

GASTROENTEROLOGÍA**ENFERMEDAD DE CROHN**

Mónica Guillén Rodríguez*

SUMMARY

Crohn's disease is a chronic granulomatous disease of the digestive tract, which has an unknown etiology, it is postulated the theory of immune dysregulation in genetically predisposed individuals, acting external factors on them. Outside of periods of activity, patients have the capacity, functionality and normal work activity. Recent therapeutic innovations include monoclonal quimeric antibodies and autologus hematopoietic transplant.

GENERALIDADES

La enfermedad de Crohn es una enfermedad granulomatosa

crónica del tracto gastrointestinal, que va desde la boca hasta el ano, especialmente en íleon terminal y colon proximal, raramente afecta estómago y duodeno. Esta enfermedad evoluciona en brotes y remisiones y su etiología es desconocida. Aparece en personas de cualquier edad sin predominio claro de sexo. La aparición de las lesiones granulomatosas estériles a distancia del tubo digestivo define la enfermedad de Crohn metastásica (1,3,14).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia varían notablemente en las diferentes áreas geográficas, siendo más alta

la incidencia en personas de raza blanca y más baja en asiáticos (2,14).

Incidencia: 5,6/100 000 habitantes (80% más frecuente en el norte de Europa). Pico de incidencia máximo entre los 15-30 años (2). Prevalencia: 10-20 veces superior a la incidencia. En la población judía es 2-9 veces superior que en otros grupos raciales (2, 14). La enfermedad inflamatoria intestinal en general, tiene una distribución bimodal respecto a la edad de incidencia, con un pico en la segunda-tercera década, seguido de un segundo pico menor en las últimas décadas de la vida. En Norteamérica, la edad media de diagnóstico es de 33,4 a 45 años,

* Médico General UCR

con una edad media de 29,5 años (14).

ETIOPATOGENIA

Es desconocida, siendo la teoría más aceptada la que habla de una desregulación de la respuesta inmune del huésped frente a la flora bacteriana residente y a otros antígenos intraluminales en sujetos susceptibles genéticamente. Por tanto existen factores ambientales y agentes infecciosos desconocidos que contribuyen a desarrollar la enfermedad sobre una base genética (2). Factores genéticos: se han descubierto mutaciones en los genes NOD2 y CARD15, situados en el cromosoma 16, el gen DLG5 del cromosoma 10 y el gen IBD5 del cromosoma 5, que predisponen a padecer la enfermedad y determinan algunas de las características fenotípicas (localización ileal, edad de comienzo más precoz, comportamiento fibroestenotante). Existe una concordancia genética de entre 20-50% para gemelos homocigóticos con la enfermedad, y 10% para dicigóticos, y cuando existe historia familiar de enfermedad inflamatoria intestinal previa, la prevalencia oscila entre el 5-22% (10,14).

Agentes infecciosos: algunos pacientes presentan mejoría clínica cuando reciben largos ciclos de antibióticos, lo cual sugiere un agente etiológico infeccioso

(*Mycobacterium avium*, *E.coli*, *Pseudomona*, *H.Pylori*, *Yersinia*, entre otras), que en sujetos predispuestos genéticamente activarían una inapropiada respuesta inmune (4,14).

Dieta: hay un incremento en el riesgo de padecer la enfermedad en personas que tuvieron menor período de lactancia, consumo de dosis altas de azúcar refinado, ingesta de gran cantidad de comidas rápidas y descenso del consumo de frutas, vegetales y fibra (4,14). Apendicectomía: tiene un papel protector (14). Deficiencias nutricionales: la malnutrición es frecuente en estos pacientes, hay alteración en la absorción por inflamación de la mucosa, resecciones intestinales/síndrome del intestino corto, tratamientos con corticoides que aumentan las necesidades nutricionales. 20-30% de los niños y adolescentes con enfermedad de Crohn presentan retraso en el crecimiento y 25-76% presentan hipoproteinemia. Presentan anemia por deficiencia de hierro, ácido fólico o B12 (resección ileal). La diarrea produce pérdida de electrolitos, sobre todo potasio y deficiencia vitaminas liposolubles (A,D,E,K) (2,12). Tabaco: fumar tanto activa como pasivamente tiene un efecto vascular adverso en la mucosa y mayor riesgo de desarrollar la enfermedad respecto al que nunca ha fumado. Los exfumadores tienen menor riesgo

que los fumadores. Los fumadores sufren más recaídas, mayor diarrea y necesitan más ingresos que los no fumadores (2,12). Anticonceptivos orales: ofrecen 50% más de riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal. Dejar de tomarlos no influye en el pronóstico una vez instaurada la enfermedad (12).

