
Manifestacions extraintestinals i complicacions de la malaltia inflamatòria intestinal

PID_00262574

Dra. Esther Garcia-Planella

Temps mínim de dedicació recomanat: 3 hores



Dra. Esther Garcia-Planella

Llicenciada en Medicina i Cirurgia per la Universitat de Barcelona en 1992. Metge adjunt del Servei de Patologia Digestiva de l'Hospital de Sant Pau de Barcelona des de l'any 2006. Responsable de la Unitat de malaltia inflamatòria intestinal. És autora de més de 85 publicacions en revistes indexades.

Índex

Introducció	5
Objectius	7
1. Artropaties i artritis	9
1.1. Classificació	9
1.2. Història natural i patogènia	10
1.3. Clínica i diagnòstic	11
1.4. Tractament	13
1.4.1. Fisioteràpia	14
1.4.2. Antiinflamatoris no esteroides	14
1.4.3. Immunomoduladors	15
1.4.4. Fàrmacs antiTNF	15
1.4.5. Altres fàrmacs biològics	16
2. Manifestacions cutànies	17
2.1. Eritema nodós	17
2.1.1. Història natural i patogènia	18
2.1.2. Tractament	18
2.2. Piodèrmia gangrenosa	18
2.2.1. Clínica i diagnòstic	18
2.2.2. Història natural i patogènia	19
2.2.3. Tractament	20
2.3. Síndrome de Sweet	20
2.3.1. Clínica	20
2.3.2. Història natural i patogènia	21
2.3.3. Tractament	21
3. Manifestacions oculars	22
3.1. Clínica	22
3.2. Història natural i patogènia	24
3.3. Tractament	24
4. Complicacions de la malaltia inflamatòria intestinal	25
4.1. Alteracions de la densitat mineral òssia	25
4.1.1. Història natural i patogènia	26
4.1.2. Tractament	26
4.2. Anèmia	27
4.2.1. Diagnòstic	27
4.2.2. Anèmia per dèficit de ferro	28
4.2.3. Anèmia per trastorn crònic	29

4.2.4. Anèmia per dèficit de vitamina B12 i folats	30
4.3. Fenòmens tromboembòlics	31
5. Manifestacions hepàtiques.....	33
5.1. Colangitis esclerosant primària	33
5.1.1. Història natural i patogènia	34
5.1.2. Tractament	35
5.1.3. Seguiment	35
6. Altres manifestacions extraintestinals.....	37
Abreviatures.....	39
Bibliografia.....	40

Introducció

Les manifestacions extraintestinals són conseqüència del procés autoinflamatòri localitzat en un teixit diferent del tracte gastrointestinal. Poden afectar fins al 50% dels pacients amb malaltia inflamatòria intestinal (MII). En revisarem les més prevalents, si bé tot òrgan és susceptible de la seva afectació. En alguns casos el diagnòstic és senzill però en altres arriba a ser un autèntic repte. La irrupció dels tractaments biològics ha modificat l'estratègia del tractament. En el tractament i seguiment d'algunes d'aquestes manifestacions és fonamental l'abordatge conjunt amb altres especialistes. En canvi, les complicacions són conseqüència de l'alteració de la funció intestinal o del procés inflamatori sistèmic o del tractament (Taula 1).

Taula 1. Tipus de manifestacions extraintestinals i complicacions.

Àrea afectada	MEI / complicació
Manifestacions musculoesquelètiques	Artropatia perifèrica Espondiloartropatia axial
Complicacions musculoesquelètiques	Artropatia induïda per fàrmacs (esteroides, immunomoduladors, antiTNF)
Manifestacions mucocutànies	Eritema nodós Piodèrnia gangrenosa Síndrome de Sweet Estomatitis aftosa o piostomatitis vegetans
Complicacions mucocutànies	Acne, atrofia cutània, alopecia induïda per esteroides Lesions cutànies induïdes per fàrmacs/reacció punt injecció Acrodermatitis enteropàtica Glossitis
Manifestacions oculars	Escleritis i episcleritis Uveïtis
Complicacions oculars	Ceguera nocturna; queratopatia glaucoma i cataractes induïdes per esteroides
Manifestacions hepatopancreatobiliars	Colangitis esclerosant primària

Fins a un 50% dels pacients amb MII presentarà, com a mínim, una manifestació extraintestinal (MEI), que es pot presentar abans del diagnòstic de la MII. Les MEI poden afectar qualsevol òrgan i clàssicament es classificaven segons presentessin un curs clínic depenent o independent de l'activitat intestinal (Taula 2). Així, la majoria d'aquestes tenen un curs paral·lel a l'activitat de la malaltia, a excepció de l'espondilitis anquilosant (EA) i la uveïtis, i amb un curs incert la colangitis esclerosant primària (CEP) i la piodèrnia gangrenosa (PG). Totes aquestes tenen un impacte negatiu sobre la qualitat de vida dels pacients i algunes, com la CEP o una complicació de la MII com ara el tromboembolisme venós (TEV), poden ser potencialment mortals. La probabilitat de desenvolupar una MEI augmenta amb la durada de la malaltia i en els pacients

que ja n'han presentat prèviament. Són més freqüents a la malaltia de Crohn (MC) que a la colitis ulcerosa (CU) i, en especial, a l'MC de còlon. Algunes MEI, com ara la iritis o uveïtis, són més freqüents en les dones, mentre que la CEP i l'EA són més freqüents en els homes.

Taula 2. Manifestacions extraintestinals i relació amb l'activitat de la MII

Tipus	Independentactivitat	Depenentactivitat
Eritema nodós	No	Sí
Piodèrnia gangrenosa	Sí	Sí
Sd. Sweet	No	Sí
Episcleritis	No	Sí
Uveïtis anterior	Sí	Sí
Espondilitis	Sí	No
Sacroiliïtis	Sí	No
Artritis perifèrica	Sí	Sí

Aquest mòdul es basa en la primera guia de consens de la European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) de 2015 sobre manifestacions extraintestinals que es pot consultar a: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv213>, el document de «Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el tratamiento de pacientes con espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal» que es pot consultar a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eii.2016.09.002> i en l'European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases de 2015 que es pot consultar a: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009>.

Objectius

Els objectius que l'estudiant haurà d'assolir amb l'estudi d'aquest material són els següents:

- 1.** Coneixement de la patogènia de les manifestacions extraintestinals.
- 2.** Eines diagnòstiques i diagnòstic diferencial de les manifestacions extraintestinals.
- 3.** Maneig terapèutic de les manifestacions extraintestinals.
- 4.** Pronòstic de les manifestacions extraintestinals.
- 5.** Coneixement de les complicacions de la malaltia inflamatòria intestinal.
- 6.** Diagnòstic, tractament i seguiment de les complicacions de la malaltia inflamatòria intestinal.

1. Artropaties i artritis

1.1. Classificació

Les artropaties associades a la MII pertanyen al grup de les espondiloartropaties (EAp), la classificació de les quals ha variat molt en els últims anys. A més, el desenvolupament de la ressonància magnètica (RM) ha permès un diagnòstic precoç de l'afectació sacroilíaca. Així, la classificació actual de les EAp inclou diferents entitats com l'espondilitis anquilosant (EA), l'espondiloartropatia axial no radiogràfica, l'artritis psoriàsica, l'artritis associada a la MII, altres artritis enteropàtiques, l'artritis reactiva, l'EAp indiferenciada i, a més, malalties sense afectació articular com la uveïtis associada a l'HLA-B27 i la insuficiència aòrtica amb alteracions de la conducció. S'han desenvolupat diferents criteris de classificació de les EAp, però no disposem en l'actualitat de criteris validats pel diagnòstic de l'EAp associada a la MII, per la qual cosa s'acostumen a utilitzar els criteris de les societats reumatològiques (Taula 3 i 4).

Taula 3. Criteris de l'Assessment of Spondyloarthritis Study Group (ASAS)

A. Criteris clínics	A. Criteris necessaris (almenys un dels següents)
1. Lumbàlgia de característiques inflamatòries 2. Artritis perifèrica (sinovitis activa passada o actual) 3. Entesitis 4. Dactilitis 5. Bona resposta a AINE 6. Història familiar (primer o segon grau) d'espondilitis anquilosant, psoriasis, uveïtis, artritis reactiva o MII) 7. Uveïtis anterior (passada o actual) 8. Psoriasis 9. MII 10. HLA-B27 positiu 11. PCR elevada (amb absència d'altres causes i coincidint amb dolor lumbar)	1. Artritis 2. Dactilitis 3. Entesitis
B. Proves d'imatge	B. Criteris majors
1. Sacroilitis establerta amb RM o inflamació aguda de les articulacions sacroilíacques en RM	1. Infecció prèvia 2. Sacroilitis (Rx o RM) 3. Uveïtis 4. Psoriasis 5. MII 6. MII
C. Predisposició genètica	C. Criteris menors
1. HLA-B27 positiu	1. Artritis 2. Entesitis 3. Dactilitis 4. Dolor lumbar inflamatori 5. Història familiar d'espondiloartritis

Taula 4. Criteris de l'European Spondyloarthritis Study Group (ESSG)

A. Criteris majors, almenys un dels següents

1. Dolor lumbar de característiques inflamatòries
2. Sinovitis; asimètrica o de predomini a extremitats inferiors

B. Criteris menors, almenys un dels següents

1. Història familiar d'espondiloartritis, psoriasis o MII
2. Psoriasis
3. Malaltia inflamatòria intestinal (MII)
4. Uretritis, cervicitis o diarrea aguda el mes previ a l'inici de l'artritis
5. Dolor alternant a glutis
6. Entesopatia
7. Sacrolileítis radiològica

Des d'un punt de vista pràctic, es divideixen en axials i perifèriques, depenent dels símptomes predominants encara que en un mateix pacient poden coexistir les dues i, fins i tot, associar-ne d'altres com l'entesitis, la dactilitis o una manifestació extraintestinal d'un altre òrgan, sobretot la uveïtis (Taula 5).

