
Manifestações extra-intestinais da doença Inflamatória intestinal

Oliveira G Lucília

Abstract

A colite ulcerosa (CU) e a doença de Crohn (DC) são as duas entidades clínicas que compõem a doença inflamatória intestinal (DII). São patologias crônicas que podem afectar outros órgãos para além do tracto gastrointestinal, apresentando-se como manifestações extra-intestinais (MEI) da DII. Estas podem causar significativa morbilidade e diminuir a qualidade de vida dos doentes com DII. As verdadeiras MEI devem ser distinguidas das potenciais complicações secundárias à DII, as quais podem ter etiologia medicamentosa, nutricional ou outra. Esta revisão foca os principais aspectos das MEI da DII, tais como a sua prevalência, locais e formas de apresentações clínicas e implicações terapêuticas.

Key words: Inflammatory bowel diseases; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Extraintestinal manifestations

INTRODUÇÃO

Doença inflamatória intestinal (DII) é a designação clínica que abrange dois fenótipos: colite ulcerosa (CU) e doença de Crohn (DC). Estas são patologias crônicas que podem afectar vários sistemas orgânicos para além do tracto digestivo, com manifestações mais prevalentes no sistema músculo-esquelético, ocular e dermatológico (Tabela 1).

Na literatura científica mais recente, a frequência das manifestações extra-intestinais (MEI) da DII varia entre 21-47% [1-4]. Na globalidade, a frequência das manifestações é semelhante ou ligeiramente superior na DC. As MEI mais comuns são as articulares, seguidas das dermatológicas. A ocorrência de MEI múltiplas varia entre os 4.5-14.6%, sendo mais frequente na DC [3-4]. A associação mais comum é a manifestação articular mais a oftalmológica.

Tabela 1. Principais MEI da DII

-
- Músculo-esqueléticas: Artrite periférica, sacroileíte, espondilite anquilosante
 - Oftalmológicas: Uveíte, episclerite, esclerite
 - Muco-cutâneas: Eritema nodoso, pioderma grangrenoso, "sweet síndrome", estomatite aftosa
 - Hepatobiliares: Colangite esclerosante primária
 - Pancreáticas: Pancreatite aguda, pancreatite crónica
 - Hematológicas: Tromboembolismo
 - Renais: Glomerulonefrite, nefropatia, nefrite intersticial
 - Neurológicas: Esclerose múltipla, neurite óptica
 - Pulmonares: Bronquiectasia, asma, pneumonia organizativa obliterante bronquiolítica (POOB)
 - Cardíaca: Pericardite
-

A distinção entre uma verdadeira *manifestação* extra-intestinal, isto é uma patologia primária da própria DII, e uma *complicação* secundária à doença intestinal de base, (ex. desnutrição ou efeitos secundários da medicação) ou uma patologia sem relação causal com a DII, nem

sempre é fácil e exige ao médico um conhecimento adequado das MEI e um grau de suspeita clínica destas durante o seguimento dos doentes com DII (Tabela 2).

Tabela 2. Principais complicações secundárias à DII

Sistema	Complicação
Músculo-esquelético	Artrite séptica Osteopatia metabólica
Oftalmológico	Cataratas Infecções oportunistas
Dermatológico	Infecções, estrias, acne (secundárias ao corticoides) Glossite (défice vitamina B ou zinco) Acrodermatite enteropática (défice zinco) Exantemas ou erupções fármaco-induzidas Fissuras anais
Hepatobiliar	Litíase biliar (DC) Esteatose hepática
Pancreático	Pancreatite fármaco-induzida (azatioprina, mesalamina)
Tromboembólico	Anemia (défice de ferro, folato ou vitamina B12)
Renal	Nefrolitíase (cálculos oxalato) Nefrite intersticial aguda (mesalamina)
Neurológico	Neuropatia periférica (défice de vitamina B12) Leucoencefalopatia fármaco-induzida (infiximab)
Respiratório	Infecções oportunistas Pneumonia de hipersensibilidade fármaco-induzida
Cardíaco	Pericardite fármaco-induzida (mesalamina)

GENÉTICA E PATOGENIA

Actualmente, o estado inflamatório crónico da DII é percebido como um conjunto de respostas imunitárias celulares agressivas, a um determinado tipo de flora bacteriana colónica. A susceptibilidade à doença é conferida por certos genes que codificam as respostas imunitárias desencadeadas por estímulos ambientais. Assim sendo, a patogénese da DII e, possivelmente, das suas MEI, assenta numa relação entre genética, desregulação imune, flora microbiana e disfunção da barreira [5].

O papel dos factores genéticos tem sido implicado na patogénese da DII e das suas MEI. A ocorrência familiar de DII é cerca de quatro vezes superior na DC do que na CU [4]. Resultados de vários estudos revelaram um total de nove “loci” associados à DII, designados DII1-9, que, possivelmente, influenciam a apresentação e as manifestações da doença inflamatória [5].

Vários estudos têm demonstrado uma possível associação entre polimorfismos de HLA e a DII. Existe um aumento da susceptibilidade de apresentar uma MEI nos indivíduos com CU associada a determinados alelos: o alelo HLA-DRB1*0103 correlaciona-se com manifestações articulares e oftalmológicas; o alelo HLA-

B8/DR3 associa-se com a colangite esclerosante primária (CEP) [6]. A uveíte poderá estar associada ao HLA-B*27, B*58 e DRB1*0103, enquanto o eritema nodoso poderá ter relação com o B*15 e o TNF-1031C [7]. O alelo HLA-B*27 está fortemente associado às artropatias enteropáticas, principalmente a artropatia axial, estando presente em cerca de 56% dos doentes com DII e afectação axial. A artrite periférica tipo I associa-se preferencialmente ao HLA-B35, enquanto o tipo II associa-se principalmente ao HLA-B44 [8]. Os doentes com DII e positivos têm maior risco de desenvolver espondilite anquilosante e os doentes que apresentam envolvimento articular axial são HLA-B*27 positivos em 25-75% dos casos [9].

