

Manifestări extraintestinale în bolile inflamatorii intestinale – provocări vechi și terapii noi

Manifestări extraintestinale în bolile inflamatorii intestinale – provocări vechi și terapii noi

Dr. THEODOR VOIOSU¹, Dr. ROXANA GIURCAN¹, Dr. CARMEN ZAHIU^{1,2},
Prof. Dr. RADU VOIOSU^{1,2}

¹Secția Gastroenterologie, Spitalul Clinic Colentina, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Bolile inflamatorii intestinale (BII), reprezentate de colita ulcerosă (CU) și de boala Crohn, sunt considerate în momentul de față patologii sistemice cu manifestări preponderent digestive (1). În cadrul bolilor inflamatorii intestinale, trebuie făcută diferența între manifestările extraintestinale și complicațiile bolii sau tratamentului. Aproape orice organ poate fi implicat, în principal ochii, pielea, articulațiile, rinichii, ficatul cu tractul biliar și sistemul vascular.

Cuvinte cheie: boli inflamatorii intestinale, colită ulcerosă, boala Crohn

ABSTRACT

Intestinal inflammatory diseases (IID), represented by ulcerative colitis (UC) and Crohn's Disease, are now considered systemic pathologies with manifestations mainly digestive. Among intestinal inflammatory diseases, there must be made a difference between extra intestinal manifestations and the complications of the disease or treatment. Almost any organ can be interested, especially the eyes, skin, articulations, kidneys, liver with the biliary tract and the vascular system.

Key words: intestinal inflammatory diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease

Bolile inflamatorii intestinale (BII), reprezentate de colita ulcerosă (CU) și de boala Crohn, sunt considerate în momentul de față patologii sistemice cu manifestări preponderent digestive (1). În cadrul bolilor inflamatorii intestinale, trebuie făcută diferența între manifestările ex-

traintestinale și complicațiile bolii sau tratamentului. Aproape orice organ poate fi implicat, în principal ochii, pielea, articulațiile, rinichii, ficatul cu tractul biliar și sistemul vascular.

Asocierea BII cu alterări ale altor sisteme/organe s-a observat încă din 1976, manifestările extraintestinale (MEI) fiind inițial clasificate în:

Adresă de corespondență:

Dr. Theodor Voiosu, Spitalul Clinic Colentina, Șoseaua Ștefan cel Mare, Nr. 19-21, București

- a. grup A – asociat cu colita – manifestări cutanate, oculare, articulare și bucale;
- a. grup B – asociat disfuncției intestinului subțire – malabsorbție, litiază renală și veziculară și hidronefroza acalculoasă;
- a. grupul C – complicații nonspecifice – osteoporoză, boli hepatice, ulcer peptic și amiloidoză. (2)

6-47% (3) dintre pacienții cu BII prezintă MEI cu impact important asupra calității vieții, morbidității și mortalității. Acestea pot avea etiologie comună cu BII – MEI primare – sau sunt complicațiile malnutriției, sindromului inflamator cronic sau tratamentului – MEI secundare. (4)

Manifestările extraintestinale mediate imun se împart în două categorii: pe de o parte manifestările asociate activității inflamatorii intestinale, având un mecanism patogen comun (artrită, eritem nodos, pyoderma gangrenosum, stomatită aftoasă, irită sau uveită); pe de altă parte, bolile autoimune independente de boala intestinală. Dintre acestea din urmă, colangita sclerozantă primară este considerată caracteristică bolii inflamatorii intestinale.

Prezența unei MEI de orice fel crește riscul de a dezvolta și alte manifestări extraintestinale. În general MEI se corelează cu gradul de activitate al bolii, cu excepția colangitei sclerozante primitive și a spondilitei anchilozante. Uneori MEI pot precede diagnosticul de BII. Se întâlnește frecvent asocierea mai multor patologii precum artrite periferice, eritem nodos, afecțiuni ale arborelui biliar și ale ochilor sugerând posibilitatea unui mecanism fiziopatologic comun al acestor manifestări (5).

Patogeneza MEI, precum și a BII nu este pe deplin cunoscută. Se presupune că sindromul inflamator induce alterarea calității de barieră selectivă a intestinului și astfel producției bacterieni și/sau antigenelor alimentare pot induce formarea de complexe imune circulante sau răspuns inflamator sistemic (6). O altă teorie presupune existența unui răspuns autoimun îndreptat împotriva unei isoforme a tropomiozinei care se găsește la nivelul intestinului, pielii, sinovialei, ochilor și arborelui biliar. (7)

Recent (2009) s-a evidențiat scăderea clearanceului bacterian la pacienții cu boala Crohn secundar deficiențelor macrofagelor cu hiperactivarea răspunsului imun (8). Aceste fenomene au intensitate maximă la nivelul tubului digestiv unde încărcarea bacteriană este foarte mare.