CLÍNICA

Diarrea: deposiciones ya sea con sangre, moco o pus, asociado a síndrome rectal (urgencia, tenesmo o incontinencia) (12). Estreñimiento: con o sin dolor abdominal, consecuencia de la estenosis o pérdida de la capacidad motora en colon izquierdo por un proceso inflamatorio crónico (12). Dolor abdominal: en fosa iliaca derecha cuando hay afectación ileal, dolor cólico de carácter suboclusivo cuando hay estenosis y dolor indistinguible de úlcera péptica cuando hay afección gástrica o duodenal (12). Fiebre: expresión del proceso inflamatorio o complicación: (absceso, perforación o sobreinfección bacteriana) (12). Pérdida de peso: por alteraciones de la absorción (afectación intestino delgado) y actividad catabólica aumentada por la actividad inflamatoria (12). Afectación perianal: abscesos, fistulas internas y externas y fisuras y se presenta en 15-80% de los pacientes. En 20-36 % de los casos

la afectación perianal es la primera manifestación de la enfermedad y puede preceder en varios años a los síntomas digestivos (9,15). Cáncer colorectal: estos pacientes presentan mayor incidencia de cáncer colorectal relacionado con la inflamación crónica de patrón extenso con actividad difícil de controlar y la duración de la enfermedad, presentándose tumores poco diferenciados y/o mucinosos. Se han descrito carcinoma epidermoide y adenocarcinoma en trayectos fistulosos crónicos a nivel anal (2,12,14).

DIAGNÓSTICO

En un 10-15% de los pacientes es imposible establecer con precisión un diagnóstico definitivo de la enfermedad (colitis indeterminada o inclasificable) (2,12). Se emplean 4 criterios: clínicos, radiológicos, endoscópicos, anatomopatológicos. Se debe descartar infección por *Yersinia* en ileitis aguda. Importante la anemia ferropénica, megaloblástica o mixta. Se debe realizar una determinación de ANCA, coprocultivo, endoscopia superior e inferior, radiografía simple de abdomen, enema opaco, ecografía abdominal con doppler, ecografía endoanal y TAC abdominal y RMN en casos complejos. (2,12).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Síndrome de intestino irritable, colitis infecciosas, otras colitis (actínica, por aines, laxantes, isquémica), otras (apendicitis aguda, tuberculosis, linfoma intestinales, embarazo ectópico, enfermedad inflamatoria pélvica) (12).

COMPLICACIONES

La enfermedad de Crohn puede volverse fistulizante y presentar fístulas y abscesos, o puede convertirse en estenosante y presentar obstrucción. La estenosis intestinal constituye la complicación más frecuente de esta enfermedad y se presenta cuando se produce un exceso en la formación, la reorganización o la actividad contráctil del colágeno, dando como resultado la aparición de fibrosis y provocando al final una estenosis, que puede dar síntomas de obstrucción o suboclusión intestinal. Los pacientes que tienen títulos positivos de ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies) sufren con frecuencia afección de intestino delgado y tienen una mayor probabilidad de requerir cirugía debido a una mayor incidencia de complicaciones estenóticas o fistulizantes (8,12).

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

Presentes en el 25-36% de los pacientes. Los órganos afectados con más frecuencia son: piel,

articulaciones, ojos e hígado y en ocasiones aparecen antes de que se presente la clínica intestinal (11). -Oftalmológicas: epiescleritis, uveítis anterior (más frecuente en colitis ulcerosa) (11). -Hepatobiliares: colangitis esclerosante primaria, hipertransaminasemia (11). -Osteoarticulares: las más frecuentes (6-25% pacientes), artritis periférica (20%, con predilección por grandes articulaciones), artropatía axial (poca relación con actividad de la enfermedad intestinal), sacroileitis (80% pacientes, sintomáticas en menos del 5%, poseen HLA-B27 positivo) y espondilitis anquilosante (5-10% de los casos, más frecuente en varones HLA-B27 positivo) (11). -Dermatológicas: eritema nudoso: (hasta en el 15% con afectación de colon, nódulos subcutáneos rojo-violáceos, dolorosos y calientes, generalmente en región pretibial de miembros inferiores, relacionados con período de actividad de la enfermedad), pioderma gangrenoso (1-2%, mayor frecuencia en miembros inferiores), estomatitis aftosa (13%) y muy excepcionalmente linfedema genital (1,11).

