

Manifestacions extraintestinals greus de la malaltia inflammatòria intestinal

Dr. Eugeni Domènech

Unitat de Malalties Inflamatòries Intestinals
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Badalona.



Germans Trias i Pujol
Hospital

Manifestations vs. Complicacions extraintestinals en MII

COMPLICACIÓ

- Conseqüència de l'*alteració de funció intestinal* (p.e. anèmia megaloblàstica x dèficit de cobalamina, litiasi renal) o del *procés inflamatori sistèmic* (p.e. osteoporosi, trombosi, amiloïdosi) o del *tractament* (p.e. glaucoma, cataractes, osteoporosi, alopecía)

MANIFESTACIÓ EXTRAINTestinal

- Procés *autoinflamatori* localitzat en un teixit diferent del tracte gastrointestinal.

Manifestacions extraintestinals en MII

oftalmològiques

no associades
al pronòstic
de la MII

fins en el
50% de
pacients

reumatològiques

hepatobiliars

l'aparició d'una
d'elles augmenta
el risc d'altres

Associades a
MII activa o
de curs
independent

dermatològiques

abans o
després del
diagnòstic de
MII

malaltia còlica
>> budell prim



MEI en MII. Patogènia



- L'afectació de la **regió ileocecal** sembla relevant en l'aparició d'artropaties, i la seva resecció quirúrgica sembla reduir-ne la incidència. *Orchard, IBD 1999*
- Reacció **autoimmune** contra pèptid relacionat amb *tropomiosina*? (epiteli ciliar, queratinòcits, condrocits, epiteli biliar). *Bhagat, Gastroenterology 1994*
- Alta **concordança** de MEI en germans i familiars de primer grau amb MII. *Satsangi, Gut 1996*

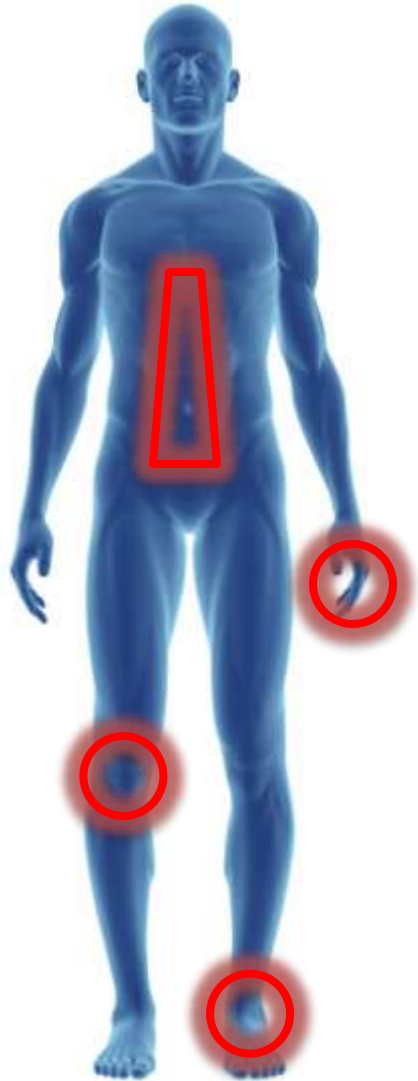
MEI	HLA associat / gens
Artropatia tipus I	DRB1*0103, B27, B35
Artropatia tipus II	B44
Espondilitis anquilosant	B27
Colangitis esclerosant primària	DR3, DRB1*0301, DQB1*0201, B8/DR3
Sacroileitis	NOD2

MEI en MII. *Aproximació terapèutica general*



- El més important és **sospitar-les**.
- Tractar sempre l'**activitat inflamatòria del budell** (si hi és).
- Només iniciar tractament en cas de diagnòstic segur i en formes lleus (p.e., eritema nodós).
- Valoració/monitorització per l'**especialista** adequat.

Manifestacions extraintestinals en MII



Reumatològiques

Artropatia perifèrica, espondilitis anquilosant, sacroiliïtis, entesitis.

Les més comunes (10-35%).

Artritis perifèriques: 10-20%

Sacroiliïtis "radiològica": 20-25%

Espondilitis anquilosant: 2-10%; 30% associada a artritis perifèrica i 25% a uveïtis.

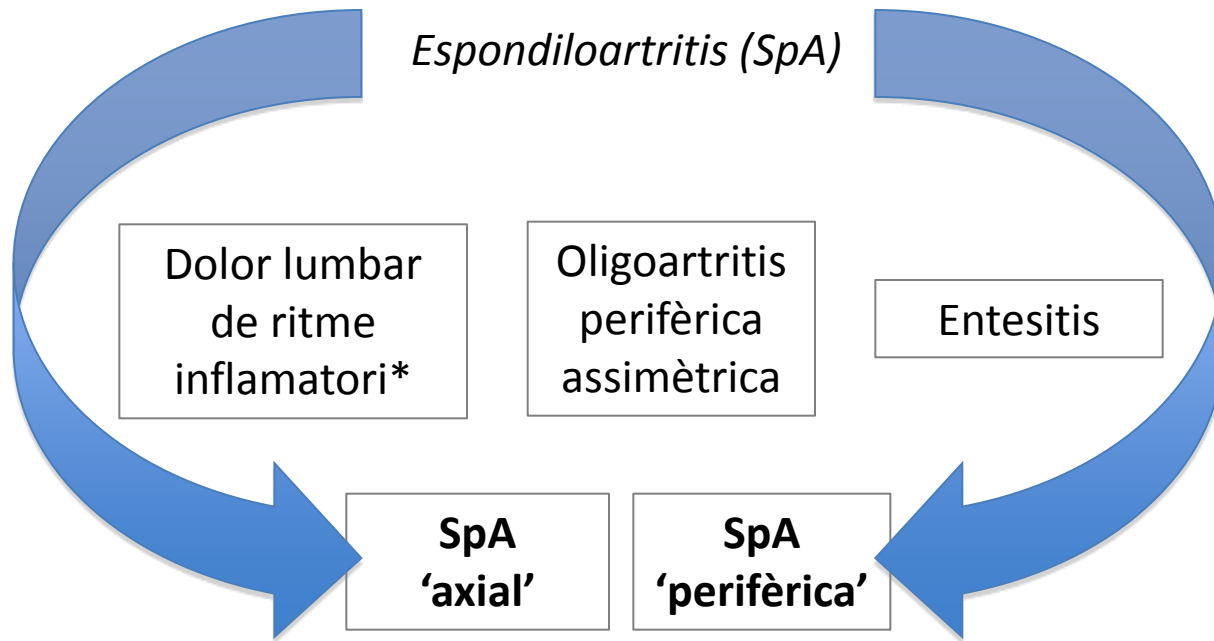
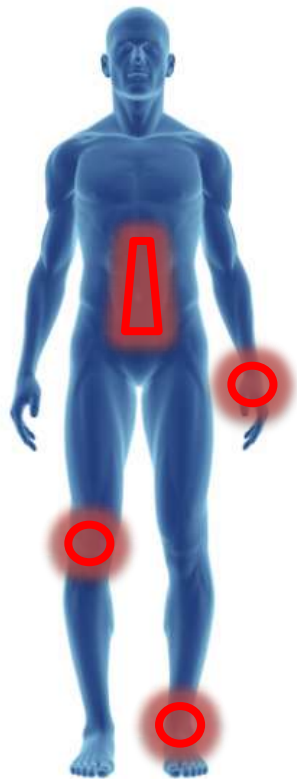
Artropatia perifèrica de tipus I: pauciarticular, asimètrica, migratòria, transitòria, rarament destructiva...PERÒ amb entesopatia, tenosinovitis, dactilitis.