O NOD2 parece desempenhar um importante papel como sensor intracelular dos componentes bacterianos. As mutações NOD2 poderão constituir uma perda da actividade de vigilância acarretando perda de controlo da resposta da mucosa intestinal aos agentes bacterianos. Uma possível consequência poderá ser o início de respostas sistémicas que conduzem a inflamação descontrolada [1]. O papel da desregulação imune é apoiado, entre outros, pelo facto de várias doenças com mediação imune apresentarem maior frequência nos doentes com DII, o que sugere algum elemento ou processo imune comum. Várias MEI,

incluindo a artrite, espondilite anquilosante, eritema nodoso, pioderma grangrenoso, irite, uveíte e colangite esclerosante primária (CEP), têm um componente imune. Várias doenças imunes (asma, bronquite, artrite, esclerose múltipla, etc.) são mais prevalentes nos doentes com DII e os doentes com aquelas doenças apresentam um risco de DII superior ao da população geral, apontando para um factor ou processo imune em comum [2].

Ainda no capítulo desregulação imune da DII, foi demonstrado que o epitélio colónico e de órgãos extra-intestinais afectados pela CU (principalmente o olho, a pele, vesícula biliar e canalículos) apresenta expressão predominante da isoforma hTM5 da tropomiosina, a qual parece ser uma proteína alvo auto-antigénica na CU [10]. Tal localização pode permitir a sua interacção com as células imunitárias efectoras envolvidas na imunopatogénese da CU.

No que concerne ao papel da flora microbiana, actualmente está bem estabelecida a interacção entre a flora intestinal e o sistema de defesa da mucosa na iniciação e perpetuação da doença inflamatória. Por exemplo, as β -defensinas, que actuam como antimicrobianos, estão diminuídas na DC. Por outro lado, alterações nos receptores TLRs (*Toll-Like Receptors*), que estão envolvidos na defesa e reparação dos tecidos, podem estimular várias respostas inflamatórias. Na DII, existem alterações significativas na expressão e sinalização do TLR4, contribuindo para a quebra da homeostasia [1].

Relativamente ao papel de disfunção de barreira, é sabido que o epitélio intestinal deve funcionar como uma barreira selectiva para limitar a penetração de antigénios na mucosa do sistema imunitário e gerar respostas de tolerância aos microorganismos comensais e de defesa contra os agentes patogénicos. Ou seja, o epitélio funciona como um mediador crítico entre o lúmen e a mucosa intestinal, através da libertação de citoquinas e quimioquinas que sinalizam a presença agentes patogénicos. Na DII, As citoquinas pró-inflamatórias (ex: α -TNF, γ -IFN e IL-13) conduzem a anormalidades da barreira epitelial através da apoptose e efeitos independentes da apoptose nas junções estreitas e na absorção transcelular [1].

MANIFESTAÇÕES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

O envolvimento articular é a manifestação extra-intestinal mais comum em doentes com DII, apresentando uma frequência global de

aproximadamente 30%, sem diferença significativa entre DC e CU [3,8].

O reconhecimento da sua ligação à DII data de 1930 [11], tendo sido designada de “Artrite colítica” em 1958, por Bywaters e Ansell. Posteriormente, foi descrita como “Artrite enteropática” [12], classificação que é hoje empregue designando genericamente um grupo de espondiloartropatias seronegativas. A artrite enteropática pode apresentar-se como duas entidades clínicas principais: artrite periférica e artrite axial.

O estudo de Oxford [13] classificou as artropatias periféricas em 2 tipos: tipo I, uma artrite pauciarticular, aguda e auto-limitada, que usualmente ocorre em períodos de exacerbação da DII e que não está associada ao antigénio HLA-B27; tipo II, uma poliartrite simétrica cujos sintomas persistem por meses a anos, com um curso independente da DII. Nos estudos mais recentes a prevalência da artrite periférica varia entre 7.4-30%, com predomínio da artrite tipo I. Quanto à frequência da artrite periférica na CU e na DC: alguns estudos não demonstram diferenças, outros revelam maior frequência na DC. Também parece haver predomínio no sexo feminino [3,8]. Clinicamente, manifesta-se por artralguas e edema e/ou aumento da temperatura das articulações afectadas.

A artropatia axial cursa de forma independente da DII e pode comportar-se como sacroileíte ou espondilite anquilosante, referindo-se a um envolvimento inflamatório das articulações sacroilíacas e da coluna vertebral, respectivamente. Ambas apresentam características clínicas e radiológicas similares às das formas idiopáticas. O seu diagnóstico pode ser feito utilizando os critérios modificados de Nova Iorque [14] ou os critérios do grupo europeu para o estudo da espondiloartropatia [15].

Clinicamente, podem apresentar-se com dor e rigidez lombar, de predomínio matinal, que aliviam com o exercício, embora a sacroileíte geralmente curse de modo assintomático, sendo diagnosticada imagiologicamente. As radiografias da coluna costumam ser normais nas fases precoces da artropatia axial, com possível desenvolvimento progressivo da “coluna de bambu”. A Tomografia Axial Computorizada (TAC) da coluna vertebral e a cintigrafia óssea de radionuclídeos são mais sensíveis na detecção da artropatia axial, mas actualmente o “gold-standard” é a ressonância magnética (RM) [16]. Por isso, na determinação da sua frequência é determinante a metodologia usada no seu diagnóstico. Também por isso, os estudos diferem nos valores obtidos da prevalência da artrite axial na DII, variando entre 17-35% [1], sem diferenças significativas entre a DC e CU.

