

## Púrpura trombocitopénica idiopática como manifestación extraintestinal de la enfermedad de Crohn

N. Manceñido Marcos<sup>a</sup>, J.C. Erdozain Sosa<sup>a</sup>, R. Pajares Villarroya<sup>a</sup>, J.R. Paño Pardo<sup>b</sup>, P. González Sanz-Agero<sup>a</sup>, F.J. Navajas León<sup>a</sup>, D. Hervías Cruz<sup>a</sup>, M. Herrera Mercader<sup>a</sup>, A. Kassem<sup>a</sup>, C. Froilán Torres<sup>a</sup>, M.D. Martín Arranz<sup>a</sup>, J.M. Suárez de Parga<sup>a</sup> y J.M. Segura Cabral<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

### RESUMEN

La púrpura trombocitopénica idiopática es una manifestación extraintestinal poco frecuente de la enfermedad inflamatoria intestinal, y sobre todo es rara en la enfermedad de Crohn, donde presenta ciertas peculiaridades respecto a su clínica habitual, de tal manera que ocurre con más frecuencia cuando la enfermedad de Crohn es de predominio colónico, suele aparecer un tiempo después del diagnóstico de ésta y, además, complica el curso clínico de ambas enfermedades. En este trabajo se presenta un caso de enfermedad de Crohn asociada a púrpura trombocitopénica idiopática, en una mujer de 14 años en la que la púrpura trombocitopénica idiopática se inició de forma simultánea a la enfermedad de Crohn, con mala evolución clínica y resistencia a los tratamientos habituales de ambas enfermedades.

### IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA AS AN EXTRAINTESTINAL MANIFESTATION OF CROHN'S DISEASE

Idiopathic thrombocytopenic purpura is an infrequent extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease. It is particularly rare in association with Crohn's disease. In these cases it presents certain peculiarities with respect to its normal clinical features, occurring more frequently when Crohn's disease is mainly colonic and usually appearing after the diagnosis of Crohn's disease has been made. Moreover, it usually complicates the clinical course of both diseases. We present a case of idiopathic thrombocytopenic purpura in a 14-year-old girl in whom the two diseases first presented simultaneously. The clinical course was poor and both diseases were refractory to habitual treatment.

Correspondencia: Dra. N. Manceñido Marcos.  
Tumaco 14, ático A. 28027 Madrid. España.  
Correo electrónico: nmancenido@terra.es

Recibido el 16-12-2003; aceptado para su publicación el 23-2-2004.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una inflamación crónica del intestino que se asocia a múltiples manifestaciones extraintestinales, sobre todo en el caso de la colitis ulcerosa y, con menos frecuencia, también en la enfermedad de Crohn (EC). Entre estos cuadros extraintestinales, cabe destacar la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), que presenta una evolución clínica característica en esta situación. En este artículo presentamos el caso de una paciente con EC asociada a PTI.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 14 años que presentaba, desde una semana antes del ingreso, 3-4 deposiciones diarreicas diarias, que en los días previos se habían acompañado de sangre roja fresca, junto con dolor abdominal tipo cólico y fiebre de 38-39 °C, asociado a epistaxis y hematomas superficiales espontáneos. Dos años antes, había presentado un episodio de aftas orales con odinofagia intensa, sin diagnóstico definitivo. Seis meses antes se le había diagnosticado de PTI, por la que estaba en tratamiento con dapsona y gammaglobulina intravenosa por falta de respuesta a los esteroides. En la exploración destacaba un abdomen doloroso de forma difusa a la palpación, junto con los hematomas en los miembros superiores e inferiores antes señalados.

