

MANIFESTĂRI HEMATOLOGICE ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

Hematological manifestations in intestinal inflammatory diseases

Șef Lucr. Dr. Mihaela Adela Iancu^{1,2}, Asist. Univ. Dr. Mihaela Daniela Baltă^{1,2},
Șef Lucr. Dr. Cristian Gabriel Bejan^{1,2}, Asist. Univ. Dr. Alexandra Ana Maria Stănescu,
Prof. Dr. Dumitru Matei^{1,3}, Șef Lucr. Abil. Dr. Camelia Cristina Diaconu^{1,4}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

²Cabinet medical individual medicină de familie

³Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alesandrescu-Rusescu“, București

⁴Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, București

REZUMAT

Bolile inflamatorii intestinale sunt reprezentate de colita ulceroasă și de boala Crohn, fiind considerate patologii sistemice. În cadrul bolilor inflamatorii intestinale, manifestările extraintestinale sunt multiple. Anemia reprezintă una dintre cele mai frecvente manifestări extraintestinale în boala inflamatorie intestinală. Etiologia anemiei la pacienții cu boală inflamatorie intestinală poate fi multifactorială, adesea mecanismul implicat este complex. Cauza cea mai frecventă este reprezentată de deficitul de fier, asociat de cele mai multe ori cu anemie determinată de inflamația cronică, deficiență de vitamina B12, deficiență de acid folic, medicamente sau hemoliză. Anemia este uneori asimptomatică sau pacienții prezintă manifestări nespecifice, astfel încât hemograma la pacienții cu boală inflamatorie intestinală trebuie indicată în mod regulat pentru a detecta cât mai devreme anemia.

Cuvinte cheie: boli inflamatorii intestinale, anemie, deficit de fier, malabsorbție

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease is comprised of two major disorders: ulcerative colitis and Crohn disease. Among intestinal inflammatory diseases, there must be made a difference between extra intestinal manifestations and the complications of the disease or treatment. Anemia represents one of the most frequent extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. The etiology of anemia in patients with inflammatory bowel disease can be multifactorial, often involving a combination of iron deficiency, anemia of chronic disease, vitamin B12 deficiency, folic acid deficiency, drugs or hemolysis. Patients with iron deficiency may not always manifest with signs and symptoms; so, hemoglobin levels in patients with inflammatory bowel disease must be regularly monitored for earlier detection of anemia.

Keywords: inflammatory bowel disease, anemia, iron deficiency, malabsorption

Bolile inflamatorii intestinale sunt reprezentate de colita ulceroasă (CU) și boala Crohn (BC), afecțiuni sistemice, având mecanism patogenic complex (1). Un studiu efectuat în SUA, care a analizat 9 milioane de polițe de asigurări medicale, a arătat o prevalență a colitei ulceroase la adulți de 238 la 100.000 de locuitori, iar prevalența bolii Crohn de 201 la 100.000 de locuitori (2). Același studiu a arătat o prevalență a colitei ulceroase la copil de 28 la 100.000 de locuitori, iar prevalența bolii Crohn de 43 la 100.000 de locuitori (2). Bolile inflamatorii

intestinale (colita ulceroasă, boala Crohn) prezintă frecvent și manifestări digestive extraintestinale, dar și sistemice, cu impact important asupra calității vieții, morbidității și mortalității. Uneori, manifestările extraintestinale apar chiar înaintea diagnosticului de boală inflamatorie intestinală. Trebuie să diferențiem manifestările extraintestinale datorate bolii inflamatorii intestinale de complicațiile bolii sau ale tratamentului. Asocierea bolilor inflamatorii intestinale cu manifestări sistemice s-a observat încă din 1976, manifestările extraintesti-

Autor corespondență:

Șef Lucr. Dr. Mihaela Adela Iancu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București
E-mail: adelaiancu@yahoo.com

nale fiind inițial clasificate în trei categorii: asociate cu colita – manifestări cutanate, oculare, articulare și ale cavității bucale; asociate disfuncției intestinului subțire – malabsorbție, litiază veziculară și afectări renale; sau considerate complicații nonspecifice. Manifestările extraintestinale pot fi primare sau secundare, fiind complicațiile malnutriției, ale sindromului inflamator cronic sau ale tratamentului (Tabelul 1). Manifestările extraintestinale mediate imun pot fi considerate manifestări