Boala cuprinde o importantă componentă genetică. Un studiu desfășurat în anii '90 a arătat faptul că manifestările extracolice în CU se asociază mai frecvent cu istoricul familial de

boală și cu gradul de extensie a bolii colonice (9). Astfel, un pacient cu pancolită sau istoric de boală intestinală familială are șanse mai mari să dezvolte manifestări extraintestinale de boală. Satsangi (10) a demonstrat existența unor patternuri de afectare familială, concordanța formelor de boală, atât ca extensie, cât și ca manifestări extraintestinale, fiind de peste 70% la perechi de părinți-copii sau frați. În plus, s-a constatat o scădere a vârstei medii a debutului bolii la perechile părinți-copii, sugerând un model de anticipare genetică asemănător cu cel din boala Huntington, poliartrita reumatoidă sau schizofrenie.

MANIFESTĂRILE CUTANATE

Incidența manifestărilor cutanate variază între 2 și 34% (11), fiind mai frecvent întâlnite la pacienții cu boala Crohn decât la cei cu C.U., la 24,3% dintre cazuri, respectiv 13,9%. (12)

Eritemul nodos, pyoderma gangrenosum și ulcerările de la nivelul cavității bucale sunt manifestări cutanate obișnuite în BII, de obicei corelându-se cu gradul de activitate al bolii intestinale, rareori având evoluție independentă.

Eritemul nodos este cea mai frecventă manifestare cutanată afectând până la 15% dintre pacienții cu boala Crohn, preponderent femeile. Boala inflamatorie a hipodermului (paniculita septală) determină apariția unor noduli subcutanați roșii-violacei, dureroși, localizați pe fețele de extensie ale membrelor, inițial pretibial, care se vindecă complet, fără cicatrice. Aspectul clinic este tipic și rareori este necesară biopsia cutanată pentru stabilirea diagnosticului. Nu se cunosc mecanismele fiziopatologice, dar s-a observat asocierea eritemului nodos, similar uveitei și artritei din BII, cu gene din regiunea HLA-B a cromozomului 6. (13) În cel puțin 25% dintre cazuri, eritemul nodos se va vindeca spontan. Tratarea cu succes a BII induce ameliorarea leziunilor cutanate. Formele severe de eritem nodos pot necesita asocierea tratamentului antialgic și/sau corticosteroizi administrați sistemic. În absența unei BII, trebuie căutate alte cauze de eritem nodos precum infecții bacteriene (cu Streptococ, Yersinia, Salmonella), virale (virus hepatitic B), tuberculoza, lepra, sarcoidoza, leucemii sau limfoame.

Atât C.U., cât și boala Crohn se asociază cu Pyoderma gangrenosum în proporție de 0,5-2%. Manifestările cutanate pot evolua independent de BII și chiar pot preceda manifestările de colită sau ileo-colită. Astfel 36-50% dintre pacienții cunoscuți cu pyoderma gangrenosum prezintă/vor fi diagnosticați și cu BII. (14) Leziunea inițială

este o pustulă ce drenează un material purulent steril, dând naștere unui ulcer cu baza necrotică care se extinde în suprafață și profunzime, distrugând arii mari cutanate. (15) Leziunea se localizează preferențial la nivelul extremităților, pe vechi cicatrici sau traumatisme recente (fenomen numit patergie). Histologic, leziunea este o dermatită neutrofilică, fără semne patognomonice. Biopisa prelevată de la marginea ulcerăției poate exclude alte cauze precum vasculita sau infecțiile. Pyoderma gangrenosum este cea mai gravă manifestare cutanată asociată BII, fiind o leziune dureroasă care persistă sau chiar se poate extinde în pofida tratamentului adecvat. Tratamentului specific colitei se asociază ca tratament de primă linie (16) îngrijirea plăgilor, evitarea traumatismelor și aplicații locale cu corticoizi sau cu tacrolimus (17) – un agent imunosupresor care inhibă limfocitele CD4+, inhibă adeziunea mastocitelor și eliberarea mediatorilor proinflamatori din mastocite și bazofile. (18) Tratamentul de linia a doua se consideră administrarea sistemică de corticosteroizi. A treia linie de tratament, pentru cazurile corticoid-dependente sau refractare la corticoterapie, cuprinde în formele medii asocierea corticosteroizilor cu Dapsona în doză de 100mg/zi p.o. crescând treptat la 200-300mg/zi. (19) Dapsone este un antibiotic folosit în tratarea infecțiilor oportuniste, care se pare că limitează procesul de necroză favorizând astfel reepitelizarea. (20) În formele severe se inițiază tratament imunosupresor cu azatioprină/ 6-mercaptopurină sau imunomodulator cu infliximab – anticorp monoclonal anti-TNF alfa. Trebuie subliniată importanța stabilirii diagnosticului de pioderma gangrenosum pentru a evita tratamentul chirurgical al ulcerățiilor acesta inducând extinderea leziunilor prin fenomenul de patergie.

