

Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad de Crohn

José Miguel Valera, Antonio Morales.

Resumen

La Enfermedad de Crohn es una inflamación intestinal crónica cuyos síntomas comprometen el tracto intestinal desde la boca hasta el ano. Hay algunas manifestaciones extraintestinales en alrededor del 25 al 30% de los pacientes, las que son más comunes en enfermedad de colon, en comparación con las que afectan el intestino delgado.

En este artículo se revisan los distintos síntomas y signos de varios órganos afectados, como la piel, articulaciones, tracto biliar, ojos y otras manifestaciones menos comunes.

Es frecuente que varios órganos se vean afectados simultáneamente.

El curso de las manifestaciones extraintestinales sigue generalmente el de la enfermedad intestinal, tanto en las crisis, remisiones y la respuesta a esteroides.

En algunas ocasiones raras, las manifestaciones extraintestinales de la Enfermedad de Crohn

y la colitis ulcerosa se presentan con mayor severidad y anterioridad que las manifestaciones intestinales, lo que hace indispensable considerarlas en el diagnóstico diferencial.

Summary

Crohn's disease is a chronic intestinal inflammation with symptoms pertaining to the gastrointestinal tract, from the mouth to the anus. There are also extraintestinal manifestations in about 25-30% of the patients and they are more common in the colonic disease, rather than when it affects the small bowel.

In this article we review different symptoms and signs of several organs affected, as the skin, joints, biliary tract, eyes, and the less common manifestations in other organs.

Many times several organs appear affected simultaneously.

Generally the course of the extraintestinal manifestations parallels that of the intestinal disease, both in crisis, remissions, and response to steroids.

Very often, however, extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis are more severe and precede those of the intestinal tract, and in the differential diagnosis both of these last conditions should be considered.

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad intestinal caracterizada por la inflamación crónica, recurrente o persistente, y destructiva del tubo digestivo, que puede comprometer desde la boca hasta el ano. La incidencia es similar en ambos sexos, siendo más frecuente entre los 15 y 35 años de edad.

Servicio de
Gastroenterología,
Departamento de
Medicina.
Hospital Clínico de la
Universidad de Chile

Los síntomas más frecuentes que se observan al inicio de la enfermedad son: dolor abdominal, diarrea, hemorragia, lesiones anales y perianales, astenia, adinamia, baja de peso, fiebre prolongada, lo cual habitualmente requiere un alto índice de sospecha dado lo heterogéneo del cuadro clínico.

En un 25 a 30% de los casos existen además manifestaciones extraintestinales (MEI) que pueden enmascarar la enfermedad, o bien orientar hacia el diagnóstico, pudiendo incluso ser los únicos síntomas iniciales del paciente.

Estas manifestaciones se presentan con mayor frecuencia cuando hay compromiso del colon (42%), que cuando se afecta el intestino delgado (23%), y la mayoría de los pacientes tienen una colitis extensa y puede existir historia familiar de la enfermedad ^(1,2).

Las MEI pueden dividirse en tres grupos según la etiología, la patogenia y el pronóstico:

I) Relacionadas con la actividad inflamatoria intestinal: comprometen articulaciones, piel, ojos y boca.

II) Relacionadas con las alteraciones de la fisiología del intestino delgado secundarias a la enfermedad intestinal: nefrolitiasis, malabsorción, colelitiasis.

III) Grupo de compromiso misceláneo: pancreático, hepatobiliar, hematológico, nefrourológico, óseo, respiratorio, neurológico, cardíaco, y metabólico.

En general, salvo la colangitis esclerosante primaria y la espondilitis anquilosante, las MEI y sus complicaciones tienden a seguir el curso clínico de la enfermedad e iniciarse con ella. Los órganos más comúnmente afectados incluyen la piel, articulaciones, vía biliar y los ojos, y la presencia de una manifestación se asocia a mayor riesgo de desarrollar otra.