TABELUL 1. Manifestări extraintestinale asociate bolilor inflamatorii intestinale

Musculoscheletale	Artrite (infecțioase, noninfecțioase) Spondilită anchilozantă Sacroileită izolată Osteoporoză
Cutaneo-mucoase	Eritem nodos Pioderma gangrenosum Stomatită aftoasă Glosită Modificări trofice – pilozitate, unghii Rash, exantem
Oculare	Uveită anterioară Conjunctivită Sclerită/episclerită Cecitate nocturnă
Hepatobiliare	Colangeită sclerozantă primară Hepatită autoimună Ciroză biliară Litiază biliară
Pancreatice	Pancreatită acută Pancreatită cronică Pancreatită medicamentoasă
Hematologice	Evenimente trombembolice Anemie hemolitică autoimună Purpură trombocitopenică (sindromul Moschowitz) Anemie carențială (deficit de fier, vitamina B12, acid folic) Trombocitoză, leucocitoză
Renale	Proteinurie tubulară Glomerulonefrită Nefrită interstițială Nefrolitiază (calculi de oxalat, acid uric) Insuficiență renală Amiloidoză renală
Bronhopulmonare	Bronșită cronică, bronșiectazii, bronșiolită Pleurită, serozită Pneumonită de hipersensibilitate Fibroză pulmonară (metotrexat) Infecții oportuniste (imunosupresie)
Cardiace	Pericardită Miocardită
Neurologice	Boli demielinizante (scleroza multiplă) Nevrită (nc III, nc VII) Miastenia gravis

asociate activității inflamatorii intestinale, cu un mecanism patogenetic comun (artrită, eritem nodos,

pyoderma gangrenosum, stomatită aftoasă, irită sau uveită) sau pot fi considerate boli autoimune independente de boala intestinală, precum colangeita sclerozantă.

Manifestările extraintestinale se corelează cu gradul de activitate al bolii. Acest lucru nu s-a observat în cazul colangeitei sclerozante primitive sau al spondilitei anchilozante. Frecvent, în practică, întâlnim asocierea mai multor manifestări extraintestinale.

Manifestările hematologice întâlnite în sunt prezentate de anemie carențială (deficit de fier, vitamina B12, acid folic), anemie hemolitică autoimună, evenimente trombembolice, purpură trombocitopenică (sindromul Moschowitz), trombocitoză sau leucocitoză (Tabelul 1) (1).

Anemia este o manifestare extraintestinală frecvent întâlnită la pacienții cu boli inflamatorii intestinale. Diferitele studii raportează o prevalență a anemiei asociată cu bolile inflamatorii cronice între 6 și 74%, prevalența mai mare fiind înregistrată la pacienții spitalizați (3). Factorii implicați în mecanismul apariției anemiei sunt multipli, de cele mai multe ori se asociază, fapt ce determină abordarea multidisciplinară a pacientului cu boli inflamatorii intestinale, în vederea stabilirii diagnosticului și tratamentului etiologic al anemiei. Anemia poate fi asimptomatică sau, de cele mai multe ori, prezintă simptome nespecifice, precum: fatigabilitate, amețeli, cefalee, dispnee, tahicardie. Consecințele clinice sunt reprezentate de scăderea capacității de efort, de tulburări ale funcției cognitive, tulburări de atenție, afectând activitățile zilnice ale pacientului. Are un impact important asupra bolii intestinale, asupra calității vieții acestor pacienți, determină spitalizări mai frecvente și prelungite și se asociază cu o mortalitate mai crescută. Cu toate acestea, anemia din bolile inflamatorii intestinale este subdiagnosticată și subtratată (4).

