

## Filgrastim en la enfermedad de Crohn refractaria con absceso intraabdominal

Miguel Rivero Fernández, Antonio López San Román, Elena Garrido Gómez, Miguel Ángel Rodríguez Gandía, Luis Ruiz del Arbol Olmos y José María Milicua Salamero

Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

### RESUMEN

El tratamiento con factor recombinante estimulante de progenitores granulocíticos (filgrastim) parece ser una alternativa terapéutica segura, bien tolerada y potencialmente efectiva en pacientes con una enfermedad de Crohn activa. Presentamos el caso de un varón adolescente con enfermedad de Crohn y absceso intraabdominal asociado, en el que los tratamientos convencionales habían fracasado, que experimentó una importante respuesta al tratamiento con factor recombinante estimulante de progenitores granulocíticos.

### FILGRASTIM IN REFRACTORY CROHN'S DISEASE WITH AN INTRA-ABDOMINAL ABSCESS

The application of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) seems to be a safe, well tolerated and potentially effective therapy for active Crohn's disease. We report the case of an adolescent boy with Crohn's disease and intra-abdominal abscess associated who had a significant response to treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor after all standard treatments had failed.

### INTRODUCCIÓN

Cada vez son más los tratamientos de que disponemos para la enfermedad de Crohn (EC). Sin embargo, una porción de pacientes continuará sin presentar mejoría clínica, a pesar de que alcancemos las terapias más eficaces de las que disponemos<sup>1</sup>. Estos pacientes padecen lo que se ha dado en llamar EC ultrarrefractaria, y en general se

considera que un paciente ha llegado a este estado, si no responde a inmunosupresores. Descartadas las causas espurias de no respuesta (dosis insuficientes, incumplimiento, etc.), y si el paciente no es candidato a tratamiento quirúrgico, es preciso emplear nuevos medios terapéuticos. Algunos autores han comunicado los beneficios del tratamiento con factores estimulantes de progenitores granulocíticos (rhu G-CSF) en pacientes con enfermedad de Crohn. La aplicación de este tratamiento ha provocado una mejoría en los índices de gravedad clínica y en los parámetros analíticos en grupos de pacientes seleccionados.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Presentamos el caso de un varón de 19 años de edad, con EC diagnosticada 7 años antes, que había precisado resección ileal extensa por estenosis. Al aparecer de nuevo una actividad clínica, había sido tratado con esteroides, azatioprina en dosis de 2,5 mg/kg/día, y 3 dosis de infliximab a 5 mg/kg, seguido de 3 dosis de mantenimiento a 10 mg/kg (previa exclusión de absceso intraabdominal mediante tomografía computarizada [TC]). Nada de esto permitió la retirada de corticoides. Por este motivo se inició un tratamiento con metotrexato en dosis de inducción de 25 mg/semana, por vía subcutánea, más 5 mg/semana de ácido fólico. Una semana más tarde el paciente precisó un empeoramiento del estado general y presencia de leucopenia y plaquetopenia tóxicas secundarias a metotrexato. No refería alteración del ritmo intestinal. En la exploración física el abdomen era doloroso de forma generalizada, sin signos de irritación peritoneal, y destacaba una temperatura de 38 °C. En la analítica se detectaron los siguientes valores destacables: hemoglobina 12,4 g/dl, plaquetas 447.000/ $\mu$ l, leucocitos 2.200/ $\mu$ l (neutrófilos 440/ $\mu$ l); proteína C reactiva (PCR) 213 mg/l (normal < 5 mg/l) y fibrinógeno 628 mg/dl. El resto de parámetros bioquímicos, incluidos el perfil hepático y la coagulación, fueron normales. La radiografía de tórax y la orina no mostraron alteraciones, y se descartaron otros focos infecciosos. Se realizó una TC abdominal, que puso de manifiesto una colección multiloculada en la fosa ilíaca derecha de 7 × 3,5 × 4 cm. Ante la sospecha de absceso intraabdominal y neutropenia febril, se inició la cobertura antibiótica con piperacilina/tazobactán 4 g/8 h y metronidazol 500 mg/8 h. Se decidió administrar una dosis de Neupogen® (filgrastim) 300  $\mu$ g, que se repitió al día siguiente. A los 2 días se produjo una mejoría de las cifras de leucocitos, con disminución de la actividad inflamatoria, desaparición de la fiebre y normalización de los parámetros analíticos. El paciente presentó a los 7 días cifras de leucocitos de 13.800/ $\mu$ l (neutrófilos 7.000/ $\mu$ l) y una PCR de 4,9 mg/día, y se confirmó la desaparición radiológica de la colección a los 10 días. Dos meses después, el paciente se encuentra bien, con un ritmo intestinal normal, bajo tratamiento sólo con 5 mg/día de prednisona, a la espera de reintroducir azatioprina.

Correspondencia: Dr. M. Rivero Fernández.  
Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. Colmenar, km 9,1. 28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: rivernautes@yahoo.es

Recibido el 6-6-2006; aceptado para su publicación el 30-10-2006.

## DISCUSIÓN

Los factores estimulantes de progenitores granulocíticos (rhu G-CSF) son glucoproteínas que estimulan la proliferación y la diferenciación de neutrófilos<sup>2</sup>. Su uso está aprobado actualmente en neutropenias graves crónicas, inducidas por quimioterapia o radioterapia, o neutropenias asociadas a estados de inmunosupresión grave en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. La aplicación de filgrastim (rhu G-CSF) promueve el crecimiento y la maduración de células mieloides, lo que favorece la adherencia de neutrófilos, las funciones fagocíticas, aumentando la generación de aniones superóxido y facilitando la acción antimicrobiana. Harbord et al<sup>3</sup> sugieren en un estudio reciente que el uso de G-CSF en pacientes con EC puede, además de incrementar las cifras totales de neutrófilos, promover su reclutamiento tisular favoreciendo su acción local.