De Vos M. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2010

Larsen S, et al. Ann Med 2010

Rothfuss K, et al. World J Gastroenterol 2006

MEI reumatològiques. *Classificació actual*



*dolor d'aparició nocturna que empitjora en repòs, amb rigidesa matutina i millora amb AINE però no analgèsics

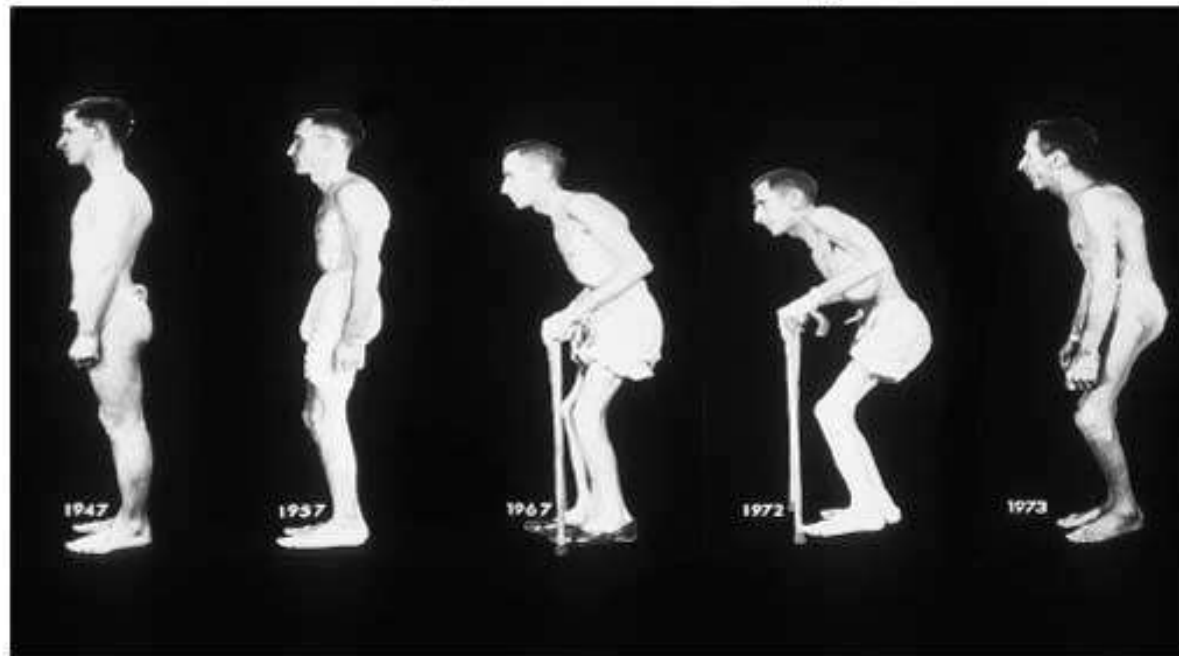
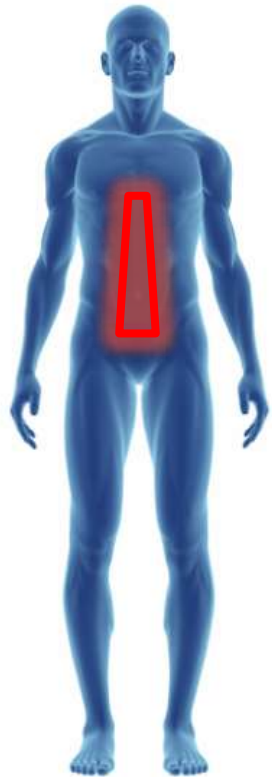
40-50% dels pacients amb SpA no tractada, tenen histologia amb inflamació intestinal, i fins un 25% desenvoluparan MII manifesta.

