

# Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad de Crohn. Prevalencia y factores relacionados

A. Repiso, M. Alcántara, C. Muñoz-Rosas, R. Rodríguez-Merlo<sup>1</sup>, M. J. Pérez-Grueso, J. M. Carrobbles y J. L. Martínez-Potenciano

*Servicio de Digestivo y <sup>1</sup>Anatomía Patológica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo*

## RESUMEN

**Introducción:** los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal pueden sufrir a lo largo de su evolución una o más manifestaciones extraintestinales, siendo estas más frecuentes en la enfermedad de Crohn. El objetivo de nuestro estudio fue valorar la prevalencia de las manifestaciones extraintestinales en los pacientes con enfermedad de Crohn en nuestro medio y la relación existente entre su presencia y diversas variables clínico-evolutivas.

**Material y métodos:** se recogieron de modo retrospectivo las manifestaciones extraintestinales de 157 pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn en nuestro centro. Se compararon las características clínico-evolutivas de esta población con respecto a la presencia o ausencia de las distintas manifestaciones extraintestinales.

**Resultados:** setenta y dos pacientes (46%) presentaban al menos una manifestación extraintestinal. El 31% eran colíticas (22% articulares, 13% cutáneo-mucosas, 4% oculares), 11% colelitiasis, 8% litiasis renal y 3% enfermedad tromboembólica. Otras manifestaciones presentaban una menor frecuencia. El 14% presentaron más de una manifestación extraintestinal. Las manifestaciones articulares y cutáneo-mucosas fueron significativamente más frecuentes en la localización colónica. La colelitiasis se asociaba significativamente con la edad mayor de 40 años y el sexo masculino. La litiasis renal se asociaba significativamente con la edad y la enfermedad tromboembólica con el sexo femenino.

**Conclusiones:** el 46% de los pacientes con enfermedad de Crohn presentaron al menos una manifestación extraintestinal. El 31% presentaban manifestaciones colíticas, siendo las articulares y cutáneo-mucosas las más frecuentes, mientras que las hepáticas fueron infrecuentes. Las manifestaciones articulares y cutáneo-mucosas fueron más frecuentes en la localización colónica.

**Palabras clave:** Enfermedad de Crohn. Manifestaciones extraintestinales. Prevalencia.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de su evolución del 25 al 35% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) sufren una o más manifestaciones extraintestinales (1,2). Estas manifestaciones se observan tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa, si bien en alguna serie se ha descrito una mayor prevalencia en los pacientes con enfermedad de Crohn (3).

Algunas manifestaciones extraintestinales, como las lesiones articulares, mucocutáneas y oculares, se han relacionado con la afectación colónica de la EII. Mientras que otras manifestaciones, como la litiasis renal y la colelitiasis se han observado con mayor frecuencia en los pacientes con afectación de intestino delgado (4,5). Algunas de las manifestaciones guardan relación con la actividad de la enfermedad intestinal, mientras que otras tienen una evolución independiente (1). Sin embargo, no han sido claramente definidas las variables epidemiológicas, clínicas y evolutivas que pueden influir en la aparición y desarrollo de las manifestaciones extraintestinales.

El objetivo de nuestro estudio fue valorar la prevalencia de las manifestaciones extraintestinales en los pacientes con enfermedad de Crohn en nuestro medio y la relación existente entre su presencia y diversas variables clínico-evolutivas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos estudiado de modo retrospectivo las manifestaciones extraintestinales en 157 pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn, en el Hospital "Virgen de la Salud" de Toledo entre enero de 1980 y diciembre de 2003. Este hospital de tercer nivel presta asistencia médica a una población de 323.000 habitantes. Todos los pacientes cumplían al menos dos criterios de Lennard-Jones (6).

Las manifestaciones extraintestinales se dividieron en tres grupos: un primer grupo constituido por las manifestaciones "colitis dependientes" incluía las lesiones cutáneo-mucosas, articulares y oculares. En un segundo se incluyeron las manifestaciones "relacionadas con la patología del intestino delgado", como la litiasis renal y la colelitiasis. El tercer grupo lo constituyeron las manifestaciones que no podían ser claramente clasificadas en uno de los otros dos grupos, como las manifestaciones hepáticas, la amiloidosis y la enfermedad tromboembólica.

