016; 51(1):28–32.
17. Mosli MH et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2015; 110(6):802–819.
18. D'Haens G, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18(12):2218-2224.
19. Menees SB, et al. A Meta-Analysis of the Utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Fecal Calprotectin, and Fecal Lactoferrin to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults With IBS. *Am. J. Gastroenterol.* 2015; 110(3):444-454.