No recente estudo de Lanna et al. [17], o padrão e a frequência das manifestações articulares foram analisados em 130 doentes brasileiros com DII (71 com DC e 59 com CU), com ou sem sinais de inflamação intestinal activa. Raios-X da coluna lombar, articulações sacroilíacas e do osso calcâneo foram realizados, bem como tipagem do antigénio leucocitário humano (HLA)-B27. As manifestações articulares ocorreram em 31,5% dos doentes: 38% com DC e 23,7% com CU. O envolvimento periférico ocorreu em 22 doentes, o axial em cinco, e o misto em 14 doentes. As articulações mais frequentemente envolvidas foram os joelhos (56,1%), tornozelos e anca num padrão predominantemente oligoarticular e assimétrico, verificando-se, por isso, predomínio do padrão tipo I. Oito doentes positivaram todos os critérios diagnósticos de espondilite anquilosante. Sacroileíte radiográfica ocorreu em 12 doentes. Entesite foi detectada em sete doentes, maioritariamente com DC, e localizada principalmente no tendão de Aquiles. A entesite é uma manifestação específica das espondiloartropatias e pode ser um sinal de apresentação de uma patologia deste grupo, principalmente nos mais jovens.

O tratamento da artrite enteropática baseia-se na aplicação de medidas gerais e AINEs. Sulfasalazina e/ou infliximab estão indicados se as medidas anteriormente referidas se revelaram insuficientes [8].

Relativamente à osteopatia metabólica, a osteoporose e a osteopenia associadas à DII apresentam uma prevalência de 2-30% e de 40-50%, respectivamente [18]. Portanto, a patologia metabólica óssea é uma realidade na DII mas é discutível se ela representa uma MEI ou uma complicação secundária à doença intestinal. A perda da densidade óssea e as consequentes fracturas têm uma etiologia multifactorial, e na DII os principais factores causais são a terapêutica com corticoides e a inflamação sistémica da própria doença [19,20]. Apesar do estado inflamatório sistémico da doença intestinal, caracterizado pelo aumento das citocinas circulantes, o que conduz a um aumento da actividade osteoclástica através do receptor dos osteoclastos (RANK), o efeito secundário da terapêutica parece muito importante dado que os doentes com osteopenia apresentam maior probabilidade de estarem a receber tratamento com corticoides [20] e foi demonstrada perda superior a 27% de massa óssea após um ano de terapêutica com prednisona [21]. É importante que o tratamento da osteopatia metabólica também passe pelo tratamento da doença inflamatória de base, e, sempre que possível, adequando a cada caso, com fármacos alternativos aos corticoides, como a mesalamina e azatioprina, o que

poderá exercer uma acção positiva na manutenção da densidade óssea e na consequente prevenção da osteoporose associada à DII.

MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS

As complicações oftalmológicas da DII têm sido reconhecidas desde a primeira descrição de dois doentes com conjuntivite e infiltrados da córnea, por Crohn, em 1925 [22]. Várias patologias oftalmológicas têm sido reportadas nos doentes com DII, com incidências que variam de 3.5% a 12%, globalmente mais frequentes na DC, sendo a uveíte a mais prevalente, seguida da episclerite (Tabela 3) [23].

Tabela 3. Manifestações oftalmológicas da DII

-
- Uveíte (iridociclite, coroidite)
 - Episclerite
 - Esclerite
 - Epiteliopatia pigmentar da retina
 - Neurite óptica
 - Descolamento seroso da retina
 - Oclusão vascular da retina
 - Vasculite da retina
-

Num estudo brasileiro [17] a frequência das MEI foi de 6.2%, com predomínio da uveíte anterior, seguindo-se a esclerite e episclerite. A frequência de envolvimento ocular foi similar nos doentes com DC (6.8%) e CU (5.4%), não se verificando associação estatística com a actividade da doença intestinal ou com a artrite.

Noutro estudo [24], a prevalência das manifestações oftalmológicas na DII foi de 22.92% nos doentes com CU e 60% nos doentes com DC, não se registando diferença significativa com respeito à idade e ao sexo, entre os pacientes com ou sem envolvimento ocular. A elevada taxa obtida pode ser devida ao pequeno número de doentes (96) deste estudo. As patologias oculares mais detectadas foram, em ordem decrescente, conjuntivite, blefarite, uveíte, cataratas e episclerite. Não se verifica diferença significativa entre os grupos com e sem envolvimento ocular, relacionada com a actividade da doença intestinal. Também não se estabelece qualquer relação entre o segmento intestinal afectado e o envolvimento ocular. A elevada prevalência de conjuntivite e blefarite obtida deve-se ao facto destas serem patologias frequentes na população geral, e como tal, coincidentes nos doentes com DII. A ocorrência de cataratas associada à DII, neste e noutros estudos, tem-se verificado após terapêutica de longo prazo com

esteróides, por isso, tal patologia ocular constitui uma complicação da terapêutica e não uma verdadeira MEI. O envolvimento extra-intestinal – com excepção do olho – foi notado em 28 dos 116 doentes, predominando a artrite, com 12.7% de incidência nestes doentes. Este resultado vem corroborar dados anteriores de que o envolvimento ocular se associa, frequentemente, a outra complicação extra-intestinal, geralmente de ordem articular.

No estudo de Felekis *et al* [23] as MEI mais frequentes foram a uveíte - anterior (iridociclite: 11.5%) e posterior (coroidite: 3.8%) - seguida da episclerite (7.7%). Também se registaram casos de neurite óptica, vasculite, alterações do epitélio pigmentar da retina, descolamento seroso da retina, entre outros. A elevada frequência de MEI (43%) distribuída de forma quase equitativa entre DC e CU aponta para que muitas manifestações oculares sejam relativamente silenciosas e devam ser precocemente rastreadas nestes doentes com o objectivo de serem detectadas precocemente, para diminuir a morbilidade visual nos doentes com DII.

A uveíte pode-se acompanhar de consequências potencialmente graves. Quando associada à CU, ela é frequentemente bilateral, de início insidioso e de longa duração. Apresenta-se com um quadro de dor ocular, visão enevoada, fotofobia e cefaleias. A progressão para perda visual é uma ameaça que impõe a referência urgente a um oftalmologista. O tratamento é feito com esteróides, podendo ser necessárias a via tópica e sistémica. O infliximab é rapidamente efectivo [25].

