

CAPÍTULO 5: Manifestaciones extra musculoesqueléticas en espondiloartritis axial 2: enfermedad inflamatoria intestinal y otras

CHAPTER 5: Extra-musculoskeletal manifestations in axial spondyloarthritis 2: inflammatory bowel disease and others

Rodolfo Pérez Alamino¹

¹Hospital Dr. Nicolás Avellaneda, Tucumán, Argentina

Palabras clave: espondiloartritis axial; enfermedad inflamatoria intestinal.

Key words: axial spondyloarthritis; inflammatory bowel disease.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (39-42)

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), incluyendo la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), se presentan asociadas a la espondiloartritis axial radiográfica (EspAax-r) con una frecuencia reportada entre el 6-14%, significativamente mayor que en la población general¹⁻³. En la EspAax no radiográfica (EspAax-nr), la prevalencia parece ser similar. En un metaanálisis que evaluó la prevalencia de manifestaciones extra musculoesqueléticas en estas dos formas clínicas, se observó una diferencia de aproximadamente 1,4% a favor de la EspAax-r⁴.

Además de la mayor frecuencia de EII clínica en la EspAax, diferentes estudios han mostrado la ocurrencia de inflamación intestinal subclínica micro y macroscópica en aproximadamente el 60% de los pacientes con EspAax^{5,6}. La inflamación intestinal subclínica en EspAax se ha asociado con edad de inicio más temprano, sexo masculino, sacroileítis radiológica, mayor actividad de enfermedad (BASDAI) y mayor restricción de movilidad espinal (BASMI)⁷.

Por otro lado, cabe destacar que los síntomas musculoesqueléticos son las manifestaciones extraintestinales más frecuentes reportadas en las EII, con un

porcentaje entre 10-40% de los casos⁸. Por dicho motivo, es necesario el manejo interdisciplinario entre reumatólogos y gastroenterólogos para la detección temprana y el tratamiento adecuado de estas patologías.

Patogenia

La fisiopatogenia de las EspAax asociada con EII involucra la hipótesis del llamado “eje intestino-sinovial”, el cual incluye tanto factores del huésped como factores ambientales. Muchos de ellos actuarían como “factores gatillos” iniciando el mecanismo de inflamación, en huéspedes genéticamente predispuestos⁹⁻¹¹. Diferentes modelos animales apoyan el vínculo entre el microbioma intestinal y la patogénesis de las EspA, asociando el rol de la disbiosis intestinal a la influencia de la susceptibilidad a diferentes enfermedades. Estudios previos han relacionado diferentes especies bacterianas, aunque actualmente no es posible definir una “signatura” del microbioma intestinal en EspA¹².

Diferentes estudios confirmaron el *link* entre la inflamación intestinal y articular, existiendo mecanismos fisiopatológicos compartidos entre pacientes con EII y EspAax, que incluyen entre otros, la susceptibilidad

genética a la presentación antigénica anormal, la mayor permeabilidad intestinal y la respuesta inmune celular y humoral.

La disregulación de citoquinas proinflamatorias es un factor importante en la patogenia de las EspA y EII. El rol del TNF- α en la patogenia de ambas enfermedades se confirmó por la eficacia del tratamiento con agentes biológicos TNFi, especialmente los anticuerpos monoclonales infliximab y adalimumab¹³. Por otro lado, el eje IL-23/IL-17 juega un rol importante en la patogenia tanto de la EspAax como de la EII (principalmente en la EC)¹⁴⁻¹⁶. Este eje es principalmente regulado por la IL-23, resultante en la producción de IL-17, IL-22 y TNF- α , principalmente por las células Th-17, aunque otras células, como las células de linfoides innatas también pueden liberarlas¹⁷. El aumento en la expresión de la IL-23 se encontró en el intestino de los pacientes con EC y EspA. Igualmente, se demostraron niveles elevados de células T $\gamma\delta$ que expresan IL-23R y producen IL-17 en suero de pacientes con EspAax. Interesantemente, se ha reportado que algunas células son capaces de producir IL-17, independiente de la presencia de IL-23, lo cual puede tener implicancias en el tratamiento de estos pacientes¹⁸.

Tratamiento

Dado que estas enfermedades comparten ciertos mecanismos patogénicos, el abordaje terapéutico es parecido en este grupo de enfermedades, habiendo progresado significativamente en los últimos años. Sin embargo, existen algunas diferencias en cuanto a la eficacia y seguridad de las distintas opciones terapéuticas. En la práctica clínica, los pacientes pueden presentarse con una EspAax activa y EII quiescente o bien con ambas enfermedades activas, siendo esencial la valoración de la actividad intestinal para la elección del tratamiento en estos pacientes.

Los TNFi siguen siendo considerados el *gold standard* en el tratamiento de pacientes con EspAax y EII concomitante, que no hayan respondido al tratamiento de primera línea¹⁹. Aunque todos los TNFi han sido aprobados para el tratamiento de las EspAax, es importante destacar que en la EII los anticuerpos monoclonales infliximab y adalimumab mostraron mejores resultados, mientras que etanercept no demostró eficacia

clínica²⁰. En caso de falla al tratamiento con TNFi, existen limitadas opciones para el tratamiento de pacientes con EspAax y EII combinadas, constituyendo un desafío para la elección del tratamiento.

El tratamiento con inhibidores de IL-17 (IL-17i) demostró ser efectivo para el manejo del compromiso axial, sin embargo, en estudios clínicos demostró empeoramiento de las manifestaciones intestinales²¹.

A su vez, los inhibidores de IL-23 (IL-23i) resultaron eficaces en los ensayos clínicos de EII, mientras que no han demostrado ser eficaces en la EspAax²²⁻²⁴.