Pacients amb dolor lumbar > 3 mesos d'evolució i edat d'inici < 45 anys en què és compleix el criteri d'imatge (B) i almenys un dels criteris clínics (A), o el criteri genètic C i almenys 2 dels criteris clínics (A).

Taula 5. Criteris pel diagnòstic i classificació de les espondiloartritis

Criteris per les espondiloartritis axials	Criteris per les espondiloartritis perifèriques
Pacients amb dolor lumbar > 3 mesos d'evolució i edat d'inici < 45 anys en què és compleix el criteri d'imatge (B) i almenys un dels criteris clínics (A), o el criteri genètic C i almenys 2 dels criteris clínics (A).	Pacients amb edat d'inici < 45 anys, i en què és compleix almenys un criteri necessari i ≥ 1 criteri major o alternativament almenys un criteri necessari i ≥ 2 criteris menors.

Fins a un 10% dels pacients amb EAp presenten una MEI cutània com l'eritema nuós, l'estomatitis aftosa o la piodèrmia gangrenosa.

1.2. Història natural i patogènia

Les artritis a la MII són més freqüents a l'MC, especialment en aquells casos amb afectació del còlon. El seu inici pot precedir els símptomes intestinals, malgrat que normalment coincideix amb el debut de la malaltia o es presenta durant l'evolució de la MII.

La prevalença oscil·la entre el 5% i el 20% (5-14% en CU i 10-20% en MC). En general, el pronòstic de l'artropatia (AP), tal com hem comentat prèviament, és bo, només esdevé crònica i erosiva en una minoria de pacients, en canvi el pronòstic de l'afectació axial és menys favorable. És important identificar

L'EA axial precoç no radiològica, per a intentar prevenir la progressió radiològica que es produeix en un 10-20% als 2 anys en aquells pacients amb una proteïna C-reactiva elevada (PCR) o amb una inflamació activa a l'RM.

La importància de la MII en la patogènia de l'EA es veu subratllada per la constatació que la sacroilitis i l'espondilitis es produeixen fins a un 20% dels pacients amb MII, mentre que fins a un 70% dels pacients amb AP o EA presenten una inflamació intestinal microscòpica, però només un 7% desenvoluparan l'MC. L'associació d'HLA-B27 amb l'EA també s'observa a la MII, però en menor grau que en l'EA idiopàtica (\approx 70% enfront del 94%). Això pot estar relacionat amb la superposició entre la genètica de l'EA i la MII.

1.3. Clínica i diagnòstic

El diagnòstic d'EA axial es basa en imatges d'RM (Fig. 1) o característiques radiològiques de sacroiliïtis associades a característiques clíniques de dolor lumbar inflamatori.

La troballa radiològica de sacroiliïtis és freqüent tant en CU com en MC, presentant-se en un 20-50% dels pacients, però la sacroiliïtis progressiva amb excrescència òssia es produeix només en un 10% dels pacients. Trobem l'antigen HLA -B27 en el 25-75% dels pacients amb MII i EA però només en el 7-15% dels pacients amb sacroiliïtis aïllada (Taula 3, 4, 5). Els pacients amb MII positiu presenten un risc superior de desenvolupament de la sacroiliïtis però, la seva positivitat té menys precisió diagnòstica (poc sensible i específic) que per al diagnòstic de la sacroiliïtis idiopàtica. L'HLA-B27 és, per tant, és poc fiable per al diagnòstic de sacroiliïtis associada a la MII.

Figura 1.



L'artritis perifèrica (AP) de la MII és una artropatia inflamatòria però, a diferència de l'artritis psoriàsica i d'altres artritis inflamatòries, generalment no és erosiva.

D'acord amb la implicació articular i la història natural, se n'ha identificat dos tipus diferents. **El tipus 1, oligoarticular**, que es defineix com un dolor articular amb evidència de trets inflamatoris locals que afecta menys de cinc articulacions, principalment les grans articulacions d'extremitats inferiors i amb una distribució asimètrica. Els símptomes solen ser de presentació aguda i autolimitats (menys de 10 setmanes) i amb una bona resposta al tractament amb esteroides. Poden tenir un curs crònic en un 10% dels casos i, amb freqüència, s'associa a l'eritema nuós. **El tipus 2, poliarticular**, afecta més de cinc articulacions, té una distribució simètrica i es localitza predominantment a les extremitats superiors i amb un curs independent de l'activitat de la MII. Els símptomes poden persistir durant mesos o anys en un 40% dels pacients. Característicament es pot associar a la uveïtis però no a d'altres MEI. El diagnòstic és clínic a partir dels trets característics d'inflamació a l'exploració i exclusió d'altres formes específiques d'artritis. La imatge radiològica no inclou la deformitat, en contrast amb l'artrosi, l'artritis reumatoide i malalties del teixit connectiu. Les enteropaties i la dactilitis han estat menys estudiades a la MII. L'entesitis és a causa de la inflamació de la inserció d'un tendó a l'os que condueix a erosions i una proliferació òssia (formació d'un esperó). Els pacients pateixen dolor i tumefacció. La dactilitis (dits en salsitxa) és característica de l'EAp perifèrica, amb una prevalença del 2-4% a la MII.

Un aspecte molt important és que cal diferenciar l'artritis perifèrica associada a la MII de l'artràlgia que es pot presentar amb l'osteonecrosi per corticosteroides i de la síndrome *lupus-like* induïda pels tractaments antiTNF que si bé és un fenomen infreqüent afectant un 0,1% dels pacients, cal tenir-ne una alta sospita clínica.

D'altra banda també s'han descrit quadres similars amb la sulfasalazina (SSZ) o mesalazina. Sabem que l'artràlgia és freqüent a la MII i no solament en relació amb l'activitat de la MII, sinó que es pot associar amb l'inici del tractament amb tisopurines o amb la retirada dels esteroides. Així, l'artràlgia associada a l'azatioprina s'acompanya de miàlgia i sol aparèixer durant els primers 3 mesos de tractament. El canvi a la mercaptopurina pot ser una bona opció per a evitar-la.

1.4. Tractament

Les recomanacions per al tractament de l'EAp a la MII es basen en estudis d'EA, ja que no s'han desenvolupat assajos controlats prospectius a la MII; només disposem de les dades reportades d'assajos oberts amb pocs pacients o sèries de casos. Els pacients amb MII i EAp són complexos i amb freqüència presenten problemes de difícil abordatge.

L'objectiu del tractament serà controlar tant la inflamació intestinal com l'articular, i també evitar l'evolució cap a situacions que puguin agreujar la morbiditat i incapacitat de qualsevol de les dues malalties.

Així, el tractament precoç de l'EAp axial ha d'evitar la fusió de les vèrtebres que condicionarà la rigidesa amb una manca de mobilitat i flexibilitat, amb la imatge radiològica característica en forma de canya de bambú (Fig. 2). Per tot això, és imprescindible fer-ne una gestió conjunta amb el reumatòleg.

Figura 2.



1.4.1. Fisioteràpia

L'evidència recolza l'ús de la fisioteràpia intensiva i dels fàrmacs antiinflamatoris no esteroides (AINE) en l'artropatia axial, però el tractament a llarg termini amb AINE a la MII és controvertit com més endavant comentarem. Pel que fa al primer aspecte del tractament, és fonamental l'educació del pacient i l'exercici físic regular que milloraran no solament la flexibilitat sinó també la funció física i la sensació global de benestar. Caldrà adequar l'exercici al tipus d'afectació articular i al pacient, però en general es recomanen exercicis d'enfortiment muscular, manteniment de la forma física, estiraments i fisioteràpia quan sigui necessari.

1.4.2. Antiinflamatoris no esteroides

El tractament farmacològic amb AINE clàssics o amb inhibidors de la COX-2 (COXIB) són efectius pel control del dolor i la rigidesa matinal.