A episclerite pode ser indolor, apresentando-se com conjuntiva e esclera hiperémica, acompanhadas ou não de prurido e sensação de ardor. A episclerite usualmente não requer tratamento específico para além do tratamento da doença intestinal subjacente [26].

Na literatura recente é reportado um caso raro de uma síndrome de panuveíte e fibrose subretinal como uma manifestação extra-intestinal de CU [27]. Trata-se, efectivamente, de um síndrome raro, que se apresenta com uveíte posterior unilateral que progride para fibrose subretinal. O caso ilustra uma manifestação oftalmológica da CU que tem curso numa fase inactiva da doença, comprovada clinicamente pela ausência de sintomas e pelos resultados da colonoscopia então realizada. Neste sentido, reforça os dados de que as manifestações oftalmológicas da CU ocorram quer na fase activa da doença, quer na sua fase de inactividade clínica.

MANIFESTAÇÕES MUCO-CUTÂNEAS

A prevalência das manifestações dermatológicas

associadas à DII assume valores entre 2%-34% [28]. Um terço dos doentes com DII desenvolve manifestações muco-cutâneas [29]. A associação destas manifestações com a DII é de causa desconhecida mas pensa-se que possa representar uma reacção a antigénios da doença intestinal, até porque geralmente a manifestação dermatológica coincide com a exacerbação da doença intestinal de base. O espectro destas manifestações é vasto (Tabela 4) mas as mais comuns são o eritema nodoso (EN) e o pioderma gangrenoso (PG) [28]. O diagnóstico é feito clinicamente. Cerca de 9.3% dos doentes com DII apresentaram uma manifestação dermatológica importante, incluindo EN e PG [30].

Tabela 4. Manifestações muco-cutâneas da DII

- Eritema Nodoso
- Pioderma gangrenoso
- Síndrome “sweet”
- Aftose oral
- Psoríase
- Liquen planus
- Eritema multiforme
- Pioestomatite vegetativa

A prevalência de EN em doentes com DII é de 7.4% [30]. O eritema nodoso é a manifestação cutânea mais comum na CU, sendo as mulheres mais afectadas que os homens [28]. A manifestação dermatológica raramente precede o diagnóstico da DII e a gravidade do EN não se correlaciona necessariamente com a gravidade da doença intestinal [31].

O eritema nodoso caracteriza-se clinicamente por nódulos subcutâneos de 1-5 cm de diâmetro, violáceos ou vermelhos, sensíveis e elevados. Afecta geralmente as superfícies extensoras das extremidades, particularmente a área tibial anterior, e tende a ocorrer em períodos de actividade da DII. O EN parece resultar duma reacção de hipersensibilidade retardada. A biopsia não é necessária, mas histologicamente a lesão revela uma paniculite focal não específica [29]. A doença é auto-limitada e o prognóstico é bom. A duração da remissão tem uma média de 5 semanas. Tratamento de suporte com meias de compressão, elevação das pernas e descanso pode ser suficiente. Nos casos mais graves, anti-inflamatórios não esteróides ou esteróides sistémicos podem ser necessários [28].

O pioderma gangrenoso (PG) é uma manifestação rara, com valores de incidência variáveis em diferentes estudos [1]: desde uma maior incidência do PG na DC

do que na CU, com valores de 0.5%-20% e 1%-10% respectivamente; outros estudos relatam maior incidência na CU enquanto num outro não detecta diferença. No estudo de Yuksel *et al* [30] o PG foi detectado em 2.3%, mais vezes na CU, mas sem diferença significativa.

Clinicamente, o PG pode-se apresentar sob 4 tipos: clássico, pustular, bulhoso e vegetativo. O PG clássico caracteriza-se por uma úlcera profunda, dolorosa, com um bordo violáceo e um centro purulento necrótico. Tende a afectar as pernas, mas pode ocorrer em qualquer parte anatómica, incluindo a cabeça, pescoço e genitália. Ocorre em múltiplos locais, em 70% dos casos [32]. Os doentes tendem a desenvolver a úlcera em resposta a uma lesão traumática, um fenómeno designado por patergia. O tratamento inclui o tratamento da doença intestinal subjacente. Os esteróides são considerados o tratamento mais efectivo para o PG, ficando os imunossuppressores reservados para os casos refractários [33]. Tacrolimus, pimecrolimus, cromolina de sódio, ácido 5-aminosalicílico e factores de crescimento derivados das plaquetas têm sido referidos na literatura como tratamentos de opção para o PG, com taxas variáveis de sucesso [34].

A síndrome "sweet" (SS) ou dermatose neutrofilica febril aguda, só relativamente recentemente foi reconhecida como uma MEI da DII. Predominantemente, afecta mulheres entre os 30-50 anos de idade e caracteriza-se clinicamente por nódulos eritematosos, pápulas edematosas ou placas inflamatórias localizados geralmente na face, no pescoço, nos membros, embora também se possa localizar no meato auditivo externo e na cavidade oral [35]. A erupção caracteriza-se por dor ou queimor e pode estar associado a sintomas gerais como fadiga, cefaleias e febre. A patogénese exacta é desconhecida. Uma doença inflamatória sistémica é identificada em cerca de 15% dos doentes com SS, sendo a DII a entidade sistémica mais comum, tendendo a ocorrer na fase activa da doença intestinal subjacente. As erupções cutâneas respondem bem ao tratamento com esteróides tópicos ou sistémicos. A estomatite aftosa encontra-se entre as manifestações das membranas mucosas mais comuns na DII. Esta patologia pode afectar 4.2% dos doentes com CU [28] e, num estudo recente chega mesmo a afectar 37.5% dos doentes com DII, com maior predomínio na CU (39.7%) do que na DC (33.1%) [30]. Clinicamente, as lesões aparecem como úlceras dolorosas, redondas ou ovais, com uma base pseudomembranosa e um bordo eritematoso. Pode estar localizadas na mucosa bucal ou labial, na

orofaringe ou no palato. Podem corresponder a dimensões minor ou major. A manifestação pode ocorrer, recorrer ou exacerbar-se com a actividade da doença intestinal subjacente [28].

