

Colitis ulcerosa asociada a púrpura trombocitopénica idiopática

**A. Puebla Maestu, J.L. Martín-Lorente, A. López-Morante, S. García-Morán,
L. Yuguero del Moral y A. Arauzo González**

Sección de Aparato Digestivo. Hospital General Yagüe. Burgos. España.

RESUMEN

Se han descrito múltiples anomalías hematológicas asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal crónica. La púrpura trombocitopénica idiopática es una enfermedad de etiología autoinmune que se caracteriza por la presencia de trombopenia aislada con un número normal o aumentado de megacariocitos en la médula ósea y la ausencia de esplenomegalia. Existen en la bibliografía varios casos clínicos en los que la púrpura trombocitopénica idiopática se asocia con una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, la mayoría de las veces con colitis ulcerosa. Se desconoce el mecanismo patogénico por el que ambas entidades se asocian. Se han utilizado varios tratamientos, que van desde cursos cortos de esteroides hasta el uso de inmunodepresores y la esplenectomía, en función de la gravedad del cuadro.

Describimos el caso de una paciente con colitis ulcerosa y púrpura trombocitopénica idiopática, en la que esta última se manifestó cuando la enferma se encontraba en tratamiento con corticoides y ciclosporina, una de las posibles opciones para el control de la púrpura trombocitopénica. La plaquetopenia persistió a pesar del tratamiento con azatioprina y la realización de una colectomía, también descrita como posible tratamiento curativo.

ULCERATIVE COLITIS ASSOCIATED WITH IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Multiple hematological anomalies have been described in association with chronic inflammatory bowel disease. Idiopathic thrombocytopenic purpura is an autoimmune disease characterized by the presence of isolated thrombopenia with a normal or increased number of megakaryocytes in bone marrow and absence of splenomegaly. Several case reports of idiopathic thrombocytopenic purpura associated with chronic inflammatory bowel disease, mostly ulcerative colitis,

have been published in the literature. The pathogenic mechanism through which these entities are associated is unknown. Several treatments have been used, varying from short courses of steroids to the use of immunosuppressive agents and splenectomy, depending on the severity of the symptoms.

We describe the case of a woman with ulcerative colitis and idiopathic thrombocytopenic purpura, in which the latter first presented when the patient was undergoing treatment with corticosteroids and cyclosporin, one of the therapeutic options for controlling thrombopenic purpura. Platelet deficiency persisted despite treatment with azathioprine and colectomy, also described as a possible curative treatment.

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa es una enfermedad de posible origen autoinmune, que suele asociarse a otros trastornos autoinmunes, entre ellos hematológicos¹. Existen varios casos descritos de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) asociados a dicha enfermedad²⁻²⁴. Describimos el caso de una paciente con colitis ulcerosa, diagnosticada de PTI en el transcurso de uno de los brotes agudos de su enfermedad intestinal, cuando se encontraba en tratamiento con corticoides a dosis elevadas y ciclosporina, que precisó la realización de una colectomía y esplenectomía. Se expone además una revisión bibliográfica del tema.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 41 años sin antecedentes personales de interés, ingresada por cuadro de diarrea de un mes de evolución, con 10-12 deposiciones al día, con escasa cantidad de sangre roja, acompañado de dolor abdominal tipo retortijón, sensación de tenesmo rectal y febrícula. Tras la realización de una ecografía abdominal, un enema opaco, una tomografía axial computarizada de abdomen y una colonoscopia con biopsias se le diagnosticó de colitis ulcerosa con afectación pancolónica. La paciente fue tratada con nutrición enteral y corticoides a dosis de 1 mg/kg/día, y se le dio de alta con mesalazina oral y corticoides en pauta descendente. Al cabo de tres meses, coincidiendo con la supresión de los esteroides, ingresó por un nuevo brote con índice de actividad de Truelove-Witts compatible con afectación grave, por lo que se inició tratamiento con corticoides a una dosis de 1 mg/kg/día y nutrición enteral, sin conseguir la remisión.

Correspondencia: Dra. A. Puebla Maestu.
Venerables, 4, 2.º A. 09005 Burgos. España.
Correo electrónico: aidapuebla@hotmail.com

Recibido el 8-4-2003; aceptado para su publicación el 19-6-2003.