En cas que pautem un AINE, caldria optar per aquell amb un millor perfil de seguretat gastrointestinal (ibuprofè o naproxèn). No disposem d'evidència per l'ús d'analgèsics convencionals com el paracetamol a l'EAp però tot sovint els utilitzem quan els AINE o COXIB estan contraindicats. D'altra banda, sabem

que els AINE augmenten el risc d'una recidiva clínica de la MII. Un estudi de cohort que va incloure 426 pacients amb MC i 203 pacients amb CU, va demostrar que el tractament a curt termini amb dosis baixes d'AINE es tolerava bé; però amb dosis altes (> 325 mg/d AAS, 220 mg/d ibuprofè o 200 mg/d naproxèn) es va associar amb una major activitat de la malaltia amb els pacients amb MC de còlon, però això no es va reflectir en un augment significatiu de les recidives (1). En relació amb l'ús de COXIB, com ara l'etoricoxib i el celecoxib, amb una toxicitat digestiva menor que els AINE, la seva potencial toxicitat cardiovascular obliga a limitar-ne el seu ús de forma perllongada, sobretot en pacients d'alt risc vascular. De tota manera, el risc cardiovascular també és menor que el que tenen la majoria d'AINE clàssics. En quant a la capacitat dels COXIB de provocar una exacerbació de la MII, diferents estudis demostren que no incrementen el risc. Així, pacients tractats amb celecoxib durant 2 setmanes i etoricoxib durant 3 mesos no van incrementar les recidives de la malaltia, per tant podríem dir que a curt termini són segurs. A l'AP tindrem en compte l'ús de l'SSZ ja que una revisió Cochrane de 2014 (2) va reportar la seva efectivitat en pacients amb una durada curta de la malaltia i un augment de la velocitat de sedimentació globular (VSG). Cal destacar que un estudi recent recolza la recomanació actual que l'SSZ sigui un tractament opcional en pacients amb AP, malgrat que les respostes globals són modestes i que sembla que seria més eficaç en l'artropatia de grans articulacions (3).

1.4.3. Immunomoduladors

Tant el metotrexat com les tisopurines tenen una eficàcia limitada però es podria preveure l'ús a l'AP. La leflunomida podria ser útil per al tractament de l'AP i la dactilitis, i hi ha alguna dada que suggereix que pot ser útil a l'MC però els seus efectes secundaris, sobretot la diarrea, en limiten l'ús a la MII (4).

1.4.4. Fàrmacs antiTNF

El tractament antiTNF és el tractament a escollir en pacients intolerants o refractaris als AINE. Generalment es considera que un pacient amb EAp axial és refractari a la teràpia convencional quan ja s'han utilitzat almenys 2 AINE amb una potència antiinflamatòria demostrada durant un període d'almenys 4 setmanes, a la dosi màxima recomanada o tolerada, excepte pels pacients amb evidència de toxicitat o contraindicació als AINE.

En el cas de l'AP, la refractarietat inclou a més l'ús de l'SSZ amb dosis de 2-3 g/d durant un mínim de 3 mesos. A l'EA axial, el tractament antiTNF ens ofereix diferents opcions: l'infliximab, l'adalimumab, el golimumab, el certolizumab i l'etanercept. Ara bé, quan l'EA axial s'associa a la MII s'hauria d'escollir aquell tractament que sigui útil per a les dues entitats; l'infliximab i l'adalimumab han demostrat la seva eficàcia a l'MC i CU, el golimumab a la CU, el certolizu-

mab no ha estat aprovat per la MII. En quant a l'etanercept que no ha demostrat l'eficàcia pel tractament de la MII, cal destacar que s'han descrit exacerbacions amb el seu ús (5). En quant a l'efecte a llarg termini de l'antiTNF sobre la progressió radiològica, malgrat que les dades recents mostren una formació òssia menys pronunciada, també pot reduir la progressió de l'EAp axial precoç no radiològica, encara que ens manquen els resultats d'estudis prospectius de seguiment.

1.4.5. Altres fàrmacs biològics

Altres tractaments biològics com l'ustekinumab aprovat pel tractament de l'MC també té l'aprovació per l'EAp; el secukinumab aprovat per l'EAp no ha demostrat la seva eficàcia a la MII atès que una alta taxa d'efectes adversos en desaconsellen el seu ús i, finalment, el vedolizumab aprovat per la MII sembla que no és útil per a tractar les MEI.

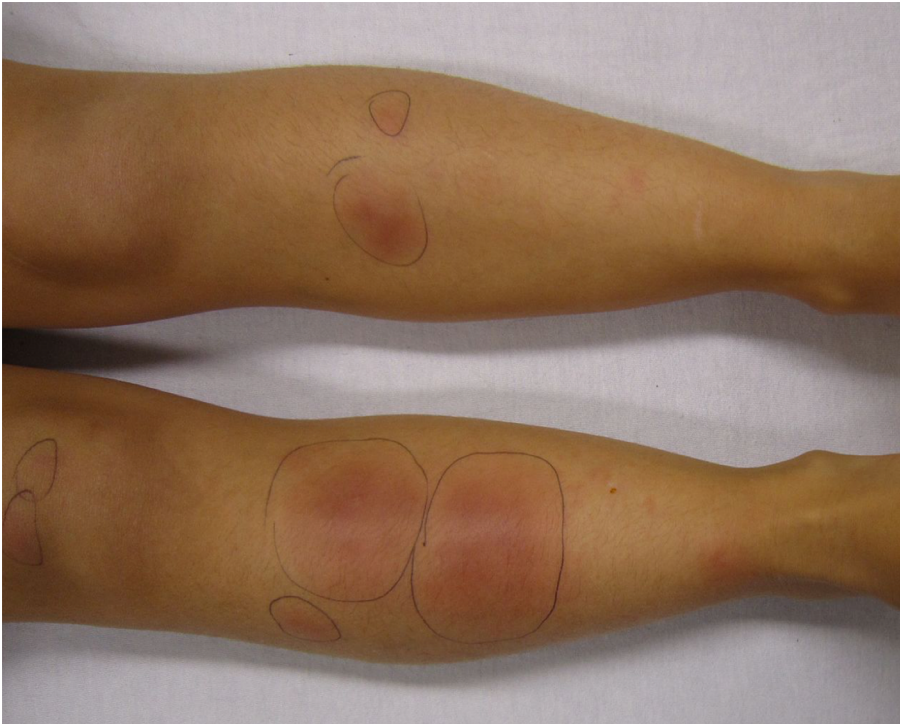
2. Manifestacions cutànies

Les lesions cutànies són unes de les MEI més freqüents a la MII. El seu diagnòstic es basa en les característiques clíniques de la lesió i en l'exclusió d'altres patologies cutànies, per la qual cosa es pot requerir la biòpsia cutània.

2.1. Eritema nodós

L'eritema nodós (EN) és de fàcil reconeixement ja que es caracteritza per nòduls subcutanis elevats, tumefactes, vermells o violeta, d'1 a 5 cm de diàmetre. Es localitza típicament a la superfície extensora de les extremitats, particularment a les zones tibials anteriors i rarament al tronc o a les extremitats superiors (Fig. 3). S'associa amb l'activitat intestinal i sovint es presenta en associació amb símptomes sistèmics com l'artràlgia o l'artritis i la fatiga.

Figura 3. Eritema nodós



El diagnòstic diferencial de l'EN inclou l'MC metastàsica, que pot aparèixer a qualsevol lloc en forma de nòduls únics o múltiples, plaques, úlceres o pàpules perifol·liculars violàcies, amb granulomes no caseïficans a la histologia.

El diagnòstic acostuma a ser clínic i no requereix una biòpsia. En el cas de fer-la, la histologia objectivarà una panniculitis focal inespecífica.

2.1.1. Història natural i patogènia

La prevalença d'EN a la MII oscil·la entre el 4,2% i el 7,5%, essent superior a l'MC que a la CU i més freqüent en les dones. La patogènia de l'EN no és molt coneguda; algunes dades suggereixen que podria ser una reacció d'hipersensibilitat tipus IV, que s'ha identificat en gairebé el 40% dels pacients.

2.1.2. Tractament

Com hem comentat, l'EN acostuma a associar-se amb recaigudes o activitat de la MII; per això el tractament es basa en el de la MII. Pot requerir esteroides sistèmics i, en els casos resistents o quan hi ha recidives freqüents, es pot utilitzar l'azatioprina, o agents antiTNF.

2.2. Piodèrnia gangrenosa

2.2.1. Clínica i diagnòstic

La piodèrnia gangrenosa (PG) es pot presentar a qualsevol lloc del cos, inclosos els genitals, però els llocs més comuns són les extremitats inferiors i en zones cutànies adjacents als estomes. Inicialment, la PG pren la forma de pàpules o pústules eritematoses úniques o múltiples, però la necrosi posterior de la dermis condueix al desenvolupament d'ulceracions profundes que contenen material purulent que és estèril en els cultius, llevat que s'hagi produït una infecció secundària (Fig. 4).