En relación a su patogénesis, existirían factores genéticos importantes, como se vio en un estudio que incluyó 54 familias en las cuales un padre y al menos un hijo tenían enfermedad inflamatoria intestinal y hubo concordancia de MEI en un 70% en cada binomio ⁽³⁾.

En los estudios que buscan la asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad, las MEI de la EC son más comunes en pacientes con HLA-A₂, HLA-DR1 y HLA-DQw5 ⁽⁴⁾.

Actualmente se considera que la patogénesis de la mayor parte de las MEI está mediada inmunológicamente debido a la autoinmunidad con producción de citokinas ⁽⁵⁾, existiendo mayor asociación con otras enfermedades autoinmunes y mejoría de los síntomas intra y extraintestinales con el tratamiento inmunomodulador. La alteración de la regulación normal de la mucosa intestinal en su respuesta inmune y permeabilidad facilita el paso a la circulación de productos bacterianos del ambiente o entéricos y de antígenos provenientes de la dieta, los cuales provocan una respuesta inmunológica que contribuye al daño extraintestinal, al potenciar la cascada inflamatoria en distintos sitios y órganos distantes. El desarrollo de colitis se relaciona con la activación de células T, lo que provoca un desbalance en la producción de citokinas y el desarrollo de autoanticuerpos IgG por células B autorreactivas, los que se dirigen contra un grupo de autoantígenos escogidos y en relación a una sensibilidad diferencial de los órganos blanco ^(4,6).

Existen algunas manifestaciones sin clara relación inmune como en los casos de mala absorción, enteropatía perdedora de proteínas, fístulas o resecciones intestinales en que se produce déficit nutricional, o complicaciones secundarias a inflamación como la obstrucción ureteral e hidronefrosis en relación a ileítis.

Características clínicas:

I) **Manifestaciones asociadas a actividad inflamatoria intestinal.**

a) *Compromiso articular:* es el más común, se observó en una serie de 700 pacientes en un 23% ⁽¹⁾, algo más frecuente en mujeres, presentándose como artritis periférica o axial y con marcadores séricos negativos.

Artritis periférica: se presenta como artritis oligoarticular periférica migratoria de grandes articulaciones en el 15 a 20% de los pacientes con EC. Los sitios más afectados son: rodilla, tobillo, cadera y muñeca⁽⁷⁾. El compromiso es de inicio brusco, con máxima intensidad a las 24-36 hrs, y acompaña a las crisis de la EC remitiendo en 6 a 12 semanas con el tratamiento de la enfermedad de base.

La artritis poliarticular de pequeñas articulaciones es poco frecuente y está menos asociada con las crisis de EC.

Artritis Axial: se ve espondiloartritis aproximadamente en el 11% de los casos de EC, siendo el compromiso sacroilíaco el más frecuente, y se asocia con HLA B27 (+) en el 75% de los pacientes con esta manifestación.

Se caracteriza por presentar lumbalgia bilateral, dolor glúteo y rigidez matinal. Su sintomatología tiene un curso independiente de la EC, sin relación con la extensión, duración ni gravedad de la enfermedad, pudiendo incluso precederla. Tampoco mejora con el tratamiento del Crohn, y cuando se ha requerido colectomía remite la artritis periférica pero no la de esqueleto axial.

Compromiso de piel: hasta el 15% de los pacientes pueden presentar lesiones cutáneas⁽⁸⁾ como:

Eritema nodoso: nódulos violáceos de 1 a 5 cms en la superficie extensora de las extremidades. Se asocia con las crisis de EC y remite con el tratamiento de base o bien con prednisona.

Pioderma gangrenoso: se presenta con pústulas de pus estéril, con ulceración y necrosis posterior en tronco y/o extremidades. Puede requerir tratamiento tópico o bien sistémico con esteroides o azatioprina. En casos refractarios se usa ciclosporina y antibióticos si hay sobreinfección. Puede seguir el curso de la enfermedad la mitad de las veces (generalmente de afectación colónica), o ser independiente, e incluso puede remitir con la colectomía.