MANIFESTAÇÕES HEPATOBILIARES

Várias alterações hepatobiliares estão associadas à DII. Contudo, a maioria delas constituem, na verdade, complicações da DII. A principal patologia hepatobiliar que está efectivamente associada à DII enquanto manifestação extra-intestinal da doença primária é a colangite esclerosante primária (CEP). (Tabela 5) [36].

A CEP é uma doença crónica e progressiva, cuja etiologia exacta é desconhecida, caracterizada por inflamação, fibrose e estenoses da árvore biliar intra e/ou extra hepática. É considerada uma condição pré-maligna para o desenvolvimento da colangiocarcinoma. A CEP é rara na população geral mas está fortemente associada à DII, de tal modo que mais de 90% dos doentes com CEP também apresentam DII, e geralmente o diagnóstico de DII precede a CEP por vários anos. Esta patologia afecta mais de 5% dos doentes com CU e ligeiramente menos dos doentes com DC (cerca de 3.5%). Quando associada à DII, ela é igualmente prevalente em ambos os sexos. Nos doentes com CEP, a DII apresenta frequentemente certas características típicas: extensão pancolónica com excepção rectal, baixa actividade intestinal, ileíte e elevada incidência de "bolsite" após colectomia. Estes dados sugerem a existência de um fenótipo clínico DII-CEP específico [37]. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e a colangio-RM são diagnósticos, demonstrando o padrão típico de irregularidade dos ductos biliares, com zonas de estreitamento e outras de dilatação [38]. Relativamente ao tratamento da CEP, o ácido ursodesoxicólico é o fármaco mais estudado neste contexto e tem demonstrado exercer um efeito positivo, dado que alguns estudos demonstram uma melhoria da bioquímica hepática, sintomas e histologia, em doses de 20-30 mg/kg por dia, podendo também melhorar o prognóstico da doença e diminuir o risco de cancro do cólon destes doentes [36].

Os doentes com DII apresentam um risco aumentado de hepatite auto-imune (HAI). Num estudo, a CU estava presente em 16% dos doentes com HAI [36]. Esta patologia, juntamente com a CEP podem ocorrer no mesmo indivíduo, permanecendo pouco claro se tal associação representará diferentes estadios de evolução de só entidade clínica.

Tabela 5. Distúrbios hepatobiliares associados à DII

MEI	CU	DC
Colangite Esclerosante Primária (CEP)		
CEP - grande canal	+	+
CEP - pequeno canal ("pericolangite")	+	+
Cirrose	+	+
Hepatoma	+	+
Colangiocarcinoma	+	+
Outros distúrbios		
Esteatose hepática	+	+
Granulomas		+
Amiloidose		+
Abcesso hepático		+
Litíase biliar		+
Hepatite auto-imune	+	

MANIFESTAÇÕES PANCREÁTICAS

Os casos de pancreatite associados à DII são, na grande maioria, complicações secundárias à terapêutica medicamentosa da DII (mesalamina, azatioprina, 6-MP). Por isso, a pancreatite como MEI da DII constitui uma entidade infrequente ou fracamente reconhecida. Porém, ainda que com fraca expressão epidemiológica, a sua realidade não deve ser ignorada.

Na revisão da literatura revelaram-se 33 casos de pancreatite crónica associada à DII: 20 doentes com DC e 13 com CU. Destes, somente 4 casos (três de CU e um de DC) foram identificados como MEI - dada a inexistência de causas alternativas para estas pancreatites [39]. Foi determinada a prevalência de pancreatite de 1057 doentes com DII, a partir da base de dados de dois hospitais de Madrid [39]. O valor obtido foi de 2.74% (29 casos); destes, apenas em 4 doentes (0.38%) foi considerada idiopática, logo, passível de constituir uma MEI. Em três destes quatro doentes, tratava-se de uma pancreatite crónica. Estes dados apontam para que a pancreatite em doentes com DII seja mais frequentemente devida a uma causa não relacionada com a patologia intestinal, e que os casos de pancreatite enquanto MEI sejam comparativamente raros.

Segundo Inque *et al* [40] a pancreatite aguda não é frequente, mas pode ser uma MEI ocasional da CU. Já o estudo de Bermejo *et al* [41] considera que a pancreatite aguda como MEI da DII possa ser assim classificada em mais casos do que se esperaria, dado que a frequência da pancreatite idiopática obtida no seu estudo alcançou um valor correspondente a 20% de todos os casos de pancreatite observados.

MANIFESTAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS

A DII está associada a um risco aumentado de distúrbios vasculares [42]. As manifestações trombóticas mais comuns são trombose venosa profunda (usualmente nas pernas) e tromboembolismo pulmonar (TEP). Os eventos tromboembólicos são os mais importantes, pois podem ser fatais. Os doentes com DII apresentam risco acrescido (cerca de 3 vezes superior) de tromboembolismo e a sua incidência varia entre 1.2-6.1%, constituindo uma importante causa de morbidade e mortalidade [43]. O tromboembolismo constitui uma MEI da DII, a qual resulta da interacção de vários factores de risco, genéticos e adquiridos. Vários estudos têm demonstrado um desequilíbrio dos factores pró-coagulantes, anticoagulantes e fibrinolíticos, predispondo os doentes com DII à trombose [44,45]. Além disso, o estudo de Miehsler *et al* foi elucidativo de como a DII constitui, ela própria, um factor de risco de eventos tromboembólicos [43]. Este estudo comparou doentes com DII, artrite reumatóide, e doença celíaca, emparelhados com controlos por idade e sexo, demonstrando que os doentes com DII têm um risco de eventos tromboembólicos aumentado 3.6 vezes em contraste com outras doenças inflamatórias que não apresentam risco aumentado.