Aproximació terapèutica a les artropaties associades a MII (SpA)

- Tractament de l'activitat de la MII (artritis tipus I).
- Recomanacions controvertides en l'ús d'AINE i/o coxib. *Rothfuss, World J Gastroenterol 2006; Larsen, Ann Med 2010; De Vos, Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2010*
- **Sulfasalazina** com a primera opció tant en tipus I com II.
- **Corticoides** sistèmics o injecció local són molt efectius en oligoartritis.
- Per a artropaties axials, els agents antiTNF (influximab, adalimumab) estan indicats en cas de resposta inadequada a AINE. *De Vos, Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2010; Sieper, Ann Rheum 2009*

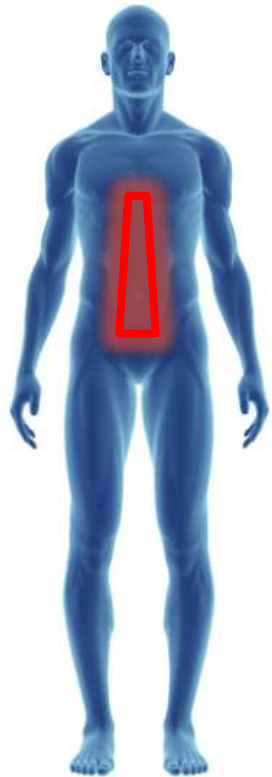
Espondilitis anquilosant

Progressive deformity due to AS
over a period of 36 years



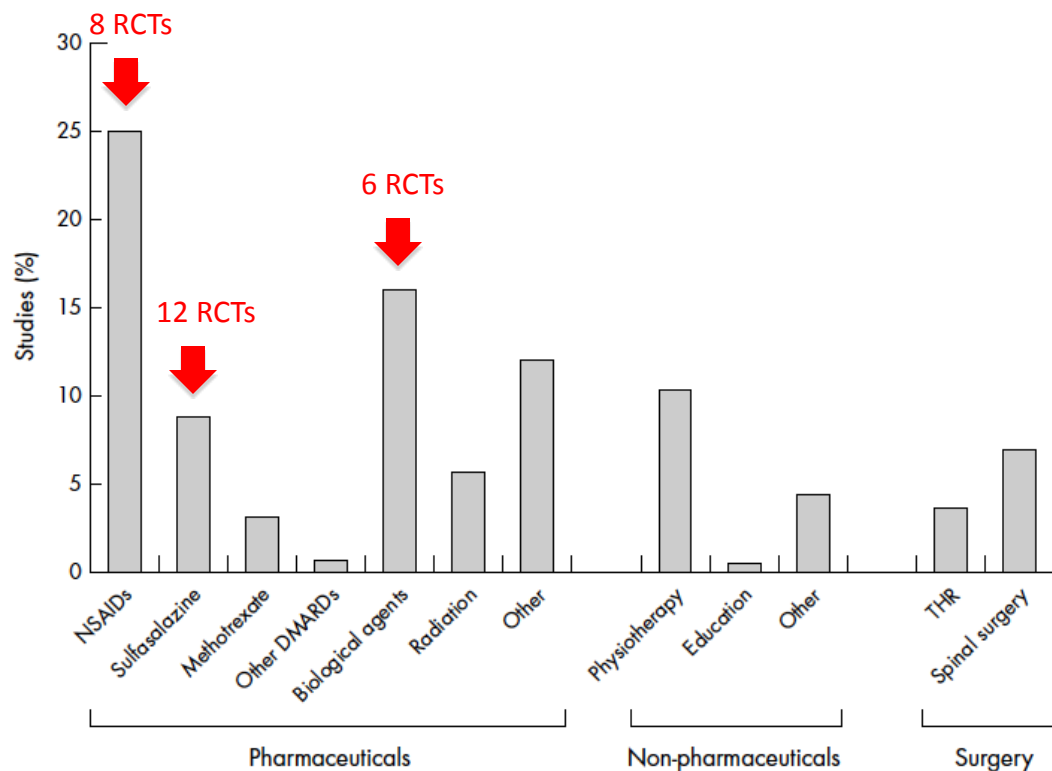
Little H, Swinson DR, Cruickshank B. *Am J Med.* 1976;60:279-285.
Reproduced with the permission of Cahner's Publishing Co.