Crohn metastásico: corresponde a lesiones nodulares ulceradas en zona vulvar, submamaria o en extremidades. La biopsia muestra granulomas no caseificantes y responde a tratamiento esteroideal.

Vasculitis necrotizante cutánea (rara): puede provocar gangrena periférica o necrosis de la piel que se asemeja a la Panarteritis Nodosa cutánea. El tratamiento es agresivo, con altas dosis de esteroides y eventualmente colectomía.

También se ve psoriasis en 3 a 9%⁽⁹⁾, eritema multiforme, epidermolisis bulosa, y vitiligo.

Boca: si bien es parte del tubo digestivo, se describe para enfatizar sus importantes y frecuentes manifestaciones locales. Existe compromiso en aproximadamente el 10% de los pacientes, con ulceraciones dolorosas en el piso de la boca, labios, paladar, gingivas y úvula. Los brotes se asocian a crisis de EC y remiten con el tratamiento de éste.

Ojos: los síntomas oculares pueden preceder a las crisis, acompañarlas o presentarse después de resecciones intestinales. A saber:

- Epiescleritis (2-5%) se presenta con prurito, ardor ocular, y cede con el tratamiento de la EC y esteroides tópicos.
- Uveitis (0,5-3%) con dolor ocular, visión borrosa, fotofobia, puede preceder a la EC.
- Queratitis, úlceras corneales, conjuntivitis, más raro vasculitis retinal y retinopatía.
- Además debe considerarse el riesgo de cataratas con el tratamiento esteroideal crónico.

II) Compromiso debido a las alteraciones de la fisiología intestinal:

Litiasis biliar: la incidencia de litiasis es similar a la población general, excepto en los pacientes con ileítis o resección ileal, probablemente debido a la malabsorción de sales biliares, originando sobresaturación de bilis con colesterol y mayor litogenicidad. También influye el estasis vesicular secundario a las cirugías gastrointestinales.

b) Nefrolitiasis (10-12 %): debido a mayor absorción y excreción urinaria de oxalatos. Estos cristales normalmente no se absorben al estar ligados al calcio, pero en casos de malabsorción o resección quirúrgica intestinal, permanecen libres debido a la fijación del calcio a los ácidos grasos. Además los ácidos biliares aumentan la permeabilidad del colon para la absorción de oxalato.

c) Malabsorción: de causa multifactorial, debido al compromiso inflamatorio difuso del intestino delgado, que puede producir acortamiento intestinal por fístulas entéricas, sobrecrecimiento bacteriano, estasis proximal a obstrucción crónica, y más frecuentemente el síndrome de intestino corto por extensa resección quirúrgica.

Se manifiesta por déficits nutricionales que pueden presentarse como púrpura (vit. C y K), déficit visual (vit. A), glositis (vit. B), osteomalacia (vit. D y calcio, contribuyen los esteroides), alopecia y uña frágil (proteínas).

III) Compromiso Misceláneo:

Hepatobiliar: se observa ⁽¹⁰⁾:

- **Infiltración grasa:** demostrado en aproximadamente el 50% de las biopsias hepáticas anormales en la enfermedad inflamatoria intestinal, siendo la etiología multifactorial, destacando la mala nutrición y el uso de corticoides. Revierte con el tratamiento de base.

- **Colangitis esclerosante primaria:** esta enfermedad colestásica crónica con inflamación y fibrosis del árbol biliar tiene una prevalencia de 3.4% en pacientes con EC, y separada por sitio afectado, en EC de colon se ha estimado en un 9%, similar a la colitis ulcerosa. La colectomía no altera su evolución. Se ve además pericolangitis, que sería una colangitis esclerosante de pequeño conducto, intrahepática, con fibrosis periportal y periductular.

- **Hepatitis granulomatosa:** es poco común, con aumento de fosfatasas alcalinas, tiene curso benigno. Puede ser secundaria al uso de sulfasalazina, tratamiento esteroideal u otro inmunosupresor.