A causa da forte associação entre a DII e os fenómenos tromboembólicos permanece pouco clara. Vários estudos têm investigado a relação entre os factores genéticos de risco de trombose e a DII. O factor V de Leiden, o factor II e o factor XIII, entre outros, bem como genes vasoactivos e trombofílicos têm sido investigados. Os dados da literatura demonstram que

estes factores genéticos geralmente não são mais comuns nos doentes com DII do que nos outros. Contudo, quando estes factores ocorrem nos doentes com DII, estes são mais susceptíveis à manifestação de eventos tromboembólicos. Por isso, o estudo de defeitos genéticos da coagulação nos doentes com DII com antecedentes trombóticos ou com história familiar de eventos tromboembólicos parece justificável [46].

MANIFESTAÇÕES RENAI

Ainda não está esclarecido se certas patologias renais e do tracto urinário que afectam doentes com DII constituem, efectivamente, MEI da doença inflamatória subjacente. Em alguns casos também se levanta a hipótese de etiologia medicamentosa, relativamente a fármacos empregues no tratamento da DII.

Nos doentes com DII, estão relatados casos de glomerulonefrites causadoras de síndrome nefrótica e insuficiência renal. Estas patologias renais, de diversas histologias, parecem estar relacionadas com a actividade da doença intestinal e responder favoravelmente à terapêutica da DII [47]. Embora raros, também existem casos de nefropatia por IgA associada à DII [48]. Nestes, a terapêutica da inflamação intestinal subjacente tende a melhorar a nefropatia. Alguns casos de nefrite intersticial têm sido reportados nos doentes com DII. A etiologia medicamentosa destas lesões não foi rejeitada liminarmente. A vigilância medicamentosa no Reino Unido registou uma baixa incidência de lesão renal associada à terapêutica com salicilatos [49]. Um estudo epidemiológico demonstrou recentemente que o surgimento de lesões renais foi relacionado com a gravidade da DII subjacente mais do que com o tratamento com 5-ASA (5-aminosalicílico) [50].

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

Existe uma evidência crescente de que as MEI também se manifestam no sistema nervoso, periférico e central. O estabelecimento de uma relação causal entre a DII e as manifestações neurológicas baseia-se em casos de lesões neurológicas em doentes com DII, reportados na literatura. Neste capítulo, a entidade clínica mais comum é a esclerose múltipla (EM). Menos comumente, ocorre neurite óptica (NO) e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Uma revisão da literatura científica e um estudo cohort sobre a ocorrência de doenças desmielinizantes na DII, revelaram um aumento de 4 vezes do risco de doenças desmielinizantes nos doentes com DII, independente

do tratamento médico [51]. A patologia desmielinizante é caracterizada por inflamação e destruição focal das camadas de mielina na substância branca do sistema nervoso central (SNC).

Estão, recentemente, reportados casos de doentes com DC sob terapêutica com infliximab, diagnosticados com EM [52-54] ou NO [55,56]. Não se sabe exactamente se os sintomas neurológicos se deveram ao tratamento com infliximab, ou se os processos desmielinizantes representam manifestações de um estado sub-clínico da doença neurológica exacerbado pela terapêutica biológica, numa população com risco aumentado de doença desmielinizante.

Dois recentes estudos revelaram um aumento do risco de patologia desmielinizante em doentes com DII não tratados com infliximab nem outra terapêutica biológica. O estudo populacional cohort, de Bernstein *et al* reportou um aumento significativo do risco de EM em doentes com CU, mas não em doentes com DC [2]. No estudo retrospectivo de Gupta *et al* foram diagnosticadas EM, NO e outras patologias desmielinizantes, em doentes com CU e DC [57]. Parece razoável considerar a existência de uma susceptibilidade genética e de um mecanismo patológico comuns à DII e às patologias desmielinizantes. Akbayir *et al* [58] reportou no seu estudo uma perda auditiva neurosensorial subclínica - afectando preferencialmente as frequências elevadas - associada à DII. Desconhece-se, porém, se a perda auditiva assintomática poderá evoluir para défice auditivo grave.

MANIFESTAÇÕES PULMONARES

Várias manifestações pulmonares têm sido reportadas nos doentes com DII e o espectro do envolvimento pulmonar pode abranger todo o sistema respiratório, da laringe à pleura. A maioria dos casos ocorrem após o diagnóstico da DII, mas ocasionalmente precedem o diagnóstico [59]. As vias aéreas superiores representam o local mais comum do envolvimento pulmonar associado à DII, representando cerca de 39% dos casos. Dentro desta localização, a bronquiectasia constitui a patologia respiratória mais comum nestes doentes. A associação entre asma e DII parece ser mais forte do que suponha. O estudo de Bernstein [2], reportou a doença das vias respiratórias como a patologia crónica mais comumente associada aos doentes com DC, e a segunda mais ligada à CU. A probabilidade destes doentes padecerem de asma, é de 30-40% e 50-70% na DC e na CU, respectivamente e comparativamente com os controlos.

A doença pulmonar parenquimatosa é pouco frequentemente associada à DII. A sua ocorrência é maioritária na CU e a patologia mais reportada é a pneumonia organizativa obliterante bronquiolítica (POOB). E tal como nos casos não associados à DII, a sua resolução é geralmente alcançada com esteróides sistémicos [59].

As complicações pulmonares associadas a fármacos utilizados na DII, como a mesalamina, caracteriza-se por doença pulmonar intersticial. Iannone *et al* [60] reporta um caso de uma pneumonia numa doente com CU diagnosticada e medicada há quatro meses com mesalamina e, à data, em remissão clínica. A interpretação de etiologia fármaco-induzida deveu-se ao facto da mesma não ceder com antibióticos, mas sim quando a mesalamina foi suspensa e iniciada terapêutica com corticóide endovenoso. Um intervalo de vários dias a meses pode mediar entre o início da mesalamina e os sintomas pulmonares. Tosse não produtiva e febre baixa são os principais. A leucocitose está frequentemente ausente.

MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS

Existem poucos casos reportados de manifestações cardíacas da DII. A pericardite é uma MEI da DII rara, dado que há registo de pouco mais de uma centena de casos, sendo o diagnóstico da sua associação à DII, estabelecido por exclusão de outras etiologias [1].