Ulcerățiile aftoase de la nivelul cavității bucale se observa la 10% dintre bolnavii cu C.U. și la 20-30% dintre pacienții cu boala Crohn, cu vindecare rapidă odată cu intrarea în remisiune a BII.

MANIFESTĂRI MUSCULO-SCHELETALE

Afectarea musculo-scheletală în cadrul BII cuprinde artrite cu sedii variate precum și consecințele dereglării metabolismului osos, diferent de cauza acestei dereglări.

Prima categorie cuprinde atât afectarea axială, foarte asemănătoare spondilitei anchilozante, cât și afectarea articulațiilor periferice.

Afectarea axială se prezintă cu tabloul tipic al spondilitei anchilozante, majoritatea pacienților fiind HLA B 27 pozitivi (22). Alte studii (23,24) au

arătat și faptul că peste jumătate dintre pacienții cu spondilită anchilozantă au colită microscopică, mulți dintre aceștia dezvoltând ulterior boala Crohn clinic manifestă.

Data fiind larga interferență dintre boala inflamatorie intestinală și SpA, încă nu există o delimitare clară între afectarea intestinală din spondilartropatii și cea articulară din boala inflamatorie intestinală. Se pare că este vorba despre un continuum patologic datorat unei legături funcționale foarte strânse între intestin și sistemul osteoarticular. Un studiu pe șoareci transgenici a arătat rolul crucial pe care flora bacteriană îl joacă în dezvoltarea unei boli inflamatorii multisistemice, cuprinzând articulațiile dar și intestinul (25).

Spondilita anchilozantă apare la 1-10% dintre pacienții cu BII, iar artrita periferică la 10-50% dintre aceștia. Durerea lombară de origine inflamatorie precum și entezopatia sunt acuze comune și mulți pacienți prezintă sacroiliită la examenul radiologic. Invers, prevalența BII (fie ea Crohn sau colită ulcerativă) la pacienții cu spondilită anchilozantă este de 5-10% (26), cu un procent mult mai important având inflamație macro sau microscopică la examenul prin ileocolonoscopie. În plus, au fost determinate 3 alele ale genei *NOD2/CARD15* de pe cromozomul 16 care se asociază cu o frecvență crescută pacienților care au fie boală Crohn cu sacroiliită, fie spondilită anchilozantă cu leziuni inflamatorii intestinale.

În ceea ce privește afectarea periferică, două forme clinice distincte au fost descrise – forma pauciarticulară și cea poliarticulară (27). Forma pauciarticulară evoluează paralel cu puseele de activitate ale bolii intestinale, cu rezoluție a fenomenelor inflamatorii în câteva săptămâni. Afectează în general câteva articulații mari (genunchi, gleznă, umăr), niciodată mai mult de 5 concomitent, și se asociază cu fenotip HLA B 27 pozitiv. Prin contrast, forma poliarticulară evoluează independent de activitatea bolii inflamatorii, pe durate lungi de timp (luni, ani de zile) prinde simetric multiple articulații mici (interfalangiene proximal, metacarpofalangiene) și se asociază cu fenotip HLA B 44, realizând un tablou clinic asemănător cu al poliartritei reumatoide.

Afectarea metabolismului osos, adică osteoporoza sau osteopenia, reprezintă o patologie frecventă în rândul celor cu boli inflamatorii intestinale, interesând între 23 și 59% dintre pacienți (28). Cauzele acestei afectări pot fi multiple, specifice unui anume spectru clinic al bolii sau nu. Dintre cauzele nespecifice amintim tratamentul corticoid, fenomenele inflamatorii sistemice sau imobilizarea pacienților consecu-

tivă bolii. Cauze particulare bolii Crohn ar putea fi rezecțiile intestinale și deficitul de vitamina D (29). Pacienții cu boala Crohn sau cei tratați cu corticoizi pe termen lung trebuie supravegheați radiologic sau osteodensitometric activ pentru a depista modificările de structură osoasă precoce¹ (30). Pacienții cu colită ulceroasă fără tratament corticoid au risc de a dezvolta osteoporoza similar populației generale, screeningul nefiind necesar.

Osteonecroza aseptică este o complicație rară dar gravă la pacienții cu BII care primesc corticoterapie în doză mare, pentru mai mult de 3 luni.

MANIFESTĂRI OCULARE

Exceptând complicațiile oculare determinate de corticoterapie (cataracta, glaucomul) și de malabsorbția vitaminei A (keratopatie, cecitate nocturnă), manifestările oculare mediate imun pot fi de la cele mai ușoare conjunctivite până la forme mai grave de episclerită, sclerită, uveită și afecțiuni ale corneei.

Episclerita este mai frecventă în boala Crohn decât în colita ulcerativă și se manifestă ca ochi roșu, iritat, asociind senzația de arsură și durere la palpare.

