

Vasculitis por adalimumab en un paciente con enfermedad de Crohn

Adalimumab vasculitis in a patient with Crohn's disease

Sr. Director:

La vasculitis puede aparecer en el curso de la enfermedad inflamatoria intestinal dentro del amplio espectro de manifestaciones extraintestinales que pueden acompañarla¹. No obstante, existen otros factores, como los fármacos anti-TNF, que pueden ser origen de la misma. Durante el tratamiento con anti-TNF, las manifestaciones cutáneas pueden aparecer hasta en el 20% de los casos². Sin embargo, la vasculitis, como el caso que presentamos, es una de las manifestaciones que más raramente aparece en relación con estos fármacos, y más aún en relación con adalimumab, puesto que es un anticuerpo monoclonal 100% de origen humano y por tanto las reacciones de tipo inmunitario deberían ser menos frecuentes³.

Presentamos el caso de una mujer de 49 años de edad con antecedente de bocio multinodular, diagnosticada de enfermedad de Crohn a los 40. Tenía afectación del colon y enfermedad perianal severa acompañante. En el curso de la enfermedad había presentado un episodio de colitis por CMV y abscesos perianales de repetición con múltiples drenajes quirúrgicos. Recibió tratamiento con infliximab pero se suspendió por una reacción de hipersensibilidad. Como secuelas sufría de incontinencia y dolor perianal crónico, precisando tratamiento con opiáceos a diario.

Tras varios años sin control, en los que se automedicó con esteroides «a demanda», acude con un brote severo y un nuevo absceso perianal. Fue hospitalizada y tratada con antibióticos y corticoides por vía parenteral junto con mercaptopurina oral (1,5 mg/kg), que se suspendió por una reacción de hipersensibilidad. Simultáneamente se administró adalimumab en pauta 160/80 y 40 mg cada 2 semanas. La evolución clínica fue favorable lográndose suspender los corticoides y los opiáceos.

A los 9 meses (semana 36) presentó un nuevo brote. Se trató ambulatoriamente intensificando el tratamiento con adalimumab con 40 mg/semana y se obtuvo la remisión clínica. A los 18 meses (semana 72) se encontraba en remisión clínica, pero acudió a consulta externa por presentar múltiples lesiones cutáneas en ambas extremidades inferiores, predominado en los tobillos. Se trataba de lesiones de tipo petequiral, palpables y simétricas, junto con astenia y artralgias generalizadas. Los datos analíticos fueron normales. Ante la sospecha de vasculitis, fue tratada con esteroides tópicos y se desintensificó el tratamiento con adalimumab pasando a la pauta de 40 mg/cada 2 semanas. Al cabo de varias semanas se consiguió la resolución de las lesiones.

Tres meses más tarde acude con nuevas lesiones cutáneas de forma más intensa que en la primera ocasión (fig. 1). Se acompañaban de dolor, impotencia funcional, artralgias severas y astenia invalidante. Respecto a la enfermedad intestinal, se mantenía en remisión clínica. En este momento se decide suspender definitivamente adalimumab y comenzar tratamiento con prednisona oral a dosis de



Figura 1 Lesiones purpúricas en ambos tobillos y dorso del pie dolorosas a la palpación.

1 mg/kg, previa realización de una biopsia de las lesiones cutáneas con estudio histológico de las mismas. Dicho estudio confirmó la sospecha clínica de vasculitis mostrando una vasculitis leucocitoclástica y paniculitis aguda lobulillar. Entre los datos analíticos de este episodio destacan PCR: 1,58 mg/dl (normal hasta 0,5 mg/dl) con hipergammaglobulinemia (22,2%); IgG: 1.617 mg/dl con predominio IgA (IgA: 696 mg/dl; IgM: 285 mg/dl). El resto del estudio analítico, incluida la creatinina (0,78 mg/dl), Ac ANCA, Ac antinucleares y factor reumatoide se encontraron dentro de la normalidad.

La respuesta clínica fue rápida y favorable con progresiva resolución de las lesiones cutáneas, aunque con hiperpigmentación cutánea residual. Posteriormente, comenzó tratamiento con metotrexato (25 mg/semana, vía subcutánea) y se suspendieron los corticoides orales. En la actualidad, un año después del primer episodio de vasculitis, no ha vuelto a presentar nuevas lesiones cutáneas. Se encuentra en remisión clínica y sigue tratamiento de mantenimiento con metotrexato (15 mg/semana).

Aunque las lesiones cutáneas, incluida la vasculitis, forman parte de las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad intestinal^{1,6}, su presentación puede estar relacionada con otros factores que debemos tener en consideración. Hemos presentado el caso de una paciente con enfermedad de Crohn de curso grave que manifestó un cuadro de vasculitis cuando se encontraba en tratamiento con adalimumab y su posterior reaparición, tras la reexposición al fármaco.