Apesar do reduzido número de casos de pericardite associada a DII reportados, trata-se de uma patologia cujo tratamento é importante devido a potenciais complicações, graves e crónicas, bem como ao risco de exacerbação da DII com o tratamento com anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). Capell *et al* [61] reportaram-nos um caso de pericardite e

tamponamento cardíaco associados à CU. Trata-se de um indivíduo de 32 anos com CU, medicado com mesalamina há dez anos, que desenvolveu pericardite crónica e posteriormente tamponamento cardíaco. Este caso foca os pontos mais importantes da associação entre a manifestação cardíaca e a doença intestinal de base, tais como a vantagem da utilização de prednisona relativamente aos AINEs (dado que o corticóide é terapêutico para ambas) e o facto desta pericardite poder ser recorrente e crónica. Além disso, este caso vem juntar-se a oito casos anteriormente reportados de tamponamento cardíaco associado à CU e a um caso de tamponamento cardíaco associado à DC.

Neste caso, foi rejeitada a hipótese de o agente causal por ter sido a mesalamina - a qual tem sido implicada na pericardite como uma reacção de hipersensibilidade aguda que tem curso no espaço de semanas após o início da terapêutica [62,63] – pelo facto da pericardite ter tido início mais de oito anos após o início da terapêutica com mesalamina e também por a pericardite ter remitido com prednisona apesar da continuação da terapêutica com mesalamina. Portanto, é importante diferenciar entre a pericardite enquanto *complicação* da DII, concretamente da terapêutica com mesalamina, e a pericardite como MEI da DII.

CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

O advento dos modificadores da resposta biológica, como por exemplo, os inibidores do α -TNF, tem melhorado o tratamento da DII e das suas MEI. O significativo nível de evidência a favor da utilização terapêutica destes agentes, como o infliximab e o adalimumab apoia a decisão da sua introdução clínica no contexto das MEI da DII (Tabela 6) [64].

Tabela 6. Nível de evidência a favor do Infliximab e/ou Adalimumab no tratamento de várias manifestações extra-intestinais da DII

Manifestação extra-intestinal	Dados casos retrospectivos	Dados casos prospectivos	Dados de controlos randomizados
Espondilite anquilosante	Sim	Sim	Sim
Artropatia periférica	Sim	Sim	Sim
Eritema nodoso	Sim	Não	Não
Pioderma gangrenoso	Sim	Sim	Sim
Uveíte	Sim	Sim	Não
Colangite esclerosante primária	Não	Não	Não

CONCLUSÃO

A DII é uma doença sistêmica cujas manifestações clínicas podem envolver qualquer outro órgão, através de um conjunto de processos ainda pouco elucidados. É fundamental um elevado grau de alerta e de suspeita clínica relativamente às MEI da DII, para que o seu

diagnóstico e tratamento sejam uma realidade bem sucedida. A semelhança de outras doenças crônicas, a diminuição das morbidades e o aumento da sobrevida com o máximo de qualidade de vida possível do doente com DII, são objectivos que devem exigir toda a atenção e esforço dos clínicos.

REFERÊNCIAS

- 1 **Ricart E**, Panaccione R, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 207-214
- 2 **Bernstein CN**, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 827-836
- 3 **Mendoza JL**, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Diaz- Rubio M. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 297-300
- 4 **L Lakatos**, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003; 9 (10): 2300-2307
- 5 **Kucharzik T**, Maaser C, Lügering A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, Domschke W. Recent Understanding of IBD Pathogenesis: Implications for Future Therapies. *Inflamm Bowel Dis*. Volume 12, Number 11, November 2006
- 6 **Yap LM**, Ahmad T, Jewell DP. The contribution of HLA genes to IBD susceptibility and phenotype. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18: 577-96
- 7 **Orchard TR**, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123: 714-718
- 8 **Paredes J.M.**, Borrachina M. M., Román J., Moreno-Osset E. Patología articular en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28(4):240-9
- 9 **De Vos M**. Review article: joint involvement in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 36-42
- 10 **Mirza Z**, Sastri B, Lin J, Amenta P, Das K. Autoimmunity Against Human Tropomyosin Isoforms in Ulcerative Colitis. Localization of Specific Human Tropomyosin Isoforms in the Intestine and Extraintestinal Organs. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12:1036-1043
- 11 **Bergen JA**. Complications and sequelae of chronic ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1930; 3:335-352
- 12 **Moll JMH**, Haslock I, Macrae IF, Wright V Association between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behçet's syndrome. *Medicine* 1974; 53(5):343-463
- 13 **Orchard TR**, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42:387-91
- 14 **Van der Linden S**, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984; 27:361-8
- 15 **Dougados M**, Van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al, The European Spondylarthropathy Study Group. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1218-27
- 16 **Heuft-Dorenbosch L**, Landewe R, Weijers R, Wanders A, Houben H, van der Linden S, et al. Combining information obtained from magnetic resonance imaging and conventional radiographs to detect sacroiliitis in patients with recent onset inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:804-8
- 17 **Lanna C**, Ferrari M, Lemos Rocha S, Nascimento E, Carvalho M, Cunha A. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol* 2008; 27:503-509
- 18 **Papaioannou A**, Giangregorio L, Kvern B, Boulos P, Ioannidis G, Adachi JD. The osteoporosis care gap in Canada. *BMC Musculoskelet Disord* 2004; 5: 11
- 19 **Van Staa TP**, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology* 2003; 125: 1591-1597
- 20 **Bernstein CN**, Blanchard JF, Metge C, Yogendran M. The association between corticosteroid use and development of fractures among IBD patients in a population-based database. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1797-1801
- 21 **De Jong DJ**, Corstens FH, Mannaerts L et al Corticosteroid- induced osteoporosis: does it occur in patients with Crohn's disease? *Am J Gastroenterol* 2002; 97(8):2011-2015
- 22 **Crohn BB**. Ocular lesions complicating ulcerative colitis. *Am J Med Sci*. 1925; 169:260-267
- 23 **Felekis T**, Katsanos K, Kitsanou M,Trakos N, Theopistos V, Christodoulou D, Asproudis I, Tsianos E. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:29 -34
- 24 **Safiye Yilmaz**. The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:1027-1030
- 25 **Read RW**. Uveitis: advances in understanding of pathogenesis and treatment. *Curr Rheumatol Rep* 2006;