Uveita poate fi anterioară (irita) sau posterioară și însoțește frecvent manifestările dermatologice și articulare, fiind întâlnită la 0,5-3% dintre pacienții cu boală inflamatorie intestinală. De cele mai multe ori, uveita este bilaterală, afectează mai ales femeile, are un debut insidios și o evoluție îndelungată fără a fi neapărat paralelă cu activitatea bolii inflamatorii intestinale. Uveita anterioară se prezintă ca dureri oculare, vedere încețoșată și fotofobie iar la examinarea cu lampa se poate observa edemul perilimbic și „inflammatory flare“ în camera anterioară a ochiului. Un episod acut de uveită poate duce la afectarea definitivă a ochiului prin atrofia irisului, depozite lenticulare sau sinechie. De aceea, diagnosticul și tratamentul prompt cu corticosteroizi topici și sistemici este crucial; ca adjuvanți pentru înlăturarea iridospasmului se folosesc agenți midriatici local. Imunosupresia poate fi utilă în cazul scleritei, în timp ce sulfasalazina/mesalazina pare să prevină recurența episoadelor de uveită anterioară. Recent s-a dovedit eficacitatea terapiei cu Infliximab în uveita acută, episclerita și sclerita, mai ales formele refractare ale acestora.

MANIFESTĂRI HEPATOBILIARE

Manifestările hepatobiliare în bolile inflamatorii intestinale includ hepatita cronică activă,

ciroza biliară și colangita sclerozantă primară, în timp ce steatoza hepatică, pericolangita și litiaza biliară sunt complicații ale malabsorbției sărurilor biliare din ileonul terminal inflammat, ale malnutriției și ale corticoterapiei.

Cea mai frecventă afecțiune hepatobiliară este **colangita sclerozantă primară (PSC)**, prevalența în colita ulcerativă fiind de 2-7% (32) față de 0,7-3,4% (33) în boala Crohn. Colangita sclerozantă primară se caracterizează prin inflamația cronică și fibroza tractului biliar intra și extrahepatic, cu progresie spre ciroză, insuficiență hepatică și în final deces în 5-10 ani. 15-70% dintre pacienții pot rămâne asimptomatici până în stadii avansate ale bolii, când devin febrili, icterici și cu dureri colicative în hipocondrul drept. Simptome sugestive pentru colangita sclerozantă pot fi fatigabilitatea, pruritul, icterul și disconfortul abdominal, dar de cele mai multe ori, colangita sclerozantă este diagnosticată întâmplător, examenele de rutină depistând concentrații crescute ale fosfatazei alcaline, bilirubinei și ale transaminazelor. Caracteristicile clinico-biologice acuzate la prima prezentare, precum hepatomegalia, splenomegalia, fosfataza alcalină crescută, stadiul histologic avansat și vârsta, se asociază cu un prognostic nefavorabil.

Testele imunologice au arătat titruri scăzute de anticorpi împotriva celulelor musculare netede, a celulelor parietale și antigene nucleare, dar s-au găsit titruri crescute ale anticorpilor împotriva neutrofilelor (p-ANCA). Cu toate acestea, diagnosticul final este pus pe baza colangiopancreatografiei endoscopice retrograde (ERCP), a colangiografiei transhepatice sau de rezonanță magnetică, aceste investigații arătând neregularități, îngustări și stricturi ale ductelor intra- și/sau extra-hepatice.

La pacienții cu colangită sclerozantă primară, bolile inflamatorii intestinale prezintă mai frecvent anumite trăsături precum: extensia pancolică fără afectarea rectului, ileita, activitatea inflamatorie intestinală scăzută și incidența crescută a inflamației anastomozei după colectomie, sugerând existența unui fenotip clinic specific asocierii PSC-IBD. Durata medie de supraviețuire de la punerea diagnosticului de PSC este de 9-12 ani, iar prezența unei boli inflamatorii intestinale concomitente sau colectomia nu influențează evoluția bolii hepatice.

Pe de altă parte, pacienții cu PSC au un risc crescut de a dezvolta un carcinom sau displazie colonică (de 10 ori mai mare față de populația generală și față de pacienții care au doar rectocolită ulcerohemoragică) (34), de aceea trebuie urmăriți anual prin colonoscopie cu biopsii eta-

jate pentru identificarea precoce a condiției premaligne. În 10-15% dintre cazuri, pacienții cu BII și PSC de lungă durată pot dezvolta un colangiocarcinom, diferențiat de stricturile benigne ale bolii în sine prin colangiografia cu biopsie (35). Ca tratament al PSC, acidul ursodeoxicolic pare a încetini progresia bolii, având chiar efecte chemopreventive asupra displaziei colorectale, însă ca terapie salvatoare rămâne transplantul hepatic.