Las lesiones cutáneas se presentan hasta en el 20% de los casos en relación con los fármacos anti-TNF². En el caso del adalimumab, la reacción en el lugar de la inyección es la más frecuente, seguida de reacción eczematoides, psoriasis, infecciones cutáneas (herpes, pitiriasis), alopecia, lesiones tipo lupus y reacciones granulomatosas. La vasculitis es muy infrecuente y en la mayoría de los casos descritos está en relación con infliximab y pocos casos con adalimumab, posiblemente por ser un anticuerpo 100% humano³. El mecanismo patogénico no se conoce pero se sabe que es de tipo inmunitario y que participa la IgA, que junto a la PCR, suele elevarse, como se pudo observar en esta

paciente. Ocasionalmente aparecen ANCA (+). Aunque en este caso, su aparición fue a los 18 meses y tras intensificar el tratamiento, suele presentarse en los 3 primeros meses de iniciar el tratamiento. Se presenta en forma de lesiones cutáneas de tipo purpúrico que afectan sobre todo a los tobillos. El 25% de los pacientes, como nuestra paciente, tienen síntomas generales asociados y en casos graves, la vasculitis puede afectar a las vísceras y ocasionar nefritis⁴. El diagnóstico se establece por la relación temporal con el fármaco y su reaparición tras la reexposición. La biopsia de las lesiones cutáneas, como en este caso, confirma el diagnóstico y muestra una vasculitis leucocitoclástica en la mayoría de los casos⁵.

Generalmente el pronóstico es bueno. Las lesiones desaparecen en el 90% de los casos al suspender el anti-TNF y empeoran en el 75% con la reexposición del fármaco, lo que obliga a la supresión del fármaco, aunque respondiendo rápidamente al tratamiento con corticoides orales⁴.

En resumen, hemos presentado un caso de vasculitis asociada al tratamiento con adalimumab en una paciente con enfermedad de Crohn, que a pesar de su infrecuente asociación, se debe tener en cuenta para realizar el tratamiento oportuno.

Bibliografía

1. Zlatanic J, Fleisher M, Sansson M, Kim P, Forelotz B. Crohn's disease and acute leukocytoclastic vasculitis of skin. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:2410-3.

2. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Norman M, Katsanos K, Segal S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut.* 2009;58:501-8.
3. Lichenstein GR, Panaccione R, Mallarkey G. Efficacy and safety of adalimumab in Crohn's diseases. *Therapy Adv Gastroenterol.* 2008;1:43-50.
4. Rahman FZ, Takhar GK, Roy O, Shepherd A, Bloom SL, McCartney S. Henoch-Schölein purpura complicating adalimumab therapy for Crohn's disease. *World Gastrointest Pharmacol Ther.* 2010;1:119-22.
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune disease induced by TNF-targeted therapies. Analysis of 233 cases. *Medicine.* 2007;86:242-51.
6. Cerezo Ruiz A, Lenzano Grande F, Pérez De Luque J, Domínguez Jiménez JL, Lozano Rodríguez-Mancheño A, Cortés Rodríguez B, et al. Vasculitis leucocitoclástica asociada a colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33:682-3.

Carmen Muñoz Villafranca*, Rosa María Izu Bellosa, María Teresa Bravo Rodríguez y Susana Basterra Olabarrieta

Gastroenterología, Hospital de Basurto, Bilbao, Vizcaya, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antxonirigoyen@telefonica.net (C. Muñoz Villafranca).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.10.004>

Trasplante hepático en hepatitis alcohólica

Liver transplantation in alcoholic hepatitis

Sr Director:

En su reciente editorial publicado en GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA, Altamirano et al. hacen una breve revisión del pronóstico y de las posibilidades terapéuticas de los pacientes con hepatitis alcohólica¹. De forma específica, resumen los resultados de un reciente estudio prospectivo franco-belga en el que un pequeño grupo de pacientes con hepatitis alcohólica con mal pronóstico y sin respuesta al tratamiento esteroideo recibieron un trasplante hepático de forma temprana². La supervivencia de estos pacientes fue muy superior a la de un grupo de controles, comparables en edad, sexo y gravedad de su enfermedad hepática. A pesar de no haber cumplido la tradicional regla de abstinencia de 6 meses antes del trasplante, la proporción de pacientes que recidivaron en el consumo alcohólico fue aceptable (11%). Muy probablemente, esto fue debido al establecimiento de unos criterios de inclusión muy estrictos. Los resultados del estudio mencionado, al igual que los de otros estudios no prospectivos^{3,4}, pueden servir de base para

considerar la hepatitis alcohólica como una nueva indicación de trasplante hepático.

La Sociedad Española de Trasplante Hepático promueve un estudio prospectivo multicéntrico en el que participan un buen número de centros españoles. Este estudio, que tiene previsto su inicio en el primer trimestre de 2013, pretende valorar la aplicabilidad y los resultados del trasplante hepático en la hepatitis alcohólica sin respuesta al tratamiento, siguiendo unos criterios estrictos, similares a los del estudio de Mathurin et al. El estudio ha sido registrado en la página www.clinicaltrials.gov (NCT01768715). A pesar de la controversia que puede suponer el trasplante hepático en estos pacientes, esperamos que este estudio ayude a definir el papel del trasplante hepático en el tratamiento de la hepatitis alcohólica, al menos en pacientes muy seleccionados.

Bibliografía

1. Altamirano J, Michelena J, Prado V, Caballería J, Bataller R. Trasplante hepático temprano en hepatitis alcohólica: una opción en el tratamiento del paciente no respondedor a corticoides. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:457-9.
2. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011;365:1790-800.
3. Tomé S, Martínez-Rey C, González-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, et al. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on

Véase contenido relacionado en DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.04.001>