Figura 4. Piodèrnia gangrenosa



La PG es caracteritza per l'aparició d'una pústula cutània que es converteix ràpidament en una úlcera excavada amb vores violàcies, d'entre 2 i 20 cm de diàmetre. Pot exposar tendons, músculs i teixits profunds. Aquestes lesions presenten patèrgia, per la qual cosa no és recomanable el desbridament quirúrgic ja que n'empitjoraria el seu curs.

El seu diagnòstic és clínic, en funció de l'aspecte característic de les lesions i amb l'exclusió d'altres possibles malalties de la pell (vasculitis necrosant, necrobiosis lipoïdal, ulceració arterial o per insuficiència venosa). Atès que el seu diagnòstic és d'exclusió, es pot diagnosticar erròniament en un percentatge important de casos. En alguns casos, una biòpsia de la perifèria de la lesió pot ajudar; les troballes no són específiques, s'observa una infiltració per neutròfils i desmòlisi però la biòpsia pot ser útil per a excloure altres trastorns de la pell.

2.2.2. Història natural i patogènia

En publicacions recents, el 0,6-2,1% dels pacients amb CU van desenvolupar la PG, amb una freqüència superior a l'observada en l'MC (8). La fisiopatologia és desconeguda, però la hipòtesi més acceptada implica una funció anormal dels neutròfils i una immunitat cel·lular deficient. Hi ha controvèrsies sobre la correlació entre l'activitat de la PG i la MII, ja que pot presentar un curs paral·lel a l'activitat de la MII o ser-ne independent. La PG té una tendència a la recidiva després d'un tractament exitós en més del 25% dels casos.

2.2.3. Tractament

El maneig d'un pacient amb PG es farà conjuntament amb el dermatòleg. L'objectiu terapèutic ha de ser una cicatrització ràpida, ja que com hem vist pot ser una lesió greu i amb afectació de plans profunds. No hi ha cap evidència que l'eficàcia de les estratègies de tractament de la PG difereixi entre pacients amb MII i no MII.

Tradicionalment, els fàrmacs més utilitzats eren les corticosteroides i la ciclosporina. Els corticosteroides eren el tractament de primera línia, i la ciclosporina oral i el tacrolimús oral estaven reservats per a casos refractaris.

La irrupció de l'infliximab ha canviat l'estratègia del tractament de la PG en pacients amb MII, havent demostrat la seva eficàcia, de manera que en l'actualitat quan un pacient amb PG no obté una resposta ràpida als corticosteroides, cal iniciar l'infliximab (9).

També s'ha reportat l'eficàcia de l'adalimumab en el tractament de la PG. En ambdós tractaments antiTNF, la indicació és fora de fitxa tècnica. En pacients amb PG periostomal, el tancament de l'estoma pot conduir a la resolució de les lesions del PG. L'ús d'inhibidors tòpics de la calcineurina (tacrolimús) pot ser una alternativa.

2.3. Síndrome de Sweet

2.3.1. Clínica

La síndrome de Sweet (SS) forma part del grup de dermatosis neutrofíliques agudes que inclou la PG, però que es pot distingir per la seva aparença, distribució i histologia. Es caracteritza per nòduls tumefactes, vermells, inflamatoris o pàpules, que solen afectar els membres superiors, la cara o el coll (Fig. 5) La febre pot estar present i poden haver-se precedit d'un petit trauma (patergia). És més freqüent en dones i en pacients amb afectació del còlon o amb altres MEI. Cal destacar que s'associa amb la MII activa. El seu diagnòstic és clínic.

Figura 5. Síndrome de Sweet



2.3.2. Història natural i patogènia

No disposem de dades sobre la incidència o la prevalença, ja que la seva inclusió com una MEI a la MII ha estat recent. La patogènesi no està clara, malgrat que s'han suggerit diversos mecanismes potencials, com ara una hipersensibilitat de tipus III, una disfunció dels limfòcits T o una associació amb antígens d'histocompatibilitat. S'han descrit diverses associacions, incloent malalties parainflamatòries, induïdes per fàrmacs, embarassos síndromes paraneoplàsiques.

2.3.3. Tractament

Els corticosteroides sistèmics són eficaços i en casos resistents o recidivants s'han de considerar els immunosupressors.

3. Manifestacions oculars

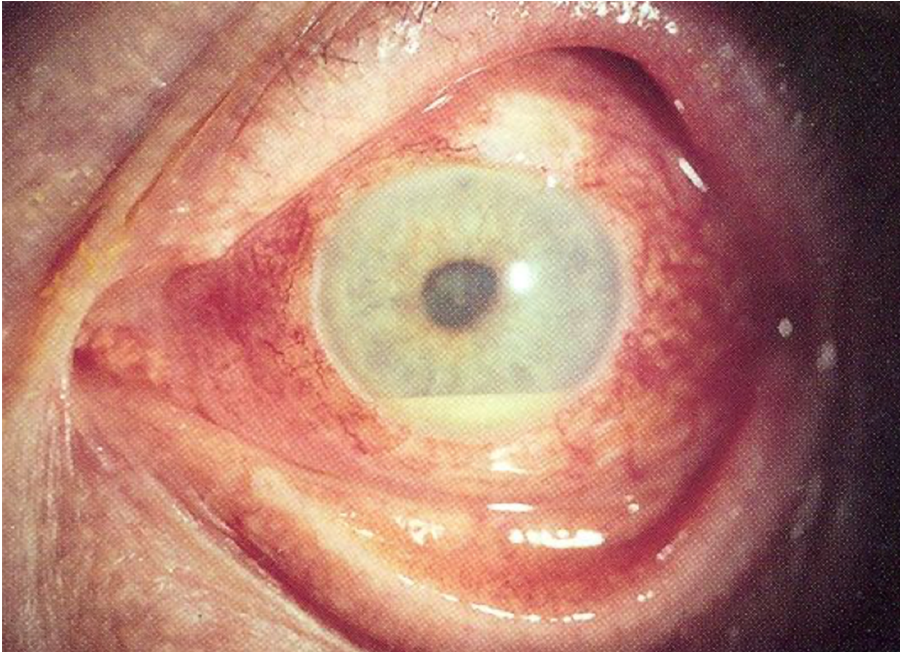
3.1. Clínica

Les manifestacions oculars més freqüentment associades a la MII són l'ull sec, la blefaritis, l'episcleritis (Fig. 6) o la uveïtis anterior (Fig. 7). L'escleritis i la uveïtis intermèdia o posterior són infreqüents, es produeixen en menys de l'1%, però no tractades poden progressar a dèficits visuals permanents. En la taula 6, resumim els símptomes, la prevalença i si tenen relació o no amb l'activitat de la MII.

Figura 6. Episcleritis



Figura 7. Uveïtis anterior



Cal remarcar que la uveïtis a l'MC freqüentment és bilateral, de curs insidiós a l'inici, encara que hi pot haver una uveïtis aguda d'aparició sobtada.

Taula 6. Tipus manifestacions oculars

	Uvetis	Escleritis	Episcleritis
Síntomes	Dolor ocular, visió borrosa, fotofòbia, cefalea	Dolor ocular intens, depressible a la palpació, alteració visual	No dolor ni picor/coïssor
Prevalença	Anterior: 17% Posterior: < 1-10%	Fins a un 18%	Fins a un 29%
Associació amb activitat MII	No; més freqüent a la CU	Sí	Sí; simultani al brot Més freqüent a l'MC

La possibilitat de progressió de la **uveïtis posterior** cap a una pèrdua de visió la converteixen en una verdadera urgència oftalmològica. L'examen amb una làmpada de fenedura confirmarà el diagnòstic i permetrà la diferenciació entre la uveïtis anterior i la posterior.

Altres causes poc freqüents d'afectació ocular amb conseqüències devastadores inclouen l'oclusió vascular potencialment secundària a la vasculitis (inclouent l'oclusió de l'artèria central de la retina), la neuropatia òptica isquèmica anterior i la inflamació orbital.

3.2. Història natural i patogènia

Fins a un 4 -12% dels pacients amb MII presentaran alguna MEI ocular, malgrat que en algunes cohorts augmentarà fins al 29%. Les MEI oculars s'han descrit associades amb l'activació i la infiltració de cèl·lules immunes innates i adaptatives en el teixit o l'entorn intraocular. De manera que, en els casos greus, poden cursar amb una necrosi fibrinoide i vasculitis. Les associacions genètiques que donen suport a l'activació de la immunitat innata a la uveïtis inclouen l'associació amb mutacions NOD2.

3.3. Tractament

Un cop establert el diagnòstic, el tractament de la majoria dels símptomes oculars és senzill. L'episcleritis no precisa d'un tractament específic, respon al tractament de l'activitat de la MII, però els AINE i corticosteroides tòpics ajuden al control dels símptomes. La uveïtis anterior requereix un diagnòstic i tractament precoç amb corticosteroides sistèmics i tòpics, a més de midriàtics per a evitar l'espasme de l'iris.