La examenul clinic, cel mai frecvent întâlnit este hepatomegalia, strâns legată de gradul steatozei. **Steatoza hepatică** descoperită la mai mult de 30% dintre pacienți, nu pare a fi condiționată de sex sau de forma clinică sau activitatea bolii inflamatorii intestinale, ci mai degrabă malnutriția și corticoterapia favorizează infiltrarea grasă a ficatului.

Colelitiaza este mai frecventă la pacienții cu boli inflamatorii intestinale (10%) comparativ cu populația generală (7%), mai ales în boala Crohn (în primul rând în localizările ileale) și corelându-se cu sexul feminin, vârsta înaintată și intervenție chirurgicală anterior (în principal rezecție ileală) (36). Cauza probabilă a dezvoltării calculilor de colesterol este malabsorbția sărurilor biliare de la nivelul ileonului inflamat.

MANIFESTĂRI PANCREATICE

În cadrul bolilor inflamatorii intestinale, pot apărea atât pancreatitele acute, cât și cele cronice, fără a putea determina incidența reală a pancreatitei ca manifestare extraintestinală.

Pancreatita indusă de medicamente (azatioprină, rar corticosteroizi) apare în primele săptămâni după începerea terapiei și se rezolvă rapid după întreruperea acesteia. În boala Crohn, complicațiile inflamatorii regionale prin implicarea duodenului/papilei sau complicațiile biliare pot duce la apariția episoadelor de pancreatită acută. Prevalența pancreatitei idiopatice este de 1%-1,5%, fiind descoperiți autoanticorpi pancreatici la 40% dintre pacienții cu boală Crohn. Studiile viitoare vor stabili rolul acestor autoanticorpi în patogeniza insuficienței exocrine pancreatice și în identificarea pacienților cu BII aflați la risc de a dezvolta o asemenea manifestare extraintestinală (37).

Prin ERCP se pot vizualiza modificări ale ductelor intrapancreatice iar prin testul la secretină se poate evalua funcția exocrină a pancreasului. Excluzând consumul îndelungat de alcool ca factor etiopatogenic al pancreatitei cronice, alte cauze potențiale la pacienții cu boală Crohn sunt granulomul pancreatic și mediatorii circulanți ai inflamației.

MANIFESTĂRI VASCULARE ȘI HEMATOLOGICE

Pacienții cu boală inflamatorie intestinală prezintă un risc de 3-4 ori mai crescut de **trombembolism** decât grupul control format din pacienți cu alte boli inflamatorii cronice, precum artrita reumatoidă și boala celiacă, demonstrând că BII este un factor de risc independent pentru tromboză. Incidența evenimentelor trombembolice este între 1,2% și 6,1% sau chiar până la 39% conform unor studii, fiind o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la acești pacienți (38).

Accidentele trombembolice apar mai frecvent ca tromboze venoase profunde și consecutiv trombembolism pulmonar, cu precădere la vârste mai mici decât în populația generală și la bolnavi cu forme active sau complicate de boală inflamatorie intestinală. Pe lângă factorii de risc obișnuiți (imobilizarea, sepsisul, intervențiile chirurgicale), studiile au încercat să descopere și alți factori cauzali ai statusului procoagulant din bolile inflamatorii intestinale. Fără a explica pe deplin dezechilibrul dintre coagulare și fibrinoliză din cadrul bolii, au fost propuși factori de risc precum *hiperhomocisteinemia*, ca urmare a deficitului de folat și vitamină B12 produs prin malabsorbția acestora, *trombofilia*, *trombocitoza*, *anticorpii antifosfolipidici*. Atât în boala Crohn, cât și în colita ulcerativă au fost demonstrate *concentrații crescute de factor V, VIII și fibrinogen și scăzute de antitrombină III*, starea de hipercoagulabilitate fiind evidentă mai ales în plin puseu de activitate al bolii.

Anemia are multiple mecanisme patogenice care pot coexista la același pacient, ducând astfel la caracteristici mixte ale anemiei. Hemoragia intestinală cronică cu pierderi de fier duce la anemie hipocromă microcitară asociată cu hiposideremie și hipoferitinemie; boală inflamatorie cronică, tipic caracterizată prin hiperferitinemie, poate cauza anemie prin citokinele proinflamatorii care pe de o parte blochează transportul fierului la sistemul reticuloendotelial și pe de altă parte inhibă producerea de eritropoietină. Alte mecanisme care pot interveni sunt: malabsorbția fierului (în cazul afectării duodenului și jejunului în boala Crohn), malabsorbția vitaminei B12 (afectarea ileonului terminal în boala Crohn), deficitului de folat (malabsorbție, dietă inadecvată, efecte adverse ale sulfasalazinei și metotrexatului).

