

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

# Respuesta favorable a la colchicina en la amiloidosis secundaria a la enfermedad inflamatoria intestinal

A. Garrido Serrano<sup>a</sup>, F.J. Guerrero Igea<sup>b</sup>, C. Hierro Guilmain<sup>c</sup>, E. Ruiz Lupiañez<sup>d</sup> y S. Palomo Gilá

<sup>a</sup>Unidad de Digestivo. Servicios de <sup>b</sup>Medicina Interna, <sup>c</sup>Anatomía Patológica y <sup>d</sup>Cirugía General. Hospital Comarcal de Riotinto. Huelva.

### RESUMEN

**La amiloidosis sistémica adquirida puede aparecer durante el curso de numerosas enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal. Aunque la amiloidosis es una complicación relativamente rara, puede resultar fatal, en especial cuando afecta a los riñones, por lo que resulta importante su diagnóstico, más aún teniendo en cuenta la posibilidad de tratamiento con colchicina.**

Presentamos el caso de una mujer de 25 años de edad, diagnosticada de enfermedad de Crohn desde los 13 años, con afección del ileon terminal y del colon derecho, que precisó intervención quirúrgica por una actividad inflamatoria que no respondía a tratamiento médico con esteroides e inmunosupresores, y que con posterioridad presentó síndrome nefrótico debido a infiltración por amiloide que evolucionó favorablemente al instaurar tratamiento con colchicina.

### GOOD RESPONSE TO COLCHICINE IN AMYLOIDOSIS SECONDARY TO INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

**Acquired systemic amyloidosis may develop during the course of a number of chronic inflammatory diseases, including inflammatory bowel disease. Amyloidosis, although rare, is life-threatening, especially when it involves the kidneys. It is important to recognize this complication, especially since colchicine has been proposed as a possible treatment.**

We present a 25-year-old female diagnosed at the age of 13 years with Crohn's disease with involvement of the terminal ileum and right colon. Surgery was performed because of inflammatory activity unresponsive to corticosteroid and immunosuppressive drugs. She subsequently presented nephrotic syndrome due to secondary amyloidosis, which responded well to colchicine treatment.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 196-198)

Correspondencia: Dr. A. Garrido Serrano.  
Almajarra, 1, Bloque 7, 1.<sup>o</sup> B.  
Urbanización Jardines de Santa Eufemia.  
Tomares. 41940 Sevilla.

Recibido el 30-8-00; aceptado para su publicación el 7-11-00.

La amiloidosis se caracteriza por la existencia de un depósito extracelular de proteínas de estructura fibrilar, denominado amiloide, en uno o más lugares del organismo, y que provoca alteraciones diversas según la cuantía del depósito y órgano afectado. Puede ser primaria (AL), cuando no hay evidencias de enfermedades previas o co-existentes, y secundaria, cuando se asocia al proceso inflamatorio crónico de base<sup>1</sup>. Así, se ha descrito su asociación, aunque de forma infrecuente, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, en ocasiones con la enfermedad de Crohn y mucho más raramente con la colitis ulcerosa.

A pesar de su rareza puede tener un pronóstico infiusto, en especial cuando afecta a los riñones<sup>2</sup>; se presenta generalmente como un síndrome nefrótico, y el grupo de pacientes con mayor riesgo de padecer esta complicación son aquellos que presentan una enfermedad supurativa o fistulosa de larga evolución<sup>3</sup>.

En raras ocasiones se ha descrito la regresión espontánea del amiloide tras la resección del segmento afectado en la enfermedad de Crohn<sup>4</sup> pero, en cambio, sí se han descrito respuestas favorables a la colchicina en pacientes con colitis ulcerosa y amiloidosis<sup>5</sup>.

Presentamos el caso de una paciente con enfermedad de Crohn de larga evolución y síndrome nefrótico secundario a infiltración por amiloide que se manifestó clínicamente tras la intervención quirúrgica en la que se resecaron los segmentos intestinales afectados.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 25 años de edad sin antecedentes clínicos de interés, salvo el diagnóstico a los 13 años de enfermedad de Crohn mediante criterios clinicobiológicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos, con afección del ileon terminal y del colon derecho. Nunca había presentado manifestaciones extraintestinales y durante la evolución de su enfermedad había sufrido 3 brotes de actividad inflamatoria, controlados con esteroides a dosis convencionales, sin otras complicaciones como fistulas, abscesos o episodios de oclusión intestinal.

En enero de 1998 la paciente sufrió un nuevo cuadro de dolor cólico abdominal, de predominio en la fosa ilíaca derecha, con 3-4 deposiciones líquidas diarias sin productos patológicos y fiebre termometrada de 38 °C. La exploración física completa por aparatos sólo reveló la existencia de asas engrosadas en la fosa ilíaca derecha.