Se comparó la presencia o ausencia de las distintas manifestaciones extraintestinales con respecto a las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de esta población. Las variables incluidas en el estudio fueron: la edad al diagnóstico de la enfermedad intestinal, diferenciando los pacientes con edad inferior a 40 años de aquellos con edad igual o superior a 40 años; el sexo; la existencia de antecedentes familiares de EII; el antecedente de tabaquismo; el antecedente de cirugía en relación con la enfermedad intestinal, considerando como tal las resecciones intestinales y las cirugías derivativas; la localización de la enfermedad intestinal distinguiendo entre enfermedad colónica, ileocólica e ileal; la forma clínica de la enfermedad intestinal según la clasificación de Viena (7), que diferencia entre las formas úlcero-inflamatoria, estenosante y fistulizante; la presencia de enfermedad perianal; el antecedente de complicaciones intestinales considerando como tales la obstrucción intestinal, la perforación, la existencia de fístulas complejas y el absceso intraabdominal; en el estudio analítico la presencia de anemia en algún momento del seguimiento considerando como tal una cifra de hemoglobina inferior a 10 g/dl en mujeres o inferior a 11 g/dl en hombres; en el estudio histológico la presencia de granulomas en las biopsias endoscópicas o en aquellos en los que se disponía, en la pieza operatoria; y por último, la necesidad de tratamiento inmunosupresor, en algún momento de la evolución, para controlar los síntomas de la enfermedad.

Las diferencias se analizaron mediante los test Chi cuadrado y cuando al menos más del 25% de los valores esperados eran menor de 5, mediante el test de Fisher. Se consideraron estadísticamente significativos valores de  $p$  menores de 0,05.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 157 pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn en nuestro medio, con una edad media de  $41,15 \pm 14,5$  años, de los que 89 eran varones y 68 mujeres. Las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de estos pacientes se recogen en la tabla I.

Setenta y dos pacientes (46%) presentaban al menos una manifestación extraintestinal. El 31% eran colíticas (22% articulares, 13% cutáneo-mucosas, 4% oculares), 11% colelitiasis, 8% litiasis renal, 3% enfermedad tromboembólica y 1% amiloidosis. Otras manifestaciones presentaban una menor frecuencia (Tablas II y III). El 14% presentaron más de una manifestación extraintestinal.

Las manifestaciones extraintestinales colíticas fueron significativamente más frecuentes en la localización colónica ( $p < 0,05$ ). No observamos diferencia estadísticamente significativa entre su presencia y el sexo femenino ( $p = 0,09$ ), forma clínica úlcero-inflamatoria ( $p = 0,12$ ), anemia ( $p = 0,11$ ), ausencia de complicaciones intestinales ( $p = 0,10$ ) y presencia de granulomas ( $p = 0,15$ ) (Tabla IV).

**Tabla I. Características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los 157 pacientes con enfermedad de Crohn**

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Antecedentes familiares de EII	20	13
Antecedente de tabaquismo	103	65
Antecedente de cirugía	43	27
Localización:		
Ileal	46	29
Ileocólica	69	44
Colónica	42	27
Forma clínica:		
Úlcero-inflamatoria	92	59
Estenosante	36	23
Fistulizante	29	18
Enfermedad perianal	52	33
Complicaciones intestinales	52	33
Anemia	38	24
Granulomas	39	25
Tratamiento con inmunosupresor	35	22

**Tabla II. Manifestaciones extraintestinales en los 157 pacientes con enfermedad de Crohn estudiados**

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Manifestaciones extraintestinales	72	46
Más de una manifestación extraintestinal	22	14
Colitis dependientes	48	31
Articulares	35	22
Cutáneo-mucosas	20	13
Oculares	7	4
Colelitiasis	17	11
Litiasis renal	12	8
Enfermedad tromboembólica	5	3
Amiloidosis	2	1
Hepáticas	2	1