Ante la falta de respuesta, a los 10 días de tratamiento se decidió administrar ciclosporina por vía intravenosa a la dosis de 4 mg/kg/día, y la paciente presentó una mejoría clínica importante. Mientras se encontraba la paciente en tratamiento con 5-ASA vía oral (3 g/día) y rectal (enemas, 2 g/día), corticoides y ciclosporina intravenosa, se detectó en la analítica un descenso progresivo de las cifras de plaquetas que llegaron a ser de 43.000/ l. La paciente no presentaba lesiones purpúricas ni signos de hemorragia. Se estudió la trombopenia, en colaboración con el Servicio de Hematología, y se descartaron como posibles causas una sepsis y toxicidad farmacológica. El examen morfológico de las plaquetas mostraba abundantes megatrombocitos junto a microtrombocitos. Los anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM, los anticuerpos antinucleares y antiglucoproteína de membrana plaquetaria, así como la serología para citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana, fueron negativos. Se detectaron valores elevados de anticuerpos de clase IgG e IgM fijados a las plaquetas. Con estos hallazgos se estableció el diagnóstico de PTI. Tras 10 días de tratamiento con ciclosporina intravenosa, se pautó por vía oral. La paciente fue dada de alta un mes más tarde con una importante mejoría clínica y con cifras de plaquetas normales (233.000/ l). Mes y medio después se inició tratamiento con azatioprina a dosis de 150 mg/día (de acuerdo con las concentraciones de tiopurinmetiltransferasa). A los dos meses del alta, mientras se encontraba en tratamiento con ciclosporina oral, azatioprina y corticoides en pauta descendente, ingresó por una nueva reactivación de la colitis ulcerosa, con cifras de plaquetas de 78.000/ l. Fue preciso aumentar las dosis de esteroides que, como en anteriores ocasiones, se fueron disminuyendo progresivamente una vez remitida la clínica. La ciclosporina oral se suspendió pasados 5 meses tras su inicio, y se mantuvieron la azatioprina y los corticoides a dosis mínimas. Tres meses después la paciente presentó un nuevo brote de colitis ulcerosa con disminución de las cifras de plaquetas (78.000/ l), por lo que se decidió la realización de una proctocolectomía con anastomosis ileoanal con reservorio en J e ileostomía. Con ello se consiguió una mejoría significativa de los síntomas gastrointestinales, por lo que se suspendió el tratamiento esteroideo. Las cifras de plaquetas eran normales en el momento del alta. No obstante, 4 meses más tarde, y sin desencadenante aparente, la cifra de plaquetas descendió a 70.000/ l, por lo que se decidió la realización de una esplenectomía, con cierre de la ileostomía durante dicha intervención.

Actualmente, desde el punto de vista digestivo, la paciente presenta una reservoritis, que se está tratando con metronidazol y budesonida tópica, y desde el punto de vista hematológico, mantiene cifras de plaquetas de aproximadamente 500.000/ l.

DISCUSIÓN

La colitis ulcerosa es una enfermedad de posible origen autoinmune a la que se asocian múltiples anomalías hematológicas. Las más comunes son la anemia ferropénica, la anemia hemolítica autoinmune, el déficit de ácido fólico, la anemia megaloblástica, la granulocitopenia y la leucemia aguda o crónica⁴. La PTI se ha descrito también como manifestación extraintestinal de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EIIC), si bien su asociación puede considerarse infrecuente a la vista de la revisión de la bibliografía²⁻²⁴.

La PTI, también conocida como enfermedad de Werlhof, es una enfermedad inmune que se caracteriza por trombopenia aislada con un número normal o aumentado de megacariocitos en la médula ósea, y ausencia de esplenomegalia. Puede asociarse a enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico), linfoproliferativas (leucemia linfoides y mieloide crónica), infecciones víricas (virus de la inmunodeficiencia humana) o bacterianas. En ausencia de otras enfermedades la PTI se considera primaria^{2,3}. Debemos siempre excluir la acción de tóxicos químicos o medicamentosos causantes de trombopenia. Merecen una atención especial en la EIIC el uso de azatioprina, sulfasalazina o 5-ASA, que pueden producir plaquetopenia²⁻⁴.

El principal mecanismo patogénico de la PTI es la destrucción prematura de las plaquetas cubiertas de anticuer-

pos por células del sistema mononuclear fagocítico, habitualmente en el bazo²⁵.

