

## CARTAS AL DIRECTOR

### AZATIOPRINA Y CARCINOMA DE CAVUM EN UN PACIENTE AFECTADO DE HEPATITIS AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD DE CROHN

**Sr. Director:** La asociación entre enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y tumores malignos del tracto digestivo ha sido bien documentada<sup>1</sup>. Las neoplasias extraintestinales con una incidencia mayor de la esperada en pacientes con EII respecto a la población general son los tumores derivados del sistema reticuloendotelial, así como los de estirpe carcinomatosa localizados en la región perianal y vulva<sup>2</sup>. Los linfomas, leucemias y neoplasias de células escamosas se presentan más frecuentemente en pacientes inmunodeprimidos o que han recibido radiaciones ionizantes, por lo que algunos autores han sugerido la posibilidad de que las deficiencias inmunológicas inherentes a la EII o secundarias al tratamiento a largo plazo con corticoides u otros inmunosupresores sean la causa de la mayor incidencia de estos tumores en este grupo de enfermedades<sup>3</sup>. Presentamos el caso de un paciente afectado de enfermedad de Crohn que en su evolución desarrolló una hepatitis crónica autoinmune satisfactoriamente controlada con corticoides y azatioprina (AZP). En su evolución posterior, tras 15 meses de tratamiento con AZP, desarrolló un carcinoma de *cavum*.

Paciente de 62 años de edad, sin hábitos tóxicos, intervenido de fístula perianal hace 10 años y diagnosticado de enfermedad de Crohn de localización ileal hace 5, en remisión en los últimos años con tratamiento de mantenimiento con mesalazina y un CDAI menor de 150. En enero de 1999 se detectó una discreta citólisis hepática. El estudio de autoinmunidad puso de manifiesto unos anticuerpos antinucleares positivos a una dilución 1/690, con un patrón homogéneo difuso junto a una notable elevación de la inmunoglobulina G. El estudio histológico hepático mostró numerosas células plasmáticas en los espacios porta, con ligera fibrosis estrellada periportal, todo ello compatible con hepatitis crónica, que una vez descartadas otras posibles causas de lesión hepática se catalogó de hepatitis crónica autoinmune con una puntuación de 16 antes de tratamiento y 18 después de éste. Se instauró tratamiento combinado con prednisona, 30 mg/día, durante un mes con reducción gradual y azatioprina, 50 mg/día, de forma indefinida. La respuesta bioquímica fue completa. A los 15 meses de iniciarse el tratamiento inmunosupresor presentó una tumoración laterocervical, de consistencia firme, sobre la que se realizó una punción aspiración con aguja fina. El estudio histológico del material extraído informó de citología sospechosa de malignidad, aunque no fue concluyente, por lo que se realizó extirpación quirúrgica de una adenopatía laterocervical que confirmó la sospecha inicial que informaba de una invasión tumoral de estirpe epidermoide. Se realizó una TAC cervical en la que se detectó una tumoración a nivel del *cavum*, confirmándose posteriormente mediante estudio histológico un carcinoma de *cavum*. Actualmente, el paciente aún no ha finalizado el tratamiento quimioterápico que se indicó.

La asociación entre EII y patología extraintestinal es conocida desde hace años<sup>3</sup>. La hepatitis crónica autoinmune constituye, junto con la colangitis esclerosante primaria, una de las manifestaciones hepatobiliares de la EII de mayor significación patológica. Ambas se asocian con una frecuencia variable del 1-13%, siendo más frecuente en la colitis ulcerosa que en la enfermedad de Crohn<sup>3</sup>. La hepatitis autoinmune responde generalmente al tratamiento con corticoides<sup>4</sup>, aunque con la intención de disminuir los efectos hormonales de los esteroides se ha propuesto la combinación con AZP<sup>5</sup>. Ésta y su metabolito activo, la 6-mercaptopurina, son antimetabolitos que interfieren el metabolismo celular de las purinas inhibiendo la síntesis de ADN y en menor medida de ARN y proteínas<sup>6,7</sup>. Igualmente inhiben la proliferación de linfocitos B y T, por lo que interfieren en los mecanismos de hipersensibilidad retardada, así como en los fenómenos de citotoxicidad<sup>7</sup>. La AZP se utiliza como inmunosupresor en la profilaxis del rechazo de órganos trasplantados, así como en el tratamiento de enfermedades de base inmunológica, caso de la hepatitis autoinmune y la EII, entre otras<sup>6</sup>. Los efectos adversos se dividen en reacciones de tipo alérgico como pancreatitis, artralgias o fiebre, que suelen presentarse en las primeras semanas de tratamiento y aunque son reversibles obligan a suspender la medicación definitivamente<sup>6,7</sup>, y de tipo no alérgico que dependen de la dosis y del metabolismo del fármaco, siendo los más significativos leucopenia, trombopenia, hepatitis, infecciones y tumores<sup>7</sup>. El riesgo de aparición de neoplasias se comunica en torno al 3-4%<sup>7</sup>; sin embargo, las series más amplias publicadas hasta el momento no han demostrado un incremento en la inci-