- **Abscesos piógenos hepáticos:** raros, usualmente estreptocócicos, múltiples y de mal pronóstico. Pueden originarse por extensión de abscesos intraabdominales o por piemia portal. Requieren drenaje, que puede ser percutáneo, y el tratamiento de la EC ⁽¹¹⁾.

- **Por drogas:** se ha observado hipersensibilidad a los aminosalicilatos, que pueden causar anomalías hepatocelulares y colestásicas, y a la azatioprina, que se asocia en particular con enfermedad veno-oclusiva. El metotrexato origina esteatosis, fibrosis hepática y cirrosis, siendo dosis dependiente ⁽¹²⁾.

Hematológico:

Puede manifestarse con anemia por déficit de hierro, vitamina B12 y/o folatos. Es poco frecuente la anemia hemolítica autoinmune y el púrpura trombocitopénico.

También hay fenómenos trombóticos en un 1,3 a 6,4% de los casos. Se ha descrito aumento de los niveles de fibrinógeno y de los factores V, VIII, IX; disminución de antitrombina III y de proteína S, circulación de las plaquetas en estado de activación. Puede existir un estado pretrombótico y placas ateroscleróticas inestables ⁽¹³⁾.

Las complicaciones tromboembólicas pueden ser repentinas y fatales, presentándose trombosis venosa de extremidades y pélvica, tromboembolismo pulmonar, y AVE sin enfermedad aterosclerótica. La trombosis venosa se asocia más con enfermedad colónica ⁽¹⁴⁾.

También se ha visto oclusión arterial de extremidades inferiores sin otras manifestaciones, con aterosclerosis prematura al microscopio. Su tratamiento es con angioplastia percutánea, embolectomía y anticoagulantes ⁽¹⁵⁾.

Es extremadamente rara la asociación con arteritis de Takayasu, de células gigantes y Periarteritis nodosa cutánea.

Pancreático: es poco frecuente, observándose:

- Pancreatitis aguda, se ve aproximado en un 1,5% de pacientes con EC en relación a drogas

(azatioprina, aminosalicilatos), litiasis biliar y Crohn duodenal ⁽¹⁶⁾.

- Elevaciones asintomáticas de las enzimas pancreáticas amilasa y lipasa, hasta en un 15% de los pacientes con EC, independiente de su ubicación intestinal, y que tienen un estudio radiológico del páncreas normal. Su causa no está aclarada, podría existir inflamación pancreática subclínica ⁽¹⁷⁾.

- Autoanticuerpos contra el páncreas exocrino: Fueron demostrados hace años en un tercio de los enfermos con EC, comparado con un 4% en la colitis ulcerosa y que no se encuentran en otras enfermedades inflamatorias. No tienen relación con la actividad ni localización de la enfermedad y en algunos casos de pancreatitis son negativos ⁽¹⁸⁾.

- Disfunción pancreática exocrina: habría reducción de la excreción de enzimas y/o bicarbonato que se relaciona con la antigüedad de la enfermedad. Se ha planteado pancreatitis idiopática crónica con pancreatograma sugerente con o sin disfunción exocrina. La histología muestra fibrosis inter e intralobular y la presencia de granulomas en algunos casos ⁽¹⁹⁾. Es más bien rara en ausencia de colangitis esclerosante primaria, la que también se asocia con cambios ductales pancreáticos, y no tiene una relación clara con la severidad de la EC ⁽²⁰⁾.

d) Nefrourológico:

- Nefrolitiasis: además de los factores patogénicos ya descritos, puede ser facilitada por la pérdida intestinal de inhibidores de la cristalización, como el citrato y el magnesio. Debe tenerse en cuenta como causa de dolor abdominal en estos pacientes.

- Amiloidosis renal tipo AA: propia de procesos inflamatorios crónicos, se presenta en los pacientes con EC y síndrome nefrótico pero se ha documentado poco con biopsias. Además puede haber depósitos fibrilares en corazón, intestino, hígado, bazo, tiroides. Es raro que remita, aunque se ha observado respuesta a colchicina en algunos casos.