La uveïtis refractària a esteroides es tractarà amb antiTNF; l'adalimumab ha estat aprovat per aquesta indicació.

L'escleritis, a l'igual que la uveïtis, precisa d'un maneig ràpid per les conseqüències que es poden derivar de la seva evolució (despreniment de retina, inflamació del nervi òptic) i amb la mateixa pauta terapèutica.

4. Complicacions de la malaltia inflamatòria intestinal

4.1. Alteracions de la densitat mineral òssia

L'osteoporosi és la màxima expressió de la pèrdua de massa òssia i comporta un alt risc de fractura. L'osteoporosi identifica els pacients amb un risc superior a la mitjana de fractures de la columna vertebral i dels ossos llargs perifèrics. Aquests han de rebre tractament, ja que el risc d'una fractura augmenta, aproximadament, dues vegades per cada disminució de la desviació estàndard a la DMO per sota de la mitjana de la població. Les fractures vertebinals han estat documentades en pacients amb una densitat òssia reduïda i normal, desafiant el concepte que l'osteoporosi és el factor principal de risc de les fractures vertebinals en pacients joves amb MII. No hi ha una associació lineal entre la densitat òssia lumbar i el risc de fractura espontània. El predictor més robust d'una fractura futura és una fractura vertebral prèvia. El diagnòstic d'osteoporosi en adults es basa en l'avaluació de la densitat mineral òssia (DMO) mitjançant l'absorciometria de raigs X de doble energia (DEXA). Es defineix com un valor de la DMO de, com a mínim, 2,5 desviacions estàndard per sota de la mitjana de la DMO per a adults joves (T-score $\leq -2,5$). En els nens, la relació entre la DMO i el risc de fractura no està ben establerta i es recomana fer referència a la puntuació de Z. Denominarem una puntuació de $Z < -2$ «per sota del rang esperat per edat» i la necessitat d'un tractament s'establirà d'acord amb la presència de factors de risc de fractura (pes baix, fractura prèvia, medicació, activitat de la MII).

Les recomanacions del cribratge per als pacients amb MII no difereixen de les de la població general i es basen en factors de risc com l'estat postmenopàusic, el tractament continu amb corticosteroides, l'ús de corticosteroides acumulat > 3 mesos, la història de fractura amb traumatisme mínim i edat.

Es recomana **anàlisis anuals de DEXA** en els pacients que han rebut **corticosteroides a llarg termini**, especialment en el context de la presència d'altres factors de risc i quan la puntuació T s'aproxima al llindar per al tractament amb bifosfonats ($T < -1,5$).

4.1.1. Història natural i patogènia

Quan mesurem amb DEXA, la densitat òssia de la columna lumbar es redueix significativament en la majoria dels pacients amb MII, que són predominantment joves de 20 a 40 anys.

El 40-50% dels pacients amb MII presenten **osteopènia**, amb una puntuació T < -1 i > -2,5 mentre que l'**osteoporosi** s'ha objectivat en un 5-37% dels pacients.

En relació amb l'evolució de la DMO, disposem de pocs estudis prospectius que hagin avaluat els canvis en la DMO. Una proporció significativa dels pacients amb MII poden normalitzar la DMO després de 3 anys amb una remissió sostinguda. Així, estudis de cohorts poblacionals han demostrat que els factors que prediuen canvis en la DMO en la MII són similars als descrits en la població general. Una dada a destacar és que el tractament antiTNF sovint millora la densitat òssia. Recentment, s'ha constatat el paper immunològic de la vitamina D, per la qual cosa un dèficit en aquesta vitamina contribuiria a un major risc de patir una MII.

4.1.2. Tractament

El tractament s'ha de considerar en pacients amb alteracions de la DMO o factors de risc addicionals. En primer lloc, cal implementar les mesures generals que permetin reduir la pèrdua òssia o el risc de fractura com **els exercicis de resistència**, l'abandó del **tabaquisme** i de l'**alcohol**, i mantenir una ingesta de calci adequada (1 g/dia). La suplementació amb calci només s'ha de donar si la ingesta de calci és <800 mg/d. S'ha constatat un dèficit de vitamina D en els pacients amb MII i, per tant, cal corregir-lo. Es recomana mantenir la vitamina D en el rang de normalitat; això sol requerir suplementes amb una dosi de ~1000 UI (25 µg) diàriament.

El tractament amb calci 500-1000 mg/dia i vitamina D (800-1000 IU/dia) augmenta la densitat òssia en pacients amb MII.

L'efecte beneficiós de la suplementació de calci i vitamina D s'ha demostrat en un estudi recent en MC en què juntament amb el control de l'activitat inflammatòria es van associar a un augment anual mitjà de la DMO de 0,76% en 4 anys (6). Ara bé, la suplementació amb vitamina D no preveu les fractures en pacients amb MII a diferència del que succeeix amb l'osteoporosi postmenopàusica o induïda per esteroides. Una mesura que cal seguir sempre és que en els pacients que rebran teràpia esteroide sistèmica s'han de suplementar amb calci i vitamina D per a la profilaxi de l'alteració de la DMO (ADMO). En relació amb el tractament amb bifosfonats, una metaanàlisi ha demostrat la seva

eficàcia pel tractament d'ADMO a la MII ja que redueix el risc de fractures vertebrals; per això, en l'actualitat, es recomanen per a la prevenció de fractures a la MII (7). Cal destacar que, atesa l'heterogeneïtat dels estudis, no es recomana el seu ús en dones premenopàusiques o homes joves. Altres fàrmacs, com la calcitonina o el raloxifè, s'han abandonat atès que els increments de la DMO són discrets i redueixen poc el risc de fractura vertebral.

Per acabar, en el tractament de l'ADMO a la MII cal assolir l'objectiu d'evitar el tractament perllongat amb esteroides mitjançant l'ús d'un tractament immunosupressor i biològic, i un bon control de l'activitat inflamatòria que tot plegat redundarà a evitar una pèrdua de massa òssia.

4.2. Anèmia

L'anèmia és la complicació sistèmica més freqüent de la MII i, en general, és una combinació d'una deficiència crònica de ferro i anèmia per trastorn crònic (ATC).

Ara bé, hi ha altres causes d'anèmia a la MII com el dèficit de vitamina B12, de folats o com a efecte tòxic d'alguns medicaments, entre d'altres. Aproximadament uns dos terços dels pacients presenten anèmia al diagnòstic de la MII, aquesta xifra s'incrementa fins al 70% en edat pediàtrica.

L'impacte de l'anèmia sobre la qualitat de vida dels pacients és gran ja que n'afecta la capacitat física, emocional i cognitiva, la capacitat de treball; se'n deriven hospitalitzacions amb uns alts costos sanitaris, tant directes com indirectes.

4.2.1. Diagnòstic

L'anèmia es defineix pels nivells d'hemoglobina i aquests valors establerts per l'OMS poden variar amb l'edat i el sexe, i per altres factors com l'embaràs, l'altitud, el tabaquisme i l'ètnia. Un valor d'hemoglobina per sota de 120 g/dl en dones i 130 g/dl en homes són diagnòstics d'anèmia.

El risc de desenvolupar una anèmia a la MII es relaciona amb l'activitat de la malaltia, ja que tant la pèrdua de sang com l'anèmia per trastorn crònic són conseqüència de la inflamació intestinal. Per al cribratge de l'anèmia cal fer un hemograma, determinació de proteïna C reactiva i ferritina sèrica que en els pacients en remissió o amb activitat lleu es determinarà cada 6-12 mesos. En pacients amb malaltia activa s'han de fer, almenys, cada 3 mesos. Si el pacient, a més, té risc d'un dèficit de vitamina B12 o folats (malaltia ileal

extensa, resecció ileal, reservori ileoanal...) aquests es determinaran, almenys, un cop l'any i també en presència d'una macrocitosi no relacionada amb l'ús de tisopurines.

4.2.2. Anèmia per dèficit de ferro

Tal com hem apuntat prèviament, la distinció entre l'anèmia per dèficit de ferro i l'ATC és important, ja que a la MII ambdues condicions se solen superposar. El dèficit de ferro pot ser a causa de la pèrdua de sang a partir de la superfície ulcerada de l'intestí, per la malnutrició amb una reducció de la ingesta de ferro o una absorció de ferro erràtica a nivell de la mucosa duodenal. En absència d'inflamació, definim el dèficit de ferro com una ferritina sèrica <30 µg/L, però en presència d'inflamació (activitat clínica, activitat endoscòpica, PCR alta) els nivells sèrics de ferritina poden ser alts malgrat que les reserves de ferro siguin nul·les. En aquests casos, 100 µg/L es considera un nivell de tall adequat. La millor eina per a diferenciar l'anèmia per dèficit de ferro de l'ATC és la determinació del receptor soluble de la transferrina, ja que la inflamació crònica no n'afecta els seus nivells. Un altre aspecte a considerar és el **dèficit de ferro sense anèmia** que pot comportar tot un plegat de símptomes que cal tenir molt presents i que inclouen **fatiga, trastorns del son, síndrome de cames inquietes, dèficit d'atenció, desànim, entre d'altres**.

