

Coexistencia de enfermedad de Crohn y trombocitopenia inmune primaria y sus implicaciones en el tratamiento



Co-existence of Crohn's disease and primary immune thrombocytopenia and its implications in treatment

Sra. Editora:

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad multisistémica, llegando a desarrollar un 30% de los pacientes, algún tipo de manifestación extraintestinal (MEI). Las MEI se pueden manifestar en distintas fases de la enfermedad, asociándose o no al grado de actividad^{1,2}.

Las manifestaciones hematológicas de la EII incluyen la trombocitopenia inmune primaria (PTI), antes púrpura trombocitopénica idiopática. Se caracteriza por disminución aislada de plaquetas menor a 100.000/mm³ en ausencia de causa desencadenante. Su diagnóstico es por exclusión, en pacientes con trombocitopenia persistente (tabla 1)^{1,3,4}.

La asociación entre EII y PTI en niños es infrecuente, estimándose prevalencias de 0,1-0,48%, y asociándose en mayor medida a colitis ulcerosa (CU) en comparación con enfermedad de Crohn (EC)^{3,5}. Describimos 2 casos de aparición conjunta de ambas entidades, cuyo interés radica en la excepcionalidad de dicha asociación y las implicaciones que los tratamientos instaurados pueden tener en la evolución de las mismas.

Paciente 1

Niña de 11 años, con antecedentes de EC (clasificación de París A1aL2B1G0) diagnosticada según criterios de Oporto a los 4 años y en tratamiento de mantenimiento con azatioprina (AZA) a 2,5 mg/kg/día. A los 9 años de edad, en situación de remisión clínica, presenta equimosis y petequias de aparición súbita. La analítica

muestra 2.000 plaquetas/mm³, con estudios complementarios negativos. Se administran 2 dosis de gammaglobulina (0,8 g/kg/dosis) y corticoides endovenosos (2 mg/kg/día) sin mejoría, llegándose al diagnóstico de PTI, y precisando gammaglobulina de mantenimiento cada 3-4 meses (0,8 g/kg/dosis) por trombocitopenia persistente. A los 18 meses del diagnóstico de PTI presenta recaída clínica y endoscópica de su EC (PCDAI 35, SES-CD: 6). Se decide asociar tratamiento de inducción con anti-TNF alfa humanizado (adalimumab [ADA]), según pauta estándar cada 2 semanas (160, 80 y 40 mg subcutánea) entrando en remisión (PCDAI 0, calprotectina fecal: 15 mg/kg). Presenta buena evolución, observándose estabilización de cifras de plaquetas, permitiendo suspender el tratamiento esteroideo. Actualmente cumple tratamiento combinado con AZA-ADA, sin precisar nuevas tandas de gammaglobulinas ni corticoides 24 meses tras el inicio de ADA, a la espera de realizar colonoscopia de control previa a plantear paso a monoterapia.

Paciente 2

Paciente varón de 15 años, diagnosticado de EC (A1bL2B1G0), en tratamiento de mantenimiento con mercaptopurina (6-MP) (1,5 mg/kg/día). A los 7 meses del diagnóstico, en remisión clínica (PCDAI 0), presenta trombocitopenia aislada (85.000/mm³). Para descartar citopenia por tiopurínicos (si bien, resto de series celulares y actividad de tiopurina metiltransferasa eran normales), se decide su suspensión temporal, sin observar mejoría, alcanzándose cifras de 9.000/mm³, reinstaurándose dicho tratamiento. Se establece el diagnóstico de PTI tras negatividad de estudios complementarios. Se administra tratamiento con gammaglobulina (0,8 g/kg/dosis) con buena respuesta inicial, si bien precisa posteriormente corticoterapia (0,4-1 mg/kg/día) de mantenimiento. En la actualidad, a los 19 meses del diagnóstico de PTI, se encuentra en remisión clínica y estabilidad analítica (PCDAI 0, CF 20 mg/kg) con dosis bajas de esteroides (0,1 mg/kg/día) y mercaptopurina concomitante.

