

Índice

Lista de abreviatura.....	1
Resumo.....	2
Abstract.....	3
I. Introdução.....	4
II. Desenvolvimento.....	5
1. Epidemiologia.....	5
1.1. Considerações gerais.....	5
1.2. Artrite periférica.....	7
1.3. Espondilite anquilosante.....	8
1.4. Sacroileíte.....	9
2. Patogénese.....	10
2.1. Patogénese da Doença Inflamatória Intestinal.....	12
2.1.1. Distúrbios da flora entérica.....	12
2.1.2. Alterações da barreira mucosa.....	15
2.1.3. Alterações imunitárias.....	16
2.2. Patogénese das manifestações extra-intestinais articulares da Colite Ulcerosa.....	19
2.2.1. Flora entérica.....	19
2.2.2. Imunidade, flora entérica e alterações da permeabilidade	

intestinal	20
2.2.3. Factores genéticos	26
2.2.3.1. Hereditariedade	27
2.2.3.2. Sistema HLA	27
2.2.3.2.1. HLA-B27	27
2.2.3.2.2. Outros determinantes antigénicos do sistema HLA	34
2.2.3.3. Outros determinantes genéticas	41
2.2.4. Influência do tabaco e da apendicectomia nas manifestações articulares da Colite Ulcerosa	43
3. Apresentação clínica	45
3.1. Artrite periférica	48
3.1.1. Artrite periférica tipo I	49
3.1.2. Artrite periférica tipo II	49
3.2. Artrite axial	51
3.3. Relação da artrite com outras manifestações extra-intestinais	53
4. Diagnóstico	54
4.1. Artrite Periférica	54
4.2. Artrite axial	54
5. Tratamento	57
5.1. Anti-TNF- α	59
5.2. Probióticos	59

6. Influência da colectomia nas manifestações articulares da Colite Ulcerosa.....	61
III. Conclusão.....	65
Agradecimentos.....	68
Referências.....	69

Lista de Abreviaturas

AP: artrite periférica

APDII: artrite periférica da Doença Inflamatória Intestinal

CAA: célula apresentadora de antígenos

CU: Colite Ulcerosa

DC: Doença de Chron

DII: Doença Inflamatória Intestinal

EA: espondilite anquilosante

EADII: espondilite anquilosante da Doença Inflamatória Intestinal

MEI: manifestações extra-intestinais

MICA: gene A da cadeia MHC classe I

p-ANCA: anticorpo citoplasmático anti-neutrófilo perinuclear

PCE: proteína cólica epitelial

RMN: ressonância magnética

TC: tomografia computadorizada

Resumo

As artropatias são as manifestações extra-intestinais mais comuns da Colite Ulcerosa, podendo associar-se a morbilidade significativa. A sua prevalência entre estes doentes varia entre 15,8% e 62%.

À semelhança da Colite Ulcerosa, a etiologia destas manifestações será multifactorial e permanece não completamente conhecida. A relação entre intestino, sistema imunitário e articulações em indivíduos geneticamente susceptíveis, parece ser crucial para o desenvolvimento destas artropatias.

As manifestações articulares são actualmente englobadas no grupo das espondilartropatias seronegativas e são classificadas em duas formas principais: a artrite periférica e a artrite com atingimento axial.

O tratamento consiste basicamente na extrapolação da terapêutica usada em outras formas de artrite, através do recurso ao repouso, fisioterapia, injeções locais de esteróides, analgésicos e outros fármacos. No caso particular da artrite periférica tipo I, a medida terapêutica mais importante consiste no controlo, médico ou cirúrgico, da doença intestinal, uma vez que esta forma de artrite se relaciona com a actividade da Doença Inflammatory Intestinal.

Em virtude da morbilidade significativa e acréscimo dos custos assistenciais associados, as manifestações articulares da Colite Ulcerosa representam um desafio para o gastroenterologista, para o reumatologista e, num sentido mais amplo, para o próprio sistema de saúde.

Palavras-chave: Colite Ulcerosa, manifestações extraintestinais, espondilartropatias, artrite periférica, artrite axial.

Abstract

Arthropathies are the most common extraintestinal manifestations of ulcerative colitis and can lead to significant morbidity.

The estimated prevalence among these patients varies from 15.8% to 62%.

Much like ulcerative colitis, the etiology of these manifestations is thought to depend on multiple factors and is still not entirely known. The relationship between the intestine, the immune system and the articulations in genetically susceptible individuals seems to be crucial in the development of these arthropathies.

Articular manifestations are currently considered to be seronegative spondyloarthropathies and are classified in two major forms of articular involvement: peripheral and axial arthritis.

Similarly to other forms of articular inflammation, the treatment of Ulcerative Colitis related arthritis basically consists of rest, physiotherapy, local injections of steroids, analgesics and other drugs. In the particular case of Type I peripheral arthritis, the most important therapeutic action consists in the medical or surgical control of the intestinal inflammation, because it is related to Inflammatory Bowel Disease activity.

The morbidity rates along with high economic costs associated with articular manifestations of ulcerative colitis continue to pose a true challenge to the gastroenterologist, the rheumatologist and in a wider sense, to the healthcare system.

Key words: Ulcerative Colitis, extraintestinal manifestations, spondyloarthropathies, peripheral arthritis, axial arthritis.

I. Introdução

A Colite Ulcerosa (CU) integra-se no espectro da doença inflamatória intestinal (DII), que abrange também a doença de Chron (DC) e a colite indeterminada. Foi descrita como entidade clínica em 1859 por Samuel Wilks e o primeiro caso foi publicado na Times Gazette pelo mesmo autor. (Wilks, 1859) A CU caracteriza-se pela inflamação difusa da mucosa do cólon. Afecta sempre o recto e pode estender-se proximalmente, de forma contínua, envolvendo outras partes do cólon e, eventualmente, o íleon terminal. (Langan *et al*, 2007) No entanto, a CU deve ser considerada uma patologia multissistémica porque apesar de afectar predominantemente o cólon pode estar associada a uma variedade de manifestações extra-intestinais (MEI), tais como músculo-esqueléticas, hepatobiliares, dermatológicas, oculares, genito-urinárias, vasculares e hematológicas, cardíacas, pulmonares e endócrinas. (Ardizzone *et al*, 2008). A sua prevalência na literatura pode atingir os 51,5%. (Veloso *et al*, 1996; Mendoza *et al*, 2005; Yamamoto-Furusho *et al*, 2005)

As manifestações articulares são as MEI mais frequentemente associadas à CU, sendo sobre estas que o presente trabalho se vai debruçar.

Estas manifestações podem diminuir a qualidade de vida destes doentes ao contribuir para uma maior morbidade. Podem ser o sintoma inaugural, surgir concomitantemente ou posteriormente ao diagnóstico da CU (Veloso *et al*, 1996) e podem ou não ter relação com a actividade da Doença Inflamatória Intestinal.

II. Desenvolvimento

1. Epidemiologia

1.1. Considerações gerais

As artropatias são manifestações bem reconhecidas da DII e constituem, sem quaisquer dúvidas, as MEI que mais frequentemente complicam a evolução clínica e a abordagem terapêutica à DII.

Contudo, é difícil definir a prevalência das MEI articulares na CU. Os dados obtidos da literatura variam entre 15,8% e 62%. (Scarpa *et al*, 1992; Orchard *et al*, 1998; Orchard *et al*, 2000; Palm *et al*, 2002; Su *et al*, 2002; Beslek *et al*, 2009; Dorofeyev *et al*, 2009;) Orchard *et al* (Orchard *et al*, 1998) mostraram que 15.8% dos doentes com CU apresentavam envolvimento articular, tendo Palm *et al* (Palm *et al*, 2002), Beslek *et al* (Beslek *et al*, 2008) e Lanna *et al* (Lanna *et al*, 2008) chegado a números semelhantes, 20%, 20.2% e 23.7%, respectivamente. Não obstante, um estudo recente envolvendo doentes com CU mostrou que quando interrogados acerca da existência de sintomas articulares anteriores, 36.9% responderam afirmativamente. (D'Incà *et al*, 2009)

As manifestações articulares são mais frequentes na mulher, assim como as restantes MEI. (Goudet *et al*, 2001; Lakatos *et al*, 2003; Arora *et al*, 2010; Yüksel *et al*, 2011)

Relativamente ao tempo de evolução da CU e aparecimento das MEI articulares, existe alguma controvérsia. Por um lado, Dorofeyev *et al* concluíram que o tempo de evolução da CU parece não influenciar a prevalência de tais manifestações. (Dorofeyev *et al*, 2009) Por outro lado, Goudet *et al* admitem que as MEI, nomeadamente as articulares, são mais frequentes nos casos de história prolongada de CU. Corroborando esta observação,

Lakatos *et al* demonstraram que as manifestações articulares observadas nos doentes com CU foram mais frequentes em pacientes com doença superior a dez anos de evolução (22,1% vs 10,4%, $P < 0,001$), referindo contudo que os efeitos adversos das terapias a que os doentes com DII são submetidos fazem com que muitos experimentem alguma forma de artropatia iatrogénica, tornando difícil a individualização da sua causa.

Lakatos *et al* admitem ainda que outros factores poderão contribuir para a prevalência das MEI, nomeadamente as articulares, tais como: a extensão da colite e a área geográfica. (Lakatos *et al*, 2003)

A relação entre a extensão da colite e o desenvolvimento de MEI articulares é controversa. Vários estudos demonstram que a prevalência de MEI (articulares, oculares, hepatobiliares e cutâneas) na CU parece ser maior em pacientes com doença mais extensa. Lakatos *et al* demonstraram que as manifestações articulares observadas nos doentes com CU foram quase três vezes mais frequentes nos pacientes com pancolite comparativamente aos pacientes com proctite e colite esquerda ($P < 0,002$ para ambos) (Lakatos *et al*, 2003) Wright & Watkinson também encontraram uma associação estatisticamente significativa entre artrite e pancolite. (Wright & Watkinson, 1965) Assim como os estudos supra-citados, Dorofeyev *et al* também correlacionaram o aparecimento de artrite com formas mais extensas de CU. (Dorofeyev *et al*, 2009)

Por seu lado, Snook *et al* não encontraram uma relação significativa entre a ocorrência de MEI articulares e a extensão da CU. (Snook *et al*, 1989) Também um estudo prospectivo português realizado por Veloso *et al* com a duração de 20 anos, envolvendo uma população de doentes com DII, concluiu que 20,6% dos pacientes com CU apresentaram uma MEI, não tendo sido identificada uma relação entre a presença de artrite, observada em 11% dos doentes, e a extensão de atingimento cólico, nos 343 doentes com CU estudados. (Veloso *et al*, 1996) Orchard *et al* ao estudarem uma população de 976 doentes com CU concluíram que

a extensão do intestino envolvido foi a mesma nos pacientes com e sem artropatia. (Orchard *et al*, 1998)

1.2. Artrite Periférica

A artrite periférica (AP) é uma complicação comum não só da DC, mas também da CU e a sua prevalência, entre os doentes com DII, tem sido encontrada numa percentagem variável de doentes entre 0.4 a 34.6%. (Kochhar *et al*, 1991; Gran & Husby, 1992; Orchard *et al*, 1998; Salvarani *et al*, 2001; Turkcapar *et al*, 2006; Beslek *et al*, 2009)

A APDII afecta predominantemente as articulações dos membros inferiores (Palm *et al*, 2001; Salvarani *et al*, 2001; Yüksel *et al*, 2011) e as mulheres – 60.6% (Yüksel *et al*, 2011), sendo a artrite pauciarticular, assimétrica, migratória e não deformante, a apresentação mais comum. (Mielants *et al*, 1990; De Vos, 1998 *et al*; Salvarani *et al*, 2001)

Relativamente à CU, a prevalência cumulativa de AP tem sido calculada em valores que oscilam entre os 3.9% e os 26%. (Greenstein *et al*, 1976; Dekker-Saeys *et al*, 1978; Veloso *et al*, 1996; Orchard *et al*, 2000; Salvarani *et al*, 2001; Su *et al*, 2002; Christodoulou *et al*, 2002; Lanna *et al*, 2008; D'Incà *et al*, 2009; Yüksel *et al*, 2011) No entanto um estudo retrospectivo publicado em 2010, com 5 anos de evolução após o diagnóstico da CU numa população de 1731 doentes demonstrou uma prevalência bastante inferior, na ordem dos 0,5-1%, (Arora *et al*, 2010) sugerindo que nos primeiros anos da doença apenas uma pequena proporção de pacientes desenvolve esta manifestação articular.

Um estudo de base populacional da autoria de Palm *et al* faz uma referência interessante à discrepância existente entre a prevalência pontual (0.8%) e a prevalência cumulativa (12%) de AP ao longo dos 6 anos de duração do estudo, justificando esta diferença com a natureza do atingimento articular: auto-limitado, não deformante e duração de apenas algumas semanas. (Palm *et al*, 2001)

Os joelhos (>20% dos doentes com AP), tornozelos (>30% dos doentes) e as articulações interfalângicas (>20% dos doentes) são as articulações mais afectadas. (D'Inca *et al*, 2009) Além disso, na maioria dos casos: 40% (D'Inca, 2009), 68.4% (Beslek, 2009), 59.3% (Yüksel *et al*, 2011), o surgimento de AP coincide com exacerbações da doença intestinal.

A maioria dos (Wright & Watkinson, 1965; Yüksel *et al*, 2011) artigos científicos publicados indica que a AP é mais frequente nos doentes com pancolite ($p=0.025$), (Yüksel *et al*, 2011) chegando alguns autores a sugerir que a colectomia poderá exercer um efeito protector relativamente a esta MEI. (Yüksel *et al*, 2011) Outros, referem que a distribuição da inflamação intestinal é semelhante em doentes com e sem AP. (Palm *et al*, 2001)

1.3. Espondilite Anquilosante

A prevalência da espondilite anquilosante (EA) nos portadores de CU varia entre 2,9% e 25,3%. (Dekker-Saeys *et al*, 1978; Veloso *et al*, 1996; Bardazzi *et al*, 1997; Orchard *et al*, 2000)

A EA é 30 vezes mais frequente em doentes com CU do que em controlos saudáveis. (Brewerton *et al*, 1974) Num estudo da autoria de Scarpa *et al*, 43% dos doentes com CU apresentaram envolvimento axial, sendo que 25% satisfaziam os critérios modificados de Nova York para EA, (Linden *et al*, 1984; Scarpa *et al*, 1992) enquanto que o trabalho realizado por Salvarani *et al* determinou uma prevalência de EA de apenas 2%. (Salvarani *et al*, 2001) Merece ainda referência um artigo publicado em 1998 por Orchard *et al* que envolveu 976 doentes com UC, dos quais apenas 0.9% apresentavam EA. (Orchard *et al*, 1998)

Como os artigos supracitados ilustram, verifica-se a existência de uma ampla gama de resultados no que concerne à prevalência de EA relacionada com a DII, fruto de diferentes

critérios usados para a definição desta espondilartropatia e da existência de variações na selecção dos doentes. Partindo de uma base populacional, Palm *et al* chegaram a um número presumivelmente mais próximo da realidade - 2.6%. (Palm *et al*, 2002)

Alguns estudos mostram que a EADII é mais frequente no sexo masculino (Bernstein *et al*, 2001; Palm *et al*, 2002), enquanto outros não encontram essa diferença de género. (Beslek *et al*, 2009; Edmunds *et al*, 1991)

O HLA-B27 está presente numa percentagem variável dos casos de EADII - 20% (Salvarani *et al*, 2001) 73%, (Palm *et al*, 2002), 80% (só CU). (Brewerton *et al*, 1974)

Por fim, e ao contrário do que foi referido relativamente à AP, não parece haver uma relação entre a localização, extensão e gravidade da DII e a presença de EA. (Veloso *et al*, 1996; Palm *et al*, 2002; Beslek *et al*, 2009)

1.4. Sacroileíte

A prevalência de sacroileite radiológica aferida em diversos estudos hospitalares varia de 10 a 18%, (Wright & Watkinson, 1965; Dekker-Saeys *et al*, 1978; Vlam *et al*, 2000) enquanto que o estudo de base populacional já referido, da autoria de Palm *et al*, estimou que sinais radiológicos de sacroileite podem ser expectáveis numa percentagem de 2% dos doentes com DII. (Palm *et al*, 2002)

No caso particular da CU, um artigo da autoria de Salvarani *et al* concluiu que 2.4% dos doentes apresentavam compromisso articular sacroilíaco, mas valores entre 8,6% - 43% já foram apresentados. (Bardazzi *et al*, 1997; Orchard *et al*, 2000)

2. Patogénese

Actualmente, o estado inflamatório crónico da CU é encarado como um conjunto de respostas imunitárias celulares inapropriadas à flora bacteriana cólica em indivíduos geneticamente susceptíveis. A susceptibilidade à doença é conferida por certos genes que codificam respostas imunitárias desencadeadas por estímulos ambientais. A possibilidade de existir uma ligação patogénica entre a espondilartropatia enteropática e a DII é actualmente aceite. (Colombo *et al*, 2009)

Baseando-se na evidência de que as espondilartropatias se associam a inflamação intestinal subclínica, M. de Vos *et al* demonstraram que num grupo de doentes com espondilartropatia, a inflamação intestinal é observada durante a doença articular activa e que a persistência da inflamação intestinal acarretava maior risco de desenvolver espondilite anquilosante e DII, reforçando a possibilidade de existir um elo de ligação intestino/articulação. (De Vos *et al*, 1996) A observação de que os pacientes com espondilartropatia apresentam um maior número de folículos linfóides na mucosa cólica comparativamente aos controlos ($p < 0,01$) assim como de leucócitos expressando um maior número de moléculas de adesão sugere um estado de maior probabilidade de apresentação antigénica e activação de células T em células de memória, sugerindo que o intestino estará envolvido na patologia articular. (Demetter *et al*, 2002)

A observação de que as MEI geralmente melhoram ou desaparecem com o tratamento da doença intestinal corrobora esta associação causal. Assim sendo e à semelhança do que ocorre na DII, a patogénese das manifestações extra-intestinais articulares será também multifactorial e de etiologia não completamente esclarecida. Além dos mecanismos imuno-mediados em indivíduos geneticamente susceptíveis, a flora bacteriana intestinal e as alterações da permeabilidade intestinal parecem desempenhar um papel importante nas

manifestações articulares da CU através da provável existência de uma ligação cólon/articulação que relacionará estes dois compartimentos. Outros estudos já avaliaram o potencial contributo do tabaco e da apendicectomia na patogénese das MEI associadas à CU. (Manguso *et al*, 2004)

Pressupondo a existência de uma associação causal entre CU e manifestações articulares a ela associadas, faz todo o sentido descrever individualmente os principais factores relacionados com a etiologia destas duas patologias. Sendo a CU parte integrante do espectro da DII, o ponto que se segue descreverá a patogénese da DII.