- Glomerulonefritis, sensible a esteroides: Está poco claro si es parte de una vasculitis sistémica.

- Nefritis intersticial aguda secundaria a drogas (AINE, antibióticos, aminosalicilatos)

- Hidronefrosis: es raro, se ve en relación a ileítis retroperitoneal o colitis regional.

- Fístulas enterovesicales (1%), y enteroureterales.

Pulmonar: es relativamente raro ⁽²¹⁾. Se informó inicialmente en pacientes con esputo crónico purulento de causa no precisada. En un estudio de los casos publicados con compromiso respiratorio, un 41% de los pacientes tienen inflamación de la vía aérea con tos, ronquera, bronquitis crónica, bronquiectasias, y obstrucción según el nivel afectado; un 27% compromiso del parénquima pulmonar, con enfermedad pulmonar intersticial y/o bronquiolitis obliterante-neumonía en organización (BOOP); un 17% serositis de tipo pleuritis, pericarditis, miopericarditis, con líquido exudativo neutrofílico.

El compromiso broncopulmonar es más frecuente en mujeres (2:1), y puede preceder a la enfermedad intestinal en un 10 a 15% de los casos con esta manifestación. En el tratamiento son útiles los esteroides inhalatorios y/o sistémicos, debiendo descartarse previamente las infecciones respiratorias o la relación temporal de los síntomas con fármacos.

También se ha sugerido una relación patogénica entre sarcoidosis y EC puesto que se observan granulomas no caseificantes y linfocitosis en el lavado broncoalveolar en ambas patologías.

En cuanto a drogas, la sulfasalazina puede producir pneumonitis, síndrome de infiltrados pulmonares con eosinofilia, BOOP, granulomas. Con aminosalicilatos es menos frecuente, pero pueden inducir bronquiolitis obliterante.

Neurológico: es muy poco frecuente. Se observa principalmente en relación al estado de hipercoagulabilidad que puede causar trombosis arterial o venosa en los vasos cerebrales. Hacen planteable esta asociación las formas inusuales de presentación como la trom-

bosis de seno venoso dural en pacientes jóvenes, sin factores de riesgo, y con EC activa en un 70% de los casos⁽²²⁾. No hay una clara relación con el uso de esteroides, aunque se sabe que estos inhiben la fibrinólisis y podrían contribuir a la hipercoagulabilidad.

El déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico puede inducir trastornos funiculares de la columna, asociado con encefalopatía o polineuropatía. Ésta última se puede manifestar como una mononeuritis múltiple o como una polineuropatía sensitiva asimétrica de eventual patogenia autoinmune.

El tratamiento con metronidazol a largo plazo puede producir una neuropatía sensitiva, con parestesias dolorosas, que puede tardar en mejorar al suspenderlo.

Se han descrito casos coincidentes de esclerosis múltiple y EC en algunas familias y también con miastenia gravis.

Se ha comunicado en pacientes con EC, que presentan anticuerpos anticolágeno tipo II, la pérdida de la audición neurosensorial, lo cual se asocia a otras enfermedades autoinmunes y puede responder a esteroides y/o inmunosupresores⁽²³⁾.

Metabólico: se observa retardo de crecimiento en niños y adolescentes, asociado con retraso de la madurez sexual.