TRATAMIENTO

Antiinflamatorios: se emplean derivados del ácido aminosalicílico, como

sulfasalazina y mesalacina (5). Inmunosupresores: azatioprina y su metabolito la 6-mercaptopurina (5). Antibióticos: esenciales en el tratamiento de las complicaciones sépticas, incluyendo los abscesos intraabdominales y perianales así como las fistulas. Ciprofloxacina y metronidazol o la combinación de ambos es efectiva para el tratamiento de colitis e íleo colitis, pero no en la afectación ileal aislada (5,7). Anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral α : infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico, 75% humano, 25% murino) que neutraliza la actividad biológica del TNF- α al impedir la unión a sus receptores por lo que actúa como inhibidor de la respuesta inflamatoria, adalimumab y certolizumab. Las combinaciones son mejor que la monoterapia (5,13). Anticuerpos anti-CD3: 100% humano, dirigido contra el antígeno de superficie CD3 (13). Transplantes autólogos hematopoyéticos: se utiliza para enfermedad grave en la que todas las otras terapias han fracasado (5,13). Otros: como el uso de ácidos grasos libres omega-3 no han demostrado eficacia (6).

FACTORES PSICOSOCIALES

60% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen patología psiquiátrica, sobre todo depresión y trastorno

de ansiedad. La actividad y capacidad laboral es generalmente normal en estos pacientes, pese a los períodos de actividad de la enfermedad y la necesidad de hospitalización en algunos casos. (2,12).

RESUMEN

La enfermedad de Crohn es una enfermedad granulomatosa crónica del tracto digestivo que posee una etiopatogenia aún desconocida. Se postula la teoría de una disregulación inmunológica en individuos predispuestos genéticamente sobre los que actúan factores externos. Fuera de los períodos de actividad, los pacientes presentan una capacidad, funcionalidad y actividad laboral normales. Las últimas innovaciones terapéuticas incluyen anticuerpos monoclonales quiméricos y trasplantes autólogos hematopoyéticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bel S, García V, García D, Aparicio G. Linfedema vulvar: una manifestación infrecuente de la enfermedad de Crohn metastásica. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 297-299).
2. Cañones P, Cano J, Cerezo E, Duran F, Encinas A, Fuster C, Sousa A. Enfermedades Inflamatorias Intestinales. Curso de Habilidades en Patología Digestiva. Sociedad Española de Medicina General, 1999: Cap 12:159-66.
3. Costas K. Gastroduodenal Crohn's Disease. *BUMC Proceedings*, 2003;16:147-151.
4. Eckburg P, Relman D. The Role Of Microbes In Crohn's Disease. *Clin Infect*

- Dis, Jan 2007; 44 (2):256-62.
5. Farmer R. Tratamiento Medico de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Temas Clinico-Terapeuticos en Gastroenterologia-1999*; Cap 4:49-68.
6. Feagan B, Sandborn W, Mittmann U, Bar S, D'Haens B. Omega-3 Free Fatty Acids for the Maintenance of Remission in Crohn Disease. *JAMA*. 2008;299(14):1690-7.
7. Gionchetti P, Rizzello F, Lammers KM, Morselli C, Sollazzi L, Davies S, Tambasco R, Calabres M. Antibiotics and Probiotics in Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *World J Gastroenterology*, June 2006; 12 (21):3306-13.
8. Gisberta J, Gomollón F, Matéa J, Figueroa J, Alósd R, Parajesa J. Tratamiento de la enfermedad de Crohn estenosante. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25(9):560-9.
9. Lana R, Mendoza J, Lerida A, González J, Díaz M, Villaroel P. Enfermedad de Crohn Fistulosa Perianal. *Emergencias*, 2006; 18:36-40.
10. Mendoza J, Lana R, Diaz M. Importancia De Las Mutaciones Del Nod2/Card15 en la Enfermedad de Crohn. *Revista Clinica Española*, Diciembre 2004; 204(12):642-4.
11. Mendoza J, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Diaz M. Manifestaciones Extraintestinales de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Diferencias entre la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa. *Medicina Clínica*, Septiembre 2006; 125(8):297-300.
12. Outroubakis I, Peña A, Breuer B, Frizelle F, Nelson H. *Inflammatory Bowel Disease*. Third Edition, 1997.
13. Sans M. Enfermedad de Crohn. *Enfermedades Hepáticas y Digestivas*. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(Supl 4):47-50.
14. Sicilia B, Vicente R, Gomollón F. Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: Discusión de la epidemiología clásica. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2009;39:135-145.
15. Tersigni R, Alessandrini L, Kohn A, Speziale G. Treatment of perianal Crohn's disease. *Chir Ital*. 2000 Mar-Apr;52(2):155-64.