2.1 Patogénese da Doença Inflamatória Intestinal

Apesar do conhecimento desta doença há mais de um século e meio e dos esforços que têm sido feitos, a sua etiologia permanece ainda um mistério e um desafio para a medicina. É uma condição inflamatória crónica de etiologia ainda desconhecida e patogénese parcialmente conhecida. A conjugação da susceptibilidade genética e da desregulação do sistema imunitário da mucosa cólica parecem ser os factores iniciadores e também responsáveis pela perpetuação da doença. Contudo, factores ambientais têm sido implicados na modulação do curso da CU, podendo actuar como agentes favorecedores ou inibidores dos factores predisponentes. (Lukas *et al*, 2006) Os estudos efectuados até ao momento permitem, no entanto, reunir um consenso ao afirmar que a inflamação intestinal crónica resulta de uma resposta imunitária inapropriada e exagerada em indivíduos geneticamente susceptíveis, como resultado de uma complexa interacção entre factores ambientais, microbianos e imunitários.

Vários factores têm sido implicados na patogénese da DII, nomeadamente distúrbios da flora entérica, alterações da permeabilidade intestinal e distúrbios imunitários.

2.1.1 Distúrbios da flora entérica

Existem múltiplas evidências de que a flora entérica desempenhe um papel iniciador e perpetuador da inflamação intestinal crónica. Tecnologias recentes têm permitido progressos nomeadamente no conhecimento das espécies bacterianas e na compreensão da sua responsabilidade na disbiose intestinal que pode ser o evento precipitante da inflamação intestinal crónica. (Lukas *et al*, 2006)

Algumas semelhanças entre a CU e a colite infecciosa fundamentaram a realização de investigações com o objectivo de identificar um microorganismo responsável pela iniciação da inflamação crónica do cólon. Contudo, até ao momento, tal não foi possível. A hipótese de

que a reactividade anormal da mucosa cólica relativamente à flora entérica constitua um evento chave da DII tem vindo a assumir extrema relevância e para isso têm contribuído as técnicas de Biologia Molecular que permitiram a identificação de mais de 500 espécies bacterianas no intestino do adulto, algumas protectoras, outras agressivas. Dados obtidos de modelos animais de DII, indicam mesmo que a flora entérica comensal é necessária para o desenvolvimento da colite, afirmando que sem bactérias não há colite. (Annese *et al*, 2005)

Um estudo realizado por Taurog *et al* investigou o efeito da esterilidade cólica numa população de ratinhos e concluiu que a ausência da flora intestinal comensal conferiu um efeito protector relativamente à inflamação intestinal e articular que não se desenvolveu. (Taurog *et al*, 1994)

Elliott *et al* salientam a importância e atribuem responsabilidades à “ hipótese da higiene” no aumento da incidência da DII nos países industrializados. Esta hipótese baseia-se na premissa de que o crescimento em condições de extrema higiene tem efeitos negativos no desenvolvimento do sistema imunitário, predispondo à DII. (Elliott *et al*, 2000) Organismos inofensivos, como é o caso dos helmintes, que foram durante anos flora residente dos humanos e actualmente inexistentes, poderão estar na génese da resposta vigorosa e inapropriada observada nos doentes com DII. Weinstock & Elliott propõe que a actual ausência de exposição intestinal aos helmintes (excepto em países sub-desenvolvidos) seja um factor ambiental importante para o desenvolvimento da DII. Os helmintes regulam e dominam o sistema imunitário do hospedeiro, prevenindo respostas imunitárias excessivas. Produzem factores e receptores homólogos aos do hospedeiro, permitindo um mecanismo de fuga ao sistema imunitário deste último. Terapias usando estes organismos, em portadores de CU e em outras patologias que envolvam o sistema imunitário, estão actualmente em estudo nos EUA e noutros países, com resultados encorajadores ao revelarem uma melhoria clínica

destas patologias, apoiando a premissa de que a infecção natural por helmintes seja protectora. (Weinstock & Elliott, 2009)

Um estudo realizado por Kleessen *et al* numa população com DII activa teve por objectivo investigar que populações bacterianas se encontravam a colonizar ou a invadir amostras de íleon terminal ou do cólon. A detecção de bactérias observada nos doentes com DII foi superior relativamente aos pacientes saudáveis ($p < 0.005$), com uma invasão cólica constatada em 83,3% dos pacientes com CU. Este artigo identificou uma multiplicidade de microorganismos nos portadores de CU, entre os quais: *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides/Prevotella*, *Clostridium spp*, bactérias Gram positivas e bactérias redutoras de sulfato. (Kleessen *et al*, 2002) Estas últimas assumem particular relevância pois têm sido encontradas em concentrações fecais superiores entre os doentes com CU e por isso implicadas na génese desta afecção. Estas bactérias são caracterizadas pela capacidade de produção de sulfito, um inibidor da oxidação do butirato na célula cólica, resultando em défice energético celular. (Pitcher *et al*, 2000)

A responsabilidade das bactérias intestinais como iniciadoras e perpetuadoras da CU, pode ser atribuída ao papel que desempenham no desenvolvimento do sistema imunitário intestinal ao estimularem a expansão clonal de linfócitos e prevenirem a sua apoptose. Contudo alguns aspectos permanecem ainda por desvendar tais como: quando e quais as bactérias intestinais endógenas e/ou patogénicas específicas que estão directa ou indirectamente envolvidas no início e/ou perpetuação da DII, assim como quais os componentes ou antígenos bacterianos responsáveis pelo desencadear da resposta inflamatória inapropriada. (Kleessen *et al*, 2002)

Alguns estudos demonstram por outro lado que a CU é, provavelmente, uma doença auto-imune iniciada por uma resposta inflamatória desencadeada contra as bactérias cólicas.

2.1.2. Alterações da Barreira Mucosa

A ruptura da barreira epitelial intestinal é um evento crucial que caracteriza a DII e as infecções intestinais. Contudo, permanece ainda a incerteza quanto ao evento iniciador, ou seja, saber se a ruptura da barreira é o fenómeno iniciador e promotor da DII, ou se é uma consequência do estado inflamatório que se constata nesta patologia. Algumas evidências sugerem que na CU o aumento da permeabilidade é consequência da inflamação. Contudo, são necessários estudos nesta área no sentido de averiguar a responsabilidade genética ou ambiental nas alterações da permeabilidade intestinal, perspectivando novas terapêuticas direccionadas a este defeito. McGilligan *et al* afirmam que os níveis de citocinas pró-inflamatórias estão aumentados na DII e relacionados com a sua severidade. (McGilligan *et al*, 2007) No entanto, desconhece-se se as alterações da permeabilidade intestinal são responsáveis pelas alterações verificadas no padrão das citocinas ou se a produção aumentada de citocinas constatada na DII é fruto do aumento da permeabilidade intestinal. Esta alteração na permeabilidade facilitará a penetração de bactérias e a activação da resposta inflamatória exacerbando desta forma o dano da barreira epitelial intestinal.

O perfil de citocinas na CU, apesar de não ser completamente conhecido, pensa-se que estará relacionado principalmente com uma resposta Th2 associada a citocinas tais como a IL-5, a IL-10 e a IL-13. Curiosamente, esta resposta tem um papel crucial no equilíbrio do sistema imunitário da mucosa intestinal, promovendo a activação fisiológica/apropriada e prevenindo a inflamação patológica da DII. (Brown & Mayer, 2007) Fuss *et al* demonstraram que a CU é no entanto caracterizada pela existência de uma resposta inflamatória Th2 atípica com potencial para produzir o dano celular epitelial que caracteriza a doença. (Fuss *et al*, 2004) Neste estudo, foi observada a existência de células NK não clássicas com alterações

nos receptores, ao nível da lâmina própria cólica. Estas células eram produtoras de IL-13, que é uma citocina característica do perfil TH2, mas que neste caso mostrou possuir um potencial citotóxico para as células epiteliais cólicas. Heller *et al* demonstraram que esta citocina, nos doentes com CU, está relacionada com alterações da barreira epitelial ao contribuir para aumentar a apoptose celular, diminuir a regeneração epitelial e aumentar a formação de poros nas *tight junctions*. (Heller *et al*, 2005)

O aumento da permeabilidade intestinal contribuirá então para a patogénese da DII ao permitir a intensificação da absorção de antígenos e de moléculas pró-inflamatórias, incluindo bactérias e seus produtos, que por sua vez irão estimular exageradamente o sistema imunitário. (Kleessen *et al*, 2002) Além disso, qualquer defeito que afecte a integridade do muco cólico, que representa um componente major da defesa intestinal, irá predispor à DII. Efectivamente, o muco cólico parece ser menos protector contra a flora endógena nos pacientes portadores de DII. Tal facto, aumenta a capacidade de adesão da flora comensal à mucosa inflamada, aumentando de igual forma a exposição do sistema imunitário a estes agentes, resultando em inflamação continuada. (Schultz *et al*, 1999)

2.1.3. Alterações Imunitárias

A arquitectura do epitélio intestinal em uma única camada permite a optimização da absorção dos nutrientes. Contudo, este facto, facilita a ocorrência de uma possível bacteriémia no caso de ocorrerem alterações que comprometam esta arquitectura, pelo contacto íntimo do intestino com a flora comensal e potenciais patogénios, cuja concentração é máxima no cólon. (Lukas *et al*, 2006) A fronteira entre protecção e tolerância imunitária apresenta limites ténues e pode estar na génese da agressão intestinal, uma vez que a protecção só pode ser realizada se houver uma activação eficaz do sistema imunitário local, que por sua vez, é também o responsável pela inflamação patológica. Como já foi referido, actualmente releva-se a

hipótese de que uma resposta incontrolada do sistema imunitário contra a flora comensal estará na génese da DII. Existe uma adaptação estudada ao nível dos macrófagos intestinais que reside na falta de receptores de superfície e de marcadores relacionados com o reconhecimento de microorganismos, induzindo-se desta forma uma tolerância imunitária à flora comensal que previne respostas imunitárias exageradas. (Brunner, 2009) Ou seja, em indivíduos saudáveis a apresentação de antígenos ocorre num ambiente supressivo que educa as células imunitárias e proporciona o desenvolvimento de um mecanismo de tolerância imunitária, enquanto que tal mecanismo é perdido na DII. Os TLR (*Toll-like receptors*), reconhecem os lipopolissacarídeos produzidos pelas bactérias. A ligação destes ligandos bacterianos aos receptores do hospedeiro induz uma série de eventos inflamatórios que incluem a produção de citocinas, eicosanóides e péptidos antimicrobianos. Foi proposto que distúrbios deste padrão de reconhecimento molecular de patógenos ou da flora comensal possam ser responsáveis pela indução e manutenção da inflamação intestinal crónica. Foi demonstrada uma variação na expressão destes receptores entre indivíduos normais e doentes com CU e DC. Os TLR4,9 parecem ser responsáveis pela etiologia e patogénese da CU. (Ismail & Hooper, 2005) A activação destes receptores induz a produção de diversos mediadores inflamatórios e qualquer distúrbio neste padrão de reconhecimento das bactérias comensais pode induzir uma inflamação crónica.

Além disto e como já foi referido, qualquer lesão da barreira epitelial irá permitir a absorção de antígenos e produtos microbianos que vão entrar em contacto com outras células do sistema imunitário que não possuem esta adaptação funcional, sendo por isto facilmente activadas e responsáveis pelo iniciar da cascata inflamatória. Também leucócitos infiltrantes são capazes de induzir esta resposta a antígenos luminiais habituais pela falta desta tolerância, explicando porque é que as células imunitárias intestinais residentes são insuficientes na prevenção da resposta inflamatória. (Brunner, 2009)

Além disso os títulos elevados de auto-anticorpos na presença CU, suportam a atribuição de responsabilidade à auto-imunidade como factor participante na sua patogénese. (Lakatos *et al*, 2003) O anticorpo citoplasmático anti-neutrófilo peri-nuclear (p-ANCA) está presente em 39-89% dos doentes com CU (Duerr *et al*, 1991) e à semelhança do que ocorre com os anticorpos contra a tropomiosina, já foi demonstrada que uma reactividade cruzada contra antigénios bacterianos está implicada. De facto, Cohavi *et al* demonstraram que os anticorpos p-ANCA detectam um epítipo proteico expresso por bactérias cólicas implicando assim as proteínas bacterianas cólicas como sendo um factor precipitante da resposta imunitária que caracteriza a doença. (Cohavy *et al*, 2000)

2.2 Patogénese das Manifestações Extra-intestinais Articulares da CU

2.2.1. Flora Entérica

Mais uma vez, a flora intestinal assume particular relevância como factor necessário ao desenvolvimento das MEI associadas à CU à semelhança do que ocorre na origem da DII .

Um estudo já citado, realizado por Taurog *et al* investigou o efeito da esterilidade cólica na DII, numa população constituída por ratinhos transgénicos com expressão do antigénio HLA-B27. A esterilidade conferiu um efeito protector relativamente à inflamação intestinal e articular, contrariamente ao que sucedeu nos ratinhos com manutenção da flora intestinal que desenvolveram diarreia tendo esta precedido o aparecimento da artrite. Não discerniu no entanto se o envolvimento articular surgiu na consequência da inflamação intestinal ou se ambos foram consequências da flora intestinal. Concluiu, ainda, que o restabelecimento da flora bacteriana nos ratinhos levou ao aparecimento de inflamação articular e intestinal, sugerindo então que estas dependem da flora entérica. (Taurog *et al*, 1994)

À semelhança do que se propõe para a patogénese da CU, alterações da flora bacteriana cólica parecem também estar relacionadas com o desenvolvimento das manifestações articulares relacionadas com a doença intestinal. Um estudo realizado por Dorofeyev *et al* numa população de doentes com CU com o objectivo de averiguar a prevalência de manifestações articulares, verificou também que todos eles apresentavam uma diminuição de bactérias tais como: *E. coli*; *Bifidobacteria* e *Lactobacilli* e um aumento significativo relativamente à população geral de *Klebsiela*, *Proteus* e *Staphylococcus* no conteúdo fecal. Em 94,7% dos doentes com CU e manifestações articulares foi registada a presença destas últimas bactérias, sugerindo que esta disbiose possa levar a alterações da barreira mucosa e a modificações na carga antigénica cólica, que por sua vez poderão estar relacionadas com as manifestações articulares. (Dorofeyev *et al*, 2009)

2.2.2. Imunidade, Flora Entérica e Alterações da Permeabilidade Intestinal

A causa exacta das artropatias enteropáticas permanece desconhecida, contudo várias teorias procuram explicar a existência de uma relação imunológica existente entre a CU e a ocorrência das manifestações articulares, de forma a estabelecer-se um eixo de ligação intestino/articulação. Todas elas afirmam a flora bacteriana cólica como condição *sine qua non* na origem da inflamação intestinal e articular.