Tabla

Manifestaciones extraintestinales de la EC:

- 1. Articulares:** artritis de grandes articulaciones, espondiloartritis, sacroileitis, periostitis, osteoporosis, osteomalacia.
- 2. Piel y boca:** eritema nodoso, pioderma gangrenoso, úlceras aftosas, gingivitis, Crohn metastásico, vasculitis necrotizante, psoriasis, eritema multiforme, fisuras y/o fístulas, púrpura, glositis, acrodermatitis, alopecia, vitiligo.
- 3. Ocular:** epiescleritis, uveitis, queratitis, úlceras corneales, conjuntivitis, cataratas.
- 4. Hepatobiliar:** colangitis esclerosante primaria, pericolangitis, hígado graso, colelitiasis, hepatitis granulomatosa, abscesos piógenos hepáticos, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis.
- 5. Páncreas:** pancreatitis aguda, insuficiencia exocrina.
- 6. Hematológico:** anemia, púrpura trombocitopénico, tromboflebitis y tromboembolismo, enfermedad arterial oclusiva, arteritis.
- 7. Nefrourológico:** nefrolitiasis, amiloidosis, nefritis, hidronefrosis secundaria a inflamación retroperitoneal, fístulas enterovesicales y enteroureterales.
- 8. Broncopulmonar:** bronquitis crónica, bronquiectasias, enfermedad pulmonar intersticial, BOOP, serositis, neumonitis, vasculitis.
- 9. Cardíaco:** pericarditis, miocarditis, bloqueos de conducción.
- 10. Neurológico:** neuropatía periférica, mielopatía, AVE, hipoacusia.
- 11. Metabólico:** retraso del crecimiento y de madurez sexual en niños y adolescentes.

Referencias

1. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sochar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. A study of 700 patients. *Medicine* 1976; 55: 401-12.
2. Monsen U, Sorstad J, Hellers G. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: An epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 711-6.
3. Satsangi J, Grootsholten C, Holt H. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 738-41.
4. Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1999; 44:1-13.
5. Sartor RB. Cytokines in intestinal inflammation: Pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology* 1994; 106: 533-9.
6. Das KM, Vecchi M, Sakamaki S. A shared and unique epitope(s) on human colon, skin and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology* 1990; 98: 464-9.
7. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387-91.
8. Schorr-Lesnick B, Brandt LJ. Selected rheumatologic and dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 216-23.
9. Lee FI, Bellary SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 962-3.
10. Raj V, Lichtenstein DR. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 491-513.
11. Vakil N, Hayne G, Sharma A. Liver abscess in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1090-S.
12. Stricker BH. Drug induced hepatic injury. Second ed. Elsevier, 1992.
13. Souto JC, Martínez E, Roca M, Mateo J, Pujol J, Gozález D et al. Prothrombotic state and signs of endothelial lesion in plasma of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1883-9.
14. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 140-5.
15. Levy P, Tabares A, Olin J. Lower extremity arterial occlusions in young patients with Crohn's disease and premature atherosclerosis: Report of six cases. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 494-7.
16. Altman HS, Phillips G, Bank S, Klotz H. Pancreatitis associated with duodenal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 174-7.
17. Hegnhøj J, Hansen CP, Rannem J, Sobirk H, Andersen LB, Andersen Jr. Pancreatic function in Crohn's disease. *Gut* 1990; 31: 1076-9.
18. Seibold F, Mork H, Muller A, Holzhuter C, Weber P, Scheuelen M. Pancreatic autoantibodies in Crohn's disease: A family study. *Gut* 1997; 40: 481-4.
19. Gschwantler M, Kogelbauer G, Klose W, Bibus B, tscholakoff D, Weiss W. The pancreas as a site of granulomatous inflammation in Crohn's disease. *Gastroenterol* 1995; 108: 1246-9.
20. Barthet M, Hastier P, Bernard JP, Bordes G, Frederick J, Allios, et al. Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease: True or coincidental association? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2141-8.
21. Camus P, Piard F, Ashcroft T, Gal AA, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine* 1993; 72: 151-83.
22. Johns D. Cerebrovascular complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 367-70.
23. Bachmeyer C, Leclerc-Landgraf N, Laurette F, Coutarel P, Cadranet JF, Medioni J, et al. Acute autoimmune sensorineural hearing loss associated with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2565-7.
24. Sleisenger MH (ed) *Gastroenterology and liver disease*. 6^a edition. Vol 2, chapter 101: 1708-1724.