



CARTA CIENTÍFICA

Neutropenia por linfocitos grandes granulares secundaria a adalimumab y reactivación de mononucleosis: reporte de un caso y revisión de la literatura



Neutropenia induced by large granular lymphocytes secondary to adalimumab and reactivated mononucleosis: case report and literature review

Aun siendo los anti-TNF fármacos eficaces y seguros se han comunicado diversas alteraciones hematológicas como la neutropenia que puede llevar a infecciones graves.

Presentamos el caso de una mujer de 30 años diagnosticada de enfermedad de Crohn a los 8 años de edad con patrón estenosante y localización ileo-cólica e intestino delgado, (previamente intervenida) y en tratamiento con Humira® 40mg cada 15 días desde 2007, intensificado en 2014 por pérdida de respuesta.

En noviembre 2017 se desintensifica por remisión clínica persistente realizándose analítica de control a los 4 meses con los resultados que se muestran en la (fig. 1A).

La morfología linfocitaria estaba alterada con predominio de linfocitos grandes granulares (LGG). Se amplió analítica con serologías virales (fig. 1B) y ecografía abdominal identificando esplenomegalia.

Ante la sospecha de síndrome mielodisplásico se realizó citometría de flujo sin alteraciones de la clonalidad sugestivas de malignidad.

El cuadro se interpreta como secundario a ADA y reactivación viral posterior. Se decide suspender el fármaco y vigilancia posterior con seguimiento analítico a los dos meses (figs. 1C y 1D).

A los 3 meses de suspender la medicación presenta actividad clínica iniciando ustekinumab sin alteraciones analíticas posteriores hasta la fecha (semana 52).

A pesar de que los fármacos anti-TNF son seguros, por su acción, se ha descrito un mayor riesgo de infecciones y trastornos hematológicos como la neutropenia¹.

El descenso de neutrófilos confiere riesgo de infecciones y puede deberse a causas primarias (procesos hematológicos malignos) o secundarias, la mayoría tóxicas asociadas a fármacos.

Los propios anti-TNF y alteraciones morfológicas linfocitarias secundarias como los LGG juegan un papel en la neutropenia asociada a anti-TNF pudiendo suprimir la hematopoyesis, pudiendo ser parte de un síndrome mielodisplásico inicial¹⁻⁴

Parámetro	Cifra	Rango
Linfocitos	7.7x10 ⁹ /L	[1-4]
Neutrófilos	1,6x 10 ⁹	[1,8-7]
AST	66	[5-34]
ALT	135	[0-55]
GGT	64	[9-36]
LDH	315	[125-220]
Beta2 microglobulina	2964	[970-2640]
Niveles ADA	>10mcg/ml	>0,8 microgramos/ml

Serología viral	Cifra	Rango
Epstein Barr-VCA Paul Bunnell	Positivo	
Epstein Barr-VCA IgG	659 UA/ml	positivo >20/UA/ml
Epstein Barr-VCA IgM	>160 UA/ml	positivo >20/UA/ml
Epstein Barr Anti EBNA	480	positivo >20/UA/ml
Citomegalovirus IgG	29,9 UA/ml	positivo >6
Citomegalovirus IgM	3,97	Positivo >1

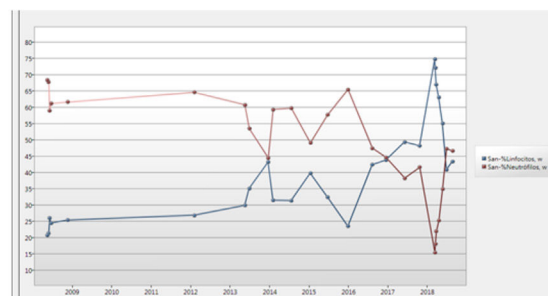
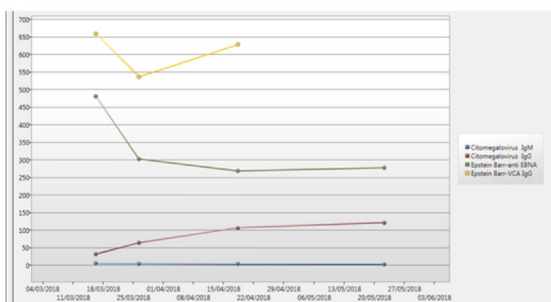


Figura 1 1 A resultados analíticos iniciales, 1 B serologías virales iniciales. 1 C evolución serológica, 1 D evolución linfocitos.

Los LGG son un subgrupo de linfocitos T dentro de las células Natural Killer que aparecen de manera normal en el 10-15% sangre periférica^{2,3}.

Pueden tener origen monoclonal como en leucemia de linfocitos grandes granulares, síndromes mielodisplásicos, o no monoclonal secundaria a infecciones virales, trastornos hematológicos como el linfoma o autoinmunes.