Los exámenes complementarios realizados fueron: hemograma, con 15.100 leucocitos/µl (un 80% de PMN), una hemoglobina de 9,8 g/dl y 443.000 plaquetas/µl. La velocidad de segmentación globular (VSG) fue de 80 mm/h. Los análisis de glucemia, urea, creatinina, sodio, potasio

sio, bioquímica hepática, colesterol, triglicéridos y ácido úrico fueron normales. La albúmina sérica fue de 3,97 g/dl, el hierro sérico de 12 µg/dl (normal: 37-158) y la proteína C reactiva de 122,0 mg/l (normal < 5,0). Las radiografías de tórax y abdomen fueron normales, y el cultivo y examen de parásitos en las heces fueron negativos.

Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1,5 mg/kg de peso, con lo que se observó una mejoría clínica pero sin conseguir la remisión completa del dolor abdominal, que recidió al disminuir la dosis a menos de 35 mg diarios, por lo que en mayo de 1998 se introdujo tratamiento con azatioprina por vía oral a dosis de 50 mg/12 h. En septiembre de 1998 quedó completamente asintomática, con una analítica normal salvo una VSG de 54 mm/h y una proteína C reactiva de 8,89 mg/l.

Dos meses más tarde acudió de nuevo a la consulta por presentar dolor abdominal y diarrea. Se propuso realizar tratamiento quirúrgico, que la paciente aceptó, efectuando con anterioridad un nuevo tránsito intestinal y una colonoscopia que confirmaron la afección del ileon terminal y del colon derecho; además se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, en la que se apreció una imagen de plastrón en la fosa ilíaca derecha (fig. 1).

La paciente fue intervenida en enero de 1999, resecándose el ileon terminal afectado y el hemicolon derecho; el estudio anatomo-patológico de la pieza era compatible con enfermedad de Crohn, pero en el segmento del ileon terminal se observaban depósitos de material amorfó eosinófilo, tanto en la lámina propia como en las paredes de los vasos submucosos. Tras realizar una tinción con Rojo Congo se demostró la birefringencia de este material con luz polarizada (fig. 2), que desaparecía al ser tratada con permanganato potásico, característica de la sustancia amiloide.

Transcurridos 2 meses de la intervención y en ausencia de sintomatología digestiva alguna, la paciente consultó nuevamente por aumento del perímetro abdominal y de los miembros inferiores, detectándose ascitis en los flancos y edemas en ambos pies que llegaban hasta las rodillas. Los datos de la analítica fueron: hemograma con recuento diferencial, VSG, glucemia, urea, creatinina, iones, bioquímica hepática, colesterol, triglicéridos, ácido úrico y proteína C reactiva normales. Las proteínas totales eran de 4,48 g/dl, con albúmina sérica de 2,12 g/dl. La proteinuria de 24 h era de 4,49 g, y el aclaramiento de creatinina, de 49 ml/min (normal: 60-120 ml/min). Se realizó rectoscopia, que fue normal, con toma de biopsias que pusieron de manifiesto un depósito de sustancia amiloide sensible a permanganato, por lo que se estableció el diagnóstico de síndrome nefrótico por amiloidosis renal secundaria a enfermedad de Crohn.

Se inició tratamiento con colchicina a dosis de 0,6 mg/24 h durante los primeros 3 meses, para pasar posteriormente a 0,6 mg/12 h. Un año y medio después la paciente se encuentra asintomática por completo, con albúmina sérica, aclaramiento de creatinina y proteinuria de 24 h dentro de la normalidad, aunque persiste el depósito de amiloide en las biopsias rectales.

## DISCUSIÓN

La amiloidosis secundaria es una rara complicación de la enfermedad inflamatoria intestinal, con más incidencia sobre la enfermedad de Crohn que sobre la colitis ulcerosa, pero que puede ser causa de importante morbilidad e incluso mortalidad.

Dada su rareza, la información disponible en la bibliografía hace referencia a trabajos con escaso número de pacientes, siendo la serie de Greenstein et al<sup>6</sup> la que más enfermos incluye: de un total de 3.050 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal estos autores diagnosticaron 25 casos de amiloidosis secundaria (22 con enfermedad de Crohn y tres con colitis ulcerosa). De los 22 pacientes con enfermedad de Crohn, 14 tenían afección ileocólica y 18 presentaban amiloidosis renal con proteinuria en rango nefrótico, insuficiencia renal o ambas, aceptando el diagnóstico de nefropatía amiloidea en ausencia de otras posibles causas de enfermedad renal y ante la evidencia de amiloidosis intestinal, características similares a las de nuestro caso clínico. La edad media desde el inicio de la enfermedad hasta el diagnóstico de amiloidosis en los pacientes de esta serie fue de 15 años

Fig. 1. Engrosamiento de asas en la fosa ilíaca derecha con zonas hipodensas compatibles con tejido flemónico.

Fig. 2. Depósitos anhistoeosinófilos en la lámina propia y en la pared de vasos submucosos (Rojo Congo,  $\times 250$ ).

