



### **CÁNCER DE CÉRVIX INVASIVO EN PACIENTE EN TRATAMIENTO CRÓNICO CON 6-MERCAPTOPURINA POR ENFERMEDAD DE CROHN**

**Sr. Director:** La azatioprina (AZT) y la 6 metilmercaptipurina (6-MP) son fármacos inmunodepresores que han demostrado su eficacia en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Son los únicos fármacos con eficacia demostrada para evitar la recurrencia de la enfermedad de Crohn (EC) operada o para el mantenimiento de la remisión en aquellos pacientes que responden a los esteroides. Ambos fármacos tienen una actividad, eficacia y toxicidad similar y, aunque la experiencia en su uso es amplia (más de 30 años), sus mecanismos de acción exactos no se conocen aún. Su efecto beneficioso se asocia a efectos adversos que obligan a la modificación y reducción de la dosis (dosis dependientes) y otras veces a su suspensión<sup>1</sup>. La incidencia de neoplasias por el uso a largo plazo es baja (< 3%), similar a la de la población general, y éstas aparecen tras meses o años de iniciarse el tratamiento<sup>2,3</sup>. No se conoce cuánto tiempo se debe mantener un tratamiento de mantenimiento con AZT o 6-MP, aunque algunos datos parecen indicar que la incidencia de tumores aumenta por encima de los 4 años.

Describimos el caso de una paciente con enfermedad de Crohn que recibía tratamiento con 6-MP de forma crónica y que tras 6 años desarrolló un cáncer de cérvix invasivo.

Mujer de 71 años con EC diagnosticada hacía 26 años que ingresó procedente de consultas por dolores lumbares, astenia y anorexia. Entre sus

antecedentes personales destacaba: EC con afección ileocolónica, resección de ileon terminal y colon ascendente por estenosis inflamatoria 5 años antes, afección perianal (fistulas), colecistectomizada por colecistitis aguda litiasica, espondilitis anquilopoyética relacionada con EEI desde hacía 9 años, osteoporosis comprobada por densitometría y que desde hacía 6 años estaba en tratamiento con 6-MP. En los últimos 5 años no había presentado ningún brote pero, dado el comportamiento previo de la enfermedad, prefirió seguir con la 6-MP. Respecto a la enfermedad actual, refería dolores lumbares continuos que se irradiaban hacia la parte posterior de pelvis, dolores que arrastraba desde hacía años atribuidos a la osteoporosis, pero que ahora la inmovilizaban e impedían realizar una vida normal, a pesar de analgesia adecuada. No había aumentado el número de deposiciones y no presentaba dolor abdominal. En la exploración física general la paciente estaba afebril, sin adenopatías periféricas y presentaba dolor en la palpación sobre las apófisis espinosas lumbares y sacras. En el hemograma destacaba una anemia normocítica y normocrómica, PCR 4,1 mg/dl, velocidad de sedimentación 79 mm/1 h y orosomucoide 226 g/dl. Durante su ingreso presentó hemorragia vaginal abundante, que requirió soporte transfusional y cedió espontáneamente. Se procedió a la exploración ginecológica, apreciándose una estenosis vaginal con sangrado activo sin que se visualizara el cuello uterino. La ecografía ginecológica puso de manifiesto masa en el istmo y el cérvix interno de bordes irregulares que hacía impronta en la vejiga, muy vascularizada y que medía 6 x 5 cm. La TAC abdominopélvica reveló una tumoración cervical que destruía el sacro, con afección de las articulaciones sacroilíacas, palas ilíacas y lesiones hipodensas en la columna lumbar sugerentes de metástasis. La anatomía patológica informó de un cáncer epidermoide bien diferenciado cervical. Se desestimó el tratamiento con radioterapia y quimioterapia. La paciente falleció al mes del diagnóstico.

La AZT es el derivado imidazólico de la 6-MP, sintetizado con la finalidad de hacer que se libere más lentamente la molécula activa. Ambas funcionan como antagonistas de la hipoxantina, impidiendo la síntesis de purinas necesarias para la formación de ácidos nucleicos y la consiguiente proliferación celular. Los efectos secundarios descritos engloban: a) depresión medular: es el más frecuente, sobre todo por afección de la leucopoyesis y más tarde a la trombopoyesis y a los hematíes, suele ser reversible al descender o suprimir las dosis<sup>4</sup>; b) la elevación de las enzimas de colestasis suele ser leve y generalmente ceden de manera espontánea, aunque puede producir enfermedad venooclusiva; c) la pancreatitis debida a reacciones de tipo idiosincrático<sup>5</sup> afecta hasta el 3,3%; d) las infecciones, tanto virales como bacterianas, son favorecidas por la leucopenia, y e) el riesgo aumentado de neoplasias parece estar asociado a la inmunodepresión, la alteración de la inmunorregulación<sup>6</sup> y una predisposición genética determinada pudieran ser las causantes de esta capacidad, ya que en pacientes con uso crónico de estos fármacos parece existir un aumento de su incidencia. Los tipos más frecuentes son: linfoma<sup>7</sup> (no hodgekiniano), cáncer cutáneo, cáncer cervical, síndrome de Kaposi y cáncer vulvar. El cáncer cervical es poco frecuente y existen pocos casos documentados en la bibliografía<sup>8,9</sup>. En conclusión, existe la asociación con neoplasias y deberíamos tenerlo en cuenta cuando usemos estos fármacos en tratamientos prolongados. Estudios prospectivos deben ser realizados para determinar la conveniencia o no de someter a las mujeres con este tratamiento a revisiones ginecológicas periódicas más frecuentes de lo recomendado para cualquier mujer de esta edad.

A. ÁLVAREZ DELGADO<sup>a</sup>, M.L. PÉREZ GARCÍA<sup>b</sup>,  
P.M. FRADEJAS SALAZAR<sup>a</sup>, C. DE LA COBA ORTIZ  
y A. RODRÍGUEZ PÉREZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo. <sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitario de Salamanca. España.

4. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996;91:423-33.
5. Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH, Korelitz BI. Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1986;91:982-6.
6. Voogd CE. Azathioprine, a genotoxic agent to be considered not genotoxic in man. *Mutation Res* 1989;221:133-52.
7. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000;118:1018-24.
8. Norfleet RG, Sampson CE. Carcinoma of the cervix after treatment with prednisone and azathioprine for chronic active hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1978;70:383-4.
9. Schramm G. Development of severe cervical dysplasia under treatment with azathioprine (Imuran). *Acta Cytol* 1970;14:507-9.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short-and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989;111:641-9.
2. Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, Warman JI, Wisch N, Gleim GW. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3248-53.
3. Connel WR, Kamm MA, Dikson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;343:1249-52.