En la analítica realizada se detectó anemia de trastornos crónicos (hemoglobina: 10,3 g/dl; hematocrito: 29,6%; volumen corpuscular medio: 86,4 fl; hemoglobina corpuscular media: 29,6 pg; hierro: 57 µg/dl; transferrina: 241 mg/dl; índice de saturación de transferrina: 19%; ferritina: 32 ng/ml), así como leucocitosis leve con neutrofilia (13.700 leucocitos con 8.350 neutrófilos), una cifra de plaquetas de 4.000/µl, fibrinógeno de 785 mg/dl y proteína C reactiva de 135,7 mg/dl. Además, se observó aumento de la alfa-1-antitripsina (2,6 mg/dl; valor normal, hasta 2 mg/dl) y de la lactatodeshidrogenasa (522 U/l). Se determinaron las inmunoglobulinas G, A y M, los anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, factor reumatoide, proteína C reactiva, antiestreptolisinas O, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, anticuerpos antiviral de la hepatitis B, antígeno de la hepatitis C, anticuerpos de la inmunodeficiencia humana, anticitomegalovirus y anti-Salmonella *Tiphy* O; todos ellos resultaron negativos, al igual que los hemocultivos, el coprocultivo y los parásitos en heces.

Por la presencia de rectorragia, se realizó una colonoscopia en la que se observaban un recto normal y a partir de ahí, hasta 50 cm, una mucosa eritematosa y congestiva con ulceraciones superficiales tipo «aftoide» y tendencia a la estenosis de la luz; según el informe de las biopsias, la mucosa del intestino grueso presentaba importante inflamación aguda y crónica inespecífica, compatible con el diagnóstico de enfermedad de Crohn.

En la tomografía computarizada abdominal se observó afectación del colon descendente y sigma, sin afectación de la grasa mesentérica, colecciones ni abscesos intrabdominales. En el tránsito gastrointestinal se puso de manifiesto un tránsito por el intestino delgado lentificado, sin afectación radiológica de éste, con plenificación del marco cólico hasta el tercio distal del colon transverso con calibre y haustración conservados.

Durante su ingreso, la paciente recibió tratamiento con corticoides a dosis altas (1 mg/kg/día), metronidazol y levofloxacino. La cifra de plaquetas se recuperó tras iniciar el tratamiento con corticoides y tras la mejoría de la clínica intestinal.

La paciente reingresó en los 9 meses siguientes en 5 ocasiones por nuevos brotes graves de la EC, con oscilación de las cifras de las plaquetas entre  $42 \times 10^3/\mu\text{l}$  y menos de  $5 \times 10^3/\mu\text{l}$ . En este caso la PTI era resistente al tratamiento con corticoides y se precisó la transfusión de plaquetas, así como la administración de gammaglobulina. Al mismo tiempo, la EC también se fue haciendo corticoddependiente, ya que los brotes recidivaban al reducir la dosis de glucocorticoides, y requirió tratamiento sistémico con éstos a dosis plenas en los 3 primeros brotes, en el plazo de 3 meses. Posteriormente, a pesar del tratamiento con dosis plenas de esteroides durante más de 7 días, la EC no mejoraba, por lo que se consideró que ésta era corticorrefractaria y se inició tratamiento con tacrolimus y azatioprina. Con esta medida se consiguió durante unos meses la mejoría del cuadro, que se reactivó tras la retirada del tacrolimus. Tras ello, y dada la clínica que presentaba la paciente, se decidió añadir al tratamiento infliximab, con buena respuesta (el índice de actividad de la EC antes de la primera dosis de infliximab era de 216,6 y, antes de la segunda dosis, de 137,4). A la vista de los resultados, se decidió pautar tratamiento con infliximab durante 48 semanas, con lo que se consiguió la remisión de la EC y de la PTI y las cifras de plaquetas se mantuvieron en un valor superior a  $60.000/\mu\text{l}$ .

## DISCUSIÓN

Es bien conocida la asociación de la EII con manifestaciones extradigestivas, ya sean asociadas o no a la actividad de la enfermedad o bien de carácter autoinmunitario. Así, se han descrito más de 100 enfermedades o cuadros asociados<sup>1</sup>, que además constituyen una fuente importante de morbimortalidad e involucran a múltiples órganos y sistemas<sup>2,3</sup>.