- 8:260–6
- 26 **Mintz R**, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:135–9
- 27 **Fuentes-Páez G**, Martínez-Osorio G et al. Subretinal fibrosis and uveitis syndrome associated with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:333–334
- 28 **Timani S**, Mutasim D. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinics in Dermatology* 2008; 26, 265–273
- 29 **Trost LB**, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005; 81:580–585
- 30 **Yu'ksel I**, Basar O, Afaseven H, Ertrugul I, Arhan M, Ibis M, Dagli U, Demirel B, Sasmaz N. Mucocutaneous Manifestations in Inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:000–000
- 31 **Weinstein M**, Turner D, Avitzur Y. Erythema nodosum as a presentation of inflammatory bowel disease. *CMAJ* 2005; 173:145–6
- 32 **Menachem Y**, Gotsman I. Clinical manifestations of pyodermagangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J* 2004; 6:88–90
- 33 **Brooklyn T**, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ* 2006; 333:181–4
- 34 **Reichrath J**, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:273–83 [Review]
- 35 **Ytting H**, Vind I, Bang D, Munkholm P. Sweet's syndrome – an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2005; 72:195–200
- 36 **Saich R**, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3): 331–337
- 37 **Loftus EV J**, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Jewell DA, Sandborn WJ. PSCIBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91–96
- 38 **Charatcharoenwitthaya P**, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8:75–82
- 39 **Gómez EG**, Ramón AL, Bermejo F. Idiopathic pancreatitis in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; 2, 237–240.
- 40 **Inque H**, Katsuya S, Hiroshi O, Masatoshi D, Takenari Y, Takahisa S, Shigeru O, Hitoshi Y, Takeshi N. Acute pancreatitis in patients with UC. *Digestive Diseases and Sciences* June 2005; Vol. 50, No. 6
- 41 **Bermejo F**, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, Gisberts JP, Pérez-Calle JL, Vera I, Menchén L, Martín-Arranz MD, Carneros JA. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28, 623–628
- 42 **Koutroubakis IE**. Therapy insight: Vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 266–272
- 43 **Miehler W**, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, Grisar J, Machold K, Scholz S, Vogelsang H, Novacek G. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53: 542–548
- 44 **Van Bodegraven AA**. Haemostasis in inflammatory bowel diseases: clinical relevance. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003; 51:62
- 45 **Saibeni S**, Bottasso B, Spina L, Bajetta M, Danese S, Gasbarrini A, de Franchis R, Vecchi M. Assessment of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) plasma levels in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1966–1970
- 46 **Tsiolakidou G**, Koutroubakis IE. Thrombosis and inflammatory bowel disease-the role of genetic risk factors. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (28): 4440–4444
- 47 **Shaer AJ**, Stewart LR, Cheek DE, Hurray D, Self SE. IgA antiglomerular basement membrane nephritis associated with Crohn's disease: a case report and review of glomerulonephritis in inflammatory bowel disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1097–1109
- 48 **Onime A**, Agaba E, Sun I, Parsons R, Servilla K, Massie L, Tzamalouk A. Immunoglobulin A nephropathy complicating ulcerative colitis. *Int Urol Nephrol* 2006; 38:349–353
- 49 **Ransford RA**, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut* 2002; 51: 536–539
- 50 **Van Staa TP**, Travis S, Leufkens HG, Logan RF. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1733–1739
- 51 **Andersena NN**, Caspersena S, Jessb T, Munkholm P. Occurrence of demyelinating diseases after anti-TNF treatment of inflammatory bowel disease: A Danish Crohn Colitis Database study. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; 2, 304–309
- 52 **Thomas Jr CW**, Weinschenker BG, Sandborn WJ. Demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:28–31
- 53 **Dubcenco E**, Ottaway CA, Chen DL, et al. Neurological symptoms suggestive of demyelination in Crohn's disease after infliximab therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:565–566
- 54 **Freeman HJ**, Flak B. Demyelination-like syndrome in Crohn's disease after infliximab therapy. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 313–316
- 55 **Mejico LJ**. Infliximab-associated retrobulbar optic neuritis. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:793–794
- 56 **Strong BY**, Erny BC, Herzenberg H, et al. Retrobulbar optic neuritis associated with infliximab in a patient with Crohn disease. *Ann Intern Med* 2004; 140:W34
- 57 **Gupta G**, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005; 129:819–826
- 58 **Akbayir N**, Calis AB, Alkim C, Sokmen HM, Erdem L, Ozbal A, Bolukbas F, Akbayir N. Sensorineural hearing loss in patients with inflammatory bowel disease: a subclinical extraintestinal manifestation. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1938–1945
- 59 **Black H**, Mendoza M, Murin S. Thoracic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Chest* 2007; 131:524–532
- 60 **Iannone P**, Lenzi T. An unusual case of pneumonia. *Intern Emerg Med* 2008; 3:391–39

- 61 **Cappell S**, Turkieh A, Chronic Pericarditis and Pericardial Tamponade Associated with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* 2008; 53:149-154
- 62 **García-Mora S**, Sáez-Royuela F, Pérez-Alvarez J, Gento E, Téllez J. Myopericarditis and Mitral Insufficiency Associated With Ulcerative Colitis Treated With Mesalazine. *Inflamm Bowel Dis*. Volume 12, Number 4, April 2006
- 63 **Doganay L**, Akinci B, Pekel N, Simsek I, Akpınar H. Mesalazine-induced myopericarditis in a patient with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 199-200
- 64 **Barrie A**, Regueiro M. Biologic Therapy in the Management of Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1424 -1429