Espondilitis anquilosant



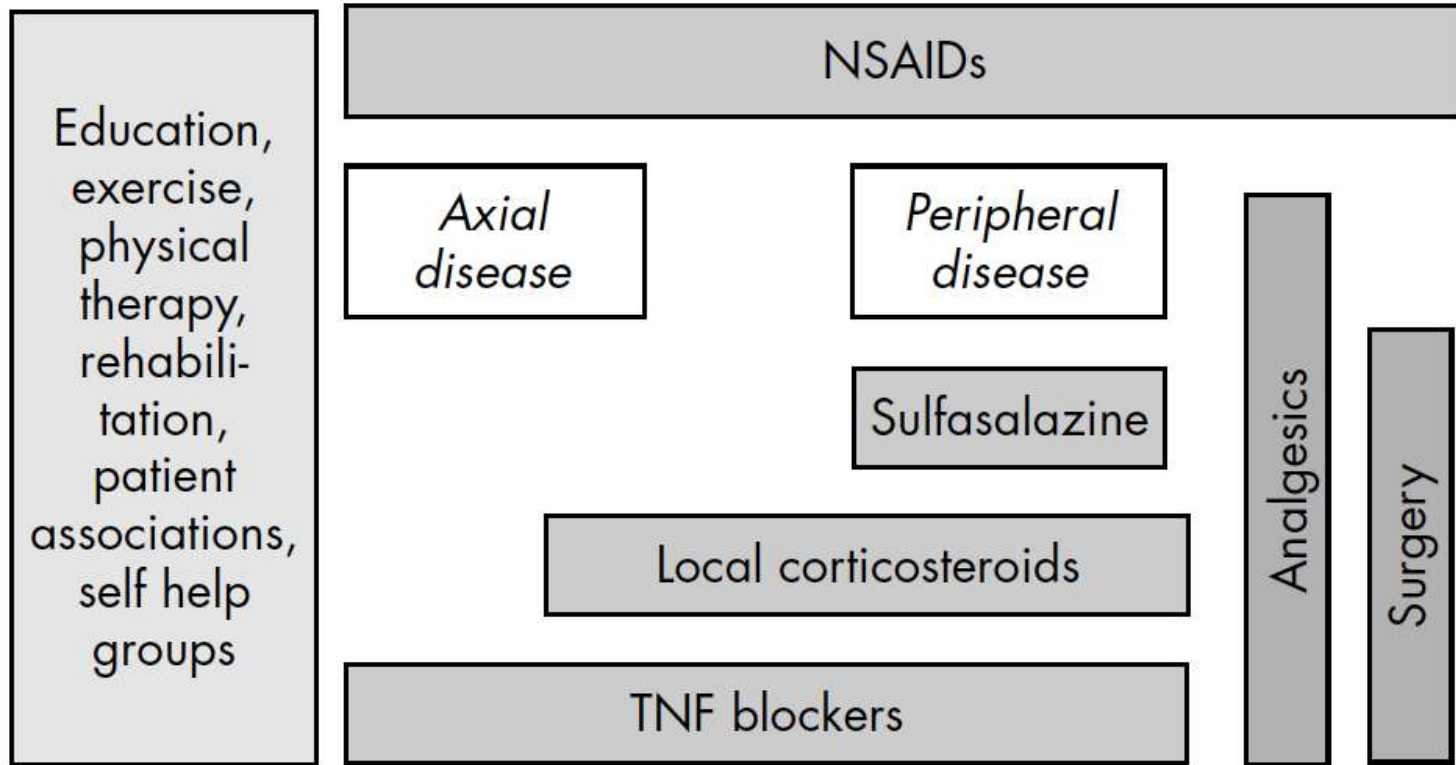
Maneig de l'espondilitis anquilosant

- Revisió sistemàtica d'estudis on es referien “outcomes” clínics” (ECAs, revisions, casos-control, cohorts) per a les recomanacions de l'European League Against Rheumatism (EULAR)/Assessment in AS Working Group (ASAS).



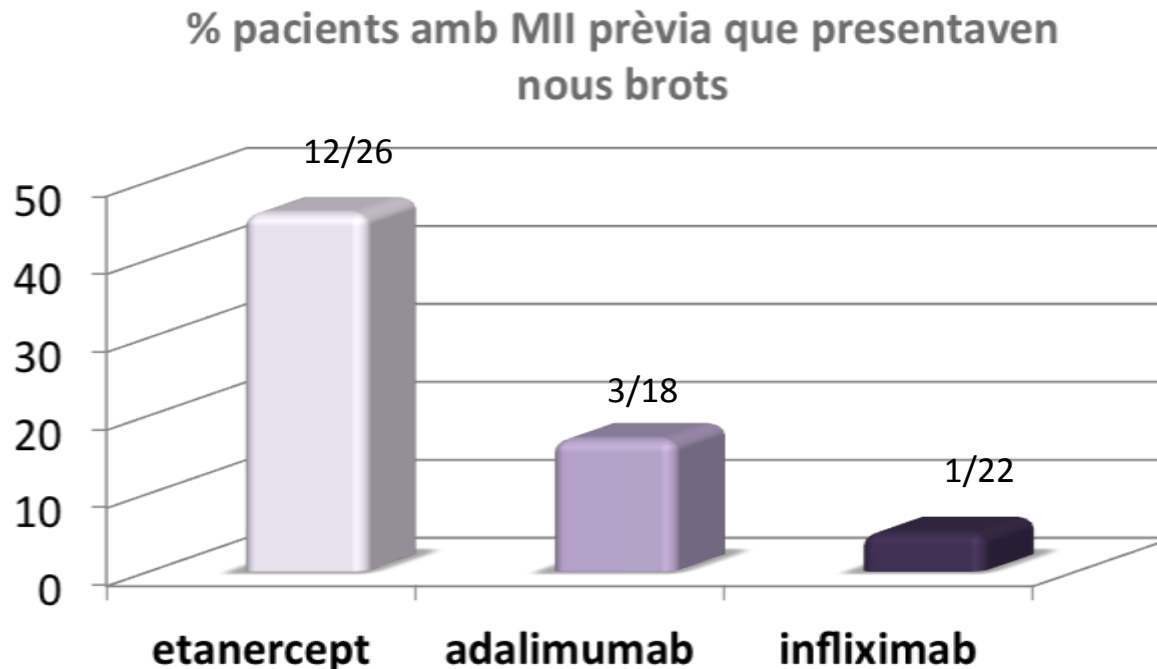
- ✓ **Fisioteràpia** sembla millorar tant el dolor com la funcionalitat.
- ✓ ECAs argumenten l'ús d'**AINEs** o **coxibs** pel tractament del dolor.
- ✓ No hi ha evidència de beneficis clínicament rellevants amb **sulfasalazina** o **MTX** en símptomes o funcionalisme de la columna, però **SZP** pot ser d'utilitat quan hi ha artropatia perifèrica associada.
- ✓ ECAs demostren un clar benefici dels **antiTNF** tant en el control del dolor com de la funcionalitat.

Recomanacions EULAR per l'EA



Agents anti-TNF, EA, i control de la MII

- Anàlisi post-hoc de 9 estudis en pacients amb EA tractats amb agents anti-TNF, incloent 419 amb **etanercept**, 366 amb **infiximab**, i 295 amb **adalimumab**.



Manifestacions extraintestinals en MII



Dermatològiques (muco-cutànies)

Eritema nodós, piodèrnia gangrenosa, Sd de Sweet, estomatitis aftosa

Eritema nodós: 2-20%
autolimitat (mitja 5 setm)

Estomatitis aftosa: 4-20% (...però també 15%
de la població general)

Piodèrnia gangrenosa: 0,5-2% de pacients
amb MII. 35-50% de les PG tenen MII.

Sd. de Sweet: rara

Larsen S, et al. Ann Med 2010

Rothfuss K, et al. World J Gastroenterol 2006

Trost LB & McDonnell JK. Postgrad Med J 2005

Piodèrmia gangrenosa

- Nòdul o pústula dolorosa que evoluciona a úlcera de marges ben delimitats i de tot el gruix de la pell.
- Localització universal però predomini a canyelles (o estomes) i amb fenomen de patèrgia (aparició en llocs amb traumatisme previ).
- Tractament recomanat amb corticoides sistèmics. Calcineurínics o antiTNF en casos de refractarietat o gravetat.