Tabla 1 Causas de trombocitopenia y de PTI secundarias

Mecanismo no inmune	Mecanismo inmune
Trombocitopenias congénitas, síndrome de Bernard-Soulier, enfermedad de von Willebrand tipo IIb, enfermedades relacionadas con MYH9	Púrpura postransfusional y trombocitopenia aloinmune
Enfermedades de la médula ósea: síndromes mielodisplásicos, leucemias, anemia aplásica, infiltración medular	Trombocitopenia inmune por fármacos Vacunaciones recientes
Púrpura trombótica trombocitopénica y otras microangiopatías trombóticas	Infección por VIH, VHC. Otras infecciones Asociada a otras enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso, síndrome antifosfolípido, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades tiroideas, entre otras
Hepatopatía crónica	Asociada a inmunodeficiencia variable común y síndrome linfoproliferativo autoinmune
Consumo de drogas (alcohol entre otras), productos de herbolario y tóxicos ambientales	Trombocitopenia postrasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos
Trombocitopenia inducida por fármacos	Síndromes linfoproliferativos (LLC, LNH, LH, etc.)

Tabla 2 Casos de enfermedad de Crohn asociado a trombocitopenia inmune primaria descrito en pediatría

Caso	Edad de inicio de la enfermedad	Sexo	Forma de comienzo y tiempo hasta la evidencia de asociación	Localización de la EC	Plaquetas al comienzo de la PTI	Tratamiento de la PTI	Tratamiento de la EC	Cirugía	Remisión de la EC y la PTI
1 Higuchi et al. ³	11 años	M	EC 2,5 años antes de la PTI	Colon	< 10.000/mm ³	Gammaglobulina, corticoides	Mercaptopurina	No	Sí
2 Higuchi et al. ³	2 años	F	EC 3 meses antes de la PTI	Ileocolónica	6.000/mm ³	Corticoides	5-ASA	No	Sí
3 Higuchi et al. ³	5 años	F	PTI 6 años antes de la EC	Ileocolónica	< 10.000/mm ³	Gammaglobulina, corticoides	5-ASA, ciclosporina, tacrolimus	Esplenectomía, colectomía	Sí
4 Manceñido et al. ⁵	17 años	F	EC 6 años antes de la PTI	Colon	< 10.000/mm ³	Gammaglobulina, corticoides	5-ASA, corticoides	Sí Colectomía	Sí
5 Manceñido et al. ⁵	14 años	F	PTI 6 meses antes de la EC	Colon	4.000/mm ³	Gammaglobulina, corticoides	5-ASA, azatioprina, corticoides, infliximab	No	Sí

EC: enfermedad de Crohn; F: femenino; M: masculino; PTI: trombocitopenia inmune primaria; TAI: trombocitopenia autoinmune; 5-ASA: sulfasalazina.

La asociación de EC y PTI se encuentra poco descrita en la literatura (tabla 2). El comienzo de PTI asociada a EII es variable, siendo más frecuente con posterioridad al diagnóstico de la EII, por casos expuestos. Dado que la asociación descrita es más frecuente en CU que en EC, es interesante señalar que nuestros pacientes con EC presentaban afectación exclusivamente colónica, lo que podría demostrar la hipótesis de que la inflamación de la mucosa colónica y/o la disregulación de su sistema inmune local, podrían asociarse a la aparición de PTI en estos pacientes^{3,5}.

Estudios en adultos describen casos de PTI refractarios al tratamiento médico convencional, con buena respuesta al tratamiento con anti-TNF, postulándose un mecanismo de apoptosis de monocitos y macrófagos (productores de TNF alfa al igual que linfocitos CD4), con disminución de anticuerpos antiplaquetarios producidos por linfocitos B⁶.