La clínica de la PTI es la habitual en otras trombocitopenias, con brotes hemorrágicos, fundamentalmente cutáneos (equimosis, petequias), seguidos de períodos de remisión, aunque no es infrecuente la ausencia de signos de hemorragia aun con trombopenia intensa²⁵. Nuestra paciente no presentó en ningún momento de la evolución púrpura ni signos de hemorragia pese a que las cifras de plaquetas llegaron a ser de 40.000/ l.

El diagnóstico se basó en el estudio morfológico en sangre periférica y en la exclusión de otras posibles causas de la trombopenia. También puede ser interesante, aunque para algunos autores no imprescindible⁴, la medición de los PA-IgG (IgG adherido a la superficie de las plaquetas), ya que los valores de PA-IgG se encuentran elevados en prácticamente todos los pacientes con trombopenia moderada²³. Hay que tener en cuenta que dichos anticuerpos también pueden elevarse en otros procesos, como infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana, tumores malignos sólidos o hematológicos y enfermedades del colágeno³. La realización de un estudio de médula ósea es discutible en pacientes jóvenes, encontrándose, si se lleva a cabo, hipercelularidad^{4,26-29}.

El tratamiento de la PTI depende de la gravedad de la enfermedad. Se basa en el uso de corticoides, esplenectomía si éstos no consiguen los resultados deseados o están contraindicados, o bien otros tratamientos como inmunodepresores (ciclosporina, azatioprina, etc.), inmunoglobulinas por vía intravenosa, plasmaféresis, danazol, entre otros^{3,4,30}.

Hemos encontrado en la revisión de la bibliografía 37 casos (10 de ellos en niños^{18,24}) en los que se relacionan la PTI y EIIC; 28 con colitis ulcerosa^{2-6,8-12,16-24}, 8 con enfermedad de Crohn^{4,7,13-15,24} y uno con colitis indeterminada²⁴. Dicha asociación fue descrita por primera vez en 1964 por Edwards y Truelove⁵. Normalmente el diagnóstico de la colitis ulcerosa precede a la PTI en períodos que oscilan entre uno y 19 años, aunque con menor frecuencia también puede coincidir e incluso preceder al de la enfermedad inflamatoria intestinal⁷. En el caso de nuestra paciente el diagnóstico de la PTI se realizó coincidiendo con un brote de la EIIC, mientras se encontraba en tratamiento con corticoides y ciclosporina, ambos utilizados en el tratamiento de esta enfermedad hematológica, como se describe más adelante.

Se desconoce con exactitud el mecanismo por el que ambas enfermedades se asocian. La hipótesis más difundida es un aumento de la permeabilidad de la mucosa colónica, lo que se produce durante el brote agudo, y como consecuencia existiría un incremento del acceso de antígenos a la circulación que podría dar lugar a una respuesta humoral inmunológica sistémica secundaria^{2,3}. Se ha planteado la existencia de un mimetismo antigenético entre los antígenos de la superficie de las plaquetas y glucoproteínas bacterianas; así, las plaquetas cubiertas por estos anticuerpos serían destruidas principalmente en el bazo, lo que acortaría la vida plaquetaria y produciría la trombopenia^{2,3}. En algunos pacientes el inicio de este proceso

causaría un defecto en el sistema inmune que reconocería las plaquetas como extrañas y daría lugar a una trombopenia crónica, a pesar de la mejoría de la actividad inflamatoria del intestino⁴.

En la mayoría de los casos descritos la trombopenia coincide con la exacerbación de la enfermedad intestinal. En nuestra paciente, la disminución de las plaquetas coincidió con la reagudización de la enfermedad, y su cifra descendió finalmente sin relación con el proceso patológico. Cuando se produce una plaquetopenia en un paciente con EIIC debemos excluir siempre otras causas, especialmente la inducida por fármacos que se utilizan habitualmente en esta enfermedad, como el 5-ASA, que produce mielosupresión directa. Para diferenciarlo puede realizarse un estudio medular, que presentará en este caso hipocelularidad, y se observará una falta de respuesta del recuento plaquetario al introducir la mesalamina^{2-4,23}. Es obligado excluir otras enfermedades que pueden asociarse a PTI y cuadros infecciosos sépticos². Debemos pensar asimismo, como posibles causas de trombopenia, en síndromes como la púrpura trombótica trombocitopénica y el síndrome hemolítico urémico, microangiopatías trombóticas diseminadas, caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia de consumo, anomalías neurológicas, alteraciones de la función renal y fiebre³¹⁻³³. Además, estos procesos pueden cursar con isquemia gastrointestinal debido a oclusión microvascular y pueden producir síntomas similares a los de las EIIC³⁴.