La prevalencia de las enfermedades autoinmunitarias asociadas a la EII es muy variable. Según el estudio presentado por Snook et al<sup>3</sup>, existe una mayor asociación de éstas en la colitis ulcerosa que en la EC, y la incidencia en esta última es similar a la de la población general. En este mismo estudio, no se encontró relación significativa entre la prevalencia de las enfermedades autoinmunitarias y la extensión de la EII (tanto colitis ulcerosa como EC), a diferencia de lo que ocurre con otras manifestaciones extraintestinales. Tampoco se observó relación temporal entre la actividad o aparición de la EII y el desarrollo de manifestaciones autoinmunitarias, excepto para la anemia hemolítica autoinmunitaria.

Entre estas manifestaciones cabe destacar la PTI. Se define PTI como la presencia de plaquetopenia, ausencia de esplenomegalia y cifra de megacariocitos normal o aumentada en la médula ósea. La PTI puede ser primaria o secundaria a otras enfermedades o infecciones virales<sup>4,5</sup>. Se produce por un aumento de la destrucción de plaquetas, de patogenia desconocida. Se han propuesto varias hipótesis para explicarla. La primera supone la implicación del colon, a través de la generación de una respuesta humoral a partir de antígenos de la luz colónica que pasan al torrente circulatorio, como consecuencia del aumento de la permeabilidad intestinal durante la inflamación aguda, lo que da lugar a anticuerpos que reaccionan de forma cruzada debido a semejanzas entre antígenos con las pla-

quetas, lo que explicaría por qué se asocian con mayor frecuencia cuando la EC presenta un brote<sup>6-8</sup>. Otro mecanismo podría ser el secuestro y la destrucción de plaquetas en los vasos colónicos como consecuencia de una inflamación grave de la mucosa del colon, lo que podría explicar la falta de anticuerpos antiplaquetarios que se da en algunos casos y la corticorresistencia<sup>6</sup>. Otros autores apuestan por una relación genética a través del complejo principal de histocompatibilidad, teoría que no se ha demostrado hasta el momento<sup>9</sup>. Por supuesto, la asociación entre estas 2 entidades podría ser simplemente una coincidencia.

Esta entidad es más común en la colitis ulcerosa, con una prevalencia entre el 0,1 y el 0,48%, que en la EC<sup>3,6</sup>. De hecho, de los 39 casos publicados de asociación EII-PTI, 29 corresponden a colitis ulcerosa<sup>4,7,10-27</sup>, 1 a colitis indeterminada y sólo 9 a EC<sup>2,6,7,9,10,28,29</sup>, al que tenemos que añadir el caso que se presenta ahora.

El patrón de aparición en relación con el momento de diagnóstico de la EC es muy variable. En la mayoría de los casos, la EC precede a la PTI en días, meses o años (tabla I), pero en 3 casos se presentó antes del diagnóstico de la enfermedad intestinal y en uno se detectó en el brote agudo de la EC.

Cabe destacar que la coexistencia de EC y PTI tiende a complicar el curso clínico de ambas enfermedades<sup>28</sup>, que se hacen más resistentes a los tratamientos habituales y presentan un curso clínico más tórpido, lo que se pone en evidencia en algunos de los casos publicados (tabla I), así como en nuestra paciente.

En ocasiones, se produce la cronificación de la PTI<sup>4,7</sup>, de tal manera que puede desarrollarse plaquetopenia en ausencia de brote de EC.

Respecto a la evolución de la EC se observan, según lo publicado, algunas características especiales. La afectación es mayoritariamente colónica: en todos los casos publicados existe afectación del colon, y sólo en 4 de ellos hay, además, afectación del íleon distal. Por otro lado, en algunos de los casos es necesaria la colectomía para el control de la EC, que al mismo tiempo soluciona la PTI (tabla I).