**Tabla III. Manifestaciones extraintestinales colíticas en los 157 pacientes con enfermedad de Crohn estudiados**

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Articulares		
Artralgias	17	11
Artritis periférica	6	4
Espondiliti /Sacroileítis	9	6
Artritis periférica/Central	3	2
Cutáneo-mucosas		
Estomatitis aftosa	8	5
Eritema nodoso	9	6
Pioderema gangrenoso	1	1
Dermatitis neutrofílica	2	1
Oculares		
Uveítis	4	2
Episcleritis	3	2

De estas manifestaciones colíticas, las articulares fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con afectación colónica ( $p < 0,05$ ). Mientras que, las cutáneo-mucosas se observaron con mayor frecuencia en el

**Tabla IV. Relación de las manifestaciones extraintestinales colícticas con otras variables epidemiológicas, clínicas y evolutivas**

	Manifestaciones extraintestinales colícticas	No manifestaciones extraintestinales colícticas	Valor de p
Edad ( $\geq 40$ años)	25	54	N.S.
Sexo: Femenino	26	42	N.S.
Masculino	22	67	N.S.
Antecedentes familiares de EII	4	16	N.S.
Antecedente de tabaquismo	31	72	N.S.
Antecedente de cirugía	9	34	N.S.
Localización: Ileal	9	37	N.S.
Ileocólica	19	50	N.S.
Colónica	20	22	$p < 0,05$
Forma clínica: Úlcero-inflamatoria	33	59	N.S.
Estenosante	8	28	N.S.
Fisulizante	7	22	N.S.
Enfermedad perianal	18	34	N.S.
Complicaciones intestinales	11	41	N.S.
Anemia	16	22	N.S.
Granulomas	16	23	N.S.
Tratamiento con inmunosupresor	14	21	N.S.

sexo femenino ( $p < 0,05$ ) y en la localización colónica ( $p < 0,05$ ). No observamos diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de manifestaciones oculares y la afectación colónica ( $p = 0,38$ ).

La colelitiasis se asociaba significativamente con la edad mayor de 40 años y el sexo masculino (Tabla V). La litiasis renal se asociaba significativamente con la edad mayor de 40 años y la enfermedad tromboembólica con el sexo femenino.

**Tabla V. Relación de la presencia de colelitiasis con otras variables epidemiológicas, clínicas y evolutivas**

	Presencia de colelitiasis	Ausencia de colelitiasis	Valor de p
Edad ( $\geq 40$ años)	14	65	$< 0,05$
Sexo: Femenino	2	66	N.S.
Masculino	15	74	$< 0,05$
Antecedentes familiares de EII	1	16	N.S.
Antecedente de tabaquismo	7	10	N.S.
Antecedente de cirugía	8	35	N.S.
Localización: Ileal	8	38	N.S.
Ileocólica	6	63	N.S.
Colónica	3	39	N.S.
Forma clínica: Úlcero-inflamatoria	7	85	N.S.
Estenosante	7	29	N.S.
Fisulizante	3	26	N.S.
Enfermedad perianal	6	11	N.S.
Complicaciones intestinales	9	43	N.S.
Anemia	4	34	N.S.
Granulomas	3	36	N.S.
Tratamiento con inmunosupresor	3	30	N.S.

N.S.: indica que la diferencia no es estadísticamente significativa.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que un elevado porcentaje de pacientes con enfermedad de Crohn sufren a lo largo de su evolución una o más manifestaciones extraintestinales. El 46% de los pacientes de nuestra serie presentaron al menos una manifestación extraintestinal y el 14% más de una. La variabilidad en la frecuencia de manifestaciones extraintestinales descritas en las distintas series se justifica en gran medida por la definición utilizada en cada caso. En ocasiones se han considerado como tales todas aquellas alteraciones en sistemas distintos al tubo digestivo significativamente más frecuentes en los pacientes con EII, criterio que se siguió al recoger los datos en nuestros pacientes. Mientras que, en otras series tan sólo se incluyeron las entidades de carácter autoinmune asociadas a la enfermedad intestinal (8). En segundo lugar, en la prevalencia de las manifestaciones extraintestinales descritas influirá la intensidad en su búsqueda, pues muchas de ellas pueden presentar escasos síntomas o incluso una evolución subclínica (9,10). Por último, el tipo de estudio considerado, pues la frecuencia de estas manifestaciones parece aumentar a medida que lo hace el seguimiento, por tanto su frecuencia será mayor en las series prospectivas (11) que en los estudios descriptivos transversales como el nuestro.

