

Tratamiento con inmunosupresores en paciente con enfermedad de Crohn e inmunodeficiencia común variable



Treatment with immunosuppressants in a patient with Crohn's disease and common variable immunodeficiency

Presentamos el caso de un paciente con inmunodeficiencia común variable (ICV) con diarrea crónica, que fue diagnosticado de una enfermedad de Crohn con comportamiento corticodependiente y necesidad de tratamiento con inmunosupresores, a pesar del mayor riesgo de desarrollo de efectos secundarios.

Varón de 45 años sin hábitos tóxicos ni antecedentes personales previos de interés. Fue diagnosticado de ICV tras episodio de sepsis neumocócica de origen pulmonar a la edad de 29 años. Desde entonces sigue tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas. Había presentado episodios puntuales de infecciones del área ORL. A nivel gastrointestinal se había comprobado la infección por *H. pylori* tras estudio de dispepsia (erradicado con pauta de amoxicilina-claritromicina-omeprazol durante 10 días) y 2 infecciones intestinales por *Campylobacter* correctamente tratadas.

Se derivó a consultas de digestivo por diarrea crónica. Se descartaron minuciosamente enfermedades infecciosas, enfermedad celiaca (biopsias de duodeno normales) y déficit de disacaridasas. Se realizó una colonoscopia que mostró lesiones inflamatorias leves en la válvula ileocecal y los 15 cm de ileon terminal. Las biopsias informaron sobre la presencia de hallazgos propios de enfermedad de Crohn. El estudio de revisión histológica de la misma reveló «lesiones inflamatorias discontinuas en ileon con criptitis, sin erosión de epitelio ileal; en colon derecho hallazgos tipo colitis activa focal (CAF), con presencia de granuloma aislado relacionado con la anterior; es muy significativa la pobreza de células inflamatorias en lámina propia de las áreas no afectas predominantes». El estudio de extensión/complicaciones con entero-RM fue negativo. Analíticamente destacaba solo discreta colestasis disociada intermitente (gamma-glutamyl-transpeptidasa 176 UI/L, fosfatasa alcalina 231 UI/L). La evolución clínica tras un ciclo de budesonida (9 mg durante 3 meses) fue muy buena, pero reaparecieron los síntomas al suspenderla. Posteriormente necesitó el uso de deflazacort para el control de los síntomas, con comportamiento corticodependiente e incapacidad de descender de 30 mg/día. Se instauró tratamiento con azatioprina según determinación de tiopurina-metiltransferasa (2,5 mg/kg), quedando asintomático y sin ningún evento infeccioso de importancia hasta la fecha (12 meses de seguimiento). Previo al uso de inmunosupresores se realizó estudio manométrico hepático normal, así como biopsia hepática que mostró hallazgos de hepatitis granulomatosa.

Resulta paradójica, aunque existe, la asociación de enfermedades autoinmunes con la ICV^{1,2}. Esta representa la inmunodeficiencia primaria (no adquirida) más común, caracterizada por variabilidad en sus manifestaciones clínicas y analíticas, predominando las relacionadas con el