Etiologia anemiei asociate bolilor inflamatorii intestinale

Mecanismele implicate în apariția anemiei sunt reprezentate de:

- pierderi excesive de fier, prin sângerări intestinale, ce determină apariția anemiei feriprive,
- carență de fier fie prin restricții alimentare, fie prin absorbția deficitară a fierului, ce determină, de asemenea, apariția anemiei feriprive,

- deturnarea fierului în alte sectoare prin sechestrarea macrofagelor, din cauza inflamației cronice,
- eritropoieza deficitară, caracteristică bolilor inflamatorii cronice,
- deficit de vitamina B12 sau acid folic prin restricții alimentare, rezecții intestinale sau malabsorbție,
- efect advers al medicamentelor (hemoliză, aplazie medulară, mielosupresie),
- mecanism autoimun (anemie hemolitică autoimună),
- mai rar: sindrom mielodisplazic, anemie aplastică, deficiență de glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza (5).

Deficitul de fier

Anemia feriprivă este cea mai frecventă formă de anemie la pacienții cu boli inflamatorii intestinale. Poate fi cauzată fie de deficit absolut de fier prin aport insuficient sau de sângerări din ulcerările mucoasei intestinale (în special în colita ulcerativă) sau absorbție scăzută (în boala Crohn cu afectarea tractului gastro-intestinal superior).

Pacienții cu boli inflamatorii intestinale prezintă un aport alimentar diminuat, din cauza apetitului alimentar scăzut sau a dietelor restrictive, ceea ce determină un aport scăzut de alimente, necesarul zilnic de 1-2 mg de fier nefiind atins. În plus, pacienții cu boli inflamatorii intestinale evită adesea consumul cerealelor bogate în fibre deoarece acestea le exacerbează simptomele abdominale. Fierul poate fi pierdut prin sângerările din ulcerările apărute la nivelul mucoasei intestinale, adesea întâlnite în bolile inflamatorii intestinale, mai ales în colita ulceroasă. Atunci când cantitatea pierdută de fier depășește absorbția, apare deficitul de fier. Mai rar este afectată absorbția fierului – în boala Crohn cu localizare la nivelul tractului gastro-intestinal superior (duoden și jejun) (6).

În plus, la pacienții cu boli inflamatorii intestinale, se descrie un deficit funcțional de fier determinat de tulburările în metabolismul hepcidinei. Hecpida este un peptid sintetizat în ficat, care reglează transportul fierului din enterocit în circulație. Producția de hepcidină crește atunci când sideremia este crescută sau când este stimulată de citokine proinflamatorii precum IL-6. Aceste citokine sunt crescute în bolile inflamatorii intestinale. Astfel, hepcidina determină internalizarea și distrugerea ferroportinei, absorbția Fe din enterocit în circulație fiind blocată. Acest proces este agravat și de acțiunea TNF-alfa. În plus, hepcidina determină

retenția Fe în macrofage și monocite. Macrofagele distrug hematiile îmbătrânite și eliberează Fe, care va fi recirculat legat de transferină pentru a fi refolosit la nivelul măduvei hematogene. În bolile inflamatorii intestinale, Fe este stocat în macrofage astfel încât devine inaccesibil pentru eritropoieză, ducând la anemie printr-un deficit funcțional de fier (7).

Anemia asociată bolilor cronice

Anemia asociată inflamației cronice are la bază 3 mecanisme:

- retenția fierului în macrofage și monocite
- proliferarea și maturarea deficitară a celulelor progenitoare eritroide
- scăderea duratei de viață a hematiilor (6).

Redistribuția fierului cu scăderea concentrației în sânge și stocarea în macrofage este cauzată de creșterea nivelului de hepcidină, fenomen care se suprapune anemiei prin deficit funcțional de fier (6). În procesele inflamatorii, durata de viață a hematiilor este scăzută din cauza stresului oxidativ, acumulării radicali liberi de oxigen și a lipid-peroxidului, care determină eritrofagocitoza (6).

De asemenea, bolile inflamatorii cronice duc la o inhibiție a producției de eritropoietină prin acțiunea citokinelor IL-1 și TNF- α direct la nivelul rinichiului (6). Nivelurile serice de eritropoietină sunt foarte scăzute în raport cu gradul anemiei la pacienții cu boli inflamatorii intestinale. Cel mai frecvent, anemia în bolile inflamatorii intestinale este rezultatul asocierii dintre deficitul funcțional de Fe aferent inflamației cronice și sângerările din mucoasa intestinală inflamată și ulcerată.