O epitélio intestinal deve funcionar como uma barreira selectiva para limitar a penetração de antigénios na mucosa do sistema imunitário. Deve, ainda, ser capaz de gerar respostas de tolerância aos microorganismos comensais e respostas de defesa contra os agentes patogénicos através da libertação de mediadores que sinalizam a presença destes microorganismos. Na CU, as citocinas pro-inflamatórias conduzem a anomalias da barreira epitelial levando a um desequilíbrio com perda da tolerância imunitária. (Dorofeyev *et al*, 2009)

Apesar de actualmente não ter grande aceitação por falta de evidência, inicialmente alguns autores sugeriram que algumas espécies bacterianas tais como a *Salmonella* e *Yersinia*, responsáveis por infecções intestinais, poderiam ser responsabilizadas pela doença articular pois poderiam alcançar o compartimento articular através de mecanismos de fuga às células M intestinais e desencadear a inflamação. (Neutra *et al*, 1995) Esta teoria foi excluída por falta de evidência que suportasse uma relação de causalidade, apesar de a artrite reactiva desencadeada por estes microorganismos ser semelhante à artrite tipo I da DII e de já terem sido demonstrados antigénios bacterianos nas articulações. (Colombo *et al*, 2009) Dois argumentos corroboram esta exclusão: a falta de evidência de bactérias viáveis em cultura do líquido sinovial de articulações inflamadas e a falência do tratamento com antibióticos das afecções articulares, incluindo as artrites reactivas. (Sieper *et al*, 1999)

Como foi dito anteriormente, a quebra da barreira gastrointestinal é um evento fundamental ao desenvolvimento da DII (McGilligan 2007) e que pode também explicar o desenvolvimento das MEI articulares pelos seguintes mecanismos:

- Aumento da permeabilidade intestinal
- Aumento da exposição antigénica
- Perda da tolerância imunitária que o indivíduo tem perante a sua flora entérica com reactividade anormal da célula T perante a flora comensal
- Susceptibilidade do indivíduo a esta sobrecarga antigénica através da mucosa inflamada

O aumento da permeabilidade intestinal verificada na DII ao permitir a intensificação da absorção de antígenos e de moléculas pró-inflamatórias, incluindo antígenos bacterianos e seus produtos contribui para a manutenção de uma resposta inflamatória a nível sistémico, extra-intestinal.

Antígenos “artritogénicos” derivados de bactérias podem provavelmente atingir o compartimento músculo-esquelético (incluindo enteses e membranas sinoviais) e desencadear assim uma resposta inflamatória articular mediada por células T activadas no intestino e reactivas contra estes antígenos bacterianos. (Faustini *et al*, 2009) O processo imunitário primariamente induzido no intestino seria então transportado para as articulações. Existem dados que evidenciam um número considerável de antígenos no sangue periférico e no líquido sinovial em pacientes com espondilartropatias (Faustini *et al*, 2009) e uma riqueza em linfócitos TCD8 no líquido sinovial destes doentes. (Baeten *et al*, 2000), que poderão ser os responsáveis pela indução da inflamação articular. Senju *et al* também verificaram que o número de linfócitos TDD4+ e TCD8+ isolados do sangue periférico e da lâmina própria intestinal estão significativamente aumentados nos doentes com DII. (Senju *et al*, 1991)

Salmi & Jalkanen propõem que a recirculação de leucócitos activados no intestino até à sinovial possa ser responsável pela génese ou agravamento da artrite da DII ao concluírem que diferentes leucócitos, (linfócitos pequenos, linfócitos activados e macrófagos) isolados da lâmina própria da mucosa intestinal inflamada com DII se ligam *in vitro* avidamente à vasculatura sinovial através de um número superior de moléculas de adesão, relativamente àqueles oriundos de uma mucosa normal. (Salmi & Jalkanen, 2001) Salientam ainda a importância dos macrófagos na indução da resposta inflamatória articular, uma vez que como células CAA podem ser responsáveis por transportar antígenos para locais distantes do intestino, nomeadamente as sinoviais. As células de memória e linfócitos activados no intestino pela sensibilização a estes antígenos poderão ser responsáveis pela precipitação da inflamação articular nas sinoviais que exibam este mesmo antígeno. A PSGL-1-P (*P-selectin glycoprotein ligand-1-P-selectin*) correspondeu praticamente à única molécula de adesão utilizada para a ligação macrófago/sinovial, enquanto que a VAP-1 e a ICAM-1 foram as moléculas utilizadas pelos linfócitos activados no intestino. Os linfócitos pequenos, “*memória like*”, isolados da mucosa intestinal com DII utilizaram uma panóplia de moléculas de adesão aos vasos sinoviais, contrariamente ao que se sucedeu com os linfócitos pequenos isolados de intestino normal. Tais dados sugerem uma maior propensão destes doentes para o envolvimento articular, para além do facto de que os linfócitos originados no intestino de doentes com DII apresentarem uma propensão 4-10x superior para se ligarem à sinovial, relativamente aos linfócitos isolados do sangue periférico do portador de DII.

Isto é, as células imunitárias activadas e derivadas do intestino com CU podem ser transferidas para o compartimento articular e aqui, perante o mesmo estímulo antigénico, podem sofrer uma reactivação que justifique a inflamação e acometimento articular observado na CU.

Alternativamente, uma resposta auto-imune pode ser induzida por mimetismo molecular em que se verifica uma resposta imunitária do hospedeiro contra auto-antígenos existentes na membrana sinovial e em outros órgãos extra-intestinais que exibam reacção cruzada com antígenos bacterianos que activaram uma resposta imunitária a nível intestinal. A possibilidade de existirem epítomos partilhados entre proteínas bacterianas e antígenos do hospedeiro existentes no cólon e em órgãos extra-intestinais como as sinoviais, é actualmente um conceito aceite que procura explicar o envolvimento extra-intestinal na DII, (Su *et al*, 2002) sugerindo-se que uma reacção de auto-imunidade possa estar implicada na génese das manifestações articulares da CU.

Existem, de facto, dados que sugerem a existência de auto-antígenos partilhados pelo cólon e pelo compartimento articular. A expressão dos antígenos HLA, tema que será desenvolvido nos factores genéticos, poderá também contribuir para este elo imunológico entre CU e MEI articulares.

O conceito de que estas MEI articulares resultem de um processo auto-imune, baseia-se em alguns factos:

- estudos demonstrarem que a CU é provavelmente uma doença auto-imune iniciada por uma resposta inflamatória inapropriada desencadeada contra as bactérias cólicas.
- Bernstein *et al* demonstraram que a prevalência de doenças auto-imunes concomitantes à DII é significativamente superior nos pacientes portadores de CU. (Bernstein *et al*, 2005)
- o aumento do risco de doenças auto-imunes em pacientes portadores de outra afecção auto-imune (considerando a DII como auto-imune)
- as doenças auto-imunes são mais frequentes em mulheres, facto também observado nas MEI (Lakatos *et al*, 2003)

- as MEI podem ser tratadas com tratamento imunossupressor, à semelhança do que ocorre com outras doenças auto-ímenes

Vários são os estudos que sugerem que uma resposta auto-imune articular possa ser induzida por mimetismo molecular. O conceito de mimetismo molecular postula a existência de determinantes antigénicos infecciosos que se assemelham a estruturas dos tecidos do hospedeiro mas que normalmente diferem de forma a permitir o seu reconhecimento pelo sistema imunitário. Em certas condições, este mimetismo poderá permitir a persistência do microorganismo no hospedeiro por evasão ao reconhecimento imunitário e provocar danos no hospedeiro devido a esta partilha de epítomos. Esta situação poderá desencadear uma auto-reactividade na membrana sinovial e em outros órgãos extra-intestinais onde se verifique esta partilha. (Kovvali & Das, 2005) (Fig.1) As células T de memória auto-reactivas poderão responder a uma infecção subsequente ou a factores ambientais, produzindo dano nos tecidos com epítomos cruzados através da activação de novas células T e B.

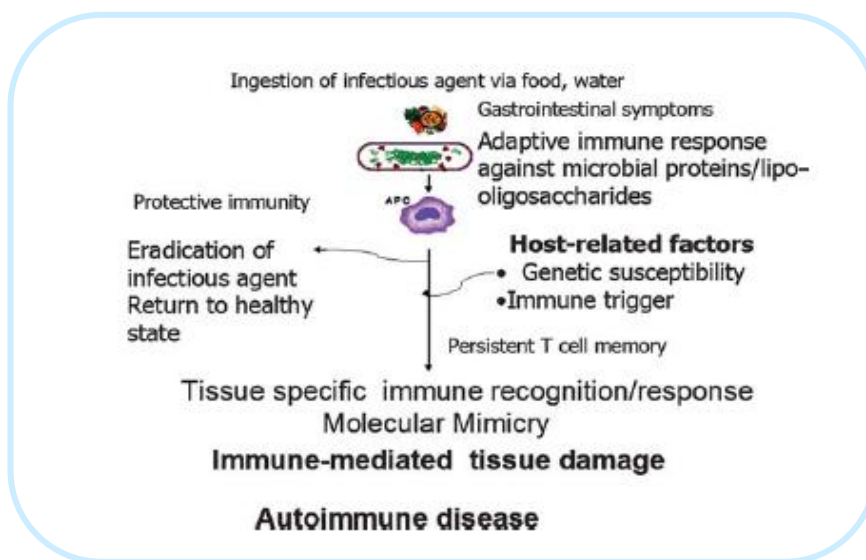


Fig.1: Papel do mimetismo molecular na doença auto-imune secundária a infecção. (Adaptado de Kovvali & Das, 2005)

A corroborar esta hipótese encontra-se um estudo realizado por Mirza *et al* que pretendeu aferir qual era a localização das isoformas das tropomiosinas, tendo concluído que a isoforma 5 (*human tropomyosin isoform 5- hTM5*) é a forma predominantemente expressa

no cólon normal mas também nos órgãos alvo das MEI observadas na CU. (Mirza *et al*, 2006)

As tropomiosinas, particularmente a hTM5 e seus péptidos relacionados, são potentes auto-antígenos capazes de induzir a formação de auto-anticorpos e de activar a resposta da célula T. De facto, Kovvali & Das demonstraram que existe uma homologia significativa entre a sequência de péptidos da isoforma hTM5 e duas bactérias, *B. cereus* e *Nostoc punctiforme*, sugerindo que a partilha destes epítomos poderá estar envolvida no mimetismo molecular. (Fig.2) (Kovvali & Das, 2005)

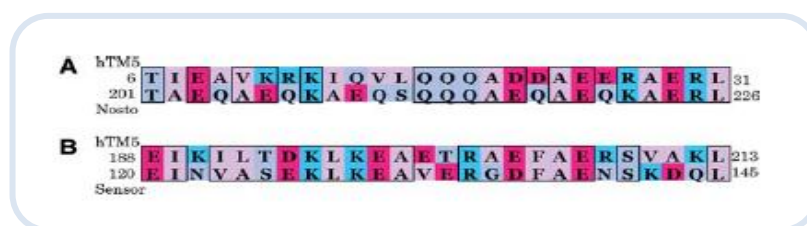


Fig.2: Alinhamento das sequências de aminoácidos dos peptídeos da hTM5 com peptídeos derivados da *Nostoc punctiforme* (A) e *Bacillus cereus* (B) (Adaptado de Kovvali & Das, 2005)

Um estudo realizado por Onuma *et al* demonstrou ainda que o número de linfócitos produtores de IgG está aumentado na DII relativamente aos controlos saudáveis, sendo semelhante nos doentes com CU e DC. Contudo, a produção de IgG anti-hTM5 verificada em 91% dos doentes com CU, é significativamente superior nestes doentes comparativamente aos doentes com DC e àqueles sem DII. É então sugerido que o aumento das células produtoras de IgG observado da CU está fortemente relacionada com a produção de IgG contra os epítomos relacionados com a hTM5. (Onuma *et al*, 2000) A partilha desta isoforma entre o cólon e outros órgãos extra-intestinais comumente envolvidos nas MEI da CU, sugere que esta proteína possa interagir com as células do sistema imunitário desencadeando uma resposta efectora no cólon mas também a nível extra-intestinal, sugerindo-se um elo de ligação comum. Para além disto, está demonstrado que a hTM5, e apenas esta isoforma, se encontra exteriorizada nas células do cólon. (Kesari *et al*, 1999) Este facto tem um papel

relevante na resposta imunitária pois pode permitir a estimulação directa do sistema imunitário além de permitir ligação do auto-anticorpo às células do cólon. Sugere-se ainda que este transporte esteja na dependência de uma proteína cólica, a proteína cólica epitelial (PCE). (Kesari *et al*, 1999) A PCE, à semelhança do que foi demonstrado para a hTM5 é expressa não só no cólon mas também a nível extra-cólico nomeadamente nos condrócitos.

Em suma, a hTM5 encontra-se expressa no cólon e nos órgãos extra-intestinais frequentemente envolvidos na MEI da CU e, ao funcionar como potente auto-antígeno, poderá ser responsável por uma resposta imunitária que estará na base quer da CU, quer das MEI, nomeadamente articulares, a ela associadas.

2.2.3. Factores genéticos

Várias evidências sugerem a importância dos factores genéticos na patogénese das MEI articulares associadas à CU, apontando para a existência de uma susceptibilidade genética individual nomeadamente pela capacidade de determinados marcadores genéticos serem capazes de prever o comportamento da CU, inclusivamente no que diz respeito às MEI articulares. Como referido anteriormente, a interacção entre flora bacteriana e sistema imunitário é fundamental para a compreensão da patogénese das artropatias associadas à CU. A relação entre flora comensal e inflamação intestinal e articular, pode resultar de uma predisposição genética comum. (Colombo *et al*, 2009)

2.2.3.1. Hereditariedade

A prevalência das MEI articulares, assim como de outras MEI, é superior nos casos de doentes com CU com outros casos de DII na família, sugerindo assim a existência de uma susceptibilidade genética.

Um estudo realizado por *Lakatos et al* ao longo de 25 anos numa província do oeste húngaro de 873 doentes diagnosticados com DII, dos quais 619 padeciam de CU, pretendeu determinar a prevalência de MEI nestes doentes. 15% dos doentes com CU apresentaram MEI, mas no caso de existir uma história familiar positiva desta patologia havia aumento do risco de complicações articulares, (OR: 3,63, 95%, CI:1,43-9,31) e oculares, (OR:1,9; 95%; CI:0,87-4,14). (*Lakatos et al*, 2003)

2.2.3.2. Sistema HLA

2.2.3.2.1. HLA-B27

O sistema HLA é considerado um dos mais importantes marcadores genéticos associados com a DII e as MEI. O locus MHC do cromossoma 6 que codifica moléculas do MHC classe I e II tem vindo a ser indicada como um possível determinante de susceptibilidade individual para DII, bem como para o fenótipo específico que a doença manifesta em determinado doente. (*Annese et al*, 2005)

O papel do antígeno HLA-B27 tem sido relevado na patogénese das MEI associadas à CU, contudo, o mecanismo pelo qual este pode conferir susceptibilidade genética particularmente para as espondilartropatias seronegativas associadas à CU é ainda desconhecido. Este alelo está fortemente associado às artropatias enteropáticas, principalmente à artropatia axial, estando presente em cerca de 56% dos doentes com DII e afectação axial. (*Paredes et al*, 2005) Um estudo realizado pelo grupo de Estudo Europeu das Espondilartropatias conclui uma prevalência deste antígeno na ordem dos 50-75% em

doentes com artropatia enteropática. (Kiratiseave & Brent, 2004) A associação significativa entre espondilite anquilosante idiopática e o HLA-B27, presente em 95% destes pacientes, não é contudo verificada nos doentes com DII que possuem uma frequência bastante inferior deste alelo. (Brown *et al*, 1996) Contudo, cerca de 50-70% dos indivíduos com DII que são HLA-B27 positivos desenvolvem EA (Mallas *et al*, 1976; Enlow *et al*, 1980; Mielants & Veys, 1985) contrastando com os cerca de 5% de indivíduos da população geral HLA-B27 positivos. (Reveille, 2006) Também um estudo da autoria de Dekker *et al* demonstrou esta associação ao estudar 12 portadores de CU e EA tendo verificado que destes, 66,7% eram HLA-B27 positivos em comparação com 19% dos pacientes com CU mas sem esta artropatia. (Dekker-Saeys *et al*, 1978)

Estes factos sugerem que a existência deste antigénio nos portadores de DII confere maior susceptibilidade para o desenvolvimento desta artropatia. (Colombo *et al*, 2009) A sacroileíte isolada, também tem sido descrita na CU, mas nenhuma associação entre esta e o HLA-B27 foi ainda descrita. (Orchard *et al*, 1998) 70% dos pacientes com artrite reactiva, que é clinicamente semelhante à artrite periférica tipo I, são HLA-B27 positivos (Brewerton *et al*, 1973) tendo já sido demonstrada também uma associação significativa entre a artrite periférica tipo I e o HLA-B27. (Orchard *et al*, 2000)

Várias são as hipóteses que visam compreender o papel do HLA-B27 como a hipótese do mimetismo molecular e “péptido artritogénico” e a hipótese de activação dos linfócitos TCD4 via HLA-B27. Outros mecanismos associados ao HLA-B27 serão também descritos a seguir.