déficit de la formación de anticuerpos. En esta enfermedad no solo (como cabría esperar) son frecuentes las infecciones, sino que además los pacientes tienen mayor predisposición al desarrollo de enfermedades autoinmunes (e inflamación crónica con manifestaciones granulomatosas) y neoplasias^{2,3}, lo que refleja la profunda disregulación global del sistema inmune, que afecta tanto a la inmunidad adquirida como a la innata²⁻⁴. El aparato digestivo constituye el mayor órgano inmunológico, dado que en el tracto gastrointestinal se encuentran el mayor porcentaje de linfocitos y se generan grandes cantidades de IgA. Por tanto, resulta fácil de comprender que es uno de los principales órganos diana de la ICV, con afectación de entre el 20-60% de los pacientes^{2,3,5}. El síntoma más frecuente a nivel digestivo es la diarrea, en la mayoría de las ocasiones de causa infecciosa, aunque también puede ser secundaria a otras entidades relacionadas, fundamentalmente autoinmune (enfermedad inflamatoria intestinal [EII], enfermedad celiaca, enteropatía autoinmune) o neoplásica (síndrome linfoproliferativo). Un estudio español¹ sobre una cohorte de 152 pacientes con inmunodeficiencias primarias de anticuerpos (35% con ICV) reveló una alta incidencia de eventos autoinmunes a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad, con tasas del 37% para los enfermos de ICV. La mayoría de las enfermedades autoinmunes diagnosticadas fueron de índole hematológica, llegándose al diagnóstico de EII, tan solo en el 3,2% del total de todos los pacientes con inmunodeficiencias primarias de anticuerpos. La incidencia de EII en pacientes con ICV pudiera ser mayor, como se describe en otro estudio español que recoge, también retrospectivamente, la incidencia de enfermedades gastrointestinales en una cohorte de 57 pacientes con inmunodeficiencias primarias de anticuerpos⁵. En dicho estudio se describen 3 casos de EII sobre 20 pacientes afectados de ICV (15%). El tratamiento ideal no está claramente establecido debido al pequeño número de casos publicados. Se recomienda el mismo que en pacientes con EII «clásica», añadida a la terapia con inmunoglobulinas y con especial vigilancia del desarrollo de infecciones o síndromes linfoproliferativos. Existe poca experiencia en el tratamiento con inmunosupresores y biológicos recogida en la literatura. El uso de estos fármacos en otras enfermedades relacionadas con la ICV (fundamentalmente enfermedad granulomatosa) avalan su eficacia y la ausencia de efectos secundarios significativos^{6,7}. En 2007 se publica una pequeña serie de pacientes con ICV y enteropatía autoinmune intestinal tratados con éxito y sin complicaciones con infliximab⁸. Posteriormente 2 grupos españoles describen el tratamiento seguro y exitoso con inmunosupresores y biológicos en pacientes con enfermedad de Crohn e ICV^{9,10}.

En conclusión, presentamos un caso de enfermedad de Crohn en paciente con ICV, cuya relación, aunque paradójica, existe y con una prevalencia no despreciable (EII hasta el 15% en algunas series). Se considera (a pesar del escaso número de casos publicados) que el tratamiento debe ser el mismo que en los pacientes con EII. Aunque debemos estar alerta por la mayor incidencia de desarrollo de infecciones y enfermedades neoplásicas, el uso de inmunosupresores y biológicos se ha demostrado eficaz y seguro. Nuestro paciente hasta la fecha ha requerido el uso de azatioprina con buenos resultados y sin efectos adversos significativos.

Bibliografía

1. Sarmiento E, Mora R, Rodríguez-Mahou M, Rodríguez-Molina J, Fernández-Cruz E, Carbone J. Enfermedad autoinmune en inmunodeficiencias primarias de anticuerpos. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33:69–77.
2. Salzer U, Warnatz K, Hartmut H. Common variable immunodeficiency - an update. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:223.
3. Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1050–63.
4. Agarwal S, Smereka PBA, Harpaz N, Cunningham-Rundles C, Mayer L. Characterization of immunologic defects in patients with common variable immunodeficiency (CVID) with intestinal disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:251–9.
5. Díez RM, García J, Vivas S, Arias L, Rascarachi G, del Pozo E, et al. Manifestaciones gastrointestinales en pacientes con inmunodeficiencias primarias que cursan con déficit de anticuerpos. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:347–51.
6. Boursiquot JN. Granulomatous disease in CVID: Retrospective analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients. *J Clin Immunol*. 2013;33:84–95.
7. Lorente-Lavirgen AI, Pulpillo-Ruiz A, Cabrera-Pérez R, Conejo-Mir J. Generalized skin lesions in a patient with common variable immunodeficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012;22:437–59.
8. Chua I, Standish R, Lear S, Harbord M, Eren E, Raeiszadeh M, et al. Anti-tumour necrosis factor- α therapy for severe enteropathy in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol*. 2007;150:306–11.
9. Nos P, Bastida G, Beltran B, Aguas M, Ponce J. Crohn's disease in common variable immunodeficiency: Treatment with antitumor necrosis factor alpha. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2165–6.
10. Vázquez-Morón JM, Pallarés-Manrique H, Martín-Suárez IJ, Benítez-Rodríguez B, Ramos-Lora M. Crohn's-like disease in a patient with common variable immunodeficiency treated with azathioprine and adalimumab. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105:299–302.