dencia de tumores malignos en pacientes que reciben esta medicación respecto a la población general, a pesar de la asociación descrita entre los linfomas linfocíticos y el tratamiento inmunosupresor con AZP<sup>3,6,8</sup>. En la revisión efectuada por nosotros, únicamente se hace referencia a un caso de tumor de *cavum* asociado a la toma de inmunosupresores, aunque a diferencia del caso que presentamos se trataba de un sarcoma y el paciente realizaba tratamiento con corticoides, AZP y ciclosporina A<sup>9</sup>. Nos resulta imposible poder establecer una relación etiopatogénica cierta entre la administración de AZP y la presentación del carcinoma de *cavum*; sin embargo, la inmunodepresión inducida por dicho tratamiento nos hace especular con la posibilidad de una relación de causalidad a pesar del corto período de tratamiento, puesto que la presentación precoz de neoplasias en pacientes tratados con inmunosupresores es un hecho ya descrito<sup>10</sup>.

J.M. LÓPEZ-CEPERO ANDRADA, A. FERRÉ ÁLAMO,  
M. LÓPEZ SILVA, M. SALADO FUENTES  
y A. BENÍTEZ ROLDÁN

Sección de Aparato Digestivo. Hospital General de Jerez.  
Jerez de la Frontera. Cádiz.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Greenstein AJ, Sachar DB. Cancer in inflammatory bowel disease. *Surv Dig Dis* 1983; 1: 8-18.
2. Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB, Heimann T, Suith M, Janowitz HD et al. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1985; 56: 2914-2921.
3. Mora F, Mínguez M, Peña A. Manifestaciones extraintestinales: manejo terapéutico. En: Hinojosa del Val J, Díaz de Rojas F, editores. *Controversias en la enfermedad inflamatoria intestinal*, 1998; 267-285.
4. Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. En: Nishioka M, Toda G, Zeniya M, editores. *Autoimmune hepatitis*. Amsterdam: Elsevier, 1994; 283-304.
5. Johnson PJ, Johnson PJ, McFarlane 16, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 958-963.
6. De la Morena Madrigal EJ, Blasco Colmenalejo MM, Abreu García L. Inmunosupresores en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales idiopáticas. En: Abreu L, Chantrac C, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. Barcelona: J.R. Prous, 1990; 339-374.
7. Vera Mendoza MI, Abreu García L. Inmunosupresores en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. En: Hinojosa del Val J, Díaz de Rojas F, editores. *Controversias en la enfermedad inflamatoria intestinal*, 1998; 127-147.
8. Lewis JD et al. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000; 118: 1018-1024.
9. Piller P et al. Rhabdomyosarcome du cavum apparue sous traitement immunosuppresseur a la ciclosporine A. A propos d'un cas. *Ann Oto-Laryng* 1991; 108: 38-40.
10. Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med* 1985; 78 (Supl 01A): 44-49.

## SÍNDROME DE KLIPPEL-TRÉNAUNAY. OTRA CAUSA DE VARICES RECTOCOLÓNICAS

**Sr. Director:** Nos ha parecido muy interesante la observación clínica sobre varices colónicas familiares publicada en el número de agosto-septiembre de 2000 de su revista<sup>1</sup>. Creemos de utilidad añadir a la relación de procesos que pueden provocar varices colónicas un cuadro bien definido, que no fue mencionado en dicho trabajo, y del que hemos tenido oportunidad de comunicar un caso a la bibliografía<sup>2</sup>.