Estudios de ensayos clínicos en EI y artritis reumatoide establecen una incidencia de neutropenia (<1000 en recuento) de 0,6%-0,9% para ADA y de 1,1-5,7% para Infliximab. A pesar de esto el 81% de los pacientes permanecieron con el mismo tratamiento mientras que el resto cambiaron de anti-TNF a pesar de lo cual el 62,5% tuvieron que suspenderlo por neutropenia recurrente¹.

Se recomienda cese del fármaco en neutropenias severas (<500 en recuento) e investigar causas secundarias como trastornos hematológicos.

Con estos datos se sabe que la neutropenia transitoria o persistente asociada a anti-TNF está siendo infraestimada presentándose únicamente comunicaciones en forma de series de casos.

Debido a la inmunosupresión asociada a los anti-TNF como la neutropenia o los LGG, el riesgo de infecciones (tanto primoinfección como reactivación) sobretodo virales como el VEB puede inducir también cambios en la diferenciación celular de los linfocitos B o T pudiendo ser el precipitante de síndromes mielodisplásicos persistentes^{1,5}.

Por tanto tenemos dos fenómenos concomitantes que inducen tanto neutropenia como LGG. En nuestro caso coexisten ambos fenómenos (ADA y sospecha de reactivación viral) así como la alteración linfocitaria. Cabría pensar cuál fue la causa inicial. Se conoce que la reactivación del VEB puede inducir cambios en serologías de CMV como en nuestra paciente y también que las reactivaciones virales en pacientes inmunodeprimidos pueden ser oligosintomáticas^{4,5}. Probablemente al ser un evento asintomático, las cargas virales fuesen negativas en el momento de los análisis mientras que los cambios serológicos han persistido.

Tras la suspensión de la medicación la morfología de sangre periférica se normalizó en días mientras que las alteraciones serológicas han continuado alteradas por lo que

parece que la presencia de los LGG se deba al fármaco anti-TNF y esto haya propiciado una reactivación viral.

En resumen tanto los anti-TNF que producen cambios en la médula ósea como los LGG, como el riesgo de reactivación de infecciones, principalmente el VEB, pueden inducir síndromes mielodisplásicos asociados.

En el caso de le EI estaría pendiente evaluar dicho riesgo ya que las guías de monitorización no incluyen la realización de serologías periódicas y la mayoría de estudios y series de casos descritos han sido en pacientes con enfermedades reumatológicas.

Bibliografía

1. Bessisow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G, et al. Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:312-23.
2. Loughran TP Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood.* 1993;82:1-14.
3. Langerak AW, Assmann JLJC. Large granular lymphocyte cells and immune dysregulation diseases - the chicken or the egg? *Haematologica.* 2018;103:193-4.
4. Theodoridou A1, Kartsios C, Yiannaki E, Markala D, Settas L. Reversible T-large granular lymphocyte expansion and neutropenia associated with adalimumab therapy. *Rheumatol Int.* 2006;27:201-2.
5. Lam GY, Halloran BP, Peters AC, Fedorak RN. Lymphoproliferative disorders in inflammatory bowel disease patients on immunosuppression: Lessons from other inflammatory disorders. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6:181-92.

Cristina Saldaña Dueñas* y Cristina Rodríguez Gutiérrez

Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crisaldu@hotmail.com

(C. Saldaña Dueñas).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.02.012>

0210-5705/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tuberculosis peritoneal que simula una carcinomatosis: a propósito de un caso



Tuberculous peritonitis mimicking carcinomatosis: a case report

La tuberculosis peritoneal es la forma más frecuente de tuberculosis abdominal y una causa frecuente de ascitis en países endémicos. Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, ya que se asocia a estados de inmunosupresión. Puede simular una extensión peritoneal de un cáncer avanzado de cualquier localización y realizar erróneamente una cirugía extensa e innecesaria¹.

Mujer de 49 años, natural de Cuba, con antecedentes de uveitis posterior con buena respuesta a tratamiento con Adalimumab, actualmente estable. Ingresó por segunda ocasión en dos meses por cuadro de fiebre y dolor subcostal derecho. Se inicia tratamiento antibiótico y con naproxeno, con lo que el cuadro febril desaparece.

A la exploración física: fenotipo cushinoide y dolor a la palpación en hipocondrio derecho. En la analítica destacan un perfil hepático y bilirrubina normales, leucopenia (3100 leucocitos/ dl) y elevación de marcadores tumorales, Beta 2 microglobulina 3.68 mg/L, Ca 125 528.2 U/mL y Enolasa específica neuronal 24.6 ng/mL. Se solicita tomografía computerizada (TC) toracoabdominopélvica que concluye como carcinomatosis peritoneal, moderada ascitis intraabdominal, adenopatías patológicas en ángulo cardiofrénico