Se han utilizado varios tipos de tratamiento en los pacientes con PTI y EIIC. Habitualmente se usan cursos cortos de esteroides, que son capaces de inducir la remisión de ambas, aunque a veces es necesario continuar con una dosis baja de mantenimiento. Los casos más resistentes pueden controlarse con dosis altas de prednisona y, en ocasiones, debe valorarse la realización de una esplenectomía. Ésta normalmente se reserva para casos refractarios o recurrentes al tratamiento médico^{3,4}. Hay descrito un caso de hemorragia incontrolada debido a colitis y trombopenia grave en el que ambas curaron tras la realización de una colectomía³. Otras alteraciones hematológicas asociadas a la colitis ulcerosa, como la anemia hemolítica autoinmune, también han respondido a dicho tratamiento quirúrgico^{35,36}.

Otros tipos de inmunodepresores (ciclosporina, azatioprina, 6-mercaptopurina, vincristina, entre otros) también están indicados ante la falta de control de ambas enfermedades^{3,4,30}. Por otra parte, si la PTI es grave y la EIIC moderada, la esplenectomía puede considerarse el primer tratamiento, y los inmunodepresores pueden reservarse para los pocos pacientes en los que no se logra controlar la trombopenia^{3,4}.

En nuestro caso, la PTI se diagnosticó cuando la paciente estaba en tratamiento con corticoides a dosis altas y ciclosporina. No hemos encontrado ningún caso en el que la trombopenia se diagnosticara coincidiendo con el uso de ciclosporina, uno de los últimos eslabones en el tratamiento de aquella³⁰. Por otro lado, en nuestra paciente la colectomía no aportó beneficios en cuanto a la mejoría de la plaquetopenia, hecho que no sustenta la hipótesis pato-

génica más difundida que relaciona ambas enfermedades. En conclusión, aportamos un nuevo caso que apoya la existencia de una asociación entre la EIIC y la PTI, y la necesidad de pensar en esta entidad como una posible causa de trombopenia en estos pacientes.

Es de destacar la falta de datos precisos acerca del mecanismo patogénico por el que ambas se asocian, lo que resultaría de gran ayuda para establecer un tratamiento adecuado en cada situación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Imagawa M. Extra-intestinal complications of ulcerative colitis: haematological complication. *Nippon Rinsho* 1999;57:2556-61.
2. Yoshida EM, Chaun H, Freeman HJ, Wittaker JS, Galbraith PF. Immune thrombocytopenic purpura in three patients with pre-existing ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1232-5.
3. Bauer WM, Litchtin A, Lashner BA. Can colectomy cure immune thrombocytopenic purpura in a patient with ulcerative colitis? *Dig Dis Sci* 1999;4:2330-3.
4. Zlatanic J, Korelitz BI, Wisch N, Kim P, Ammirati M, Schwarz S, et al. Inflammatory bowel disease and immune thrombocytopenic purpura: is there a correlation? *Am J Gastroenterol* 1997 92: 2285-8.
5. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1964;5:1-15.
6. Miner RJ, Skoog SM. Immune thrombocytopenic purpura, profuse diarrhea, and new onset ulcerative colitis: a dramatic response to splenectomy. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:276-7.
7. Manzano ML, Yela C, Castellano G, Rodríguez S, Solís JA. Immune thrombocytopenic purpura and pancytopenia in a patient with Crohn's disease: a new association. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1678.
8. Jimbo T, Tamura J, Shinohara M, Okubo Y, Sawamura M, Murakami H, et al. Possible causal association between ulcerative colitis and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Rheumatol* 1992;11:408-9.
9. Fernández-Miranda C, Mateo S, Kessler A, González-Castelló J. Immune thrombocytopenia and ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:85-6.
10. Dooley DP, Mills GM, Spiva DA. Immune thrombocytopenia and ulcerative colitis. *South Med J* 1986;79:1044-5.
11. Hautefeuille M, Modigliani R, Bitoun A, Villet R, Hautefeuille P, Boizard B, et al. Hemorrhagic rectocolitis associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Gastroenterol Clin Biol* 1985; 9:944-7.
12. Kathula SK, Polenakovik H, El-Tarably M, Polenakovik S. Complete resolution of refractory immune thrombocytopenic purpura after colectomy for ulcerative colitis. *Int J Clin Pract* 2001;55:647-8.
13. Kosmo MA, Bordin G, McMillan R. Immune thrombocytopenia and Crohn's disease [letter]. *Ann Intern Med* 1986;104:136.
14. Boyne MS, Dye RR. Crohn's colitis and immune thrombocytopenic purpura. *Postgrad Med J* 2000;76:299-300.
15. Baudard M, Molina T, Benfiguig K, Bethoux JP, Zittoun R. Immune thrombocytopenic purpura associated with Crohn's disease. *Haematologica* 1998;83:92-3.
16. Gupta S, Saverymuttu SH, Marsh JC, Hodgson HJ, Chadwick VS. Immune thrombocytopenic purpura, neutropenia and sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis in an adult. *Clin Lab Hemat* 1986;8:67-9.
17. Kim YI, Brezinski A, Brandwein J, Baker JP. Immune-mediated neutropenia and thrombocytopenia in a patient with ulcerative colitis: an unusual haematological association with IBD. *Can J Gastroenterol* 1995;9:96-100.
18. Kocoshis SA, Gaffney PC, Gartner JC, Gryboski JD. Thrombocytopenia and ulcerative colitis. *J Pediatr* 1979;95:83-4.