El síndrome de Klippel-Trénaunay es una malformación congénita, que no hereditaria, caracterizada por una tríada de signos clínicos que afecta a un único miembro, habitualmente inferior: a) angioma cutáneo extenso; b) varices superficiales, y c) hipertrofia-alargamiento del mismo. En algunos enfermos también se presentan dilataciones vasculares en territorios viscerales como recto y colon (habitualmente izquierdo), vejiga,

vagina y útero. Las varices en colon pueden detectarse en el 1-13% de los pacientes afectados por el síndrome<sup>3,4</sup> y pueden ser origen de hemorragia digestiva baja, como en 2 casos recientemente publicados en la bibliografía nacional<sup>2,5</sup>. Este es uno de los síndromes mejor caracterizado, pero también se pueden presentar varices colónicas en el contexto de angiomas y otras malformaciones vasculares.

Se han barajado múltiples teorías sobre su origen, pero las más aceptadas son dos. La primera, conocida como teoría obstructiva, indica que una obstrucción congénita de venas profundas del miembro, generalmente la vena poplítea, sería el origen de las varices superficiales en los miembros inferiores. Al drenar en la vena ilíaca interna provocaría una sobrecarga que dificulta el drenaje de las venas viscerales, causando la presentación de varices en dichos territorios<sup>3</sup>. La otra teoría, conocida como mesodérmica, indica que todas las malformaciones del síndrome son secundarias a una alteración de dicha hoja blastodérmica de forma localizada<sup>6</sup>.

La clínica está caracterizada por los datos descritos que generan problemas estéticos. Puede haber escoliosis secundaria al aumento de tamaño del miembro. Las lesiones en colon pueden ser asintomáticas o provocar hemorragia digestiva bajas con carácter crónico o en ocasiones de forma aguda y grave<sup>5</sup>.

La colonoscopia muestra alteraciones vasculares en recto-colon, generalmente izquierdo, que pueden tener morfología plana similar a angiodisplasias o bien existir verdaderos cordones varicosos. La arteriografía puede ser de utilidad para demostrar la ausencia de fístulas arteriovenosas que son características de otro síndrome similar llamado de Parker-Weber.

El tratamiento suele requerir medias de compresión creciente, medidas ortopédicas y de maquillaje. Se han descrito varias técnicas quirúrgicas, que requieren adaptación a cada caso clínico concreto. Respecto a las varices rectocolónicas se mantiene una actitud expectante, salvo que sangren de forma recidivante. Se ha obtenido buenos resultados con la colectomía parcial<sup>2,5</sup> y otros autores<sup>3</sup> apoyan la desobstrucción de los sistemas venosos profundos. Las lesiones vasculares planas se han tratado con láser (argón o NdYAG)<sup>7,8</sup>. Otras técnicas menos utilizadas son

agentes esclerosantes para hemangiomas anorrectales y la resección circunferencial submucosa<sup>4</sup>.

F.J. RODRÍGUEZ GONZÁLEZ y A. NARANJO RODRÍGUEZ  
Unidad Clínica de Digestivo. Área Médica.  
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

## BIBLIOGRAFÍA

1. López-Cepero Andrada JM, López Silva M, Ferré Álamo A, Salado Fuentes M, Benítez Roldán A. Varices colónicas familiares: presentación de dos casos. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 341-343.
2. Rodríguez González FJ, Naranjo Rodríguez A, Gálvez Calderón C, Marchal Molina T, Sánchez de Puerta F, Chicano Gallardo M et al. Síndrome de Klippel-Trénaunay. Una causa rara de hemorragia digestiva baja. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 793-794.
3. Servelle M. Klippel and Trénaunay's syndrome. 768 operated cases. *Ann Surg* 1985; 201: 365-373.
4. Samuel M, Spitz L. Klippel-Trénaunay syndrome: clinical features, complications and management in children. *Br J Surg* 1995; 82: 757-761.
5. Civera Muñoz JF, Pérez Folques JE, Martín Díaz L, Mansilla Molina D, Guirao Manzano J, Vázquez Ruiz J et al. Hemorragia digestiva baja masiva secundaria a síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber. *Cir Esp* 1997; 62: 319-321.
6. Baskerville PA, Ackroyd JS, Lea Thomas M, Browse NL. The Klippel-Trénaunay syndrome: clinical, radiological and haemodynamic features and management. *Br J Surg* 1985; 72: 232-236.
7. Myers BM. Treatment of colonic bleeding in Klippel-Trénaunay syndrome with combined partial colectomy and endoscopic laser. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1351-1353.
8. Azizkhan RG. Life-threatening hematochezia from a rectosigmoid vascular malformation in Klippel-Trénaunay syndrome: long-term palliation using an argon laser. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 1125-1128.