Callen JP, et al. Rheum Dis Clin North Am 2007

Brooklyn T, et al. BMJ 2006

Van Assche G, et al. JCC 2010

Piodèrmia gangrenosa



Piodèrmia gangrenosa periostomal



Piodèrmia gangrenosa

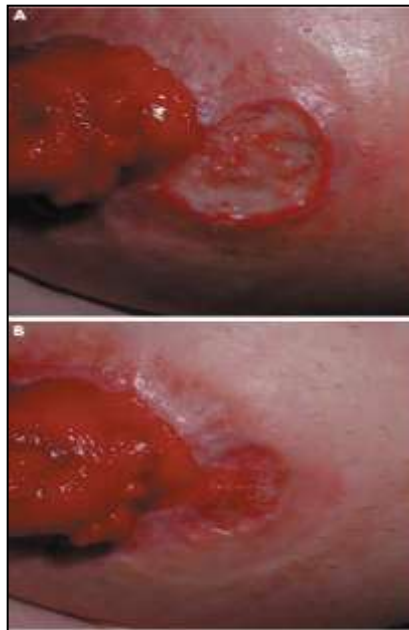


Infliximab en la piodèrmia gangrenosa

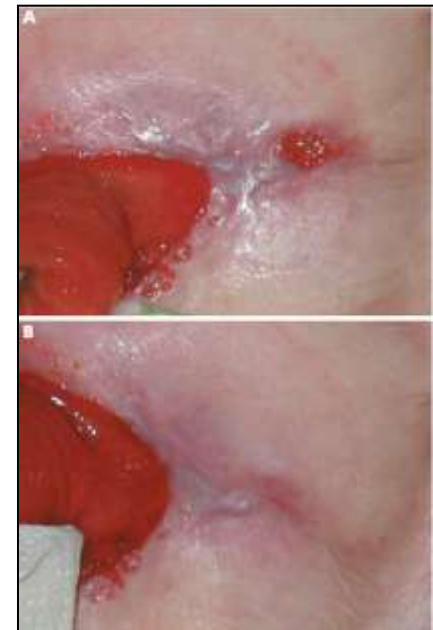
- 30 pacients amb PG (19 amb MII subjacent) aleatoritzats a placebo (n=17) o infusió única d'**IFX 5mg/kg** (n=13). Assessorament clínic a les 2 setmanes. Possibilitat de tractament obert si no resposta



No millora

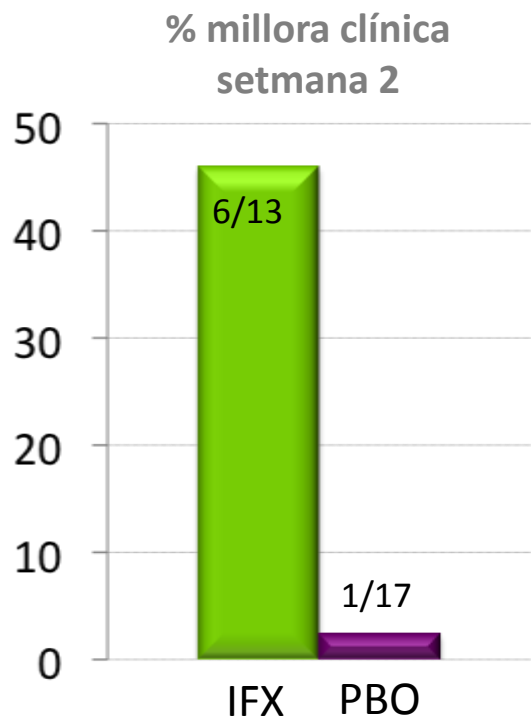


Millora

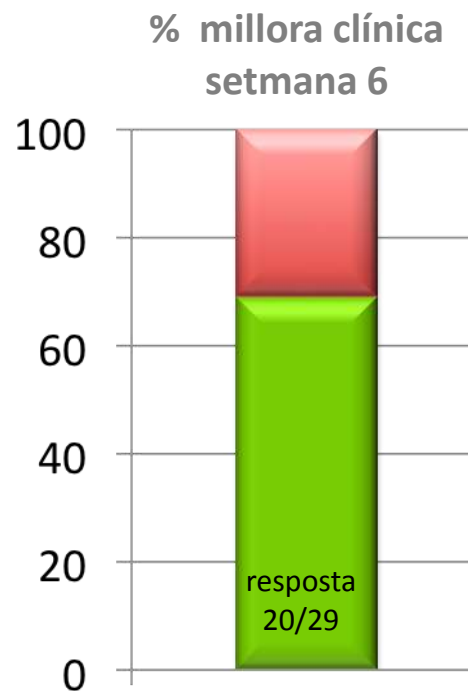


Remissió

Infliximab en la piodèrmia gangrenosa



EN TOTAL,
29 pacients
tractats
amb IFX



Piodèrmia gangrenosa

- **Estudi retrospectiu de PG en pacients amb MII en 18 centres de l'estat espanyol (n=67).**

Argüelles-Arias F, et al. Dig Dis Sci 2013

- **Revisió sistemàtica de publicacions de PG en pacients amb MII posteriors a 2003 (n=60).**

Agarwal & Andrews. Aliment Pharmacol Ther 2013

76% / 60% van rebre corticoides
(quasi sempre com a 1^a línia de tx)

46% / 60% van rebre antiTNF

20% / 20% van rebre calcineurínics

Temps mig per la resolució:
4 mesos



49% / 42%
MII inactiva o
activitat lleu

64% / 48%
de les lesions
a cames o peus

9% / 25%
periostomals

Manifestacions extraintestinals en MII



Oftalmològiques

Uveïtis, epiescleritis, escleritis.

En 2-5% dels malalts amb MII. Solen afectar només el segment anterior del globus ocular.

Uveïtis: Risc de ceguesa o perforació corneal.

Epiescleritis

Escleritis: pot comportar desprendiment de retina. Si és recurrent pot induir escleromalàcia.