Deficitul de vitamina B12

Vitamina B12 se leagă de factorul intrinsec în stomac, apoi este absorbită la nivelul ileonului terminal. Inflamația sau rezecția acestui segment, în special în boala Crohn, pot duce la un deficit de vitamina B12. Simptomatologia clinică apare tardiv, atunci când depozitele scad sub 10%. Evaluările de rutină ale vitaminei B12 nu sunt necesare, decât dacă pacienții au anemie macrocitară sau anemia nu se ameliorează la administrarea de fier (3).

Deficitul de acid folic

În general, deficitul de acid folic este mai frecvent decât deficitul de vitamina B12, dar nu sunt necesare măsurători de rutină ale nivelurilor de acid folic. Cu toate acestea, pacienții cu nivel scăzut de acid folic sau vitamina B12 trebuie să pri-

mească o terapie de substituție adecvată, deoarece s-a demonstrat că nivelurile scăzute ale acestor vitamine se corelează cu niveluri ridicate de homocisteină, care reprezintă un factor de risc pentru tromboembolism (3). Deficitul de acid folic poate apărea prin: aport insuficient, malabsorbție la nivelul ileonului din cauza inflamației locale, rezecției acestui segment sau suprapopulării bacteriene, precum și prin efectele secundare ale medicamentelor utilizate în bolile inflamatorii intestinale (metotrexat – inhibă dihidrofolat reductaza sau sulfasalazina – inhibă transportorii de acid folic) (5).

Efecte secundare ale tratamentului

O serie de medicamente antiinflamatoare care sunt utilizate pentru tratamentul bolilor inflamatorii intestinale, de exemplu sulfasalazina, mesalazina și analogii purinici, pot interfera cu eritropoeza (3). Sulfasalazina și mesalazina se asociază cu un grad variabil de scădere a absorbției acidului folic, cu un grad variabil de hemoliză și aplazie medulară. A fost semnalată apariția pancitopeniei ca urmare a tratamentului cu mesalazina, efectuarea perio-

dică a hemogramei fiind obligatorie la acești pacienți (8). Metotrexatul determină prin mecanismul deja menționat apariția anemiei prin deficit de acid folic. Cel mai bine este studiată toxicitatea tiopurinelor asupra măduvei hematogene, apariția pancitopeniei fiind mai rară decât a anemiei (3). De fapt, volumul eritrocitar mediu poate fi utilizat ca marker al eficacității medicamentului, asociată cu creșterea lui, cu observația monitorizării coexistenței deficitului de fier care poate masca această caracteristică și invers (3).

CONCLUZII

Pacienții cu boli inflamatorii intestinale prezintă frecvent ca manifestări extraintestinale anemia, având mecanism patogen complex. În vederea ameliorării simptomatologiei și îmbunătățirii calității vieții acestor pacienți, diagnosticarea, stabilirea etiopatogeniei și tratamentul corespunzător al unei eventuale anemii asociate bolilor inflamatorii intestinale reprezintă etape obligatorii în îngrijirea pacientului.

BIBLIOGRAFIE

1. Voiosu T., Giurcan R., Zăhău G., Voiosu R. Manifestări extraintestinale în bolile inflamatorii intestinale – Provocări vechi și terapii noi. *Practica Medicală*, vol V, Nr 4(20), 2010
2. Kappelman M.D., Rifas-Shiman S.L., Kleinman K. et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(12):1424
3. Kulnigg S., Gasche C. Systematic review: Managing anaemia in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006; 24(11):1507-1523
4. Guagnozzi D., Lucendo A.J. Anemia in inflammatory bowel disease: A neglected issue with relevant effects. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(13):3542-3551. doi:10.3748/wjg.v20.i13.3542
5. Mücke V., Mücke M.M., Raine T., Bettenworth D. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol Ann Gastroenterol*. 2017; 30(301):15-22. doi:10.20524
6. Weiss G., Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica*. 2010; 95(2):175-178. doi:10.3324
7. Kaitha S., Bashir M., Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2015;6(3):62-72. doi:10.4291/wjgp.v6.i3.62.
8. Kotanagi H., Ito M., Chiba M. Pancytopenia associated with 5-aminosalicylic acid use in a patient with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 1998; 33: 571-574