Tractament anèmia per dèficit de ferro

Es recomana la suplementació de ferro en tots els pacients amb MII amb anèmia per dèficit de ferro. Cal tenir present que l'objectiu d'aquesta suplementació és normalitzar els nivells d'hemoglobina i ferritina. En quant a la velocitat de normalització, un augment de l'hemoglobina d'almenys 2 g/dL en les 4 setmanes després de l'inici del tractament és una velocitat de resposta acceptable.

La decisió de la via d'administració de ferro oral o endovenosa dependrà de diversos factors. El ferro endovenós s'ha de considerar com a tractament de primera línia en pacients amb **MII clínicament activa**, amb **intolerància prèvia al ferro oral**, amb **hemoglobina inferior a 10 g/dL** i en pacients que necessitin agents estimulants d'eritropoesi.

El ferro endovenós ha demostrat ser més efectiu, més ràpid i amb una millor tolerància que el ferro oral. Actualment hi ha diversos preparats intravenosos de ferro que es diferencien per la química complexa i es poden agrupar en complexos de ferro làbils, semilàbils i estables. Cal destacar que no disposem de cap comparació directa entre diferents formulacions, per la qual cosa la decisió d'un o l'altre serà sobre la base de la disponibilitat del centre. El ferro carboximaltosa permet administrar dosis individuals de 500 a 1000 mg (fins a 20 mg/kg de pes corporal) reduint el nombre de dispensacions, disminuint les estades hospitalàries i les venipuncions. L'estimació de la **necessitat de ferro**

a suplementar es basa generalment en l'hemoglobina basal i el pes corporal (Taula 10), i això és més efectiu que la dosificació individualitzada en funció de la fórmula tradicional de Ganzoni.

Taula 10. Estimació de les necessitats totals de ferro

Hemoglobina g/dL	Pes corporal < 70Kg	Pes corporal ≥ 70Kg
10-12 (dones) 10-13 (homes)	1000 mg	1500 mg
7-10	1500 mg	2000 mg

Pel que fa al ferro oral es pot utilitzar en pacients amb anèmia lleu (hemoglobina 11,0-11,9 g/L en dones no embarassades i 11,0-12,9 g/L en homes) i amb MII clínicament inactiva i que no han estat intolerants al ferro oral. La dosi de ferro oral recomanada és d'un màxim de 100 mg al dia, ja que els efectes secundaris del ferro oral són dependents de la dosi. A més, l'absorció del ferro pel tracte gastrointestinal és limitada i el ferro sense absorbir s'exposa a la superfície intestinal ulcerada. En models animals s'ha descrit que el ferro luminal pot agreujar l'activitat de la malaltia, induir una carcinogènesi i una alteració de la microbiota intestinal. Si bé és cert que només ha estat descrit en models animals sembla raonable tenir-ho present almenys pel sulfat ferrós. Sobre noves formulacions (maltol fèrric), l'efectivitat és bona i amb una bona tolerància en pacients amb MII i inclús amb antecedents d'intolerància al sulfat ferrós.

Un altre aspecte a destacar és el seguiment dels pacients un cop superada l'anèmia. En el primer any, es recomana la determinació de l'hemoglobina i la ferritina cada 3 mesos i posteriorment cada 6-12 mesos de manera que quan es detecti una ferritina sèrica inferior a de 100 µg/L o una hemoglobina per sota de 12 o 13 g/dL, segons el gènere, caldrà pautar ferro endovenós (15).

La transfusió de glòbuls vermells s'ha de considerar si l'hemoglobina es inferior a 7 g/dL o superior si hi ha símptomes o factors de risc en relació amb les comorbiditats. Les transfusions han d'anar seguides de l'administració de ferro endovenós.

4.2.3. Anèmia per trastorn crònic

En quant a la patogènia de l'ATC és complexa. La inflamació és responsable de l'efecte inhibidor en la resposta de l'eritropoetina enfront l'anèmia, i també la inhibició directa de l'activitat eritropoètica a la medulla òssia. Però investigacions més recents també han demostrat que la inflamació té un efecte profund sobre el metabolisme del ferro. En els pacients amb inflamació activa, diverses citocines augmenten la producció d'hepcidina en el fetge, la qual cosa redueix l'exportació de ferro dels macròfags al sistema reticuloendotelial mitjançant la reducció de la ferroportina, reduint així la saturació de la transferrina i el transport de ferro als eritroblastes, creant una situació funcional de dèficit de ferro per a l'eritropoesi i la conseqüent reducció d'aquesta. D'altra banda,

les citocines inflamatòries també redueixen la producció d'eritropoetina i inhibeixen l'eritropoesi. Es coneix que l'augment de l'hepcidina també redueix l'absorció de ferro al duodè. El dèficit funcional del ferro es defineix com una situació amb magatzems de ferro normals o elevats, un transport reduït de ferro a partir dels macròfags, una baixa saturació de la transferrina en plasma i una disponibilitat restringida de ferro a la medul·la òssia, la qual cosa redueix l'eritropoesi. En la taula 11, detallem la interpretació dels paràmetres de laboratori que permeten establir el diagnòstic diferencial entre l'ATC, l'ATC amb dèficit funcional de ferro de l'anèmia per dèficit de ferro (15).

Taula 11. Diagnòstic diferencial de l'anèmia

	Ferritina	Índex saturació-transferrina	Receptor soluble transferrina
Anèmia per trastorn crònic	>100 µg / L	Baix	Normal o baix
Anèmia per trastorn crònic amb dèficit funcional de ferro	>100 µg / L	Baix	Normal o elevat
Anèmia per dèficit de ferro	< 30 µg / L	Baix	Elevat

Tractament de l'anèmia per trastorn crònic

En primer lloc, es basarà en el tractament de la MII activa. En aquest sentit, si el pacient és tributari d'un tractament antiTNF, aquest ha demostrat que millora l'eritropoesi i augmenta de forma significativa els nivells sèrics d'eritropoetina i transferrina, a més de l'efecte sobre la curació de la mucosa. Caldrà a més administrar ferro endovenós si se'n constata el seu dèficit.

En el cas que no obtinguem una resposta o la resposta sigui parcial a l'antiTNF i ferro endovenós, s'haurà de considerar el tractament amb eritropoetina amb l'objectiu d'assolir una xifra d'hemoglobina no superior a 12 g/dL amb la finalitat de minimitzar els efectes adversos (trombosi venosa o episodis cardiovasculars).

4.2.4. Anèmia per dèficit de vitamina B12 i folats

El dèficit de cobalamina i folat comportarà una macrocitosi i una anèmia posterior. Per tant, s'han d'avaluar els nivells sèrics. La determinació d'homocisteïna detecta amb una major sensibilitat el dèficit tissular de vitamina B12 o folat que la determinació de vitamina B12 en sèrum. Es recomana la seva determinació amb una periodicitat anual o amb presència de macrocitosi. En pacients amb risc de presentar aquests dèficits (resecció ileal, M. de Crohn ileal extensa, reservori ileoanal) caldrà una vigilància més estreta a criteri del facultatiu.

Cal no oblidar que alguns fàrmacs, entre els seus efectes secundaris, poden afectar l'eritropoesi, tant de forma indirecta per un efecte «antifòlic», com per exemple la salazopirina, com de forma directa com és el cas de les tisopurines. Les tisopurines produeixen una toxicitat hematològica que pot afectar una o les 3 sèries i, per tant, poden induir tant una pancitopènia (aplàsia en la forma més greu) com una macrocitosi. A més del dèficit de fòlic, l'àcid 5-aminosalicíclic s'ha relacionat amb un grau menor d'hemòlisi o aplàsia.

4.3. Fenòmens tromboembòlics

Els pacients amb MII tenen un major risc d'un tromboembolisme venós (TEV) que els controls sans, aquest risc s'ha reportat que és el doble amb una alta morbimortalitat. Es coneix que s'associa amb l'activitat de la MII i que aquest risc és superior durant l'hospitalització, si bé el major nombre d'episodis tromboembòlics es presenten en pacients ambulatoris amb factors de risc (Taula 12). Les formes més comunes de tromboembolisme venós són la trombosi venosa profunda (TVP) i l'embolisme pulmonar que tot sovint es manifesten amb símptomes inespecífics, per la qual cosa cal una alta sospita clínica. En quant al diagnòstic, utilitzarem l'ecografia doppler per la TVP i la gammagrafia de ventilació-perfusió o l'angiografia pulmonar per tomografia per a l'embòlia.