TERAPIA BIOLOGICĂ A MANIFESTĂRILOR EXTRAINTESTINALE

Terapia biologică cuprinde 4 tipuri de terapii (39):

1. compuși naturali (vaccinuri vii sau atenuate, extracte hormonale, derivați de sânge);
2. proteine recombinante (factor de stimulare a creșterii granulocitelor, hormonul de creștere);
3. anticorpi monoclonali și proteine de fuziune;
4. oligonucleotide antisens.

Terapia biologică în BII a fost inspirată de rezultatele bune pe care această clasă de molecule le are în tratamentul poliartritei reumatoide. Au fost încercate în tratamentul BII substanțele anti TNF α (anticorpii monoclonali infliximab, adalimumab sau receptorul solubil al TNF α etanercept) și inhibitorii moleculelor de adeziune (natalizumab). Dintre compușii anti TNF α , doar anticorpii monoclonali au demonstrat eficiența în tratamentul bolii Crohn și al colitei ulcerose, receptorii solubili de tipul etanerceptului fiind ineficienți.

Primul compus aprobat pentru tratamentul bolilor inflamatorii intestinale a fost infliximabul, anticorp himeric uman-murin folosit pentru a induce remisiunea în formele moderat severe de BII rezistente la terapiile convenționale. Efecte benefice adiționale ale infliximabului includ închiderea fistulelor, vindecarea mucoasei și scăderea dozelor de corticoizi necesare (40). Mai multe studii clinice au validat utilizarea infliximab pentru tratamentul artropatiilor asociate BII. Van den Bosch (41) a fost unul dintre primii care au evidențiat rolul infliximabului în tratarea formelor de BII rezistente la tratamentele convenționale, demonstrând în același timp efectul benefic pe manifestările articulare. Kaufman și col. au administrat infliximab unui lot de 23 de pacienți cu manifestări extraintestinale cutanate și articulare, demonstrând eficiența infliximabului în ambele tipuri de afecțiuni. Atât Van den Bosch, cât și Kaufman (42) au folosit loturi relativ mici de pacienți, rezultatele lor fiind însă încurajatoare pentru studii ulterioare.

Cel de-al doilea compus aprobat pentru tratamentul BII a fost adalimumab, un anticorp uman, care și-a demonstrat eficiența în inducerea remisiunii în boala Crohn, forma moderată și severă (43), studiile privind eficiența lui în manifestările extraintestinale fiind încă puține la număr. Cu toate acestea, rezultatele bune atât în poliartrita reu-

matoidă, cât și în boala Crohn ne îndreptătesc să considerăm că, în viitorul apropiat, atât adalimumabul, cât și certolizumabul, ambii anticorpi umani, își vor demonstra eficiența și în manifestările extraintestinale de BII.

În ceea ce privește afectarea cutanată, datele privind eficiența antiTNF sunt încă puține, raportările în literatură fiind mai degrabă anecdotice. Reguerio și col (44) arată, într-un studiu retrospectiv, dispariția manifestărilor cutanate la 13 pacienți cu BII și pioderma gangrenosum tratați cu infliximab. Un studiu clinic mai recent, dublu orb, randomizat, a comparat infliximabul cu placebo la pacienți cu manifestări dermatologice în BII, arătând influența clară a terapiei biologice asupra simptomatologiei dermatologice (45). Brooklyn și col. au randomizat 30 de pacienți cu pioderma gangrenosum în două grupuri, unul primind 5mg/kgc infliximab și altul placebo. Deși infliximabul s-a dovedit a fi superior brațului cu placebo, doar 21% dintre pacienți erau în remisie la 6 săptămâni, în timp ce 31% nu au răspuns la tratament.

Referitor la celelalte manifestări cutanate în BII (sdr Sweet, eritemul nodos) datele privind tratamentul cu infliximab sunt anecdotice, ne fiind sistematizate în studii clinice.

Cele mai importante manifestări oculare sunt episclerita și uveita, prima evoluând în paralel cu afectarea digestivă și beneficiind de prognostic excelent în urma tratamentului antiinflamator. Prin contrast, puseele de uveită nu urmează puseelor de activitate ale bolii intestinale, fiind în același timp mai greu de tratat și având prognostic infaust, inclusiv orbirea. Studiile clinice evidențiază eficacitatea infliximabului în tratarea dar și în prevenirea puseelor de uveită atât în populația adultă, cât și în cea pediatrică (46,47,48).

Utilitatea anticorpilor antiTNF α în managementul bolii intestinale dar și a manifestărilor extraintestinale din BII sugerează un mecanism patogenetic subiacent comun responsabil atât de manifestările de la nivelul mucoasei, cât și a celor de la nivelul altor aparate și sisteme. Deși aportul terapiei biologice în BII este incontestabil, trebuie subliniat faptul că lipsa studiilor de anvergură precum și existența formelor de boală neresponsive la tratament ar trebui puse în balanță cu entuziasmul generat de compușii antiTNF α .