(rango, 1-43), siendo más frecuente en aquellos enfermos con manifestaciones extraintestinales y complicaciones supurativas como abscesos y fistulas. La resección del segmento intestinal afectado en los casos en que fue preciso no modificó el curso de la amiloidosis, e incluso el depósito amiloideo se desarrolló en 7 pacientes años después de la intervención quirúrgica (en nuestra paciente la presentación clínica también se produjo tras la cirugía, cuando se encontraba asintomática desde el punto de vista digestivo); en cambio la colchicina sí mejoró el curso clínico de los pacientes con amiloidosis renal, al igual que en nuestro caso, aunque fallecieron 11 de los 18 enfermos con esta afección, 10 de ellos por insuficiencia renal.

También existen referencias publicadas en la bibliografía en castellano de la asociación entre la enfermedad de Crohn y la amiloidosis, bien a propósito de un caso<sup>7,8</sup> o, como en el trabajo de Sánchez Lombrana et al<sup>9</sup>, que incluye a 2 pacientes con afección ileal e ileocólica, respectivamente, con proteinuria en ambos casos y hepatosplenomegalia en uno de ellos.

Recientemente se ha publicado un nuevo caso de amiloidosis secundaria a enfermedad de Crohn que se manifestó como síndrome nefrótico, pero con mejoría de la función renal al introducir tratamiento esteroideo, lo que sugiere que el control del proceso inflamatorio podría desempeñar un papel beneficioso en la evolución de esta complicación<sup>10</sup>. Así mismo, se ha publicado el caso de otro paciente con enfermedad de Crohn anorrectal y amiloidosis renal, que recibió tratamiento con azatioprina y colchicina, con lo que se controló la enfermedad intestinal y se resolvió el síndrome nefrótico, a pesar de la persistencia de la sustancia amiloide<sup>11</sup>, al igual que en nuestro caso.

Esta incidencia de amiloidosis en la enfermedad de Crohn contrasta con la casi nula asociación a colitis ulcerosa; así, en una revisión de 624 pacientes realizada por Edwards y Truelove<sup>12</sup> no aparece descrita esta complicación, sin que hayamos encontrado justificación en la bibliografía consultada<sup>13</sup>, aunque también hemos constatado casos de respuesta favorable a la colchicina<sup>14</sup>.

Así pues, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo en la enfermedad de Crohn, se debe tener presente la posible aparición de esta complicación para que pueda ser diagnosticada lo más precozmente posible ya que, aunque sea infrecuente, puede conllevar complicaciones graves que determinen el pronóstico vital del paciente. Es evidente que habrá que instaurar tratamiento médico o quirúrgico, según proceda, para controlar la actividad de la enfermedad de base, al igual que en cualquier otro paciente, pero además creemos que se debe intentar el tratamiento con colchicina en todos los enfermos con amiloidosis secundaria a enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente en aquellos con síndrome nefrótico por afección renal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Glenner GC. Amyloid deposits and amyloidosis. *N Engl J Med* 1980; 302: 1283-1292.
2. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal manifestations of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine* 1976; 55: 401-409.
3. Fausa O, Nygaard K, Elgjo K. Amyloidosis and Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 657-663.
4. Mandelstam P, Simmons DE, Mitchell B. Regression of amyloid in Crohn's disease after bowel resection: a 19-year follow up. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 324-329.
5. Myers S, Janowitz HD, Gumarte W. Colchicine therapy of the renal amyloidosis of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 94: 503-509.
6. Greenstein AJ, Sachar DB, Aditya K, Panday N, Dikman SH, Meyers S et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine* 1992; 71: 261-270.
7. Sánchez Creus P, Martínez López de Letona J, Ladero Quesada JM, Gilsanz Rico G. Glycogenosis type III and Crohn's disease with associated ankylopoietic spondylitis and secondary amyloidosis. An unusual coincidence. *An Med Intern* 1994; 11: 591-594.
8. Cerdán FJ, Díez M, Pérez de Oteiza C, Martínez S, Hernández Merlo F, Balibrea JL. Renal amyloidosis in a case of Crohn's disease with colonic and rectal involvement. *Rev Esp Enferm Digest* 1991; 80: 123-126.
9. Sánchez Lombrana JL, Trivino A, Linares A, Navascués CA, Pérez R, Rodríguez M et al. Crohn's disease and amyloidosis. An association to be considered. *Rev Esp Enferm Digest* 1991; 80: 337-341.
10. Tovbin D, Kachko L, Hilzenrat N. Severe interstitial nephritis in a patient with renal amyloidosis and exacerbation of Crohn's disease. *Clin Nephrol* 2000; 53: 147-151.
11. Larvol L, Cervoni JP, Bernier M, Dupouet L, Beaufils H, Clauvel JP et al. Reversible nephrotic syndrome in Crohn's disease complicated with renal amyloidosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: 639-641.
12. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1964; 5: 1-22.
13. Rand JA, Brandt LJ, Becker NH, Lynch J. Ulcerative colitis complicated by amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 1979; 26: 513-515.
14. Myers S, Janowitz HD, Gumarte VV, Abramson RG, Barman LJ, Venkataseshan VS et al. Colchicine therapy of the renal amyloidosis of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1503-1507.