Taula 12. Factors de risc de tromboembolisme venós

Factors de risc hereditaris
Factor V Leiden
Factor II protrombina
Mutació gènica de metilendetrahidratofolat reductasa
Mutació gènica de tipus 1 inhibidor de l'activador del plasminogen i factor XIII
Factors de risc adquirits
Activitat de la malaltia inflamatòria
Hospitalització
Malaltia de còlon
Malaltia penetrant o estenosant
Cirurgia recent
Immobilització perllongada
Catèters venosos centrals
Esteroides
Anticonceptius orals
Tabaquisme
Hiperhomocisteïnèmia
Altres malalties inflamatòries cròniques (artritis reumatoide)
Anèmia preoperatoria
Malnutrició preoperatoria
Esteroides preoperatori
Temps d'anestèsia >231 minuts a la cirurgia

Es recomana la profilaxi a tots els pacients amb MII activa ingressats a l'hospital i s'ha de considerar després de l'alta hospitalària i després de la cirurgia recent. En els pacients ambulatoris amb malaltia activa serà una decisió individualitzada.

El tractament del TEV en pacients amb MII segueix els mateixos protocols que en els pacients sense MII. La irrupció dels nous anticoagulants orals, i també la durada del tractament i la monitorització fan que sigui indispensable el seguiment per part de l'hematòleg.

5. Manifestacions hepàtiques

Les manifestacions hepàtiques inclouen la colangitis esclerosant primària (CEP) i l'hepatitis autoimmune com les més freqüents. Hi ha altres entitats com la colelitiasis, l'esteatosi o la trombosi venosa portal que, sense ser específiques de la MII, es poden presentar amb més freqüència en aquests pacients.

5.1. Colangitis esclerosant primària

Fins a un 30% dels pacients amb MII presenten una alteració de la bioquímica hepàtica que comportarà un diagnòstic diferencial bàsicament entre la **toxicitat induïda pels fàrmacs, les malalties hepàtiques independents de la MII i la colangitis esclerosant primària (CEP)**.

La CEP és una malaltia colestàsica que es caracteritza per una inflamació, fibrosi i destrucció dels conductes biliars intra o extrahepàtics que conduiran a una cirrosi biliar. És la malaltia hepàtica específica més freqüentment associada a la MII que pot afectar fins a un 5% dels pacients en algunes àrees geogràfiques. En estudis poblacionals del nord d'Europa, el 70-80% dels pacients amb CEP tenen una MII concomitant associant-se principalment a la CU i amb menys freqüència a l'MC de còlon (10). D'altra banda, s'han observat estenosis biliars en pacients amb MII i proves de funció hepàtica normals. En quant a la colangitis esclerosant secundària, les seves causes són diverses i hauran de ser excloses amb la dificultat que comporta ja que les característiques histopatològiques o radiològiques són similars, però normalment en absència de MII (Taula 7).

Taula 7. Causes de colangitis esclerosant secundària

Infecció	Colangitis bacteriana o parasitària
Immunodeficiència	Immunodeficiència congènita, adquirida o combinada
Mecànic i/o tòxic	Colelitiasis, coledocolitiasis, quimioteràpia o quimioteràpia intraarterial
Isquèmic	Trauma vascular, isquèmia empelt contra l'hoste
Malaltia igG4	Pancreatitis autoimmune
Altres	Colangiopatia associada a fibrosis quística, síndrome hipereosinofílica, sarcoidosi, amiloïdosi, mastocitosis sistèmica, malaltia de Caroli, fibrosis hepàtica congènita, histiocitosi.

L'augment de la fosfatasa alcalina sèrica ens farà sospitar d'una CEP, si bé fins a un 10% dels pacients presenten valors normals. En quant als nivells de transaminases, poden ser elevats però < 300 UI/l. La hipergammaglobulinèmia s'observa en aproximadament el 30% dels pacients però ens obligarà a descar-

tar una hepatitis autoimmune (HAI), que també s'associa amb la CEP fins a un 10% dels pacients. Pel diagnòstic d'HAI serà útil la determinació dels autoanticossos sèrics (ANA, SMA, LKM, etc.), però cal remarcar que tenen una baixa especificitat. Els anticossos citoplasmàtics antineutròfils perinuclears atípics s'observen en el 30-80% dels individus amb CEP, però també els trobem en pacients amb HAI i MII sense CEP. Els símptomes de la CEP inclouen malestar, pruija, febre, calfreds, suors nocturns, dolor al quadrant abdominal superior dret, i tots aquests amb característiques intermitents. Cal destacar que, en la majoria dels casos, cursen de forma asimptomàtica i, per tant, cal una alta sospita clínica pel seu diagnòstic.

Així, en aquells pacients amb colòstasi en què hem exclòs causes secundàries de colangitis esclerosant, el diagnòstic de CEP es basarà en les troballes típiques de la colangiografia per ressonància magnètica (Fig. 8). La colangiografia retrògrada endoscòpica (CPRE) només estaria indicada per a l'obtenció de mostres per citologia i en escenaris clínics molt concrets (Taula 8).

Taula 8. Indicacions CPRE

1. Al diagnòstic inicial en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal, alta sospita de CEP i colangiografia-RM normal. Sospita de colangiocarcinoma associat.

2. Pacients amb CEP diagnosticada que presenten canvis clínics, analítics o de les proves d'imatge, ja que permetrà:

- identificar la localització i extensió de l'estenosi
- reconèixer potencials segments atròfics
- identificar i tractar estenosis associades a abscessos i microabscessos
- identificar potencials variants anatòmiques

Atès que els canvis histològics de la CEP poden ser irregulars i segmentaris, això comporta que la biòpsia hepàtica només estigui indicada davant la sospita d'una HAI o d'altres malalties. En pacients amb una colangiografia normal, la biòpsia hepàtica que mostrava canvis histològics de la CEP, ha permès descriure una variant de la CEP, la CEP de conducte petit, associada a un pronòstic millor (11).

5.1.1. Història natural i patogènia

La CEP a la MII afecta greument el pronòstic d'aquests pacients, ja que la supervivència mitjana sense trasplantament hepàtic és d'uns 12 anys. Les complicacions de la CEP inclouen colèstasi, colangitis, colelitiasi, colangiocarcinoma, carcinoma colorectal, osteoporosi, dèficits de vitamines liposolubles i esteatorrea. A més, la CEP s'associa amb malalties autoimmunes com la malaltia tiroïdal autoimmune, la diabetis tipus 1 i la malaltia celíaca. La CEP cursa amb una fibrosi que comporta l'estenosi de la via biliar intrahepàtica i extrahepàtica, que afecta principalment els conductes biliars grans i mitjans. La inflama-

ció progressiva acaba destruint els conductes biliars, comportant una insuficiència hepàtica crònica, si bé la cirrosi biliar és una complicació infreqüent i el veritable risc és el desenvolupament d'un colangiocarcinoma.

Els pacients amb MII i CEP tenen una taxa significativament superior de carcinoma colorectal en comparació amb pacients amb MII sense CEP, i freqüentment localitzat al còlon dret.

La CEP té un fort component hereditari. Estudis recents d'associació de genomes (GWAS) han identificat nous llocs i tots tenen un paper en la immunitat innata i adaptativa. I alguns d'aquests han mostrat una associació molt més forta amb la CEP que amb la MII, suggerint que els determinants genètics per la CEP són diferents dels de la MII (12).

5.1.2. Tractament

Cap tractament no ha millorat el pronòstic de la CEP. Clàssicament, s'havia utilitzat l'àcid ursodesoxicòlic, amb una dosi de 15-20 mg/dia. Actualment el seu ús ha estat abandonat a molts països ja que el seu benefici potencial és una font de debat. En relació amb els tractaments biològics, com l'antiTNE, la coexistència d'una CEP no en contraindica el seu ús com va demostrar un estudi, però tampoc no té cap efecte beneficiós per la malaltia biliar (13). Per tant, l'únic tractament que pot curar la CEP és el trasplantament hepàtic amb unes taxes de supervivència a 5 anys properes al 85%.

Les indicacions pel trasplantament inclouen els pacients amb **prurit intractable** i la **colangitis bacteriana recurrent**, a més de les habituals en la fase de cirrosi de qualsevol etiologia.