Observamos manifestaciones extraintestinales colícticas en el 31% de nuestros pacientes, siendo las articulares y cutáneo-mucosas las más frecuentes. Al comparar la nuestra con otras series, que describen manifestaciones articulares en el 22-33% de los pacientes con EII (4,5,12,13), observamos que la proporción de estas es superponible a la nuestra. Así mismo, hemos observado una frecuencia de manifestaciones cutáneas, mucosas y oculares similar a la descrita en las principales series. Sin embargo otros autores (14), han descrito una proporción de manifestaciones cutáneas del 40%, muy superior a la nuestra, probablemente al incluir entre estas las lesiones perianales.

Al igual que lo descrito por otros autores (4,5) en nuestra serie las manifestaciones extraintestinales colícticas fueron más frecuentes en la localización colónica de la enfermedad de Crohn. Este fenómeno probablemente tenga su explicación en la pérdida de la función del intestino como barrera que ocurre en los procesos inflamatorios intestinales y en consecuencia el paso a la circulación sistémica de determinadas sustancias, fundamentalmente componentes bacterianos y alimentarios, de predominio a nivel colónico, que lograrían alcanzar la circulación sistémica, activar el sistema inmune y así desencadenar las manifestaciones extraintestinales (15). En nuestros pacientes también observamos una mayor frecuencia de manifestaciones colícticas en el sexo femenino sin llegar a alcanzar significación estadística. Este predominio en las mujeres al igual que lo que ocurre en otras muchas enfermedades de carácter autoinmune podría quedar en relación con una cierta influencia hormonal en el sistema inmune.

En cuanto a las manifestaciones relacionadas con la patología del intestino delgado, al analizar la colelitiasis observamos que fue más frecuente en varones. La explicación podría quedar en relación con el mayor número de varones que presentan afectación ileal en nuestra serie, y como ha sido descrito previamente (16,17) la afectación ileal alteraría el "pool" de ácidos biliares lo que predispondría a la formación de cálculos biliares.

Observamos una mayor frecuencia de litiasis renal en aquellos pacientes con más de 40 años al diagnóstico de la enfermedad intestinal, que precisamente representa el grupo de edad, entre 30 y 50 años, en el que se ha descrito una mayor frecuencia de litiasis renal (18).

La enfermedad tromboembólica se asoció con la edad mayor de 40 años y sexo femenino, probablemente por la coexistencia en este subgrupo de pacientes de factores hormonales y los factores trombofílicos propios de la EII, entre los que se incluyen la trombocitosis y el aumento de algunos factores de la coagulación y de la agregación plaquetaria (19).

Observamos en nuestros pacientes una baja prevalencia de manifestaciones extraintestinales hepáticas, que no superó el 1%. Mientras que, en alguna serie se describe hasta el 15% de los pacientes con EII alteraciones en las pruebas de función hepática (20). Sin embargo, gran número de estas quedan en relación con alteración en la bioquímica hepática por trastornos nutricionales, proceso inflamatorio crónico, nutrición parenteral o toxicidad farmacológica. En nuestra serie tan sólo incluimos como manifestación extraintestinal hepática, aquellas de origen autoinmune, incluidos los casos de pericolangitis, colangitis esclerosante y hepatitis autoinmune, lo que justifica el bajo porcentaje.

En conclusión, el 46% de los pacientes con enfermedad de Crohn presentaron al menos una manifestación extraintestinal. El 31% presentaban manifestaciones colícticas, siendo las articulares y cutáneo-mucosas las más frecuentes, mientras que las hepáticas fueron infrecuentes. Las manifestaciones extraintestinales colícticas fueron más frecuentes en la localización colónica.