Se ha sugerido, en función de los resultados obtenidos en algunos estudios no controlados, que la terapia con filgrastim puede aportar beneficios clínicos, analíticos e inmunológicos en pacientes con EC<sup>4</sup>. Esta hipótesis se sustenta en la observación de varios fenómenos: se sabe que en voluntarios sanos la aplicación de progenitores estimulantes de progenitores granulocíticos ha disminuido la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y favorece la producción de valores séricos aumentados de citocinas de acción antiinflamatoria, como interleucina (IL)-1ra y receptores solubles en TNF que bloquearían la actividad proinflamatoria de IL-1 y modificarían la producción de IL-2, TNF $\alpha$  e interferón gamma, básicos en la respuesta inflamatoria de la EC<sup>5</sup>. La implicación del gen *CARD15/NOD2* en la etiopatogenia de la EC sugiere un defecto en la inmunidad innata al haber una menor respuesta efectiva de los neutrófilos en el tejido lesionado y una disminución en los valores de IL-8, una citocina producida por los macrófagos con potente acción quimiotáctica de neutrófilos. El mecanismo básico probablemente dependa de los macrófagos que producen menores cantidades de IL-8 e impiden la adecuada migración tisular de los neutrófilos<sup>6</sup>. Korzenik et al<sup>7</sup> emplean sargramostim (GM-CSF), un factor estimulante de granulocitos y macrófagos, en pacientes con EC activa, intuyendo los beneficios adicionales de la estimulación de macrófagos.

Además, se ha documentado una mejoría clínica significativa de la sintomatología gastrointestinal en pacientes con enteritis similar a la EC, como la neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann), la enfermedad granulomatosa crónica o la glucogenosis tipo IB al ser tratados con rhu G-CSF<sup>8</sup>. Estas infrecuentes enfermedades genéticas presentan hallazgos histológicos similares a la EC, y tienen en común con ella una disminución de la función cualitativa y cuantitativa de los neutrófilos.

En un estudio abierto<sup>9</sup> sobre el empleo de filgrastim en esta situación, se aplicó este fármaco a 5 pacientes con EC inactiva (CDAI < 150) y con recurrencia postoperatoria fistulosa grave. Se demostró el beneficio clínico con mejoría de las lesiones fistulosas al aplicar tratamiento con rhu G-CSF.

En otro estudio abierto<sup>10</sup>, realizado con 20 pacientes con EC activa (CDAI 220-450), resistente al tratamiento convencional, en el que se excluyó a los pacientes con colecciones intraabdominales, se constató una mejoría clínica y de los índices de gravedad tras la aplicación durante 12 semanas de rhu G-CSF.

En ambos estudios el tratamiento con rhu G-CSF resultó seguro y eficaz al aplicarse a pacientes con EC, y se constataron efectos adversos de escasa relevancia clínica, como dolor óseo o cefalea, tratados con analgésicos convencionales y sin que ninguno de estos pacientes precisara de suspensión del tratamiento.

En el presente caso clínico, nuestro paciente experimentó una espectacular respuesta tras 2 dosis de 300  $\mu$ g de filgrastim, lo que contrasta con la refractariedad previa al uso de azatioprina, metotrexato e infliximab. Dado que en nuestro paciente había fracasado el bloqueo de TNF con infliximab, suponemos que el efecto estimulador de la función de los neutrófilos fue decisivo en la consecución de la mejoría clínica. Es relevante el hecho diferencial de que nuestro paciente presentara asociado un absceso, por lo que podría plantearse el tratamiento con factores estimuladores de colonias en pacientes con EC sin respuesta a inmunosupresores, aun en presencia de colecciones abdominales asociadas<sup>11</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sicilia B, Vicente R, Arroyo MT, Arribas F, Gomollon F. Surgery at follow-up in an incidence cohort of patients with Crohn's disease in Aragon (Spain): etiology, type of surgery and associated epidemiological factors. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:105-9.
2. Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med.* 2006;19:2034-45.
3. Harbord MW, Marks DJ, Forbes A, Bloom SL, Day RM, Segal AW. Impaired neutrophil chemotaxis in Crohn's disease relates to reduced production of chemokines and can be augmented by granulocyte-colony stimulating factor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:651-60.
4. Vaughan D, Drumm B. Treatment of fistulas with granulocyte colony-stimulating factor in a patient with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999;3:239-40.
5. Hartung T, Docke WD, Gantner F, Krieger G, Sauer A. Effect of granulocyte colony-stimulating factor treatment on ex vivo blood cytokine response in human volunteers. *Blood.* 1995;85:2482-9.
6. Marks DJ, Harbord MW, McAllister R, Rahman FZ, Young J, Al-Lazikani B, et al. Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. *Lancet.* 2006;367:668-78.
7. Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, Hausman DF, Gilbert MJ. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005;352:2193-201.
8. Roe TF, Coates TD, Thomas DW, Miller JH, Gilsanz V. Treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with colony-stimulating factors. *N Engl J Med.* 1992;326:1666-9.
9. Dejaco C, Lichtenberger C, Miehsler W, Oberhuber G, Herbst F, Vogelsang H, et al. An open-label study of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease. *Digestion.* 2003; 68: 63-70.
10. Korzenik JR, Dieckgraefe BK. An open-labelled study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:391-400.
11. Molina Infante J, Banares Cañizares R, Gómez Camarero J, Pérez Calle JL. Liver abscess and Crohn's disease. Report of 3 cases. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:317-9.