19. Mori T, Akamizu T, Kosugi S, Inoue D, Migamoto M, Sugawa H, et al. Disappearance of blocking type thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin (TBII) during thyroid and steroid medication in a patient with autoimmune thyroiditis. *Endocrinol Jpn* 1987;34:237-44.
20. Obata S, Higashi C, Kawano F, Fijioka Y, Sanada I, Kiyokawa T, et al. A case of Turner's syndrome with idiopathic thrombocytopenic purpura, and Hashimoto's thyroiditis detected in the course of ulcerative colitis. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1994;91:899-903.
21. Adachi Y, Nouchi T, Aoki M, Takeda Y, Kojima S, Murata N. A case of primary sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1994;91:2278-82.
22. McCaulley ME. Immune thrombocytopenia and ulcerative colitis: response to nonoperative therapy. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23:242-3.
23. Kodaira M, Hanai H, Kajimura M, Futami H, Maruyama Y, Sato Y, et al. Further evidence that exacerbation of ulcerative colitis cause the onset of immune thrombocytopenia: a clinical case. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1408-10.
24. Higuchi LM, Joffe S, Neufeld EJ, Weisbrod 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.
25. Castillo Cofiño R, Ordinas Bauza A, Reverter Catayud JC. Trombocitopenias y trombopatías. En: Farreras P, Rozman C, editores. Medicina interna. 13.^a ed. Madrid: Mosby-Doyma Libros, 1995; p. 1781-3.
26. Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:73-6.
27. Klaassen RJ, Doyle JJ, Krahn MD, Blanchette VS, Naglie G. Initial bone marrow aspiration in childhood idiopathic thrombocytopenia: decision analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:511-8.
28. Mak YK, Yu PH, Chan CH, Chu YC. The management of isolated thrombocytopenia in Chinese adults: does bone marrow examination have a role at presentation? *Clin Lab Haematol* 2000;22:355-8.
29. Westerman DA, Grigg AP. The diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: does bone marrow examination have a place? *Med J Aust* 1999;170:216-7.
30. Kappers-Klune MC, Van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol* 2001;114:121-5.
31. Gidon A, Sachar DB, Gans WH, Greenstein AJ. Ulcerative colitis and thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:248-50.
32. Allan A, Keighley MRB, Thompson H. Beware of haemolytic uremic syndrome presenting as colorectal disease in adults: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1989;32:426-8.
33. Hollenbeck M, Zawischka U, Passlick-Deetjen J, Kemmer F, Grabensee B. Haemolytic-uraemic syndrome in adults. *Lancet* 1990;336:380.
34. Winwood PJ, Iredale JP, Williamson PJ, Lesna M, Loehry CA. Thrombotic thrombocytopenic purpura mimicking acute small bowel Crohn's disease. *Gut* 1992;33:857-9.
35. Gumaste V, Greenstein AJ, Meyers R, Sachan DB. Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1999;34:1457-61.
36. Shashaty GG, Rath CE, Britt EJ. Autoimmune haemolytic anaemia associated with ulcerative colitis. *Am J Hematol* 1977; 3:199-208.