En el caso que presentamos llaman la atención varios aspectos: *a*) que la PTI aparezca muy pocos meses antes del diagnóstico definitivo de la enfermedad, aunque podría haber coincidido en el tiempo con el comienzo de la EC (episodio de aftas orales), que no se diagnosticó en su momento; *b*) que la PTI se haga corticorresistente al mismo tiempo que lo hace la EC, lo que apoyaría la hipótesis de destrucción plaquetaria en los vasos colónicos; *c*) la PTI se cronifica, sin coincidir siempre las oscilaciones plaquetarias con brotes de EC; *d*) la afectación es fundamentalmente del colon, sin que en este caso hay confirmación radiológica de que el íleon distal esté afectado; *e*) en nuestro caso, el control de la EC supuso el control de la PTI, por lo que se podría establecer una relación causal entre estos 2 procesos; *f*) el tratamiento con infliximab ha conseguido controlar, hasta el momento, la EC, con mantenimiento de la cifra de plaquetas, y *g*) en la bibliografía revisada y en búsquedas realizadas en MEDLINE no se

TABLA I. Casos descritos de asociación entre enfermedad de Crohn (EC) y púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)

Higuchi et al <sup>10</sup>	Manzano et al <sup>2</sup>	Boyne y Dye <sup>6</sup>	Zlatanic et al <sup>7</sup>	Kosmo et al <sup>9</sup>	Higuchi et al <sup>10</sup> Caso 1	Higuchi et al <sup>10</sup> Caso 3	Higuchi et al <sup>10</sup> Caso 4	Baudard et al <sup>28</sup>	Arruda et al <sup>29</sup>	Caso presente
Edad (años)	54	17	32	65	11	2	5	19	43	14
Sexo	Varón	Mujer	Mujer	Mujer	Varón	Varón	Mujer	Mujer	Varón	Mujer
Localización EC	Pancolitis + ileon distal	Pancolitis	Pancolitis	Pancolitis	Colon	Colon + ileon distal	Colon + intestino delgado	Colon + ileon distal	Colon ascendente	Colon + ileon distal
Actividad EC cuando PTI	No	Activa	Activa	Activa	No	No	-	Activa	No	Activa
Intervalo EC-PTI	(-) 7 meses	(+) 9 años	(+) 6 semanas	(+) 28 años	(+) 32 meses	(+) 1,2 meses	(-) 6 años	En presentación	(-) 10 semanas	(-) 6 meses
Anticuerpos antiplaquetarios	Sí	No	Sí	Sí	-	-	-	No	-	-
Tratamiento EC	GC	GC + 5ASA → colectomía al mes	5ASA → GC	Colectomía	GC + 5ASA + 6MP	5ASA + metronidazol	GC + 5ASA + metronidazol	GC	GC	GC + 5ASA + metronidazol → infliximab
Tratamiento PTI	GC	GC → Ig	GC + 6MP	GC → esplenectomía → colectomía	GC → Ig	GC	GC → Ig → esplenectomía	GC → Ig → esplenectomía → GC dosis altas	GC + ácido aminocaproico	GC → Ig + dapsona → infliximab
Respuesta de PTI a GC	Sí	No	Sí	Sí, transitoria	Sí, transitoria	Sí	Sí, transitoria	Sí, transitoria	Sí	Sí, transitoria
Evolución PTI-EC tras diagnóstico	1 mes tras tratamiento, mantenía cifras de plaquetas	Cedió con colectomía	Ambas corticoides dependientes durante meses. Luego, no nueva PTI	Recaída con brotes de EC	-	Sin recurrencia de PTI	Tras esplenectomía, control de PTI. Brotes de EC	Pérdida en el seguimiento	Recaída de PTI 2 meses tras finalizar tratamiento	Recaídas con brotes de EC, se hizo corticostero-resistente

(+): EC antes que PTI; (-): EC después de PTI; GC: glucocorticoides; Ig: gammaglobulina; 6MP: 6-mercaptopurina; 5ASA: 5 aminosalicilatos.

han encontrado otros casos en los que se haya empleado el infliximab en pacientes con PTI.

En el estudio de la PTI es importante considerar todos los factores que pudieran producir trombopenia, sobre todo respecto a la medicación, ya que en estos pacientes es frecuente el uso de fármacos que poseen estos efectos secundarios (p. ej., aminosalicilatos o azatioprina)<sup>4</sup>. A esta paciente no se le había administrado previamente ningún tipo de fármaco, y en su caso se habían descartado otras causas de PTI.