Mimetismo molecular e “péptido artritogénico”: O conceito de que uma infecção bacteriana extra-articular, a nível intestinal, possa funcionar como evento desencadeante da inflamação articular num hospedeiro geneticamente susceptível, sugere uma interacção

directa entre microorganismo e sistema MHC, corroborada pela evidência de inflamação intestinal microscópica numa elevada proporção de indivíduos com doença reumática associada ao HLA-B27, (Mielants *et al*, 1993) O tratamento com AINES a que a maioria destes doentes é submetida pode enviesar este resultado, uma vez que pode promover uma enteropatia dificilmente distinguível das lesões primárias. (Mielants *et al*, 1995) Benjamin & Parham propuseram o modelo de mimetismo molecular que consiste na possibilidade de um péptido bacteriano ou viral mimetizar um péptido próprio do organismo, péptido artritogénico, desencadeando uma resposta imunitária cruzada a nível articular. (Benjamin & Parham, 1990) As moléculas MHC classe I apresentam um repertório de péptidos procedentes da degradação de proteínas endógenas aos linfócitos TCD8. A ausência de resposta imunitária aos péptidos próprios apresentados pelas moléculas MHC classe I é designada por tolerância imunológica e desenvolve-se durante a selecção tímica dos linfócitos T. Contudo esta tolerância pode ser ultrapassada e desenvolver-se auto-imunidade. Este conceito é a base do “péptido artritogénico” segundo o qual um péptido articular do próprio hospedeiro apresentado pelo HLA-B27 pode desencadear uma resposta dos linfócitos T citotóxicos por reacção cruzada com péptidos bacterianos ou virais. Na presença deste mimetismo molecular, os linfócitos activados podem superar a tolerância e induzir auto-imunidade com inflamação e dano tecidual. (Castro, 2007) Desta forma, péptidos intracelulares bacterianos podem ser responsáveis por desencadear uma resposta de auto-imunidade, por reacção cruzada devido à partilha de epítomos entre o péptido bacteriano e os péptidos do próprio organismo, processo que poderá ser responsável pela inflamação articular. (Ramos & Castro, 2002) (Fig.3)

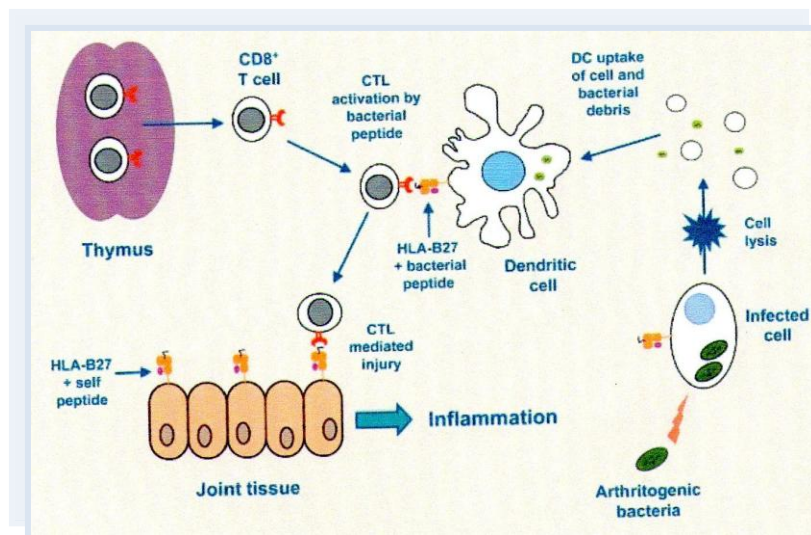


Fig.3: Modelo do “péptido artritogénico

É provável que as células T, (particularmente as células T CD8) sensibilizadas no intestino migrem para as sinoviais e sejam reactivadas aqui pela apresentação de antígenos via HLA-B27, despoletando desta forma a inflamação articular. (Faustini *et al*, 2009)

Existe ainda a possibilidade de reacção cruzada entre a molécula HLA-B27 e componentes das bactérias entéricas que é suportada por diversos estudos. Um estudo realizado por Scofield *et al* (Scofield *et al*, 1995) sugere a existência de homologia entre as sequências HLA-B27 e certos antígenos derivados de vírus e determinadas enterobactérias com tropismo articular, como a *Pseudomonas aeruginosa*, a *Escherichia coli* e a *Salmonella typhimurium*, sugerindo que a apresentação via HLA-B27 quer dos antígenos bacterianos com tropismo para as membranas sinoviais, quer de péptidos resultantes do turnover da molécula HLA-B27, resulte numa reacção cruzada que inicia o evento inflamatório articular. A ocorrência de epítotos comuns entre um agente infeccioso e o tecido articular, provocaria uma resposta contra os tecidos do hospedeiro. A homologia entre a nitrogenase da *Klebsiella pneumoniae* e a região HLA-B*2705 suporta também a hipótese do mimetismo molecular na indução das espondiloartropatias de indivíduos geneticamente susceptíveis, desempenhando as bactérias do trato gastro-intestinal o evento indutor. (Kiratiseave & Brent, 2004) De facto,

um estudo realizado por Dorofeyev *et al* numa população doentes com CU com o objectivo de averiguar a prevalência de manifestações articulares, verificou também que 94,7% destes doentes com MEI articulares tinham também um aumento significativo relativamente à população geral de bactérias no conteúdo fecal tais como: *Klebsiela sp*, *Proteus sp* e *Staphylococcus sp*, sugerindo que esta disbiose pode levar a alterações da barreira mucosa e a modificações na carga antigénica cólica que poderão ter um papel importante na génese das manifestações articulares. (Dorofeyev *et al*, 2009)

Por outro lado, pensa-se que as próprias moléculas HLA possam servir de auto-antigénios e despoletar uma reacção imunitária articular. Um estudo realizado por Marker-Hermann *et al* verificou que péptidos derivados do HLA-B27 podem mesmo funcionar como auto-antigénios e ser reconhecidos pelos linfócitos T do sangue periférico em indivíduos HLA-B27 positivos com espondilartropatia numa proporção superior àqueles HLA-B27 positivos mas saudáveis. (Marker-Hermann *et al*, 1997)

Além disso outros estudos sugerem que a presença de infecção pode alterar o comprimento e a sequência de péptidos apresentados pelo HLA-B27, alterando o reportório das moléculas normalmente apresentadas permitindo desta forma que péptidos derivados de bactérias “artritogénicas” iniciem uma resposta imunitária. (Boisgérault *et al*, 1998)

Foi, por isto, proposto que o HLA-B27 esteja implicado na sensibilização e reactivação dos linfócitos citotóxicos T CD8 pela apresentação de antigénios bacterianos, propondo-se que um antigénio peptídico bacteriano potencialmente artritogénico possa encaixar na fenda apresentadora de antigénios da moléculas B27 e resultar na activação da resposta T CD8 com inflamação articular subsequente. Antigénios do próprio organismo que exibam reacção cruzada podem também despoletar a inflamação articular. Isto sugere que as células T activadas primariamente no intestino podem depois no compartimento articular

responder contra os mesmos antígenos bacterianos intestinais ou a auto-antígenos por reacção cruzada, culminando na génese das manifestações articulares.

Activação dos linfócitos TCD4 via HLA-B27: Além do mecanismo expresso anteriormente, foi demonstrado que as células T CD4 isoladas de pacientes com artrite reactiva podem ser activadas por antígenos bacterianos via HLA-B27. Estas células activadas no intestino podem depois migrar para o compartimento articular e despoletar a inflamação articular. Na sinovial, talvez por estímulos locais derivados de antígenos bacterianos no líquido sinovial ou de auto-antígenos que exibam reacção cruzada, tais antígenos são apresentados a estas células iniciando uma agressão articular. A auto-imunidade contra o próprio HLA-B27 pode ocorrer como já foi referido e, principalmente se determinadas situações como infecções condicionarem uma expressão de formas anormais desta molécula. (Boyle *et al*, 2001) “*In vitro*” as células T CD4 isoladas de portadores de espondilartropatia HLA-B27 positivos podem ser activadas por antígenos bacterianos via HLA-B27 expresso em células com mutações na região MHC (Boyle *et al*, 2001) É provável que o estado inflamatória verificado na DII assim como as alterações na flora microbiana possam ser responsáveis por alterações na expressão de moléculas MHC levando à expressão de moléculas alteradas HLA-B27. Assim, pode ocorrer um reconhecimento destas moléculas via CAA que por sua vez permitirá a activação dos linfócitos TCD4 via HLA-B27. Desta forma, sugere-se que modificações estruturais da molécula HLA-B27 possam ser responsáveis pelo reconhecimento de tais péptidos tanto por linfócitos TCD4 como TCD8.

Outros mecanismos associados ao HLA-B27: o HLA-B27 parece prejudicar a eliminação de macrófagos infectados, aumentando a permanência destes antígenos em sítios distais ao trato gastro-intestinal. *In vitro*, foi demonstrado que a eliminação da *S. enteridis*

está diminuída em células transfectadas com HLA-B27 relativamente aos controlos sem expressão deste antigénio o que sugere a sua influência na persistência intracelular deste patogénio favorecendo assim a inflamação crónica, face à permanência do microorganismo. (Laitio *et al*, 1997) Também foi demonstrado que moléculas de adesão de algumas bactérias (*Yersinia* e *Salmonella*) usam o HLA-B27 como ligando nas células da sinovial. (Colmegna *et al*, 2004)

Apesar da susceptibilidade das manifestações articulares ser associada à expressão do HLA-B27, um estudo realizado por Taurog *et al* em ratinhos transgénicos com esterilidade intestinal e com expressão do HLA-B27, demonstrou que estes não desenvolveram inflamação articular e intestinal, sugerindo que é a exposição bacteriana que funciona como evento precipitante, mas que só em certos indivíduos predispostos geneticamente poderá evoluir para a doença, nomeadamente o compromisso articular. O estudo investigou o efeito do estado de esterilidade intestinal na doença inflamatória e envolveu uma população de ratinhos transgénicos com expressão do antigénio HLA-B27, sabendo-se que a expressão deste antigénio se associa ao desenvolvimento de patologias inflamatórias que se assemelham às que ocorrem no ser humano tais como: intestinais, articulares, dermatológicas e genito-urinárias. O estudo concluiu que o ambiente estéril conferiu um efeito protector relativamente à inflamação intestinal e articular. Com o objectivo de aferir a possibilidade de esta ausência de inflamação intestinal e articular ser atribuída a uma diminuição da expressão do antigénio HLA-B27, os seus valores foram avaliados por citometria de fluxo em ambos os grupos de ratinhos com e sem esterilidade intestinal, não tendo sido registada diferença significativa. Actualmente sabe-se que bactérias patogénicas entéricas podem actuar como precipitantes da doença reumática associada ao B27 em humanos. Contudo, os dados obtidos fornecem evidência de que a própria flora entérica comensal participe na patogénese da doença reumática associada ao HLA-B27. (Taurog *et al*, 1994) Um estudo realizado por Lanna *et al*

indica também que a frequência do HLA-B27 parece não influenciar a frequência de manifestações articulares e de outras MEI no contexto da DII porque a sua frequência parece ser semelhante à obtida na literatura mesmo no contexto de uma frequência baixa do HLA-B27. (Lanna *et al*, 2008)

Assim, do exposto anteriormente, são vários os mecanismos que procuram explicar o aumento da susceptibilidade dos indivíduos HLA-B27 às MEI articulares associadas à CU:

- 1) O HLA-B27 poderá favorecer a persistência de bactérias e prejudicar as defesas anti-bacterianas;
- 2) Péptidos “artritogénicos” (péptidos intracelulares bacterianos) capazes de desencadear reacção cruzada são apresentados pelo HLA-B27;
- 3) Modificações no antígeno HLA-B27 poderão fazer com que este seja reconhecido pelos linfócitos T citotóxicos/CD8 como antígeno estranho;
- 4) O HLA-B27 pode ainda funcionar como auto-antígeno e este antígeno assim como seus péptidos derivados podem promover reacção cruzada com péptidos bacterianos, sendo apresentados pelas moléculas HLA classe II e desencadear auto-imunidade.

2.2.3.2.2. Outros Determinantes Antigénicos do Sistema HLA

Mais recentemente novos estudos têm sido feitos corroborando a importância do sistema HLA.

Um estudo publicado em 2005, envolvendo 102 doentes com DC, 114 com CU e 264 indivíduos saudáveis procurou objectivar a relação entre os diferentes alelos HLA-DRB1, as manifestações clínicas da DII e a existência de Anticorpos ANCA e ASCA. (Annese *et al*, 2005) Quando os doentes com DC e CU foram avaliados como “um todo”, verificou-se que alguns alelos do gene HLA-DRB1 eram mais frequentes nos doentes do que nos controlos,

nomeadamente: *0103 (DR103, $p=0.01$), *0306, *0311 (DR3, $p=0.012$) no caso da CU. Contudo, após ter sido aplicada a correcção de “Bonferroni para comparações múltiplas” não foi encontrada uma associação significativa entre os diferentes alelos HLA-DRB1 e a susceptibilidade para DII. Não foi possível também estabelecer qualquer relação entre a “região genética” em estudo e os anticorpos supracitados. Contudo, após se proceder à estratificação dos alelos HLA-DRB1 de acordo com o fenótipo clínico, foi possível, no caso da CU, constatar uma associação estatisticamente significativa entre os alelos HLA-DRB1 *1309 *1320 *1325 *1329 e pancolite ($p < 0.0001$), necessidade de ressecção cirúrgica ($p < 0.0003$) e MEI ($p < 0.0001$). Não obstante, deve referir-se que este raro alelo foi detectado em apenas 3 de 144 doentes com CU. Os resultados apresentados levaram os autores do estudo a concluir que os alelos HLA-DRB1 mencionados parecem estar associados a uma forma de doença mais agressiva, sendo que a sua raridade coloca em dúvida a sua potencial relevância clínica. Em termos práticos, os autores calculam que seria necessário estudar o genótipo de 40 doentes para identificar um com um risco 25 vezes maior de ter uma história natural da doença mais agressiva.

O polimorfismo do sistema HLA tem sido associado à formação de auto-anticorpos e correlacionado com a severidade dos sintomas articulares na artrite reumatóide. (Weyand *et al*, 2000) Tal polimorfismo poderá, também, correlacionar-se com a variedade de MEI articulares observadas na CU. Há ainda a salientar que diferenças étnicas e raciais entre as populações sejam responsáveis pela variabilidade na frequência destes alelos, explicando por isso eventuais diferenças verificadas entre as diferentes populações. Um estudo realizado por Yamamoto-Furusho *et al* numa população de 83 doentes mexicanos com CU demonstrou esta variabilidade genética entre as populações. Estudou a relação entre os alelos HLA-DRB1 e os anticorpos p-ANCA. (Yamamoto-Furusho *et al*, 2006) Destes doentes, 53% foram positivos para o p-ANCA, 40% apresentavam MEI, das quais 14,6% correspondiam a artrite. Não

foram, no entanto, verificadas associações significativas entre os pacientes p-ANCA positivos e as MEI, assim como a extensão da colite e a proctocolectomia. A única associação significativa encontrada foi entre os pacientes p-ANCA positivos e a elevada frequência do alelo HLA-DRB1*07, relativamente aos pacientes p-ANCA negativos ($p < 0,02$) e aos controlos saudáveis, ($p < 0,04$). Uma elevada frequência do alelo HLA-DRB1*07 foi encontrada em pacientes com colite severa e positivos para os p-ANCA, quando comparados com pacientes portadores de doença severa, mas p-ANCA e HLA-DRB1*07 negativos, ($p = 0,0000001$). Outros estudos já demonstraram a associação entre o alelo HLA-DR2 e a positividade p-ANCA em portadores de CU, nos EUA, (Yang *et al*, 1993) e na Itália (Perri *et al*, 1998) o que demonstra que a variabilidade genética associada às populações pode explicar as diferentes associações alélicas encontradas nos portadores de CU.