TABELUL 1. Manifestări extraintestinale în IIB

Manifestări extraintestinale	Complicații extraintestinale
Musculoscheletale	
Artrite periferice Spondilită anchilozantă Sacroileită izolată Boală Crohn metastatică	Osteoporoză și osteonecroză indusă medicamentos Infecții bacteriene ale articulațiilor (fistulizări, imunosupresie) Artrite septice
Mucocutanate	
Eritem nodos Pioderma gangrenosum Stomatită aftoasă/ulcerații orale Psoriazis? Epidermoliză buloasă dobândită? Sindromul Sweet? Eritem multiform exudativ?	Fisuri anale Fistule Acrodermatită enteropatică (deficit de zinc) Purpură (deficit de vitamina C și K) Glosită (deficit de vitamina B și zinc) Căderea părului (deficit de proteine) Unghii fragile (deficit de proteine) Perleche (deficit de fier) Candidoză (deficit de zinc, imunosupresie) Mucozită/stomatită (metotrexat) Rash indus de medicamente, exantem alergic „Față în lună plină”, vergeturi, atrofie cutanată, acnee (corticoterapie)
Oculare	
Uveită anterioară Conjunctivită Irită Sclerită/ episclerită	Cecitate nocturnă (deficit de vitamina A) Keratopatie (deficit de vitamina A) Infecții oportuniste (imunossupresie)
Hepatobiliare	
Colangită sclerozantă primară Hepatită granulomatoasă în boala Crohn Hepatită autoimună cronică activă? Ciroză biliară	Litiază biliară în boala Crohn Steatoză hepatică
Pancreatice	
Pancreatită acută Pancreatită cronică, insuficiență exocrină	Pancreatită indusă medicamentos (5-ASA, azatioprină) Pancreatită biliară în boala Crohn Afectare duodenală în boala Crohn
Vasculare și hematologice	
Evenimente trombotice Anemie hemolitică autoimună? Purpură trombocitopenică (sindromul Moschowitz)?	Anemie (deficit de fier, vitamin B, acid folic) Trombocitoză, leucocitoză Hipercoagulare: tromboză venoasă, tromboembolism
Renale	
Proteinurie tubulară Glomerulonefrită? Nefrită interstițială?	Nefrolitiază (calculi de oxalat, acid uric) Afecțiuni locale implicând sistemul genitourinar Nefrită interstițială acută (indusă de 5-ASA) Insuficiență renală indusă medicamentos (5-ASA, ciclosporină) Amiloidoză renală
Bronhopulmonare	
Bronșită cronică/bronșiectazii/bronșiolită Laringotraheită acută/stenoză traheală Bronșiolită obliterantă cu organizare pneumonie Pleurită/serozită	Pneumonită de hipersensibilitate indusă medicamentos Fibroză pulmonară (metotrexat) Pleurită indusă medicamentos Infecții oportuniste (imunossupresie)
Cardiace	
Pericardită Miocardită?	Pericardită indusă medicamentos (5-ASA)
Neurologice	
Boli demielinizante (inclusiv scleroza multiplă) Nevrită optică, surditate Miastenia gravis?	Neuropatie periferică (deficit de vitamina B) Leucoencefalopatie indusă medicamentos (influximab) Polineuropatie indusă medicamentos (metronidazol)

