

Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases in children

*I. Mihu, O. Tighineanu

Research Institute for Maternal and Child Health Care. 93, Burebista Street, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: mihu_ion@yahoo.com. Article received May 17, 2013, accepted June 12, 2013

Abstract

The purpose of this review is to provide an overview and to update the information about the extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. The inflammatory bowel diseases can be considered systemic ones as they are associated with extraintestinal manifestations (25-60%) and other autoimmune diseases, affecting almost every organ - osteoarticular system, skin, liver with biliary tract, eyes, kidneys and vascular system in particular, what is characteristic especially of Crohn's disease. The above diseases affect 40% of children, among whom the cases of ulcerative colitis are less specific and make up 8.4%. The extraintestinal manifestations dilemma relates to the gaps in the diagnosis of inflammatory bowel diseases, as such manifestations are treated without a prior identification of the basic pathology, which induces the complications, sometimes irreversible. Thus, the early diagnosis and appropriate treatment of these pathological conditions, sometimes with a much more severe evolution than the inflammatory bowel disease itself is absolutely necessary.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, extraintestinal manifestations, children.

Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей

*И. Миху, О. Тигиняну

Реферат

Целью данного анализа является предоставление общих сведений и обновленной информации о внекишечных проявлениях воспалительных заболеваний кишечника. Воспалительные кишечные заболевания могут считаться систематическими патологиями, так как они ассоциированы с внекишечными проявлениями (25-60%) или с другими аутоиммунными заболеваниями и влияют почти на каждый орган, особенно на костно-суставную систему, кожу, печень и желчные пути, глаза, почки и сосудистую систему, что характерно для болезни Крона. Данные заболевания охватывают 40% детей, среди которых случаи язвенного колита являются менее характерными и составляют 8,4%. Правильная трактовка внекишечных симптомов способствует установлению правильного диагноза и назначению адекватной своевременной терапии при таком атипичном варианте болезни, что, в свою очередь, позволяет добиться более стойкой ремиссии, избежать осложнений и препятствует формированию резистентности к лечению.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, внекишечные проявления, дети.

Introducere

Bolile inflamatorii intestinale (BII) constituie o patologie actuală, prin creșterea constantă a incidenței, precum și prin afectarea sistemică a majorității organelor [1-5]. Această conjunctură impune abordarea multidisciplinară a cazurilor de boli inflamatorii intestinale, pe care o poate realiza doar o echipă formată din gastroenterolog, endoscopist, radiolog, reumatolog, alergolog, dermatolog poate realiza cu succes managementul de conduită a pacienților.

Epidemiologie

Manifestările extraintestinale (MEI) sunt prezente la 25-60% din copii și adolescenții cu BII, afectând 40% din copii cu boala Crohn (BC), mai puțin cu colită ulceroasă (CU), iar pentru 8,4% pacienți manifestările extraintestinale constituie simptomatologia de debut [6, 7].

Comparând frecvența afectărilor extraintestinale la copii și adulți, la copii se remarcă o incidență mai diminuată a manifestărilor musculo-scheletale (13% în BC și 7% în CU, iar la adulți 28% și respectiv 26%); oculare (mai puțin de 1% în BC și CU, iar la adulți mai mult de 4% în CU); mucocutanate (7% în BC și 1% în CU, iar la adulți 14% și respectiv 19%) [6, 8].

Primele referiri la asocierea bolilor inflamatorii intestinale cu manifestările extraintestinale datează încă din 1976, acestea fiind clasificate în:

- **grupul A** – asociat cu colita – manifestări cutanate, oculare, articulare și bucale;
- **grupul B** – asociat disfuncției intestinului subțire – malsorbție, litiază renală și veziculară, hidronefroză acalculoasă;
- **grupul C** – cu complicații nonspecifice – osteoporoză, boli hepatice, ulcer și amiloidoză [9].

Etiopatogeneza

Patogeneza BII și a MEI rămâne obscură, fiind abordată în prezent ca o corelație de modificări genetice și dereglări imunologice, determinate de interacțiunea microflorei enterice cu mucoasa, invocând lezarea barierei mucosale intestinale și dezvoltarea BII, prin formarea de complexe imune circulante sau răspuns inflamator sistemic. O altă ipoteză presupune existența unui răspuns autoimun îndreptat împotriva unei isoforme a tropomiozinei, care se găsește la nivelul intestinului, pielii, sinovialei, ochilor și arborelui biliar, sugerând posibilitatea unui mecanism fiziopatologic comun, manifestat prin: artrită periferică, eritem nodos, afecțiuni ale arborelui biliar și ale ochilor [6, 7].