Larsen S, et al. Ann Med 2010

Rothfuss K, et al. World J Gastroenterol 2006

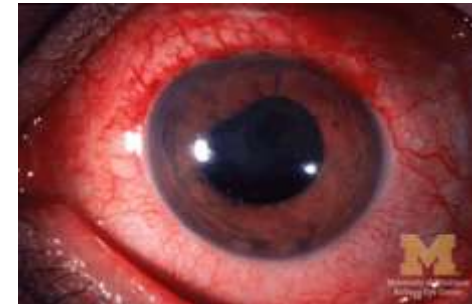
MEI oftalmològiques. *Diagnòstic diferencial*

	EPIESCLERITIS	ESCLERITIS	UVEÏTIS
Ull vermell	+	++ (blavós)	++ (predomini central)
Pruïja/cremor	+	-	
dolor	+/-	+++	++
fotofòbia	-	-	+
Visió borrosa	-	-	+



Uveïtis aguda

- Sovint associada a manifestacions articulars (molt freqüent si existeix EA concomitant) i a l'HLA-B27.
- Ull vermell, dolor, visió borrosa i fotofòbia
- Sense tractar, pot conduir a la pèrdua de visió irreversible.
- Corticoides tòpics o sistèmics de primera elecció.



Infliximab per a uveïtis refractària

- Estudi prospectiu i obert en pacients amb uveïtis refractària (n=31) tractats amb IFX (5mg/kg, 0-2-6 wk).
- Avaluació clínica a les 10 setmanes (agudes visual, inflamació intraocular, canvis a valoració amb fluoresceïna).
- Manteniment cada 8 setmanes si resposta primària.



77% resposta primària

15 / 24 manteniment 1 any i sense recidives.

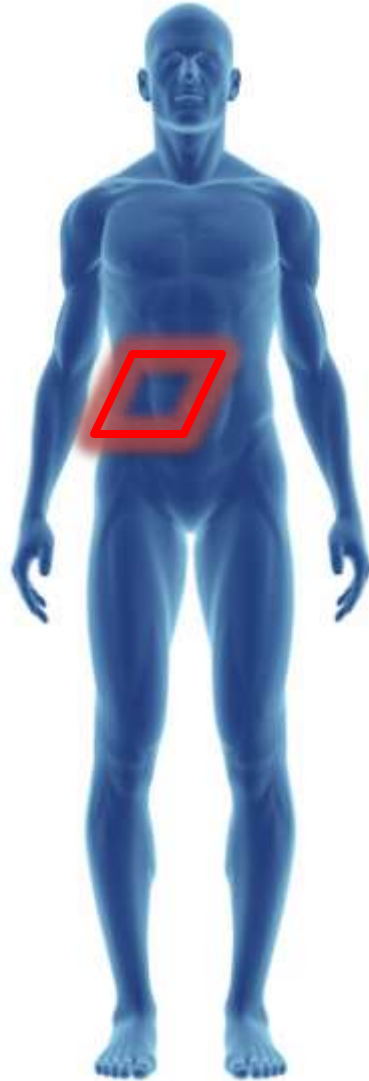
Adalimumab per a uveïtis recurrent

- Subanàlisi d'estudi prospectiu i obert en pacients amb espondilitis anquilosant tractats amb **ADA 40mg/14 dies**. Comparació episodis d'uveïtis crònica o recurrent abans i després d'iniciar ADA.

Table 2 Anterior uveïtis flare rates per 100 patient years before and during adalimumab therapy

Patient groups by history of AU	AU flare rate before adalimumab treatment (flares/100 PYs)	AU flare rate during adalimumab treatment (flares/100 PYs)	Reduction in AU flare rate during adalimumab treatment (%)	p Value*
All patients (n = 1250)	15	7.4	-51	<0.001
History of AU† (n = 274)	68.4	28.9	-58	<0.001
Recent history of AU‡ (n = 106)	176.9	56	-68	<0.001
Symptomatic AU at baseline (n = 28)	192.9	96.2	-50	0.001
Previous chronic uveïtis§ (n = 43)	129.1	71.4	-45	0.002

Manifestacions extraintestinals en MII

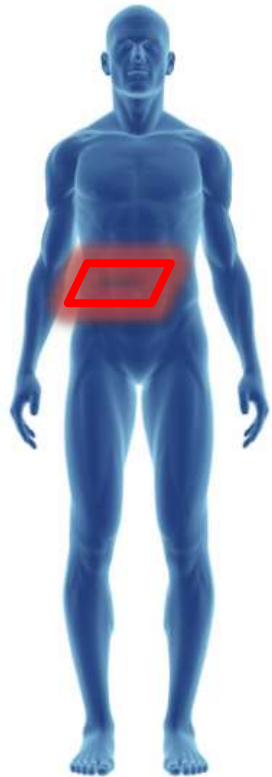


Hepato-biliars

Colangitis esclerosant primària, pericolangitis.

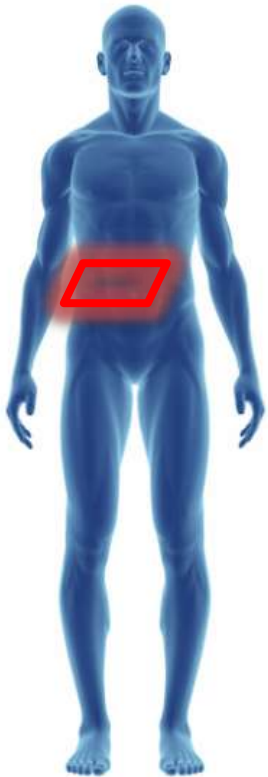
Colangitis esclerosant primària. *Epidemiologia*

- Alteració immunoinflamatòria crònica dels conductes biliars (de mitjà i gran calibre).
- 3-7% dels pacients amb MII (80% CU, 20% MC), major prevalença a Nord-Amèrica i Nord d'Europa.
- MII concomitant en 82% dels pacients amb CEP escandinaus, 35% a l'estat espanyol, i 20% dels japonesos. CEP prèvia a MII en la majoria de pacients → colonoscòpia obligada davant diagnòstic CEP.
- Destrucció progressiva dels ductes biliars conduint a cirrosi i hipertensió portal.
- Risc incrementat de colangiocarcinoma càncer colorectal.
- Supervivència (fins èxitus o TOF) 9 anys.