Traducere după Rothfuss KS et al. Extraintestinal manifestations in IBD

BIBLIOGRAFIE

1. **Silvio Danese, Stefano Semeraro, Alfredo Papa, Italia Roberto, Franco Scaldaferrri, Giuseppe Fedeli, Giovanni Gasbarrini, Antonio Gasbarrini** – Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11(46):7227-7236;
2. **Greenstein A, Janowitz H.D., Sachar D.** – The extraintestinal complication of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients; *Medicine*, vol 55, no 4, 1976;
3. **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
4. **Katja S Rothfuss, Eduard F Stange, Klaus R Herrlinger** – Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases *World J Gastroenterol* 2006 August 14; 12(30): 4819-4831
5. **Ardizzonea S., P. Sarzi Puttini, A. Cassinotti, G. Bianchi Porro** – Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease* 40S (2008) S253-S259;
6. **Kemler B. J. and Alpert E** – Inflammatory bowel disease associated circulating immune complexes. *Gut*, 1980, 21, 195-201
7. **Oshitani N, Watanabe K, Nakamura S, Higuchi K, Arakawa T.** – Extraintestinal complications in patients with ulcerative colitis. *Nippon Rinsho* 2005; 63: 874-878
8. **Andrew M. Smith, Farooq Z. Rahman, Bu'Hussain Hayee, Simon J. Graham, Daniel J.B. Marks, Gavin W. Sewell, Christine D. Palmer, Jonathan, Wilde, Brian M.J. Foxwell, Israel S. Gloger, Trevor Sweeting, Mark Marsh, Ann P. Walker, Stuart L. Bloom, and Anthony W. Segal** – Disordered macrophage cytokine secretion underlies impaired acute inflammation and bacterial clearance in Crohn's disease. *The Journal of Experimental Medicine*, Vol. 206, No. 9, August 31, 2009. Pages 1883-1897.
9. **Monsén U** – Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol*, 1990; 85(6): 711-6
10. **Satsangi J; Grootsohollen C; Holt H et al.** – Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38:738-741
11. **Yüksel I, Başar O, Ataseven H, Ertuğrul I, Arhan M, Ibiş M, Dağlı U, Demirel BT, Ulker A, Seçilmiş S, Saşmaz N.** – Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Apr;15(4):546-50
12. **Christodoulou DK, Katsanos KH, Kítsanou 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 Nov;34(11):781-6
13. **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
14. **Katja S Rothfuss, Eduard F Stange, Klaus R Herrlinger** – Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases *World J Gastroenterol* 2006 August 14; 12(30): 4819-4831
15. **Gherasim L, Gheorge L.S., Oproiu AI.** – *Medicina Interna, Editura Medicala*, 1998, capitolul XXIII, pag.503-544
16. **Campbell S, Cripps S, Jewell DP** – Therapy Insight: pyoderma gangrenosum-old disease, new management. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005 Dec;2(12):587-94
17. **Chiba T, Isomura I, Suzuki A, Morita A.** – Topical tacrolimus therapy for pyoderma gangrenosum. *J Dermatol* 2005; 32:199-203
18. **AK Gupta, A Adamiak, M Chow.** – Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, Volume 16, 2002, pages 100-114
19. **Galun E, Flugelman MY, Rachmilewitz D.** – Pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis: successful treatment with methylprednisolone pulse therapy and dapsone. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 988-989
20. **Brown RE, Lay L, Graham D.** – Bilateral pyoderma gangrenosum of the hand: treatment with dapsone. *J Hand Surg Br.* 1993 Feb;18(1):119-21
21. **Katja S Rothfuss, Eduard F Stange, Klaus R Herrlinger** – Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases *World J Gastroenterol* 2006 August 14; 12(30): 4819-4831
22. **Brewerton DA, James DC** – The histocompatibility antigen (HL-A 27) and disease. *Semin Arthritis Rheum* 1975;4:191-207.
23. **Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, et al** – High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994;37:23-31.
24. **Mielants H, De Vos M, Cuvelier C, et al** – The role of gut inflammation in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Acta Clin Belg* 1996;51:340-9.
25. **Taugro JD, Richardson JA, Croft JAT, et al** – The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 180:2359-2364, 1994
26. **Harrison**, ed 17. Cap
27. **Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR** – Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002 Mar;31(1):307-27.
28. **Compston JE, Judd D, Crawley EO, et al.** – Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987;28:410-5.
29. **Pigot F, Roux C, Chaussade S, et al.** – Low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:1396-403.
30. **Ross PD** – Osteoporosis: Frequency, consequences, and risk factors. *Arch Intern Med* 1996;156:1399-411.
31. **Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA.** – Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:135-139
32. **Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Mahoney DW, Zinsmeister AR, Offord KP, Melton LJ 3rd.** – Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 432-440
33. **Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, Vyberg M, Tage-Jensen U, Rasmussen SN.** – Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 604-610
34. **Bergquist A, Ekbohm A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, Hultcrantz R, Lindgren S, Prytz H, Sandberg-Gertzen H, Almer S, Granath F, Broome U.** – Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36: 321-327
35. **Marchesa P, Lashner BA, Lavery IC, et al.** – The risk of cancer and dysplasia among ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1285.
36. **Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, et al** – Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 417-420
37. **Herrlinger KR, Stange EF.** – The pancreas and inflammatory bowel diseases. *Int J Pancreatol* 2000; 27: 171-179
38. **Miehler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, et al.** – Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53: 542-548
39. **Sandborn WJ, Faubian WA.** – Biologics in inflammatory bowel disease: how much progress have we made? *Gut* 2004; 53:1366-1373
40. **A. Barrie, S. Plevy.** – Treatment of immune mediated extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease with infliximab. *Gastroenterol Clin of N Am* 35 (2006) 883-893.
41. **Van den Bosch F, Kruijthof F, Baeten D et al.** – Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilotstudy. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:428-33
42. **Kaufman I, Caspi D, Yeshurun d et al.** – The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int* 2005; 25:406-10
43. **Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al.** – Human antitumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC I trial. *Gastroenterology* 2006; 130:323-33
44. **Reguero M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR et al.** – Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1821-6
45. **Brooklyn TN, Dunhill GS, Shetty A et al.** – Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2005.
46. **Fries W, Giofre MR, Catanoso M et al.** – Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroiliitis with infliximab. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:499-500
47. **Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A et al.** – Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004; 111:352-6
48. **Kahn P, Weiss M, Imundo LF et al.** Favorable response to high dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology* 2006.