Deși, boala Crohn și colita ulceroasă nu sunt afecțiuni clasice genetic transmisibile, este sugerat un model de susceptibilitate poligenică, interesând câteva gene predispozante, implicate în reglarea răspunsului imun pentru BII, acestea fiind: genele complexului major de histocompatibilitate HLA

clasa a II-a, situate pe cromozomul 6 (BC asociindu-se cu haplotipul DR1/DQw5, iar CU – cu haplotipul HLA-DR2).

Afectarea articulară periferică, forma pauciarticulară se asociază cu fenotipul HLA-DRB10103, B35 și B27, iar forma poliarticulară se asociază cu fenotipul HLA B 44 (tab. 1), sugerând că aceste 2 forme de afectare articulară au substrat patogenetic diferit. De asemenea, a fost raportat că pacienții cu CU, cu fenotip HLA-DRB10103 au un risc mai mare de a dezvolta artrită [7].

Tabelul 1

Asocierea formelor de artropatie enteropatică cu HLA, după: Eduard Cabré Gelada, 2007

	Artrită periferică tip I	Artrită periferică tip II	Artrită axială
HLA B*27	26%	4%	56%
HLA B*35	33%	7%	19%
HLA B*44	12%	62%	
HLA DRB1*0103	35%	0%	6%

A fost demonstrată existența unor corelații dintre anamneza eredocolaterală pozitivă, extensia procesului inflamator și manifestările extraintestinale, dar și descreșterea vârstei medii de debut la grupurile părinți-copii, sugerând un model de anticipare genetică asemănător cu cel din boala Huntington, poliartrita reumatoidă sau schizofrenie.

În funcție de veriga etiopatogenetică implicată în BII, deosebim manifestări extraintestinale primare, având etiologie comună cu BII și manifestări extraintestinale secundare, dezvoltându-se în rezultatul persistenței sindromului inflamator cronic, iar manifestările extraintestinale mediate imun pot fi asociate activității inflamatorii intestinale, având un mecanism patogenetic comun (tab. 2) și pot evolua ca maladii autoimune independente de boala intestinală [3, 7].

Tabelul 2

Manifestări și complicații extraintestinale în maladiile inflamatorii intestinale

	Manifestări extraintestinale	Complicații extraintestinale
Musculo-scheletale	Artrită periferică* Spondilită anchilozantă Sacroileită	Osteoporoză Osteomalacie Artrită septică
Mucocutanate	Stomatită aftoasă* Eritem nodos* Pyoderma gangrenosum*	Fisuri anale Fistule Vitiligo Alopecie areată Candidoză
Oftalmologice	Irită/uveită* Episclerită Sclerită Conjunctivită	Keratopatie Infecții oportuniste
Hepatobiliare	Colangită sclerozantă primară Ciroză biliară	Colelitiază Steatoză hepatică

Pancreatice	Pancreatită acută Pancreatită cronică	Pancreatită indusă medicamentos Pancreatită biliară
Vasculare	Tromboembolii	Anemie Leucocitoză Trombocitoză Hipercoagulare
Nefrouinare	Proteinurie tubulară	Nefrourolitiază Nefrită interstițială acută Insuficiență renală Amiloidoză
Bronhopulmonare	Bronșită cronică Laringotraheită Pleurezie	Fibroză pulmonară Pleurezie Infecții oportuniste
Cardiovasculare	Pericardită	Pericardită
Neurologice	Demielinizare Nevrită optică	Neuropatie periferică Encefalopatie
Notă: * manifestări extraintestinale comune BII.		

Manifestările extraintestinale pot corela cu gradul de activitate al bolii, din acestea fac parte: manifestările mucocutanate (eritemul nodos, stomatita, piodermia gangrenoasă); musculo-scheletale (artrita periferică); oculare (episclerita, uveita, iridociclita); însă pot evolua indiferent de activitatea procesului inflamator (spondilita anchilozantă, sacroileita, colangita sclerozantă primară) (tab. 2).