En nuestra revisión, si bien al comienzo de la PTI se utilizó terapia convencional (gammaglobulina y esteroides), consideramos que el control adecuado de su EC con fármacos anti-TNF en el caso 1 y tiopurínicos en el caso 2 ha permitido un mejor control y evolución de la PTI, sin precisar nuevas dosis de gammaglobulinas. La posibilidad añadida de suprimir el tratamiento esteroideo en nuestra paciente tratada con anti-TNF hace atractiva la posibilidad de escalar tratamiento en nuestro paciente 2 en caso de evolución desfavorable de su EC.

En conclusión, podemos decir que la asociación entre PTI y EC es poco frecuente. El tratamiento utilizado para el mantenimiento de la remisión de la EC, también pueden lograr un control adecuado de la PTI. De esta manera se pueden evitar tratamientos agresivos, mejorando así la calidad de vida de estos pacientes.

Bibliografía

1. Dotson L, Hyams S, Markowitz J, LeLeiko S, Mack R, Evans S, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory

bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:140–5.

2. Jose F, Garnett E, Vittinghoff E, Ferry G, Winter S, Baldassano R, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:63–87.
3. Higuchi L, Joffe S, Neufeld E, Weisdorf S, Rosh J, Murch S, et al. Inflammatory bowel disease associated with immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:582–7.
4. Monteagudo E, Fernández R, Sastrec A, Tolld T, Llorde A, Molina J, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria. *An Pediatr (Barc).* 2011;74:414.e1–8.
5. Manceñido M, Erdozain J, Pajares R, Paño J, González P, Navajas F, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:368–71.
6. De Rossi T, Krauss N, Voll R, Nägel A, Weidenhiller M, Konturek P, et al. Long-term partial remission of autoimmune thrombocytopenia in a patient treated with the anti-tumor necrosis factor-alpha antibody infliximab for refractory fistulizing Crohn's disease. *Digestion.* 2008;78:195–200.

N. Crespo Madrid, C. Ruiz Hernández, L. Giraldo Escobar, G. Pujol Muncunill y J. Martín de Carpi*

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Unidad para el Cuidado Integral de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Javiermartin@hsjdbcn.org (J. Martín de Carpi).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.05.012>

Hemangiomas hepáticos: respuesta espectacular al tratamiento con propranolol



Hepatic hemangiomas: Spectacular response to treatment with propranolol

Sra. Editora:

Los hemangiomas infantiles (HI) representan el tumor benigno de partes blandas más habitual en la edad pediátrica. Tienen una incidencia del 1 al 2,6% en recién nacidos y hasta del 10% en niños de un año de edad¹. Suelen presentarse como lesiones cutáneas únicas. En ocasiones son múltiples, relacionándose entonces con la afectación de órganos extracutáneos, siendo el hígado el más frecuente^{1,2}.

El hemangioma hepático (HH) es el tumor hepático benigno más frecuente en la infancia³, con mayor incidencia en el sexo femenino⁴. Se diferencian 3 tipos: focal,

multifocal y difuso⁵. El HH focal suele ser una lesión única y asintomática, por lo que generalmente no precisa tratamiento¹. Parece corresponderse con el hemangioma congénito rápidamente involutivo (RICH) cutáneo y, al igual que este, no expresa el transportador de glucosa Glut-1, normalmente presente en los HI^{1,5}. Los HH multifocales y difusos son verdaderos HI. El HH multifocal se presenta como múltiples lesiones de morfología esférica, que pueden permanecer asintomáticas hasta su resolución espontánea o, menos frecuentemente, ocasionar fallo cardíaco por la presencia de *shunt* arteriovenoso o portovenoso. Por su parte, el difuso reemplaza casi en su totalidad al parénquima hepático pudiendo desencadenar un síndrome compartimental abdominal por el efecto masa. También se asocia a hipotiroidismo por la elevada producción de tironina deiodinasa tipo III⁵.

Los corticoides han constituido la primera línea de tratamiento de los HH sintomáticos, asociados o no a vincristina (VCR), que comenzó a emplearse como alternativa al interferón, dados sus efectos secundarios², y a la ciclofosfamida⁴.