São vários os estudos que suportam a teoria que correlaciona o fenótipo das MEI articulares com o genótipo HLA.

Um estudo publicado em 1997 demonstrou a existência de uma associação significativa entre o alelo HLA DRB1*0103 e a CU. A associação foi mais forte nos pacientes com doença extensa e envolvimento extra-intestinal, nomeadamente articular e ocular. (Roussomoustakaki *et al*, 1997) Orchard *et al* demonstraram a existência de uma associação significativa entre a artrite tipo I em doentes com DII e o alelo HLA DRB1*0103, ($p < 0,0001$), o alelo B*35, ($p < 0,01$) e o alelo B27, ($p < 0,001$), enquanto que a artrite tipo II mostrou estar associada ao HLA-B44, ($p < 0,01$). Foi também demonstrada uma associação entre a EA da DII e o HLA-B27 e o DRB1*0101. Não foram encontradas diferenças significativas entre a CU e a DC, tendo estas associações permanecido estatisticamente significativas quando as duas doenças foram analisadas separadamente. (Orchard *et al*, 2000)

O gene A da cadeia MHC classe I (MICA), tem sido associado à susceptibilidade para desenvolver CU e também as artropatias periféricas a ela associadas. (Orchard *et al*, 2001)

Expresso na superfície das células epiteliais, particularmente no trato gastro-intestinal, tem uma função desconhecida mas pensa-se que poderá interagir com células do sistema imunitário intestinal, nomeadamente as células NK e linfócitos intestinais causando a sua activação. Pelo menos 16 polimorfismos deste gene são conhecidos. Um estudo realizado por Orchard *et al* averiguou a prevalência destes polimorfismos na DII e a sua relação com a artropatia tipo II da DII e concluiu pela existência de uma associação significativa entre o MICA*007 e a CU, ($p < 0,017$) o que não foi verificado para a DC. A diferença na prevalência deste alelo nos portadores de CU relativamente aos controlos saudáveis foi também significativa, ($p < 0,003$). Foi também concluída uma associação significativa entre o alelo MICA*007 nos portadores de DII e artropatia tipo I, tendo também sido verificada neste grupo uma associação com o HLA-B27. 46% dos controlos MICA*007 positivos eram também HLA-B27 positivos. Relativamente à artropatia tipo II foi verificada uma associação forte com o alelo MICA*008, presente em 98% dos doentes, ($p=0,0001$) e destes, 40% são também HLA-B44 positivos, o que vai de encontro aos dados de vários estudos que atribuem responsabilidade a diferentes alelos no que diz respeito a diferentes artropatias apresentadas pelos doentes com CU. Contudo, este estudo sugere que estes alelos MICA, por si só podem ser responsáveis pelo aparecimento das artropatias associadas à DII independentemente dos antígenos HLA. (Orchard *et al*, 2001) Outros estudos revelam também a associação entre os antígenos HLA e as artropatias associadas à CU. (Fig.4)

	Antígenos HLA e outros marcadores genéticos	Referências
Espondilite anquilosante	HLA-B27*** HLADRB1*0101***	Orchard <i>et al</i> , 2000 [†]
Artrite tipo I	HLA-B35* HLA-B27** HLA-DRB1*0103***	Orchard <i>et al</i> , 2000 [†] Paredes <i>et al</i> , 2005
Artrite Tipo II	HLA-B44*	Orchard <i>et al</i> , 2000 [†] Paredes <i>et al</i> , 2005
Manifestações articulares	TNFa6b5*****	Núñez <i>et al</i> , 2006
Manifestações articulares	TNFa6b5 combinado com DR1, DR7, DR11*****	Núñez <i>et al</i> , 2006
Efeito protector relativamente ao aparecimento de artropatias associadas à CU	HLA-B51*****	Scarpa <i>et al</i> , 1992

Fig.4

*p<0,01 **p<0,001 ***p<0,0001 **** p<0,05 *****p<0,02 *****p<0,003 *****p<3,9*10⁻⁸

[†] estudo em doentes com DII mas associações permaneceram significativas quando estudadas isoladamente para

DC e CU

Para além da codificação dos antígenos do sistema HLA, o MHC contém uma multiplicidade de genes relacionados com respostas inflamatórias. A região genética TNF/LTA contém a maioria dos genes relacionados com a inflamação e os microssatélites TNFab localizados nesta região são muito informativos, por causa do seu extenso polimorfismo. (Núñez *et al*, 2006) Estudos anteriores demonstraram uma associação entre os alelos TNFab e a susceptibilidade para doenças auto-imunes. (Haukim *et al*, 2002) Um estudo realizado por Nunez *et al* analisou a relação entre os alelos TNFab e a presença de manifestações articulares em doentes espanhóis com CU, assim como a influência do locus DRB1 em tais manifestações. Demonstrou que apenas o alelo TNFa6b5, também associado à susceptibilidade para a artrite reumatóide, está significativamente aumentado nos pacientes com CU e manifestações articulares, ($p=0,003$). Pelo contrário, a sua frequência é semelhante nos mesmos pacientes sem manifestações articulares e nos controlos. O TNFa11b4 está aumentado nos pacientes com manifestações articulares, apesar de não existir uma diferença significativa entre os dois grupos com e sem manifestações articulares. Contudo, este alelo está associado à CU juntamente com o alelo DRB1*0103, este último associado com a severidade da CU e as MEI. Este estudo também analisou a distribuição de oito alelos HLA-DR nos pacientes com CU e MEI articulares, naqueles sem manifestações articulares e nos controlos, não tendo verificado diferenças significativas. Devido à possibilidade de certas combinações alélicas DR-TNFab serem relevantes para as manifestações articulares, 4 haplótipos DR/TNFa6b5 foram estudados nos pacientes com CU e manifestações articulares, tendo-se verificado que todos são mais frequentes entre os pacientes com manifestações articulares. Verificaram-se associações muito significativas entre TNFa6b5 e DR11 e a ocorrência de manifestações articulares, ($p < 0,0006$) assim como com o DR1 e em menor extensão com o DR7, (dados não mostrados). A frequência de indivíduos que possuem combinações do TNFa6b5 com o DR1, DR7 ou DR11 está significativamente aumentada entre

os pacientes com CU e MEI articulares, ($p < 3,9 \cdot 10^{-8}$), sugerindo que estas combinações específicas aumentam o risco de desenvolver tais manifestações. (Núñez *et al*, 2006)

Scarpa *et al* verificaram que, numa população de 79 pacientes com CU activa, 62% apresentava envolvimento articular (EA, AP e espondilite inclassificável), além de demonstrar também que apresentavam uma maior prevalência relativamente à população geral do HLA-A1 ($p < 0,005$), B21, ($p < 0,001$) e B27, ($p < 0,05$) e que aqueles com artrite apresentavam uma frequência maior do HLA- B27, ($p < 0,05$). A frequência do HLA-B27 foi maior nos pacientes com CU e espondilite inclassificável, relativamente àqueles com artrite periférica e àqueles sem acometimento articular. (Scarpa *et al*, 1992)

Assim, pode concluir-se que os antígenos HLA classe I e II, assim como outros determinantes genéticos poderão atribuir fenótipos diferentes aos portadores da DII implicando diferentes consequências clínicas. O conhecimento de que determinados alelos poderão contribuir para características clínicas específicas nomeadamente articulares, poderá otimizar a abordagem destes doentes.

Estes dados sugerem ainda que as artropatias associadas à DII , nomeadamente à CU, são entidades complexas, heterogêneas, distintas e imunogeneticamente mediadas em que o genótipo pode determinar o fenótipo clínico mas não determinando necessariamente susceptibilidade para a DII. O HLA-B27 parece ser determinante na doença axial, mas outras moléculas HLA podem ser capazes de iniciar a resposta inflamatória na presença de outros factores de susceptibilidade, tais como a inflamação intestinal ou as alterações da permeabilidade que permitem um aumento da apresentação de antígenos ao sistema imunitário intestinal. (Orchard *et al*, 2000) A constituição genética parece ser responsável por determinar parcialmente as manifestações da CU (Núñez *et al*, 2006) e as diferenças genéticas encontradas entre os pacientes com CU pode estar na génese da heterogeneidade destas

artropatias. Contudo, a relação determinantes genéticos específicos e fenótipos específicos requer mais estudos para aprimorar a sua compreensão.

2.2.3.3. Outros Determinantes Genéticos

Um estudo casos-controlo, realizado por *Moon et al*, em doentes coreanos demonstrou que as variantes genéticas do gene STAT4 influenciam significativamente o risco de desenvolver MEI em doentes com DII. O gene STAT 4 localizado no cromossoma 2q33 codifica um factor de transcrição que desempenha um papel importante no desenvolvimento da inflamação em muitas doenças mediadas imunologicamente. O polimorfismo rs 7574865 foi associado de forma significativa a doenças como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico e diabetes mellitus tipo I. Dos oito polimorfismos estudados do gene STAT4 e seleccionados com base em estudos anteriores (SNP's rs11889341, rs7574865, rs8179673, rs6752770, rs925847, rs10168266, rs10181656 e rs11685878), concluiu-se a existência de associação entre o SNP rs11889341 e envolvimento articular, ($p=0,040$). (*Moon et al*, 2010)

Um estudo realizado por Chuan Chen *et al* numa população japonesa constituída por 197 indivíduos com DII, dos quais 114 com CU identificou o haplótipo 2 do PADI4, (*peptidylarginine deyminase type 4*) como determinante de susceptibilidade para a CU. Tal haplótipo, localizado na região cromossómica 1p36, está associado à artrite reumatóide e a sua frequência é significativamente superior nos portadores de CU, ($p < 0,008$). As enzimas PADI catalizam a conversão de resíduos de arginina em citrulina. Os péptidos citrulinados constituem os maiores alvos de auto-anticorpos na artrite reumatóide, funcionando como auto-antígenos sendo apresentados via MHC. Foi demonstrado que as PADIs são expressas exclusivamente nos tecidos sinoviais, neutrófilos e células mononucleares que infiltram as articulações inflamadas, onde pode haver uma superprodução destes péptidos, especialmente nos portadores do haplótipo 2 da PADI4. São depois apresentados via MHC como auto-

antigénios podendo despoletar uma reacção auto-imune. (Chen *et al*, 2008) Apesar de o estudo não fazer referência às manifestações articulares da CU, dado o exposto anteriormente, novos estudos poderão aferir se existe alguma relação entre o haplotipo 2 da PADI4 e as MEI articulares associadas à CU. Neste seguimento, um estudo de 2010, realizado por Papamichael *et al* em 135 doentes com DII, dos quais 50 com CU e 90 controlos saudáveis demonstrou que a prevalência de anticorpos contra peptídeos cíclicos citrulinados (anti-PCC) é muito baixa nos doentes com DII, (0 nos portadores de CU), independentemente da existência de manifestações extra-intestinais articulares. (Papamichael *et al*, 2010) Com base nestes dados, sugere-se que os anticorpos anti-PCC possam ser usados apenas para diferenciar a artrite relacionada com a DII, daquela associada à artrite reumatóide dada a especificidade de 96% para esta última patologia. (Papamichael *et al*, 2010)

Também a glicoproteína 39 cartilágnea (HCgp39) produzida por condrócitos articulares activados e sinoviócitos, macrófagos e neutrófilos (Kirkpatrick *et al*, 1997) demonstrou ser um marcador da artrite associada à DII. Os marcadores sanguíneos como a VS e a PCR não são úteis para a interpretação das artropatias associadas à DII, porque o aumento destes parâmetros pode não se relacionar com o envolvimento articular mas com o próprio estado inflamatório da DII. Neste seguimento, um estudo realizado por Punzi *et al* numa população constituída por 121 pacientes com DII (dos quais 63 apresentavam artrite (28 com UC) e 58 sem artrite, (26 com UC) e 20 controlos saudáveis. O estudo concluiu que os níveis de HC gp39 estão significativamente aumentados no grupo de doentes com DII e artrite comparativamente àqueles sem artrite, ($p < 0,001$) e ao controlos, ($p < 0,01$). Uma associação muito significativa foi também demonstrada entre os níveis de HC gp39 e o número de articulações atingidas, ($p < 0,001$). (Punzi *et al*, 2003) Estes factos sugerem fortemente que esta glicoproteína pode ser usada como um marcador da artropatia relacionada com a DII e talvez do grau de doença articular nestes pacientes, (Punzi *et al*, 2003) uma vez

que na artrite reumatóide está demonstrado que esta glicoproteína se correlaciona com o grau de destruição articular. (Baeten *et al*, 2000)

2.2.4. Influência do tabaco e da apendicectomia nas manifestações articulares da CU

Vários estudos corroboraram o efeito protector do tabaco relativamente à CU. A nicotina parece ser o componente mais importante do tabaco e aquele que é responsável pela maioria dos seus efeitos imunoreguladores. É admissível que a nicotina seja dotada de propriedades anti-inflamatórias que podem inclusivamente vir a ser consideradas no tratamento da CU. (Madretsma *et al*, 1996) A CU é menos comum em fumadores e é 6x mais frequente nos indivíduos sem hábitos tabágicos. (Calkins, 1989) Está também descrito que indivíduos com CU que cessam os hábitos tabágicos apresentam um aumento das admissões hospitalares (Beaugerie *et al*, 2001) enquanto que naqueles que os iniciam, a doença parece entrar em remissão. (Rudra *et al*, 1989) O efeito protector do tabaco relativamente à CU é sugerido quer pela redução da produção de citocinas inflamatórias, quer pela redução da permeabilidade intestinal. (Madretsma *et al*, 1996) Está de facto demonstrado que a nicotina se associa a uma redução dos níveis de IL-8 em doentes com CU assim como a um aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias *in vitro*, tais como a IL-4 e a IL-10. (Louvet *et al*, 1999) Madretsma *et al* também verificaram que a nicotina inibe a produção *in vitro* de IL-2 e TNF- α por parte das células mononucleares de voluntários saudáveis. (Madretsma *et al*, 1996)

Contrariamente ao que se passa relativamente à CU, o tabaco não exerce efeito protector no aparecimento das MEI articulares associadas à CU. Um estudo prospectivo realizado por Mangusto *et al* numa população de 535 doentes com CU seguidos durante 18 anos, verificou que a prevalência de MEI é significativamente superior nos fumadores, 39% nos fumadores relativamente aos 22% observados nos não fumadores ($p=0,0003$). Particularmente no caso da espondilartropatias seronegativas, constatou-se uma associação

muito significativa ($p < 0,0001$) entre esta manifestação nos indivíduos com hábitos tabágicos, (36%) relativamente aos não fumadores, (20%). (Manguso *et al*, 2004)

Este estudo também verificou que a presença de MEI é significativamente superior nos indivíduos apendicetomizados, particularmente as manifestações com envolvimento articular, observadas em 44% dos indivíduos apendicetomizados relativamente aos não apendicetomizados. ($p < 0,0003$)

3. Apresentação Clínica

Apesar de a artrite já ser reconhecida como uma complicação da CU desde 1895, ano em que White descreveu a existência de anomalias articulares *post mortem* em doentes que padeciam de CU, (White, 1895) só a partir de 1958 se verificou um interesse crescente em procurar evidência que suportasse a existência de uma síndrome articular em pacientes com CU, distinta clínica, radiográfica e serologicamente da artrite reumatóide.