Manifestări musculo-scheletale

Relația dintre artrita periferică și BII este consemnată din 1920, iar în 1976 este redenumită în artropatia enteropatică. Artropatia enteropatică constituie cea mai comună manifestare extraintestinală în BII, afectând 10-35%, întâlnindu-se mai frecvent la pacienții cu BC [3, 7].

Artropatia enteropatică poate fi: *artrita periferică tip I* – forma pauciarticulară și *tip II* – forma poliarticulară; *artrita axială*: sacroileita și spondilita anchilozantă și *alte manifestări*: artralgiile, entezite, tendinite, osteopatie hipertrofică, leziuni articulare granulomatoase.

Artrita periferică afectează de la 10-50% dintre pacienții cu BII, 90-95% revenindu-i formei tip I. Se manifestă prin durere, edem și creșterea temperaturii locale a articulațiilor afectate [3, 10].

Forma pauciarticulară afectează până la 5 articulații mari: genunchi (55%), gleznă (35%), umăr, evoluând paralel cu puseele de activitate ale BII și diminuarea fenomenelor inflamatorii în câteva săptămâni [7].

Forma poliarticulară afectează simetric multiple articulații mici (interfalangiene proximal, metacarpofalangiene – 18%), evoluând independent de activitatea BII, pe durate lungi de timp (luni, ani de zile), având un tablou clinic similar poliartritei reumatoide [3, 7, 10].

Artrita axială se caracterizează printr-o prevalență variabilă între 3-4% (la aplicarea criteriilor New York) sau între 17-18% (la aplicarea criteriilor Grupului European de Evaluare a Spondiloartropatiei). Un factor suplimentar care contribuie la variabilitatea prevalenței artropatiei axiale este

omiterea pacienților asimptomatici. Unele studii au estimat că peste jumătate dintre pacienții cu spondilită anchilozantă au colită microscopică și că mulți dintre aceștia dezvoltă ulterior boala Crohn clinic manifestă [1, 3, 7, 10].

Osteoporoza sau osteopenia afectează 23-59% dintre pacienții cu BII [11], cu o prevalență variabilă de la 2% la 30% pentru osteoporoza și 40-50% pentru osteopenie. Cauzele, posibil, ar fi: tratamentul glucocorticoid, fenomenele inflamatorii sistemice, rezecțiile intestinale și deficitul de vitamina D [11]. American College of Gastroenterology și American Gastroenterological Association, 2009 recomandă *screening*-ul selectiv al pacienților cu BII, aflați la tratament cu glucocorticosteroizi mai mult de 3 luni sau prezența istoricului de fracturi [11], pe când pacienții fără tratament glucocorticoid au risc de a dezvolta osteoporoza, similar populației generale, astfel *screening*-ul nefiind necesar. Osteonecroza aseptică este o complicație rară, dar gravă la pacienții cu BII, care administrează glucocorticoterapie în doze mari, pentru mai mult de 3 luni [11].

Manifestări dermatologice

Incidența manifestărilor cutanate variază între 2 și 34%, dintre care 10% sunt apreciate la momentul stabilirii diagnosticului de BII, iar în 20% apar pe parcurs, fiind mai frecvent întâlnite la pacienții cu BC (24,3%) decât la cei cu CU (13,9%) [3, 12].

Eritemul nodos este cea mai frecventă manifestare cutanată, afectând până la 3% dintre copiii și adolescenții cu BC. Aproximativ 75% dintre pacienții cu eritem nodos dezvoltă în cele din urmă artrită. Mecanismele fiziopatologice rămân neelucidate, dar s-a observat asocierea eritemului nodos, similar uveitei și artritei din BII, cu gene din regiunea HLA-B a cromozomului 6.

Paniculita septală (inflamația hipodermului) favorizează apariția unor noduli subcutanați roșii-violacei, dureroși, localizați pe fețele de extensie ale membrilor, inițial pretibial, care se vindecă complet, fără cicatrice.

Pyoderma gangrenosum afectează circa 0,5-2% dintre pacienții cu BII, iar 36-50% dintre pacienții cu *pyoderma gangrenosum* prezintă sau vor fi diagnosticați și cu BII [13]. Leziunea inițială este o pustulă, cu localizare preferențială la nivelul extremităților, pe vechi cicatrice sau traumatisme recente (fenomen numit *patergie*), iar ulterior trece în ulcer cu baza necrotică, care se extinde în suprafață și profunzime, distrugând suprafețe mari cutanate. *Pyoderma gangrenosum* este cea mai gravă manifestare cutanată asociată BII, fiind o leziune care persistă sau se poate extinde în pofida tratamentului adecvat.