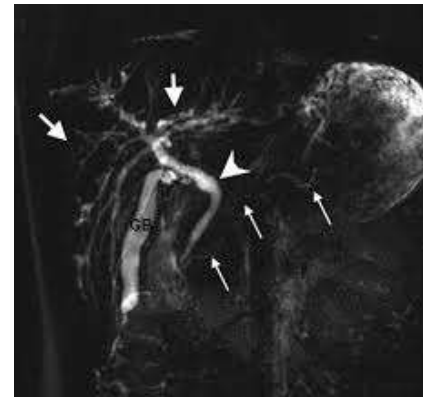
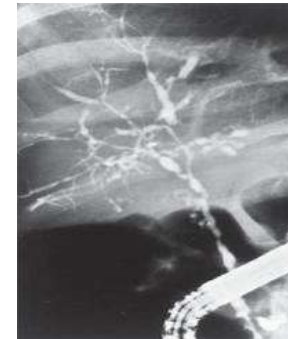
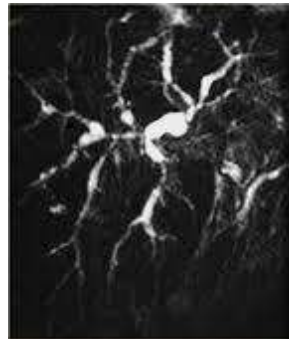
Colangitis esclerosant primària. *Diagnòstic*

- Habitualment asimptomàtica, ocasionalment quadres febrils coincidint amb infeccions biliars. Cal sospitar-la en cas d'elevació de Falc.
- Autoimmunitat de poca utilitat (ANCA perinuclears en 30-80%), només si associació a HAI o colangitis-IgG4.
- Diagnòstic basat en proves d'imatge (colangiòRM >> CPRE).
- 5% proves d'imatge normals, però biòpsia hepàtica compatible → **“small-duct” CEP** (abans, “pericolangitis”).



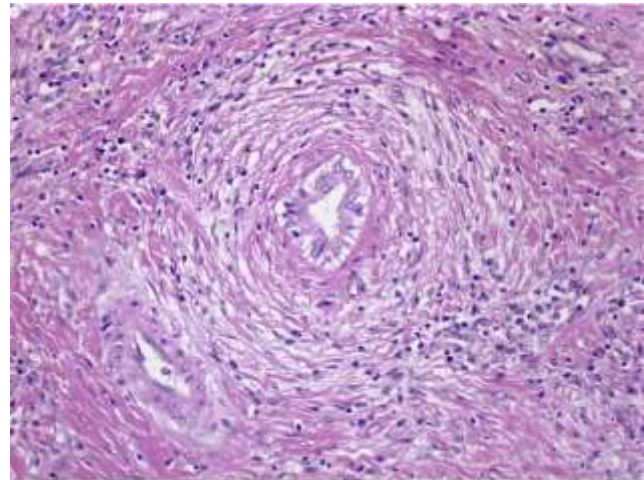
Colangitis esclerosant primària. *Diagnòstic*

- Estenosis anulars intra i extrahepàtiques (25% només intra), generalment difuses.



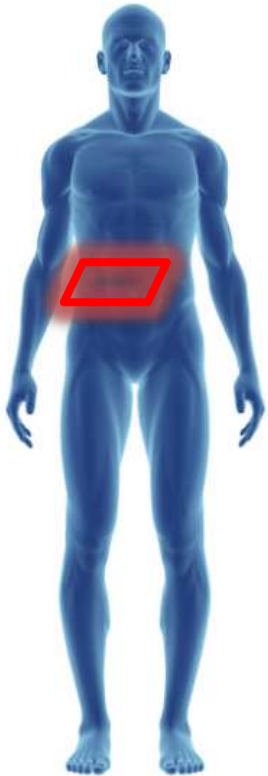
Colangitis esclerosant primària. *Diagnòstic*

- 5% proves d'imatge normals, però biòpsia hepàtica compatible → **“small-duct” CEP** (abans, “pericolangitis”).
- En aquests casos, indicada biòpsia hepàtica (fibrosi ductal concèntrica “en capes de ceba” ...però afectació parxejada!).

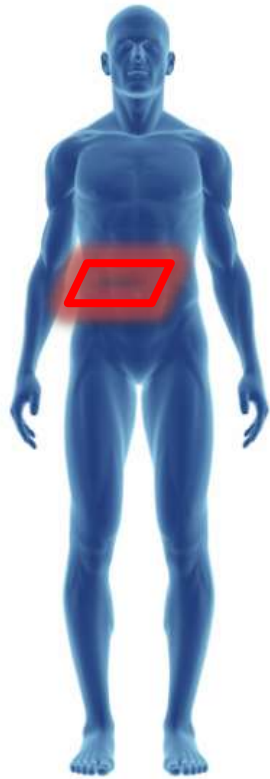
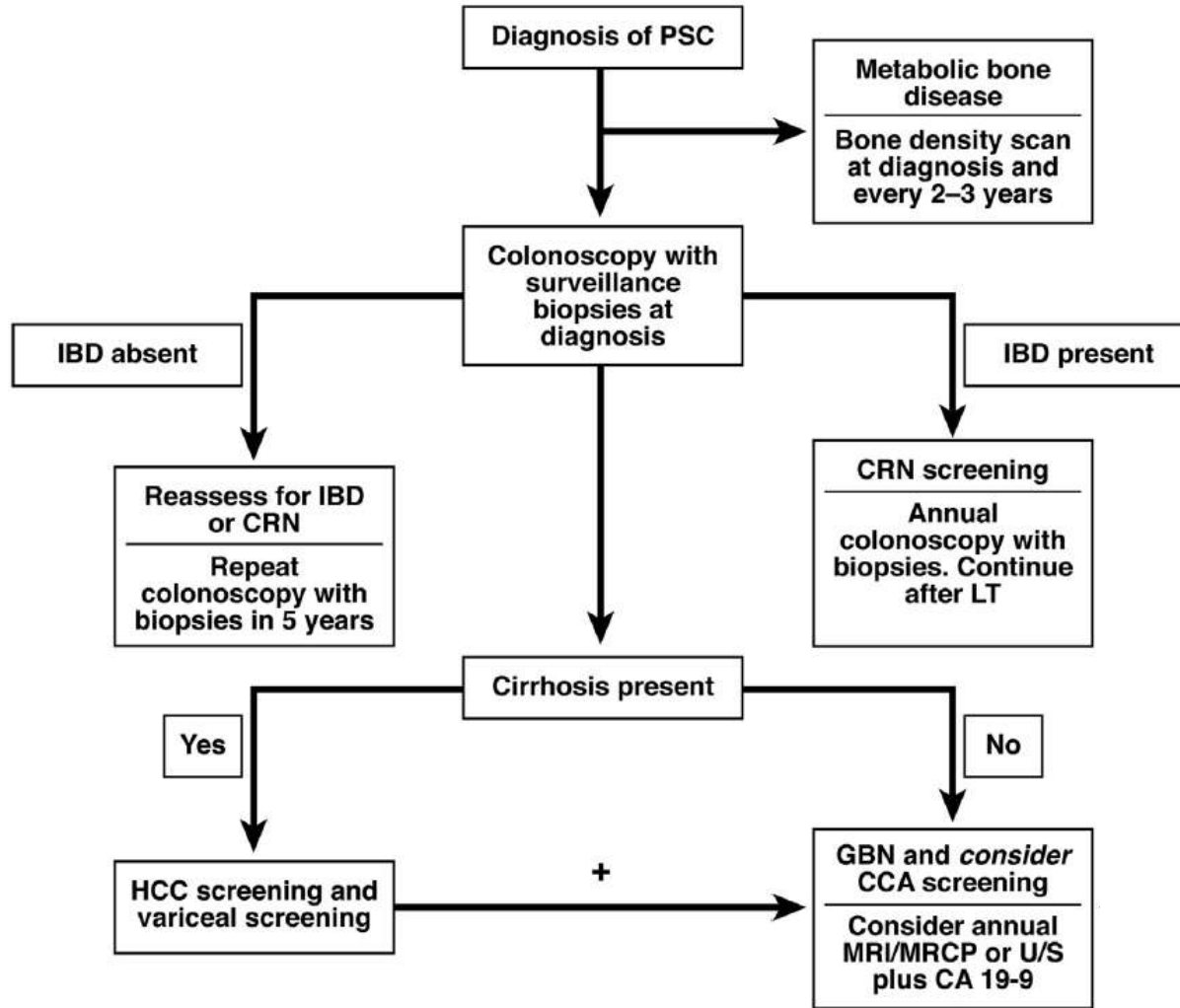