Em 1959, Wright & Watkinson propuseram pela primeira vez o termo “artrite colítica”, após um estudo de 108 pacientes com CU, para distinguir as manifestações articulares associadas à CU da artrite reumatóide. A “artrite colítica” foi verificada em 15,7% dos doentes com CU. Em 1965, os mesmos autores, alargaram a população de estudo para 268 portadores de CU para averiguar não só a frequência das manifestações articulares, mas também a sua relação com a actividade da doença intestinal. 45% apresentaram queixas articulares e, destes, 11,5% apresentou um tipo específico de artrite, designada por “artrite colítica”. Este termo designava uma sinovite aguda recorrente, geralmente monoarticular, assimétrica e com início no joelho ou tornozelo, de duração limitada e sem deformidade residual física ou radiológica. Concluíram ainda que as manifestações articulares eram cerca de 3 vezes mais frequentes nos doentes com pancolite comparativamente àqueles com proctite. (Wright & Watkinson, 1965)

Em 1964, a Associação Americana de Reumatologia, considerou a artrite da DII como uma entidade distinta, baseada na clínica, dados laboratoriais e na seronegatividade para o factor reumatóide. (Blumberg *et al*, 1964)

As manifestações articulares da CU, também designadas por artropatia enteropática estão actualmente incluídas no grupo das espondiloartropatias seronegativas, grupo de doenças com forte associação ao HLA-B27. Além da artropatia enteropática, este grupo

engloba também a espondilite anquilosante, a artrite reactiva e a artrite psoriática. No passado eram conhecidas como artropatias soronegativas por serem consideradas variantes da artrite reumatóide mas com atingimento da coluna vertebral e seronegatividade do factor reumatóide. Posteriormente, estas síndromes passaram a ser reconhecidas como entidades clínicas independentes denominadas por espondiloartropatias. (Fig.5) (Dougados et al, 1991)

Fig.5: Critérios diagnósticos do Grupo Europeu de Estudos de espondiloartropatias (Adaptado de Dougados *et al*, 1991).

Presença de dor inflamatória na coluna OU sinovite (artrite assimétrica ou artrites predominantemente nos membros inferiores) com uma ou mais das seguintes condições:
História familiar: 1º ou 2º grau de parentesco com diagnóstico de espondilite anquilosante, psoríase, irites agudas, artrites reactivas ou DII
Psoríase
História de DII
Dor alternada na zona dos glúteos
Dor ou contractura nas zonas de inserção do tendão calcâneo ou da fáscia plantar (entesite)
Episódios de diarreia 1 mês antes do início das artrites
Uretrites não gonocócicas ou cervicite 1 mês antes do início das artrites
Sacroileíte bilateral (mínima a anquilosante) ou unilateral (moderada a grave)

Classicamente, as manifestações articulares da CU apresentam-se sob duas formas principais: a artrite periférica e a artrite axial. (Fig.6)

Outras manifestações menos comuns como entesite, periostite, tendinite, osteopatia hipertrófica e lesões granulomatosas articulares podem também ser observadas. (López-San Román, 2003)

<u>Artite periférica</u>	
Tipo 1 (pauciarticular)	<u>Outras manifestações</u>
Tipo 2 (poliarticular)	Entesite
	Osteopatia hipertrófica
	Tendinite
	Lesões granulomatosas articulares
<u>Artrite axial</u>	Periostite
Sacroileíte	
Espondilite anquilosante	

Fig.6: Classificação da artropatia enteropática

3.1. Artrite Periférica

A classificação clínica da artrite periférica relacionada com a DII usada actualmente foi criada por Orchard *et al* que, em 1998, com base num estudo envolvendo uma população de 976 pacientes com diagnóstico de CU classificaram as artropatias periféricas da DII com base no padrão de envolvimento articular. A classificação da artrite foi feita com base na existência de edema articular em tipo I (pauciarticular, < 5 articulações envolvidas), constatada em 3,6% dos doentes e tipo II (poliarticular, ≥5 articulações envolvidas), verificada em 2,5%. (Orchard *et al*, 1998)

A conclusão do estudo e a classificação proposta pelos autores encontra-se nas tabelas seguintes:

Artropatia periférica tipo I	35 (3,6%) / assimétrica em 80%
Artropatia periférica tipo II	24 (2,5%) / simétrica em 83%
Artralgia	52 (5,3%)
Espondilite anquilosante	9 (0,9%)
Dor inflamatória lombar	34 (3,5%)
Total de doentes com manifestações articulares	154 (15,8%)

Fig.7: Complicações articulares observadas nos doentes com CU (adaptado de Orchard *et al*, 1998)

	Artrite Periférica tipo I	Artrite Periférica tipo II
Prevalência na CU	35%	24%
Nº/ articulações afectadas	<5/ grandes articulações	≥5/ pequenas articulações
Duração dos ataques	<10semanas	Meses a anos
Forma de apresentação	Episódios agudos auto-limitados''	Sintomas persistentes
Associação recaída da CU	Paralela*	Independente
Relação com outras MEI	Eritema nodoso** e uveíte***	Apenas uveíte'
HLA-B27	B-27, B35, DR-103	B4

Fig.8: Artrite Periférica tipo I e II. (Adaptado de Orchard *et al*, 1998; Orchard *et al*, 2000)

*p=1,2*10⁻⁵ **p=2,0*10⁻⁵ ***p=9,6*10⁻⁹ 'p=1,2*10⁻⁷ ''p=2,6*10⁻⁸

3.1.1. Artrite periférica tipo I

A artrite periférica tipo I é pauciarticular, pois afecta menos de 5 articulações, assimétrica e atinge, sobretudo, o tornozelo, o joelho, a anca, o cotovelo e o ombro. A artrite é, geralmente, aguda, auto-limitada e resolve em menos de 10 semanas, à medida que a actividade da CU diminui, uma vez que se relaciona com a actividade/recidiva da DII. Resolve sem dano residual e associa-se significativamente a outras MEI como o eritema nodoso e a uveíte. (Orchard *et al*, 1998; Orchard & Jewell, 2003) Um estudo realizado por Goudet *et al* em 433 portadores de CU com MEI, verificou que 84% dos doentes com eritema nodoso apresentavam concomitantemente artralguas, o que corrobora a existência desta associação. (Goudet *et al*, 2001)

O exame físico revela dor e edema mole das articulações. A artrocentese raramente é necessária, a menos que se suspeite de outros diagnósticos diferenciais tais como: osteoartrite, artrite séptica, artrite reumatóide ou gota, sobretudo nos casos em que não é aparente uma relação com a actividade da DII. (Orchard & Jewell, 2003) Se apenas uma das ancas estiver afectada, deve suspeitar-se de osteonecrose induzida por esteróides.

3.1.2. Artrite periférica tipo II

Esta forma de artrite é poliarticular, afectando 5 ou mais articulações. Afecta de forma simétrica uma ampla variedade de pequenas articulações, mas particularmente as metacarpo-falângicas. A artrite apresenta-se geralmente com sintomas persistentes com duração média de três anos e com um curso independente da actividade da DII. Está associada significativamente apenas à uveíte. (Orchard *et al*, 1998; Orchard & Jewell, 2003) Pode persistir depois da colectomia ou começar depois de uma anastomose ileo-anal. (Ardizzone *et al*, 2008)

Ao exame físico a intensidade da dor articular é frequentemente desproporcional aos sinais de artrite e requer diagnóstico diferencial com: artrite reumatóide, osteoartrite, pseudoreumatismo induzido por esteróides e artropatia induzida por mesalazina ou azatioprina. (Ardizzone *et al*, 2008)

3.2. Artrite axial

O atingimento articular axial pode manifestar-se sob a forma de espondilite anquilosante ou sacroileíte isolada. (Paredes *et al*, 2005) Apresenta uma prevalência de cerca de 3 a 4% nos pacientes com CU (Veloso *et al*, 1996; Su *et al*, 2002) e, em 30% dos casos, está associada à artrite periférica. (Orchard & Jewell, 2003) Apresenta um curso independente da actividade da DII e geralmente precede os sintomas intestinais. (Veloso *et al*, 1996; Rodríguez-Reyna *et al*, 2009) Clinicamente a espondilite anquilosante da DII é idêntica ao seu equivalente idiopático, manifestando como sintoma principal a dor lombar persistente de ritmo inflamatório. (Ardizzone *et al*, 2008) Apresenta, no entanto, alguns aspectos característicos que a diferenciam da espondilite anquilosante idiopática: a prevalência nestes doentes do HLA-B27 é significativamente menor comparativamente aos 95% observados nos doentes com espondilite anquilosante idiopática, aparece em qualquer idade e não apresenta diferenças no que concerne ao género. (Brown *et al*, 1996; De Keyser *et al*, 1998) Contudo, alguns estudos mostram que a EA da DII é mais frequente no sexo masculino (Bernstein *et al*, 2001; Palm *et al*, 2002) enquanto que outros não encontram tal diferença. (Edmunds *et al*, 1991; Beslek *et al*, 2009) É classificada como pertencendo ao grupo das artropatias inflamatórias seronegativas e traduz-se por sacroileíte e anquilose progressiva, contínua e ascendente dos corpos vertebrais, podendo prejudicar a ventilação ao comprometer a expansão pulmonar e provocar fibrose do lobo pulmonar superior. (Orchard & Jewell, 2003) Estas alterações podem culminar no aspecto característico da “coluna em bambu”. (Su *et al*, 2002)

A sacroileíte da CU é geralmente assintomática, com alterações evidentes apenas na ressonância magnética (Su *et al*, 2002; Orchard & Jewell, 2003; Heuft-Dorenbosch *et al*, 2006) A maioria dos doentes com sacroileíte isolada são HLA-B27 negativos e não progridem para espondilite anquilosante. Contudo, a existência de alterações radiográficas bilaterais de

sacroileíte parecem conferir maior propensão para o desenvolvimento de espondilite anquilosante. (Braun & Sieper, 1996) Quando sintomática, o doente refere dor de ritmo inflamatório na zona pélvica. (Ardizzone *et al*, 2008)

3.3. Relação da artrite com outras manifestações extra-intestinais

Diversos estudos demonstram a existência de uma relação entre as manifestações articulares da CU e outras MEI.

Veloso *et al* mostraram uma associação significativa entre a ocorrência de artrite e manifestações cutâneas e oculares em 792 pacientes com DII ($p < 0,001$), sugerindo que a presença de artrite aumenta o risco de aparecimento de outras MEI. (Veloso *et al*, 1996) Entre os doentes com CU, foi demonstrada uma associação muito significativa entre aqueles que apresentavam artrite e eritema nodoso ($p < 0,001$).

Orchard *et al* ao estudarem uma população de 976 portadores de CU, concluíram pela existência de associações significativas entre artrite periférica tipo I, eritema nodoso, ($p = 2,0 \cdot 10^{-3}$) e uveíte, ($p = 9,6 \cdot 10^{-9}$) e entre artrite periférica tipo II e uveíte, ($p = 1,2 \cdot 10^{-7}$) (Orchard *et al*, 1998)

Palm *et al*, também associaram, ainda que com pouca consistência, a artrite periférica da CU ao aumento da incidência de outras MEI concomitantes, nomeadamente eritema nodoso ($p < 0,05$). (Palm *et al*, 2001)

4. Diagnóstico

As anomalias laboratoriais mais comumente observadas correspondem à anemia da inflamação intestinal crónica e da hemorragia intestinal, leucocitose, trombocitose e elevação dos marcadores de fase aguda tais como a PCR e VS. (Rodríguez-Reyna *et al*, 2009) A seronegatividade do factor reumatóide, característica das espondilartropatias, poderá orientar o diagnóstico. (Orchard & Jewell, 2003)

4.1. Artrite periférica

O diagnóstico da artrite periférica requer, além da clínica, a confirmação por ecografia ou ressonância magnética (RMN). As radiografias não são úteis nas artrites agudas pois podem não evidenciar alterações. Ambas as formas de artrite periférica são geralmente não erosivas, não deformantes e são negativas para o factor reumatóide. (Su *et al*, 2002; Orchard & Jewell, 2003) A artralgia pode surgir em associação à artrite periférica e esta manifestação pode ocorrer concomitantemente à redução da dose de esteróides ou ao começo de terapia com imunossuppressores tais como azatioprina, sendo imperioso ter estes factos em atenção. (Orchard & Jewell, 2003) A artrocentese não é necessária a menos que sejam colocados em hipótese outros diagnósticos diferenciais. O líquido sinovial é inflamatório, mas estéril.

4.2. Artrite axial

A sacroileíte da espondiloartropatia enteropática é geralmente assintomática, bilateral e simétrica. (Kiritiseave & Brent, 2004)

Na presença de dor lombar inflamatória, a avaliação radiológica das articulações sacroilíacas pode permitir o diagnóstico de sacroileíte e o sinal clínico de desconforto em tais articulações aquando da pressão da região sagrada é sugestivo. (Ardizzone *et al*, 2008)

Os critérios radiológicos para estadiar as alterações inflamatórias da sacroileíte são os seguintes: (Zochling *et al*, 2005)

Grau 0	Normal
Grau 1	Alterações suspeitas
Grau 2	Alterações mínimas (erosão ou esclerose)
Grau 3	Anomalias inequívocas: sacroileíte moderada ou avançada com uma ou mais alterações: erosão, esclerose, apagamento articular
Grau 4	Anomalia severa a anquilose total

A RNM apresenta contudo maior sensibilidade no diagnóstico da sacroileíte, dado que para além de ser, de uma forma geral, assintomática, as alterações radiográficas são tardias. (Orchard & Jewell, 2003) Um estudo de 2006, realizado por Heuft-Dorenbosch *et al*, afirma que a radiografia convencional detecta alterações estruturais com maior sensibilidade do que a RNM enquanto que esta última é capaz de detectar inflamação em indivíduos com radiografia normal. (Heuft-Dorenbosch *et al*, 2006) Um diagnóstico de sacroileíte requer investigação adicional relativamente à doença axial progressiva através do teste de Schober, teste da flexão lateral e teste da expansão torácica. (Orchard & Jewell, 2003)

O diagnóstico de EA segundo os Critérios Modificados de New York (1984) é baseado em: 1) dor lombar com 3 meses no mínimo de evolução que melhora com o exercício; 2) limitação dos movimentos da coluna lombar no plano sagital e frontal; 3) diminuição da expansão torácica; 4) sacroileíte bilateral grau 2 a 4 ou unilateral grau 3 ou 4. O diagnóstico é feito quando são satisfeitos o critério radiográfico (4) e qualquer um dos outros. (Van der Linden *et al*, 1984)

À semelhança do que ocorre na sacroileíte, a radiografia convencional é normal nos estadios precoces da doença. A TC e a cintigrafia com radionuclídeos permitem aumentar a

sensibilidade diagnóstica, mas a RNM constitui o *gold standard* para o diagnóstico desta patologia. (Ardizzone *et al*, 2008)

Apesar de a associação verificada entre o antígeno HLA-B27 e a EA, estando mesmo demonstrado que cerca de 50-70% dos portadores de DII HLA-B27 positivos desenvolvem EA, (Mallas *et al*, 1976; Enlow *et al*, 1980; Mielants & Veys, 1985) a sua negatividade no doente com CU não exclui o diagnóstico desta artropatia. (Orchard & Jewell, 2003). Assim, não tem qualquer valor diagnóstico no doente com espondilartropatia e CU. (Ardizzone *et al*, 2008)

As manifestações articulares só poderão ser associadas à CU se for também estabelecido o diagnóstico de DII. Exceptuam-se as situações em que tais manifestações precedem o diagnóstico da DII, situação que pode ocorrer em 18% dos doentes com CU. (Velooso *et al*, 1996)

Uma vez realizado o diagnóstico de CU é de extrema importância que estes doentes possam ser orientados por uma equipa multidisciplinar de forma a que se possa proceder ao diagnóstico e tratamento precoce de todas as MEI a ela associadas.

5. Tratamento

O tratamento da artropatia da CU consiste basicamente numa extrapolação do tratamento das outras formas de artrite. Consiste em: analgésicos simples, AINES, sulfasalazina, injecções locais de esteróides e fisioterapia. (Ardizzone *et al*, 2008) O objectivo principal é o de aliviar os sintomas e preservar a função articular.