Los inhibidores de *Janus tyrosine kinasa* (JAKi) están entre las drogas más promisorias para el tratamiento de EspAax y periférica, así como para las manifestaciones intestinales. Otras terapias como los inhibidores de fosfodiesterasa, bloqueantes de $\alpha 4\beta 7$ integrinas y trasplante de microbiota intestinal han demostrado eficacia en algunos dominios de la enfermedad, pero no son útiles para el manejo del tratamiento de ambas enfermedades combinadas²⁵. Por dicho motivo, se requiere mayor investigación en este campo para responder a las necesidades insatisfechas en el manejo de la EspAax asociada a EII.

Otras manifestaciones extra musculoesqueléticas menos frecuentes son:

- **Cardíacas:** la manifestación más relevante descripta es la anomalía en la raíz aórtica generando insuficiencia aórtica, siendo de aparición muy infrecuente y reportada principalmente en formas evolucionadas de la enfermedad. Una revisión sistemática publicada recientemente, aunque con baja calidad de la evidencia, demostró una incidencia de insuficiencia aórtica de 2,5-3,9%, estando asociada a mayor edad (OR 1,07) y duración de la enfermedad (OR 1,05). Anormalidades de la válvula aórtica incluyen prolapso de válvula, calcificación y engrosamiento valvular²⁶.

- **Pulmonares:** el compromiso pulmonar puede estar afectado en formas avanzadas de la enfermedad, principalmente por afección de articulaciones condrocostales y costovertebrales, generando compromiso de la capacidad pulmonar por restricción en la movilidad torácica. La fibrosis apical, si bien de aparición muy infrecuente, ha sido reportada principalmente en enfermedad de larga duración²⁷.

• Neurológicas: el síndrome de cauda equina es una rara complicación neurológica, observada en formas avanzadas de enfermedad. No se conocen las causas de la enfermedad, aunque se suele asociar a la aparición de divertículos subaracnoideos.

Algunos autores postulan que la entesitis crónica de la columna vertebral iniciaría el proceso que resultaría en engrosamiento de la duramadre y formación de ectasias, produciendo daño de la raíz nerviosa²⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:65-73
2. Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, Boonen A, Bazelier M, De Bruin M, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1373-1378.
3. Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, Blaauw M, Landewé R, van der Heijde D, et al. Characteristics associated with the presence and development of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: 12-year results from OASIS. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:633-640.
4. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten D. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:196
5. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, Debusschere K, Vogl T, Roth J, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1357-1362.
6. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:451-471.
7. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis* 2013;72:414-417.
8. Pérez-Alamino R, Maldonado-Ficco H, Maldonado-Cocco JA. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. A link between GI and rheumatology. *Clin Rheumatol* 2016;35:291-296.
9. Gracey E, Vereecke L, McGovern D, Fröhling M, Schett G, Danese S, et al. Revisiting the gut-joint axis: links between gut inflammation and spondyloarthritis. *Nature Rev Rheumatol* 2020;16:415-433.
10. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2011;4:123-131 .
11. Sheth T, Pitchumoni CS, Das KM. Management of musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:387891.
12. Galloway M, Machado P. Axial spondyloarthritis. *Medicine* 2022;50-3.
13. Pouillon L, Bossuyt P, Vanderstukken J, Moulin D, Netter P, Danese S, et al. Management of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:1363-1374.
14. Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic Targeting of IL-17 and IL-23 Cytokines in Immune-Mediated Diseases. *Annu Rev Med* 2016;67:337-353.
15. Fries W. Inflammatory bowel disease-associated spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol* 2009;15:2441-2442.
16. Lioussis NS, Daoussis D. Is there a link between IL-23/IL-17 and developmental pathways such as the Wnt and Hedgehog pathway? *Mediterr J Rheumatol* 2017;28: 69-71.
17. Hasegawa E, Sonoda KH, Shichita T, Morita R, Sekiya T, Kimura A, et al. IL-23-independent induction of IL-17 from $\gamma\delta$ T cells and innate lymphoid cells promotes experimental intraocular neovascularization. *J Immunol* 2013;190:1778-1787.
18. Siebert S, Millar NL, McInnes IB. Why did IL-23p19 inhibition fail in AS: a tale of tissues, trials, or translation? *Ann Rheum Dis* 2019;(78)8:1015-1018.
19. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2022;0:1-16.
20. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf D G, Baerg R D, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-1094.
21. Hueber W, Sands B E, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PDR, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012;1693-1700.
22. Deodhar A, Gensler L, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wanget Y, et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatol* 2019;71(2): 258-270.

23. Baeten D, Østergaard M, Cheng-Chung Wei, Sieper J, Järvinen P, Tam L S, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof of concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1295-1302.
24. Siebert S, Millar N, McInnes I. Why did IL-23p19 inhibition fail in AS: a tale of tissues, trials or translation? *Ann Rheum Dis* 2019;78:1015-1018.
25. Cozzi G, Scagnellato L, Lorenzin M, Savarino E, Zingone F, Ometto F, et al. Spondyloarthritis with inflammatory bowel disease: the latest on biologic and targeted therapies. *Nature Rev Rheumatol* 2023;503-518.
26. Park Hye-Sang, Laiz A, Sanchez-Vega J. Valve abnormalities, risk factors for heart valve disease and valve replacement surgery in spondyloarthritis. A systematic review of the literature. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:719523.
27. Kanathur N, Lee-Chiong T. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Chest Med* 2010;(3):547-54.
28. Tang C, Moser F, Reveille J, Bruckel J, Weismanet M. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis: challenges in diagnosis, management and pathogenesis. *J Rheumatol* 2019;(12):1582-1588.