Stomatita aftoasă afectează 10% dintre bolnavii cu CU și 20-30% dintre pacienții cu BC, se caracterizează printr-o evoluție favorabilă și regresie clinică rapidă odată cu intrarea în remisiune a BII [3, 13].

Manifestări hematologice și vasculare

Anemia în BII are o etiologie plurifactorială. Rectoragiile cronice induc anemie hipocromă microcitară, asociată cu hiposideremie și hipofertinemie; însă în același timp, citokinele proinflamatorii, pe de o parte, blochează transportul fierului la sistemul reticuloendotelial și, pe de altă parte, in-

hibă producerea de eritropoietină [14]. Alte mecanisme care pot interveni sunt: malabsorbția fierului și vitaminei B₁₂, deficitul de folat (malabsorbție, reacții adverse ale terapiei cu sulfasalazină, azatioprină și metotrexat) [3, 14].

Concentrațiile crescute de factor V, VIII, fibrinogen și scăzute de antitrombină III determină starea de hipercoagulabilitate, fiind evidentă mai ales în plin puseu de activitate al bolii, atât în boala Crohn, cât și în colita ulceroasă [3, 12, 15].

Manifestările hepatobiliare includ hepatita cronică activă, colangita sclerozantă primară și ciroza biliară, iar complicațiile hepatobiliare ca rezultat al malabsorbției sărurilor biliare din ileonul terminal inflamă și ale glucocorticoterapiei, sunt steatoza hepatică, pericolangita și litiaza biliară.

Colangita sclerozantă primară (CSP) este cea mai frecventă afecțiune hepatobiliară, cu prevalență de 2-7% [3, 12] în CU și 0,7-3,4% [12] în BC. Ponderea reală este subestimată, în pofida acestui fapt, incidența (0,9-1,3 la 100.000/an) și prevalența (8,5-14,2 la 100.000) au fost raportate a fi similare în Oslo, Norvegia, Olmstead, SUA (Minnesota). Colangita sclerozantă primară constituie o afecțiune inflamatorie fibrozantă primară a căilor biliare, intra- și extrahepatice cu evoluție în ciroză biliară și insuficiență hepatică. Colangita sclerozantă primară poate evolua asimptomatic la circa 15-70% pacienți, stabilindu-se ocazional prin nivelurile crescute ale testelor hepatice (fosfatază alcalină, bilirubină și transaminaze) și/sau hepatomegalie, ceea ce invocă un diagnostic prezumtiv pentru CSP. Forma simptomatică evoluează prin oboseală, prurit, icter intermitent sau pierderea în greutate, febră de origine necunoscută, dureri abdominale. Unii pacienți pot prezenta simptomatologia hepatitei cronice sau cirozei. Colangita sclerozantă primară se poate manifesta prin predominarea sindromului de coleastă: prurit, icter, febră, diaree sau prin prezența cirozei hepatice: hipertensiune portală, inclusiv ascită, hemoragii ale varicelor esofagiene și splenomegalie. Persistența icterului după remiterea episodului acut indică o evoluție severă [16].

Colelitiaza cu formarea calculilor de colesterol este condiționată de malabsorbția sărurilor biliare de la nivelul ileonului inflamă și este întâlnită mai frecvent la pacienții cu BII, comparativ cu populația generală, în special în boala Crohn, corelându-se cu sexul feminin și intervenție chirurgicală anterioară (în special rezecție ileală) [17, 18].

Steatoza hepatică nu este condiționată de sex, formă clinică sau activitate a BII, ci mai degrabă este o complicație datorată glucocorticoterapiei și malnutriției, care favorizează infiltrarea grasă a ficatului, iar hepatomegalia este în raport direct cu gradul steatozei.

Manifestările pancreatice includ atât pancreatita acută, cât și cronică, fără a putea determina incidența reală a pancreatitei ca manifestare extraintestinală. Pancreatita indusă de medicamente (azatioprină, mai rar glucocorticosteroizi) apare în primele săptămâni, după inițierea terapiei și se ameliorează rapid după sistarea tratamentului. În boala Crohn, complicațiile inflamatorii regionale prin implicarea duodenului/papilei sau complicațiile biliare pot duce la apariția episoadelor de pancreatită acută.