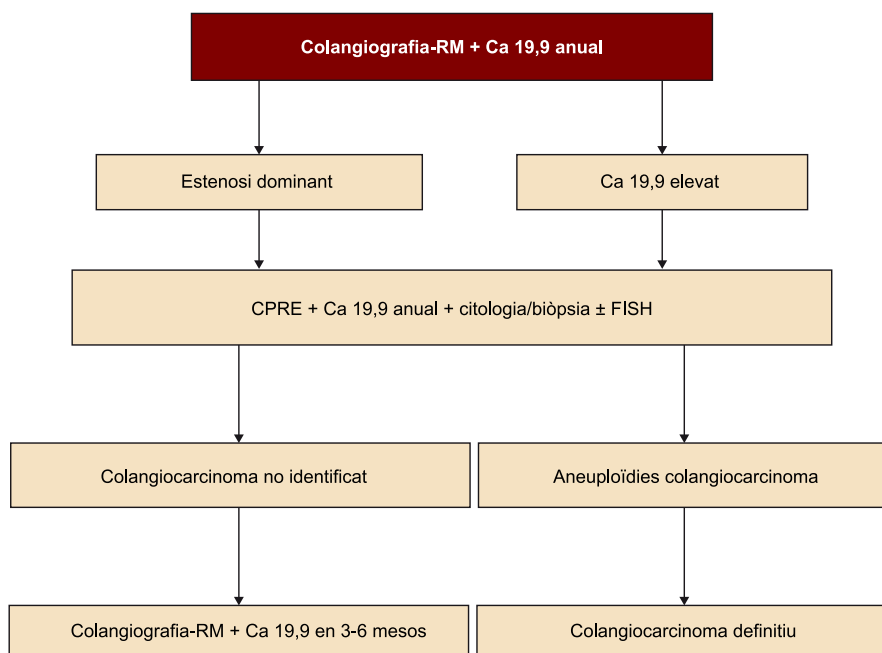
Atès el curs imprevisible de la CEP i el risc de desenvolupar un colangiocarcinoma, és difícil la selecció dels pacients tributaris a un trasplantament. En el cas de detectar una displàsia en una citologia biliar, la indicació de trasplantament no està àmpliament acceptada.

5.1.3. Seguiment

Com ja hem comentat prèviament, la CEP s'associa amb un risc augmentat de fins a 4 vegades d'una neoplàsia colorectal (displàsia i càncer) i aquest risc no desapareix ni es redueix després del trasplantament del fetge.

Es recomana un **cribratge de càncer de colon endoscòpic** al diagnòstic de la CEP i de forma anual independentment de l'activitat, extensió i durada de la MII, i s'ha de continuar després del trasplantament (14). El **cribratge del colangiocarcinoma**, inclourà la determinació anual d'antígens de carbohidrats sèrics 19-9 (CA 19-9) i la pràctica d'una colangiografia per ressonància anual si bé cap d'aquestes dues mesures no han estat validades en relació amb la utilitat per la detecció precoç del tumor (Figura 9).

Figura 9. Algorisme per seguiment del colangiocarcinoma



En presència d'una estenosi dominant i una elevació del Ca 19.9 sense colangitis bacteriana, caldrà fer una CPRE amb citologia convencional i *FISH* (hibridació fluorescent *in situ*) si és possible. Si no aconseguim un diagnòstic, als 3-6 mesos cal repetir el Ca 19.9, colangiografia-RM o CPRE. En relació amb la citologia envers *FISH*, la primera té una especificitat elevada i una sensibilitat baixa per a la detecció del colangiocarcinoma i la segona és una tècnica citogenètica de marcatge de cromosomes que permet la ràpida detecció d'aneuploidies, microdeleccions, duplicacions.

L'ecografia anual és recomanable per a detectar pòlips vesiculars ja que en els pacients amb CEP s'ha descrit un risc alt de lesions malignes.

Altres malalties que poden presentar els pacients amb MII i que cal incloure en el diagnòstic diferencial són el fetge gras no alcohòlic, la lesió hepàtica induïda per fàrmacs, la trombosi venosa hepàtica i portal, l'amiloïdosi hepàtica i l'hepatitis granulomatosa.

6. Altres manifestacions extraintestinals

Com hem apuntat al principi, qualsevol òrgan es pot veure afectat per una manifestació extraintestinal o una complicació de la MII. En el cas del **pàncrees**, la pancreatitis aguda se sol associar a la patologia biliar, la ingesta d'alcohol, els efectes secundaris dels fàrmacs (especialment l'azatioprina i la 6-mercaptapurina) i l'MC duodenal. També s'han reportat casos de pancreatitis granulomatosa. La pancreatitis crònica és poc freqüent en pacients amb MII, però la insuficiència pancreàtica exocrina i les anomalies del conducte pancreàtic són més freqüents.

En quant a l'afectació del **sistema nerviós**, la neuropatia perifèrica és infreqüent i obliga a descartar dèficits vitamínics i de micronutrients o associada a l'ús a llarg termini del metronidazole. Les manifestacions del sistema nerviós central inclouen la trombosi venosa, el vessament cerebral i la malaltia desmielinitzant. Aquest última pot empitjorar i és una contraindicació a la teràpia antiTNF.

Sobre el **sistema cardiovascular**, a grans trets destacarem que el risc de la cardiopatia isquèmica, l'accident cerebrovascular i la isquèmia mesentèrica augmenten modestament a la MII, especialment en dones. La inflamació sistèmica predispone a l'aterosclerosi prematura però no s'ha demostrat que la mortalitat cardiovascular s'incrementi a la MII.

A nivell **pulmonar**, es poden afectar les diferents parts, malgrat que la més freqüent és l'afectació de les vies respiratòries de gran calibre. La pneumònia intersticial associada a la MII és la forma més comuna de pneumònia organitzada. Les infeccions o els fàrmacs (salicilats, metotrexat, tisopurines, antiTNF) poden causar malalties pulmonars parenquimatoses. Sobre el **sistema urogenital**, la més freqüent és la nefrolitiasis a l'MC però també s'ha descrit l'amiloidosi secundària, la nefritis tubulointersticial, la nefritis intersticial granulomatosa i la nefropatia IgA. Finalment, el **tromboembolisme venós** està relacionat amb l'activitat de la MII i el seu risc és dues vegades més alt a la MII que a la població general, per això es recomana la profilaxi a tots els pacients amb MII ingressats a l'hospital i s'ha de considerar i individualitzar la profilaxi després de l'alta hospitalària, després de la cirurgia recent i en els pacients ambulatoris amb malaltia activa.

Abreviatures

ADMO alteració de la densitat mineral òssia

AP artropaties

ATC anèmia per trastorn crònic

CEP colangitis esclerosant primària

CU colitis ulcerosa

DMO densitat mineral òssia

EA espondilitis anquilosant

EAp espondiloartropaties

EN eritema nodós

HAI hepatitis autoimmune

MC malaltia de Crohn

MEI manifestació extraintestinal

MII malaltia inflamatòria intestinal

PG piodèrnia gangrenosa

RM ressonància magnètica

TEV tromboembolisme venós

TVP trombosi venosa profunda

Bibliografia

- Bakker, S.F., Dik, V.K., Witte, B.I., et al. (2013). Increase in bone mineral density in strictly treated Crohn's disease patients with concomitant calcium and vitamin D supplementation. *Journal of Crohn's & colitis*;7:377-84. **(6)**
- Bonner, G.F., Fakhri, A., Vennamaneni, S.R. (2004). A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*;10:751-7. **(1)**
- Brooklyn, T.N., Dunnill, M.G., Shetty, A., et al. (2006). Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*;55:505-9. **(9)**
- Chapman, R., Fevery, J., Kalloo, A., et al. (2010). Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*;51:660-78. **(11)**
- Chen, J., Lin, S., Liu, C. (2014). Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *The Cochrane data base of systematic reviews*;11:CD004800. **(2)**
- Dignass, A., Gasche, C., Bettenworth, D., et al. (1 March 2015). European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 9, Issue 3, Pages 211–222. **(15)**
- Fagerli, K.M., van der Heijde, D., Heiberg, M.S., et al. Is there a role for sulphasalazine in axial spondyloarthritis in the era of TNF inhibition? Data from the NOR-DMARD longitudinal observational study. *Rheumatology*, (Oxford, England) 2014;53:1087-94. **(3)**
- Haraoui, B. i Krenbaum, M. (2009). Emergence of Crohn's disease during treatment with the anti-tumor necrosis factor agent etanercept for ankylosing spondylitis: Possible mechanisms of action. *Semin Arthritis Rheum.*;39:176-81. **(5)**
- Holtmann, M.H., Gerts, A.L., Weinman, A., et al. (2008). Treatment of Crohn's disease with leflunomide as second-line immunosuppression: A phase 1 open-label trial on efficacy, tolerability and safety. *Dig Dis Sci*;53:1025-32. **(4)**
- Hommes, D.W., Erkelens, W., Ponsioen, C., Stokkers, P., Rauws, E., van der Spek, M., ten Kate, E., van Deventer, S.J. (2008 May-Jun). A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol*;42(5):522-6. **(13)**
- Karlsen, T.H., Schrupf, E., Boberg, K.M. (2010). Update on primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis*;42:390-400. **(10)**
- Magro, F., Gionchetti, P., Eliakim, R., et al. (1 June 2017). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 11, Issue 6, Pages 649–670. **(14)**
- Melek, J. i Sakuraba, A. (2014). Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*;12:32-44.e5 **(7)**
- Melum, E., Franke, A., Schramm, C., et al. (2011). Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA susceptibility loci. *Nat Genet*;43:17-9. **(12)**
- Polcz, M., Gu, J., Florin, T. (2011). Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease: the experience at Mater Health Services' Adult Hospital 1998-2009. *J Crohns Colitis*;5:148-5. **(8)**