Colangitis esclerosant primària. *Maneig*

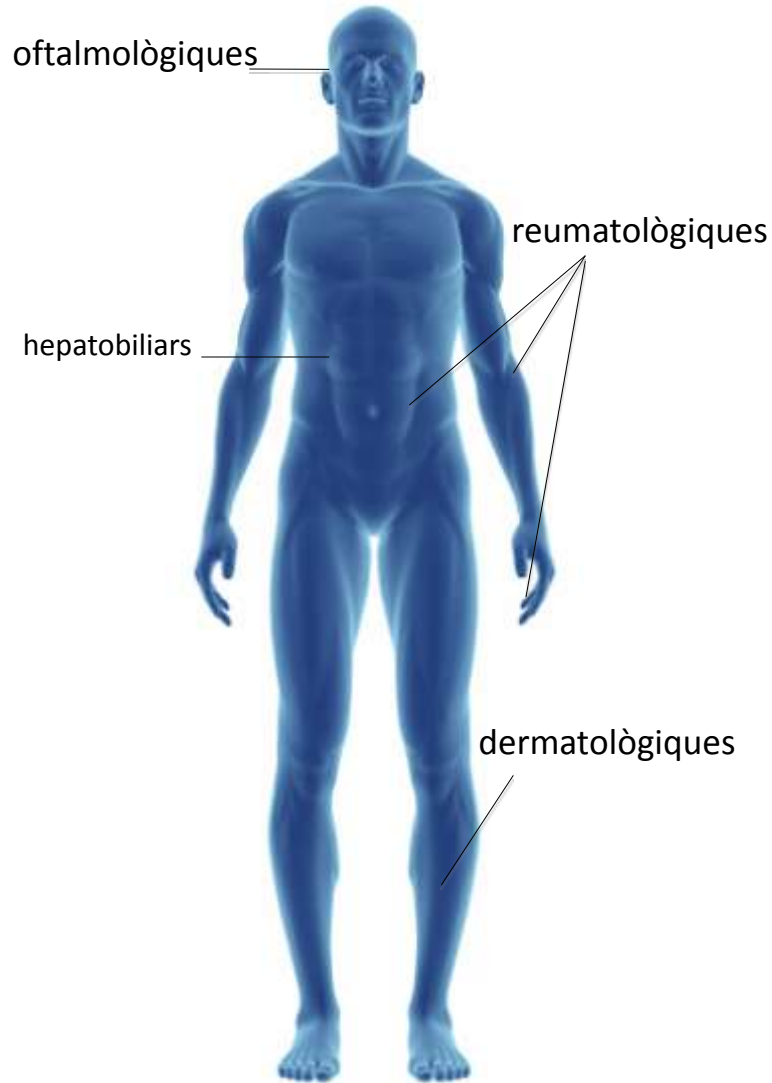
- NO TRACTAMENT EFECTIU! (UDCA a dosis de 25-30 mg/Kg podria inclús incrementar risc de progressió i/o CCR)
- Tractament paliatiu de les estenosis biliars (descartar colangiocarcinoma!).
- Corregir dèficits de vitamines liposolubles.
- Prevenció, diagnòstic precoç i tractament osteoporosi
- COLONOSCÒPIA ANUAL! ColangioRM i RM hepàtica anual.
- TOF: “Mayo risk score” (edat, bilirubina, AST, albúmina, HDAxVE). Creixent indicació de donant viu per pruija refractària i colangitis recurrent....però “recurrència” de CEP en 25% als 10 anys!



Colangitis esclerosant primària. *Maneig*



MEI en MII. *Missatges a recordar*



- **SOSPITAR-LES...**per a diagnosticar-les
- **VALORACIÓ PER ESPECIALISTA...**per a no perdre temps en diagnòstic
- En casos greus o refractaris, calcineurínics i antiTNF solen ser recomanables (excepte en EA i CEP)