Claudio Trigo Salado*, Eduardo Leo Carnerero, Ángeles Pizarro Moreno, María Dolores de la Cruz Ramírez, Ángela Araujo Miguez, José Manuel Herrera Justiniano y José Luis Márquez Galán

UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ctrigosalado@gmail.com

(C. Trigo Salado).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.09.008>

Ataxia y síndrome frontal en una paciente joven resuelto con dieta sin gluten



Ataxia and frontal syndrome in a young woman resolved with a gluten-free diet

Presentamos el caso de una mujer de 22 años, sin antecedentes personales o familiares de interés, que acude a nuestro centro para completar el estudio de un trastorno del comportamiento de reciente aparición. El desarrollo psicomotor y la integración socio-laboral de la paciente había sido normal hasta que comenzó un cuadro de 6 meses de evolución consistente en cambio en la conducta alimentaria, comportamiento desinhibido, trastornos en el habla y la deambulación, que se agravaron de manera progresiva. Tres meses después, presentaba amenorrea y lesiones cutáneas ampollosas en cara y extremidades, diagnosticadas como dermatitis atópica tras biopsia. Nunca había presentado diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal u otra clínica digestiva. La paciente negó la ingesta de cualquier tóxico o droga, así como viajes al extranjero, picadura de insectos, convivencia con animales o ingesta de alimentos no elaborados industrialmente.

La exploración física general no evidenció hallazgos destacables, y en la exploración neurológica estaba bien orientada en espacio, tiempo y persona, presentaba un nistagmo inagotable hacia la izquierda, temblor cefálico discreto y piramidismo bilateral de predominio izquierdo con clonus aquileo izquierdo y signo de Babinski bilateral. Igualmente, presentaba disidiadocinesia, temblor intencional y marcha con aumento marcado en la base de sustentación sin lateralizaciones ni pulsiones.

Se realizó una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) craneal, informada como leucoencefalopatía metacromática, que puso de manifiesto una extensa afectación de la sustancia blanca cerebelosa y cerebral subcortical, de los centros semioviales, cápsulas internas, externas y ambos *branchium pontis* (fig. 1). En un estudio de potenciales evocados auditivos y visuales, se halló una alteración de la conducción entre oliva bulbar y protuberancia, y una importante alteración de las vías visuales a nivel retroquiasmático, respectivamente. El EEG fue informado como normal y no existía enfermedad a nivel de los nervios periféricos. La valoración psiquiátrica descartó psicopatología primaria y emitió el diagnóstico de síndrome frontal en el contexto de trastorno orgánico.

Se descartaron enfermedades infecciosas, defectos congénitos del metabolismo, esclerosis múltiple, así como tóxicos. Se objetivaron bajas cifras de ácido fólico, hierro y ferritina, niveles de IgA en suero disminuidos (59 mg/dl), anticuerpos antigliadina IgA e IgG, antiendomio y anti-transglutaminasa IgA positivos.

En la endoscopia oral se observaron unos pliegues de segunda porción duodenal discretamente aplanados. El examen histológico reveló atrofia vellositaria parcial con un marcado incremento de los linfocitos intraepiteliales (Marsh IIIa), todo ello compatible con enfermedad celíaca (EC). El estudio inmunofenotípico de las biopsias duodenales evidenció un aumento en los linfocitos T intraepiteliales gamma-delta ($\gamma\delta$) del 24% y una disminución de los linfocitos CD3⁺ CD103⁺ (i-NK) respecto al total de linfocitos intraepiteliales del 0,1%. En el estudio de histocompatibilidad se objetivó la presencia del haplotipo DR3-DQ2.

Con el diagnóstico de leucoencefalopatía, ataxia por gluten (AG), EC y déficit de IgA, se inició tratamiento con suplementos de hierro y ácido fólico asociados a dieta sin gluten, con buena adherencia por parte de la