Manifestări oculare

Pe lângă manifestările oculare mediate imun, cum ar fi: conjunctivita, episclerita, sclerita, uveita, întâlnite în 10% cazuri și mai frecvent în boala Crohn, pot fi determinate și complicații oculare datorate terapiei cu glucocorticoizi (cataractă, glaucom) sau malabsorbției vitaminei A (keratopatie, cecitate nocturnă) [3, 12, 19]. Simptomele clinice comune pentru manifestările oculare se exprimă prin senzație de arsură, dureri oculare, prurit, fotofobie, hiperemie conjunctivală și sclerală, vedere încețoșată, diminuarea/pierderea acuității vizuale.

Episclerita se manifestă prin ochi roșu, iritat, asociind senzația de arsură și durere la palpare.

Uveita este întâlnită la 0,5-3% dintre pacienții cu BII, frecvent însoțind manifestările dermatologice și articulare, afectând mai ales genul feminin [19]. Ea poate fi anterioară (irita) sau posterioară și, de obicei, bilaterală, cu un debut insidios și o evoluție prelungită fără a fi neapărat paralelă cu activitatea BII. *Uveita anterioară* se manifestă prin dureri oculare, vedere încețoșată și fotofobie, iar la examinarea cu lampa cu fantă se poate observa edemul perilimbic și „*inflammatory flare*” în camera anterioară a ochiului.

Complicațiile uveitei acute pot fi: atrofia irisului, depozitele lenticulare sau sinechia. Diagnosticul și tratamentul prompt cu glucocorticosteroizi topici și sistemici este esențial, în evitarea complicațiilor uneori ireversibile; iar sulfasalazina/mesalazina pare să prevină recurența episoadelor de uveită anterioară.

Concluzii

Maladiile inflamatorii intestinale (colita ulcerosă și boala Crohn) sunt patologii sistemice afectând nu numai intestinul dar, practic, oricare alt organ prin diverse mecanisme etiopatogenetice. Manifestările extraintestinale favorizează lacunele de diagnostic ale maladiilor inflamatorii intestinale, fiind tratate primele fără a fi stabilită patologia de bază, ceea ce a indus aceste complicații, uneori ireversibile, cu un pronostic rezervat. Astfel, diagnosticarea precoce, precum și tratamentul adecvat al acestor condiții patologice, uneori cu o evoluție mai severă decât însuși boala inflamatorie intestinală, sunt necesare pentru a ameliora evoluția maladiilor inflamatorii intestinale.

References

1. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig. Liver Dis.* 2008;40(Suppl 2):S253-9.
2. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1116-22.
3. Danese Silvio, Semeraro Stefano, Papa Alfredo, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11(46):7227-7236.
4. Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10:597-605.
5. Juillerat P, Mottet C, Pittet V, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion.* 2007;76:141-8.
6. Cabre Gelada Eduard. Manifestaciones y Complicaciones Extraintestinales de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Medico Adjunto Servicio de Aparato Digestivo Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol". Badalona, 2007.
7. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(2):140-5.
8. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, et al. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut.* 1997;40:313-9.
9. Greenstein A, Janowitz HD, Sachar D. The extraintestinal complication of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine.* 1976;55(4).
10. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(Suppl 2):ii1-44.
11. Rodriguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13:6156-65.
12. Rothfuss Katja S, Stange Eduard F, Herrlinger Klaus R. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases *World J Gastroenterol.* 2006;12(30):4819-4831.
13. Yuksel I, Basar O, Ataseven H, et al. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:546-50.
14. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116(Suppl 7A):44S-9S.
15. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:617-28.
16. Karlsen TH, Schrupf E, Boberg KM. Genetic epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2007;13:5421-31.
17. Fraquelli M, Losco A, Visentin S, et al. Gallstone disease and related risk factors in patients with Crohn disease: analysis of 330 consecutive cases. *Arch Intern Med.* 2001;161:2201-4.
18. Kratzer W, Haenle MM, Mason RA, et al. Prevalence of cholelithiasis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11:6170-5.
19. Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:29-34.