Os AINES devem ser usados com precaução, dado os efeitos que podem ter a nível intestinal. Defende-se que estes doentes devem iniciar terapêutica com analgésicos simples, como o paracetamol. Analgésicos opióides podem causar obstipação, particularmente em doentes com colite distal resistente. Os AINES devem ser evitados sempre que possível, uma vez que eles próprios podem originar uma enterocolite ou precipitar uma recidiva da CU. Quando usados, deve optar-se pela dose mínima eficaz e pelo período de tempo mais curto. (Orchard *et al*, 1998; Orchard & Jewell, 2003; Rodríguez-Reyna *et al*, 2009) A sulfasalazina é o fármaco de primeira linha para todas as formas de artropatia associadas à DII e particularmente à CU. (Ardizzone *et al*, 2008)

A artrite periférica tipo I é geralmente auto-limitada e o tratamento é essencialmente sintomático. (Orchard & Jewell, 2003) Analgésicos simples, repouso e fisioterapia permitem o alívio sintomático. (Ardizzone *et al*, 2008) A injecção intra-articular de esteróides proporciona um alívio sintomático bastante eficaz. (Orchard *et al*, 2003) Dado que esta forma de artrite está associada a períodos de actividade/recidiva da DII, o tratamento médico ou cirúrgico da CU, encontra-se geralmente associado à sua melhoria. (Ardizzone *et al*, 2008)

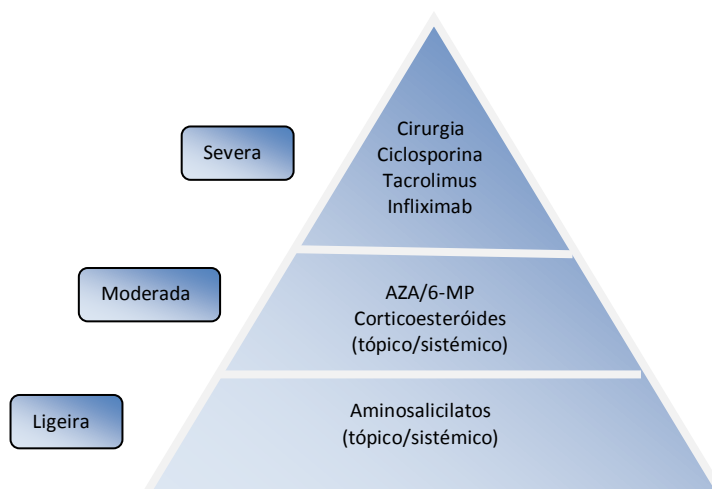


Fig.9: Abordagem terapêutica escalonada ao doente com CU (adaptado de Rogler, 2009)

A sulfasalazina corresponde à primeira escolha no tratamento da doença activa e da artrite relacionada com a DII. No caso de este fármaco não surtir efeito na artrite, baixas doses de esteróides orais poderão ser usadas, mas de forma não prolongada. (Orchard & Jewell, 2003; Ardizzone *et al*, 2008) O tratamento desta afecção é geralmente curto, mas o tratamento de manutenção da CU no sentido de manter a sua remissão é fundamental. (Orchard & Jewell, 2003)

Pacientes com artrite periférica tipo II e artrite axial apresentam um curso independente da DII e geralmente padecem de patologia articular persistente requerendo, por isso, tratamento de longa duração. (Orchard & Jewell, 2003) Contrariamente ao verificado no tratamento da artrite periférica tipo I, que geralmente responde ao tratamento da colite, o tratamento médico ou cirúrgico da CU não altera a natureza progressiva da artropatia axial e da artrite periférica tipo II. (Su *et al*, 2002) A analgesia, repouso e fisioterapia permitem alívio sintomático. (Atzeni *et al*, 2009) Doentes com problemas persistentes podem beneficiar da terapêutica com sulfasalazina e baixas doses de prednisolona em curtos períodos de tempo. Os fármacos de primeira linha englobam o uso de acetamifeno, sulfasalazina e mesalamina.

Fármacos de segunda linha são representados pelos corticóides, metotrexato e AINES. Deve apenas considerar-se o uso de AINES em pacientes com doença intestinal quiescente que não respondem à analgesia simples. (Orchard & Jewell, 2003) Nos doentes com DII activa, o metotrexato deve ser usado como fármaco de primeira linha relativamente à azatioprina no sentido de tratar intestino e articulações. (Orchard & Jewell, 2003; Atzeni *et al*, 2009)

5.1. Anti-TNF- α

O advento de modificadores de respostas biológicas, como é o caso dos bloqueadores do TNF- α , vieram melhorar o tratamento das artropatias associadas à DII. Pacientes com recomendação cirúrgica por falência da terapêutica médica ou pacientes com MEI que seguem um curso independente da actividade da DII, tal como a artrite periférica tipo II e a artrite axial, beneficiaram com o aparecimento destes agentes biológicos. (Atzeni *et al*, 2009)

O infliximab é um anticorpo quimérico monoclonal IgG1 contra o TNF- α e o adalimumab a forma recombinante. Apesar do potencial benefício deste agente, os dados acerca da utilização do infliximab no tratamento das manifestações articulares da CU são escassos e baseiam-se em descrições de casos isolados, requerendo por isso mais estudos.

5.2. Probióticos

Alguns autores têm proposto o uso de probióticos no tratamento da artrite periférica/axial relacionada com a DII, baseado na modulação da flora intestinal pelas bactérias e seus produtos. O objectivo é tratar doentes com artralgia persistente nas fases iniciais da doença e antes do estabelecimento de alterações crónicas. (Rodríguez-Reyna *et al*, 2009)

Recentemente, em 2009, Sanges *et al* procuraram determinar se uma associação de probióticos (*Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus salivarius*) poderia melhorar a espondilartropatia de 80 doentes com CU quiescente. Utilizaram índices relacionados com a actividade da doença, da limitação funcional destes doentes e da percepção da dor. O estudo verificou uma redução significativa dos *scores* destes índices, sugerindo que a associação destes probióticos reduz significativamente a actividade da espondilartropatia destes doentes sem induzir recaída da DII. (Sanges *et al*, 2009)

Apesar de promissores, ensaios controlados e randomizados são necessários para confirmar estes resultados.

6. Influência da colectomia nas manifestações articulares da CU

Um estudo retrospectivo de 2001, realizado por Goudet *et al*, analisou em 981 doentes com diagnóstico de CU submetidos a proctocolectomia ou colectomia com anastomose ileo-rectal entre 1976 e 1986, a evolução das MEI pré-existentes à cirurgia através do seguimento do doente por um período mínimo de 3 anos. A evolução clínica das MEI foi classificada como tendo desaparecido, melhorado, permanecido inalterada ou agravado depois da cirurgia. Alguns doentes apresentaram bolsite, definida como inflamação da bolsa de Kock ou da anastomose ileo-anal, traduzida clinicamente por diarreia com ou sem sangue, febre, cólicas e mal estar. Nestes pacientes procurou verificar-se se as MEI pré-existentes reapareceram com a bolsite e quando é que desapareceram depois do tratamento desta inflamação. As MEI foram observadas em 28,6% (n=281) dos pacientes, representando as artropatias as manifestações mais comuns com uma prevalência pré-operatória de 14,9% (n=146), 5,2% (n=51) e 6% (n=59) para a artrite periférica tipo I, tipo II e sacroileíte/espondilite anquilosante, respectivamente. A evolução pós cirúrgica das manifestações articulares encontra-se na tabela seguinte:

MEI articulares EVOLUÇÃO
(26%, n=256)

	Agravamento		Sem alteração		Melhoria		Desaparecimento		Sem informação	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Artrite periférica	13	9	18	12	18	12	86	59	11	8
tipoI										
n=146 (14,9%)										
Artrite periférica	6	12	4	8	8	16	30	59	3	6
tipoII										
n=51 (5,2%)										
EA/sacroileíte	5	8	16	27	12	20	24	41	2	3
n=59 (6%)										

Fig.10: Frequência e evolução das MEI articulares depois da cirurgia curativa da CU (adaptado de Goudet *et al*, 2001)

O estudo conclui, então, que a colectomia pode melhorar as manifestações articulares associadas à CU ou até promover a sua cura, sugerindo que estas manifestações dependem da inflamação cólica, o que reforça a existência de uma ligação intestino/articulação. Dos 48 pacientes com bolsite, que também já tinham MEI pré-cirurgia, houve registo em 9 deles do reaparecimento ou agravamento de pelo menos uma manifestação concomitante à bolsite, que entretanto desapareceu com a sua resolução. Tal facto reforça a ligação provável entre mucosa inflamada e MEI. (Goudet *et al*, 2001)

A relação entre bolsite e as manifestações articulares é, no entanto, dúbia, uma vez que os vários estudos apresentam resultados controversos.

Um estudo, realizado por Balbir-Gurman *et al*, constatou o desenvolvimento de artrite pela primeira vez em quatro pacientes portadores de CU com bolsite, depois de submetidos a proctocolectomia reconstrutiva em bolsa. Esta artrite associada à bolsite era clinicamente idêntica à da DII, sugerindo que esta deveria ser adicionada à lista das enteropatias

enteropáticas como entidade distinta. (Balbir-Gurman *et al*, 2001) Thomas *et al* não relacionam o desenvolvimento de manifestações articulares com o desenvolvimento de bolsite e verificaram mesmo que a inflamação da bolsa ileal não apresentava diferenças entre os doentes com CU, com e sem sintomas articulares pós-cirurgia. (Thomas *et al*, 1999) Também Polese *et al* concluíram que a bolsite não está relacionada com o desenvolvimento de manifestações extra-intestinais. (Polese *et al*, 2005) O estudo analisou a expressão de CD40 e CD40L na bolsa ileal de 28 portadores de CU submetidos a proctocolectomia total reconstrutiva, no íleon terminal de 6 doentes com CU não operados e em 11 controlos saudáveis. Aferiu ainda a expressão de CD40 em células B e monócitos do sangue periférico de 20 pacientes com CU e bolsa ileal, em 15 doentes com CU e 11 controlos. Os resultados foram os seguintes:

	Controlos	Íleon terminal CU	Bolsite	Bolsa ileal saudável
CD40(%)	4,0+-1,62	9,60+-2,73	19,7+-2,75*~	8,6+-1,76*
CD40L(%)	0,4+-0,21	26,0+-6,12*~	20,4+-2,54*~#	12,3+-2,64*

Fig.11: Expressão de CD40 e CD40L nos linfócitos da mucosa intestinal (adaptado de Polese *et al*, 2005)

*($p < 0,05$ vs controlos) ~($p < 0,05$ vs controlos) ~($p < 0,01$ vs bolsa ileal saudável) # ($p = 0,01$ vs bolsa ileal saudável)

linfócitos B ($p < 0,05$) entre os pacientes com bolsa ileal e os doentes com CU relativamente aos controlos. Um aumento significativo não foi constatado nos monócitos. Não foi, igualmente constatada uma diferença significativa entre a expressão de CD40 nas células B dos pacientes com e sem bolsite. Contudo, sugere que o aumento da expressão de CD40 nos linfócitos B estará relacionado com as MEI e nomeadamente as articulares, uma vez que pacientes com espondilartropatia apresentaram um aumento significativo desta expressão relativamente aos pacientes sem MEI, ($p < 0,05$). Não foi, no entanto, verificado um aumento

da incidência de MEI em pacientes com bolsite. O estudo conclui, então, que são encontradas células B activadas na presença de artrite, mas não na presença de bolsite, correlacionando altos níveis da expressão do CD40 no sangue periférico não com a bolsite mas com a espondilartropatia, sugerindo duas patogéneses distintas para estas duas situações. Sugere também que a expressão de CD40 e CD40L nos leucócitos da mucosa intestinal de alguns pacientes com CU podem predizer um risco aumentado de desenvolver bolsite, após cirurgia com reconstrução ileal e metaplasia cólica, uma vez que a bolsite se caracteriza por um aumento da expressão tanto do CD40 como do CD40L.

Conclui ainda que apesar do tratamento cirúrgico da CU, continuam a persistir estas alterações sistémicas a nível celular, reforçando o carácter sistémico da CU em vez de uma patologia confinada ao cólon.

III. Conclusão

A CU é uma patologia crónica que se integra no espectro da DII, caracterizada pela inflamação difusa da mucosa do cólon (Langan *et al*, 2007), devendo no entanto ser considerada uma patologia multissistémica na medida em que pode atingir vários sistemas do organismo. (Ardizzone *et al*, 2008) As manifestações articulares correspondem às MEI mais comuns, podendo a sua prevalência entre os doentes com CU variar entre 15,8% e 62%. (Scarpa *et al*, 1992; Orchard *et al*, 1998; Orchard *et al*, 2000; Palm *et al*, 2002; Su *et al*, 2002; Beslek *et al*, 2009; Dorofeyev *et al*, 2009) A relação entre a ocorrência de tais manifestações e a extensão da colite não é consensual uma vez que alguns estudos concluem que a sua prevalência é maior nos casos de pancolite, (Wright & Watkinson, 1965; Lakatos *et al*, 2003; Dorofeyev *et al*, 2009) enquanto que outros não corroboram tal relação. (Snook *et al*, 1989; Veloso *et al*, 1996; Orchard *et al*, 1998)

À semelhança do que ocorre com a CU, a patogénese das MEI articulares é também multifactorial e de etiologia não completamente conhecida. Uma resposta imunitária inapropriada em indivíduos geneticamente susceptíveis, juntamente com a flora entérica e alterações da permeabilidade intestinal parecem estar implicadas na génese de tais manifestações. O sistema HLA e sobretudo o HLA-B27 é considerado um dos determinantes mais importantes da DII e das MEI. Outros determinantes genéticos têm sido sugeridos e relevados na patogénese das artropatias relacionadas com a CU, sugerindo-se que diferenças genéticas entre os doentes podem ser responsáveis pela heterogeneidade das MEI articulares. (Núñez *et al*, 2006) De entre tais determinantes, salientam-se o HLA-DRB1, o HLA-B*35, o HLA-B*44 (Orchard *et al*, 2000; Annese *et al*, 2005; Yamamoto-Furusho *et al*, 2006), o gene MICA (Orchard *et al*, 2001), a região genética TNFab (Núñez *et al*, 2006), o gene STAT4 (Moon *et al*, 2010) e a glicoproteína 39 cartilágnea. (Punzi *et al*, 2003)

As manifestações articulares apresentam-se actualmente englobadas no grupo das espondilartropatias e são classificadas em duas formas principais: a artrite periférica e a artrite com atingimento axial. Outras manifestações menos comuns englobam a entesite, a periostite, a osteopatia hipertrófica, tendinites e lesões granulomatosas articulares. (López-San Román, 2003) A artrite periférica abrange duas entidades clinicamente distintas: a artrite periférica tipo I e a artrite periférica tipo II. A artrite periférica tipo I é uma forma de artrite pauciarticular, relacionada com a actividade da DII, enquanto que a artrite periférica tipo II corresponde a uma forma de artrite poliarticular, com um curso independente da actividade da doença intestinal. (Orchard *et al*, 1998; Orchard & Jewell, 2003) O atingimento axial pode manifestar-se sob a forma de espondilite anquilosante ou sacroileíte isolada e, tal como acontece na artrite periférica tipo II, o seu curso é independente da actividade da DII. (Velo *et al*, 1996; Paredes *et al*, 2005)

A RMN assume-se como meio complementar de diagnóstico essencial nestas artropatias, uma vez que as alterações nas radiografias são tardias, permitindo por isso o recurso à RMN um diagnóstico e tratamento precoces. (Orchard & Jewell, 2003; Heuft-Dorenbosch *et al*, 2006)

O tratamento destas manifestações consiste basicamente na extrapolação do tratamento de outras formas de artrite, através do recurso à analgesia, repouso, fisioterapia e injecções locais de esteróides, ressaltando-se contudo, a necessidade do tratamento médico ou cirúrgico da CU nos casos de artrite periférica tipo I, uma vez que esta forma de artrite se relaciona com a actividade da DII. (Ardizzone *et al*, 2008)

As MEI articulares relacionadas com a CU continuam a representar uma causa de morbidade significativa bem como uma importante fonte de consumo de recursos ligados à prestação de cuidados de saúde. Os factores determinantes destas manifestações são numerosos e de natureza diversa, ainda que permaneçam em parte desconhecidos. Estando a

artrite periférica tipo I relacionada com a actividade da DII, torna-se imperioso o controlo terapêutico da CU de forma a diminuir a prevalência destas manifestações e a optimizar a qualidade de vida destes doentes.

Agradecimentos

Gostava de manifestar a minha gratidão para com o Prof. Doutor Carlos Sofia e o Dr. Hermano Gouveia, pela oportunidade que me proporcionaram de desenvolver um trabalho na área da Gastroenterologia, área de particular interesse para mim, e pela disponibilidade demonstrada durante a execução deste trabalho.

Agradeço, por fim, aos meus pais, irmã e ao Filipe pelo apoio constante.

Referências

Annese V, Piepoli A, Latiano A, *et al.* HLA-DRB1 alleles may influence disease phenotype in patients with inflammatory bowel disease: a critical reappraisal with review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2005;48:57-65.

Ardizzone S, Puttini P, Cassinotti A, *et al.* Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008;40S:S253-259.