En resumen, se presenta un caso más de PTI asociada a EC, con algunas características peculiares en comparación con los casos descritos hasta ahora. Serían necesarios más estudios que profundizaran en esta relación y ayudaran a despejar las dudas existentes hasta el momento.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Rankin G. Extraintestinal and systemic manifestations of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1990;74:39-50.
- Manzano ML, Yela C, Castellano G, Rodríguez S, Solís JA. Idiopathic thrombocytopenic purpura and pancytopenia in a patient with Crohn's disease: a new association. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1678.
- Snook JA, Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with Inflammatory Bowel Disease. *Q J Med* 1989;72: 835-40.
- Yoshida EM, Chaun M, Freeman HJ, Whittaker JS, Galbraith PF. Immune thrombocytopenic purpura in three patients with preexisting ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91: 1232-5.

- American Society of Haematology ITP Practice Guideline Panel. Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: recommendations of the American Society of Hematology. *Ann Intern Med* 1997;126:319-26.
- Boyne MS, Dye KR. Crohn's colitis and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Postgrad Med J* 2000;76:299-300.
- 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.
- Semple JW, Freedman J. Abnormal cellular immune mechanisms associated with autoimmune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* 1995;9:327-38.
- Kosmo MA, Bordin G, Tani P, McMillan R. Immune thrombocytopenia and Crohn's disease. *Ann Intern Med* 1986;104: 136.
- Higuchi LM, Joffe S, Neufeld EJ, Weisdorf 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.
- Bauer WM, Litchin A, Lashner BA. Can colectomy cure immune thrombocytopenic purpura in a patient with ulcerative colitis? *Dig Dis Sci* 1999;4:2330-3.
- Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1964;5:1-15.
- 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.
- Jinbo 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.
- Fernández-Miranda C, Mateo S, Kessler A, González-Castelló J. Immune thrombocytopenia and ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:85-6.
- Dooley DP, Mills GM, Spiva DA. Immune thrombocytopenia and ulcerative colitis. *South Med J* 1986;79:1044-5.

17. 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.
18. Kathula SK, Polenakovik H, El-Tarabily M, Polenakovik S. Complete resolution of refractory immune thrombocytopenic purpura after colectomy for ulcerative colitis. *Int J Clin Pract* 2001;55:647-8.
19. Gupta S, Saverymattu 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.
20. Kim YI, Brezezinski 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.
21. Kocoshis SA, Gaffney PC, Gartner JC, Gryboski JD. Thrombocytopenia and ulcerative colitis. *J Pediatr* 1979;95:83-4.
22. Mori T, Akamizu T, Kosugi S, Inoue D, Migamoto M, Sugawa H, et al. Disappearance of blocking type thyrotropin binding inhibitors immunoglobuline (TBII) during thyroid and steroid medication in a patient with autoimmune thyroiditis. *Endocrinol Jpn* 1987;34:237-44.
23. Obata S, Higashi C, Kawano F, Fijioaka 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 Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 1994;91:899-903.
24. Adachi Y, Nouchi T, Aoki M, Takeda Y, Kojima S, Kamiyama T, et al. A case of primary sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1994;91:2278-82.
25. McCaulley ME. Immune thrombocytopenia and ulcerative colitis: response to nonoperative therapy. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23:242-3.
26. Kodaira M, Hamai H, Kajimura M, Futami H, Maruyama Y, Sato Y, et al. Further evidence that exacerbation of ulcerative colitis causes the onset of immune thrombocytopenia: a clinical case. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1408-10.
27. Puebla Maestu A, Martín-Lorente JL, López-Morante A, García-Morán S, Yuguero del Moral L, Arauzo González A. Colitis ulcerosa asociada a púrpura trombocitopénica idiopática. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:545-8.
28. Baudard M, Molina T, Benfiguig K, Bethoux JP, Zittoun R. Idiopathic thrombocytopenic purpura with Crohn's disease. *Haematologica* 1998;83:92-3.
29. Arruda VR, Montes CG, Sevá-Pereira A, Annicchino-Bizacchi JM. Association of severe autoimmune thrombocytopenic purpura and Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;9:1948-9.