Arora G, Singh G, Vadhavkar S, *et al.* Incidence and risk of intestinal and extra-intestinal complications in Medicaid patients with inflammatory bowel disease: a 5-year population-based study. *Dig Dis Sci* 2010;55:1689-1695.

Atzeni F, Ardizzone S, Bertani L, *et al.* Combined therapeutic approach: inflammatory bowel diseases and peripheral or axial arthritis. *World J Gastroenterol* 2009;15:2469-2471.

Baeten D, Boots A, Steenbakkens P, *et al.* Human cartilage gp-39+, CD16+ monocytes in peripheral blood and synovium: correlation with joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1233-1243.

Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, *et al.* Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann Rheum Dis* 2000;59:945-953.

Balbir-Gurman A, Schapira D, Nahir M. Arthritis related to ileal pouchitis following total proctocolectomy for ulcerative colitis. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:242-248.

Bardazzi G, Mannoni A, d'Albasio G, *et al.* Spondyloarthritis in patients with ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:520-524.

Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, *et al.* Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001 Jul;96:2113-2116.

Benjamin R, Parham P. Guilt by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *Immunol Today*. 1990;11:137-142.

Bernstein C, Blanchard J, Rawsthorne P, *et al.* The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1116-1122.

Bernstein C, Wajda A, Blanchard J. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129:827-836.

Beslek A, Onen F, Birlik M. Prevalence of spondyloarthritis in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int* 2009;29:955-957.

Blumberg B, Bunim J, Calkins E, *et al.* Nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (Tentative) accepted by the American Rheumatism Association. *Bull Rheum Dis* 1964;14:339-340.

Boisgérault F, Mounier J, Tieng V, *et al.* Alteration of HLA-B27 peptide presentation after infection of transfected murine L cells by *Shigella flexneri*. *Infect Immun* 1998;66:4484–4490.

Boyle L, Goodall J, Opat S, *et al.* The Recognition of HLA-B27 by Human CD4+ T Lymphocytes. *J Immunol* 2001;167:2619-2624.

Braun J, Sieper J. The sacroiliac joint in the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:275-287.

Brewerton D, Caffrey M, Nicholls A, *et al.* HL-A 27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis. *Lancet* 1974;18;1:956–958.

Brewerton D, Caffrey M, Nicholls A, *et al.* Reiter's disease and HLA-27. *Lancet* 1973;ii:996-998.

Brown M, Pile K, Kennedy L, *et al.* HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis* 1996;55:268-270.

Brown S, Mayer L. The immune response in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2058-2069.

Brunner, T. Living on the edge: immune cells and immunopathology in the intestinal mucosa. *Sem Immunopathol* 2009;31:143-144.

Calkins B. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989;34:1841-1854.

Castro J. En la génesis: HLA-B27 y patogenia de las espondiloartropatías. *Reumatol Clin* 2007;3:24-28.

Chen C, Isomoto H, Narumi Y, *et al.* Haplotypes of PADI4 susceptible to rheumatoid arthritis are also associated with ulcerative colitis in the Japanese population. *Clin Immunol* 2008;126:165-171.

Christodoulou D, Katsanos K, Kitsanou M, *et al.* Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. *Dig Liver Dis* 2002;34:781-786.

Cohavy O, Bruckner D, Gordon L. *et al.* Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA related protein epitope. *Infect Immun* 2000;68:1542–1548.

Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza L. HLA-B27-Associated Reactive Arthritis: Pathogenetic and Clinical Considerations. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:348-369.

Colombo E, Latiano A, Palmieri O, *et al.* Enteropathic spondyloarthropathy: a common genetic background with inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol* 2009;15:2456-2462.

De Keyser F, Elewaut D, De Vos M, *et al.* Bowel inflammation and the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:785-813.

De Vos M, De Keyser F, Mielants H, *et al.* Bone and joint diseases in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:397-404.

De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, *et al.* Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 1996;110:1696-1703.

Dekker-Saeys B, Meuwissen S, Van Den Berg-Loonen E, *et al.* Ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. II. Prevalence of peripheral arthritis, sacroiliitis, and ankylosing spondylitis in patients suffering from inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis* 1978;37:33-35.

Dekker-Saeys B, Meuwissen S, Van Den Berg-Loonen E, *et al.* Ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. III. Clinical characteristics and results of histocompatibility typing (HLA B27) in 50 patients with both ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis* 1978;37:36-41.

Demetter P, Van Huysse J, De Keyser F, *et al.* Increase in lymphoid follicles and leukocyte adhesion molecules emphasizes a role for the gut in spondyloarthropathy pathogenesis. *J Pathol* 2002;198:517-522.

D'Inca R, Podswiadek M, Ferronato A, *et al.* Articular manifestations in inflammatory bowel disease patients: a prospective study. *Dig Liver Dis* 2009;41:565-569.

Dorofeyev A, Vasilenko I, Rassokhina O. Joint extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Dig Dis* 2009;27:502-510.

Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, *et al.* The European Spondylarthropathy Study Group. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-1227.

Duerr R, Targan S, Landers C, *et al.* Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Comparison with other colitides/diarrheal illnesses. *Gastroenterology* 1991;100:1590–1596.

Edmunds L, Elswood J, Kennedy L, *et al.* Primary ankylosing spondylitis, psoriatic and enteropathic spondyloarthropathy: a controlled analysis. *J Rheumatol* 1991;18:696-698.

Elliott D, Urban J, Argo C, *et al.* Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease? *FASEB J* 2000;14:1848-1855.

Enlow R, Bias W, Arnett F. The spondylitis of inflammatory bowel disease. Evidence for a non-HLA linked axial arthropathy. *Arthritis Rheum* 1980;23:1359-1365.

Faustini F, Zoli A, Ferraccioli G. Immunologic and genetic links between spondylarthropathies and inflammatory bowel diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13:1-9.

Fuss I, Heller F, Boirivant M, *et al.* Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004;113:1490-1497.

Goudet P, Dozois RR, Kelly KA, *et al.* Characteristics and evolution of extraintestinal manifestations associated with ulcerative colitis after proctocolectomy. *Dig Surg* 2001;18:51-55.

Gran J, Husby G. Joint manifestations in gastrointestinal diseases. 1. Pathophysiological aspects, ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis* 1992;10:274-294.

Greenstein A, Janowitz H, Sachar D. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine* 1976;55:401-412.

Haukim N, Bidwell JL, Smith AJ, *et al.* Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, supplement 2. *Genes Immun* 2002;3:313-330.

Heller F, Florian P, Bojarski C, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005;129:550-564.

Heuft-Dorenbosch L, Landewé R, Weijers R, 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;65:804-808.

Ismail A, Hooper L. Epithelial Cells and Their Neighbors. IV. Bacterial contributions to intestinal epithelial barrier integrity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:779-784.

Kesari K, Yoshizaki N, Geng X, et al. Externalization of tropomyosin isoform 5 in colon epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 1999;118:219–227.

Kiratisave S, Brent L. Spondyloarthropathies: Using presentation to make the diagnosis. *Cleve Clin J Med* 2004;71:184-206.

Kirkpatrick R, Emery J, Connor J, et al. Induction and expression of human cartilage glycoprotein 39 in rheumatoid inflammatory and peripheral blood monocyte-derived macrophages. *Exp Cell Res* 1997;237:46–54.

Kleessen B, Kroesen A, Buhr H, et al. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1034-1041.

Kochhar R, Mehta S, Nagi B, *et al.* Extraintestinal manifestations of idiopathic ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol* 1991;10:88-89.

Kovvali G, Das K. Molecular mimicry may contribute to pathogenesis of ulcerative colitis. *FEBS Lett* 2005;579:2261-2266.

Laitio P, Virtala M, Salmi M, *et al.* HLA-B27 modulates intracellular survival of *Salmonella enteritidis* in human monocytic cells. *Eur J Immunol* 1997;27:1331-1338.

Lakatos L, Pandur T, David G, *et al.* 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;9:2300-2307.

Langan R, Gotsch P, Krafczyk M, *et al.* Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2007;76:1323-1330.

Lanna C, Ferrari M, Rocha S, *et al.* 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.

Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-368.

López-San Román A. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enfermedad inflamatoria intestinal* 2003;125-133.

Louvet B, Buissine M, Desreumaux P, *et al.* Transdermal nicotine decreases mucosal IL-8 expression but has no effect on mucin gene expression in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:174–181.

Lukas M, Bortlik M, Maratka Z. What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers. *Postgrad Med J* 2006;82:620–625.

Madretsma G, Donze G, van Dijk A, *et al.* Nicotine inhibits the in vitro production of interleukin 2 and tumour necrosis factor-alpha by human mononuclear cells. *Immunopharmacology* 1996;35:47–51.

Mallas E, Mackintosh P, Asquith P, *et al.* Histocompatibility antigens in inflammatory bowel disease. Their clinical significance and their association with arthropathy with special reference to HLA-B27 (W27). *Gut* 1976;17:906-910.

Manguso F, Sanges M, Staiano T, *et al.* Cigarette smoking and appendectomy are risk factors for extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:327-334.

Marker-Hermann E, Buschenfelde K, Wildner G. HLA-B*27-derived peptides as autoantigens for T lymphocytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2047-2054.

McGilligan V, Wallace J, Heavey P, *et al.* Hypothesis about Mechanisms Through Which Nicotine Might Exert Its Effect on the Interdependence of Inflammation and Gut Barrier Function in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:108-115.

Mendoza J, Lana R, Taxonera C, *et al.* Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal: diferencias entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. *Med Clin* 2005;125:297-300.

Mielants H, Veys E, Cuvelier C, *et al.* The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint. *J Rheumatol* 1995;22:2279–2284.

Mielants H, Veys E. HLA-B27 related arthritis and bowel inflammation: I. Sulfasalazine in HLA-B27 related reactive arthritis. *J Rheumatol* 1985;12:287-293.

Mielants H, Veys E, Goethals K, *et al.* Destructive lesions of small joints in seronegative spondyloarthropathies: relation to gut inflammation. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:23-27

Mielants H, Veys E, Goemaere S, *et al.* A prospective study of patients with spondyloarthropathy with special reference to HLA-B27 and to gut histology. *J Rheumatol* 1993;20:1353–1358.

Mirza Z, Sastri B, Lin J, *et al.* 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.

Moon C, Cheon J, Kim S, *et al.* Association of signal transducer and activator of transcription 4 genetic variants with extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Life Sci* 2010;86:661-667.

Neutra M, Giannasca P, Giannasca K, *et al.* M cells and microbial pathogens. *Infections of the GI Tract* 1995:163–178.

Núñez C, Alecsandru D, Mendoza J, *et al.* Genetic markers linked to rheumatoid arthritis are also strongly associated with articular manifestations in ulcerative colitis patients. *Hum Immunol* 2006;67:324–330.

Onuma E, Amenta P, Ramaswamy K, *et al.* Autoimmunity in ulcerative colitis (UC): a predominant colonic mucosal B cell response against human tropomyosin isoform 5. *Clin Exp Immunol* 2000;121:466-471.

Orchard T, Wordsworth B, Jewell D. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387-391.

Orchard T, Thiyagaraja S, Welsh K, *et al.* Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118:274-278.

Orchard T, Dhar A, Simmons J, *et al.* MHC class I chain-like gene A (MICA) and its associations with inflammatory bowel disease and peripheral arthropathy. *Clin Exp Immunol* 2001;126:437-440.

Orchard T, Jewell D. Articular and ocular complications of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel disease: from bench to bedside* 2003;2nd edition:747-756.

Palm O, Moum B, Jahnsen J, *et al.* The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients of inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN Study). *Rheumatol* 2001;40:1256-1261.

Palm O, Moum B, Ongre A, *et al.* Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol* 2002;29:511-515.

Papamichael K, Tsirogianni A, Papasteriades C, *et al.* Low prevalence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with inflammatory bowel disease regardless of the presence of arthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:705-709.

Paredes J, Borrachina M, Román J, *et al.* Patología articular en la enfermedad inflamatoriaintestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28:240-249.

Perri F, Annese V, Piepoli A, *et al.* HLA antigens and pANCA define ulcerative colitis as a genetically heterogeneous disorder. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:56-61.

Pitcher M, Beatty E, Cummings J. The contribution of sulphate reducing bacteria and 5-aminosalicylic acid to faecal sulphide in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2000;46:64–72.

Pokharna R, Kabra P, Sharma R, et al. Extraintestinal manifestations of idiopathic ulcerative colitis in northwestern India. *Indian J Gastroenterol* 2004;23:89-90.

Polese L, Angriman I, Giuseppe F, et al. Persistence of high CD40 and CD40L expression after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2005;11:5303-5308.

Punzi L, Podswiadek M, D’Inca R, et al. Serum human cartilage glycoprotein 39 as a marker of arthritis associated with inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1224–1226.

Ramos M, Castro J. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue Antigens* 2002;60:191–205.

Reveille J. Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:601-609.

Rodríguez-Reyna T, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho J. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:5517-5524.

Rogler G. Medical management of Ulcerative Colitis. *Dig Dis* 2009;27:542-549

Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, *et al.* Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis, *Gastroenterology* 1997;112:1845–1853.

Rudra Y, Motley R, Rhodes J. Does smoking improve ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol* 1989;24:61.

Saarinen M, Ekman P, Ikeda M, *et al.* Invasion of Salmonella into human intestinal epithelial cells is modulated by HLA-B27. *Rheumatology* 2002;41:651-657.

Salmi M, Jalkanen S. Human Leukocyte Subpopulations from Inflamed Gut Bind to Joint Vasculature Using Distinct Sets of Adhesion Molecules. *J Immunol* 2001;166:4650-4657.

Salvarani C, Vlachonicolis I, Heijde D, *et al.* Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1307-1313.

Sanges M, Valente G, Rea M, *et al.* Probiotics in spondyloarthropathy associated with ulcerative colitis: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13:233-234.

Scarpa R, Del Puente A, D'Arienzo A, *et al.* The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetics aspects. *J Rheumatol* 1992;19:373-377.

Schultsz C, Van Den Berg F, Ten Kate F, *et al.* The intestinal mucus layer from patients with inflammatory bowel disease harbors high numbers of bacteria compared with controls. *Gastroenterology* 1999;117:1089–1097.

Scofield R, Kurien B, Gross T, *et al.* HLA-B27 binding of peptide from its own sequence and similar peptides from bacteria: implications for spondyloarthropathies. *Lancet* 1995;345:1542-1544.

Senju M, Wu K, Mahida Y, *et al.* Coexpression of CD4 and CD8 on peripheral blood T cells and lamina propria T cells in inflammatory bowel disease by two colour immunofluorescence and flow cytometric analysis. *Gut* 1991;32:918-922.

Sieper J, Fendler C, Laitko S, *et al.* No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: A three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1999;42:1386–1396.

Snook J, Silva H, Jewell D. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1989;72:835–840.

Su C, Judge T, Lichtenstein G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:307-327.

Taurog J, Richardson J, Croft J, *et al.* The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994;180:2359-2364.

Thomas P, Keat A, Forbes A, *et al.* Extraintestinal manifestations of ulcerative colitis following restorative proctocolectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1001-1005.

Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, *et al.* The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int* 2006;26:663-668.

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;27:361-368.

Veloso F, Carvalho J, Magro F. Immune related systemic manifestations of inflammatory bowel disease: a prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:29-34.

Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, *et al.* Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000;27:2860-2865.

Wang Y, Zhang H, Ouyang Q. Clinical manifestations of inflammatory bowel disease: East and West differences. *J Dig Dis* 2007;8:121-127.

Weinstock J, Elliott D. Helminths and the IBD hygiene hypothesis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:128-133.

Weyand C, Goronzy J. Association of MHC and rheumatoid arthritis: HLA polymorphisms in phenotypic variants of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000;2:212-216.

White W. Colitis. *Lancet* 1895;1:537-538.

Wilks S. Morbid appearances in the intestines of Miss Bankes. *Med Times Gazette R* 1859;264.

Wright V, Watkinson G. The arthritis of ulcerative colitis. *Br Med J* 1965;2:670–675.

Yamamoto-Furusho J, Uscanga-Domínguez L, Lopez-Martinez A, *et al.* Association of the HLA-DRB1*0701 allele with perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Mexican patients with severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006,12:1617-1620.

Yang H, Rotter J, Toyoda H, *et al.* Ulcerative colitis: a genetically heterogeneous disorder defined by genetic (HLA class II) and subclinical (antineutrophil cytoplasmic antibodies) markers. *J Clin Invest* 1993;92:1080–1084.

Yüksel I, Ataseven H, Başar O, *et al.* Peripheral arthritis in the course of inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2011;56:183-187.

Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology* 2005;44:1483–1491