

Púrpura trombocitopénica inmune asociada a enfermedad de Crohn con respuesta completa a infliximab



Immune thrombocytopenic purpura associated with Crohn's disease with complete response to infliximab

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es una enfermedad caracterizada por la producción de autoanticuerpos contra las plaquetas; esto provoca su destrucción por el sistema mononuclear fagocítico. Se asocia de forma excepcional como manifestación extraintestinal a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y su tratamiento en este contexto está poco descrito en la literatura¹. Presentamos el caso de un paciente con PTI secundaria a enfermedad de Crohn (EC) con respuesta completa a tratamiento con anti-TNF.

Varón de 55 años con antecedentes de diarrea no estudiada con ritmo deposicional de 2-3 deposiciones/día. En enero de 2016 se objetivó en una analítica de empresa una cifra de plaquetas de 30.000/l sin diátesis hemorrágica, sin otras alteraciones. Por sospecha de PTI se iniciaron corticoides (1,5 mg/kg/día). Se completó estudio con serologías virales (VHB, VHC, VIH), *H. pylori* y autoinmunidad que fueron negativos. Presentó mejoría de las diarreas y de la trombocitopenia, pero con reaparición de ambas tras disminuir los corticoides. Se realizó estudio de médula ósea, mostrando normocelularidad, con un aumento del número de megacariocitos sin dismorfia. Se realizó TAC toracoabdominal que mostró un ileon inflamatorio. La colonoscopia confirmó múltiples ulceraciones superficiales. La histología evidenció una ileitis crónica activa sin granulomas. Se diagnosticó al paciente de enfermedad de Crohn ileal no fistulizante con PTI asociada. En marzo de 2016, se inició azatioprina (AZA) y se asoció eltrombopag a la espera del control de la EII, posponiendo la esplenectomía. A los 2 meses presentó pancreatitis aguda y se suspendió AZA. En el seguimiento la trombocitopenia fue de difícil control (< 30.000/l), manteniéndose las diarreas. Por ello en julio de 2016 se inició anti-TNF (infliximab 5 mg/kg). Las plaquetas se triplicaron a las 3 semanas (21.000 a 61.000/l), siendo a las 12 semanas de 70.000/l permitiendo retirar los corticoides. En noviembre 2016 las plaquetas superaron 100.000/l. La EC presentó también respuesta clínica, con desaparición de las diarreas (CDAI inicial 251 y final 44) y curación mucosa en la colonoscopia realizada en noviembre de 2016. Actualmente (enero de 2018) el paciente está asintomático con plaquetas > 100.000/l y curación mucosa (18 meses tras el inicio infliximab).

La EII es una inflamación crónica del intestino causada por una disregulación inmunológica con respuesta Th1 mediada por los linfocitos TCD4 estimulando la producción de INF- γ y TNF². En la PTI idiopática la destrucción periférica de las plaquetas se produce también por una respuesta autoinmunitaria de tipo Th1 con aumento de TNF. Se ha propuesto que la EII pueda producir una translocación bacteriana con paso de antígenos bacterianos al torrente sanguíneo³. Esto daría lugar una respuesta inmunitaria Th1 con la síntesis de anticuerpos que, excepcionalmente, pueden presentar reacción

Tabla 1 Características de los casos clínicos

Autor	Año	Edad/sexo	Duración EC previo a PTI	Cifra de plaquetas al diagnóstico	Tratamiento médico EC	Tratamiento médico PTI	Tratamiento quirúrgico	Extensión EC	Cifra de plaquetas final
Germanidis et al. ²	2007	69/femenino	15 días	8.000/mcl	Corticoesteroides, azatioprina, metronidazol	Corticoesteroides, Gammaglobulina	Resección ileocecal	Ileocólica	199.000/l
De Rossi et al. ⁸	2008	41/masculino	10 años	36.800/mcl	Mesalazina, metronidazol, azatioprina, corticoesteroides	Corticoesteroides	Drenaje de absceso perianal (1989 y 2001) Hemicolectomía derecha con ileostomía	Ileocólica con algún segmento de duodeno	72.000/l

cruzada contra antígenos de las plaquetas, dando lugar a la PTI secundaria⁴.

Se han propuesto múltiples tratamientos para la PTI asociada a EII que son útiles para la PTI idiopática^{1,3}: esteroides, gammaglobulinas, AZA, rituximab y esplenectomía. Como tratamiento específico y en casos con mala respuesta se ha descrito el uso de anti-TNF para la EII y la colectomía en el caso de PTI asociada a colitis ulcerosa⁵. Otro anti-TNF (etanercept) que no es útil para el tratamiento de EC ha sido descrito como fármaco útil en casos de PTI idiopática refractaria⁶. Esta diferencia en la eficacia de los distintos anti-TNF se ha atribuido a diferencias estructurales (por ejemplo infliximab y adalimumab fijan el complemento, pero no etanercept), lo que provocaría una diferente modulación de la respuesta inmunológica de los linfocitos reguladores Th1^{6,7}.

Con el objetivo de revisar el efecto de anti-TNF en el tratamiento de la PTI asociada a EII se realizó una revisión sistemática de la literatura hasta agosto de 2017 en PubMed, Web of Science y SCOPUS con restricción del idioma a inglés y castellano y en adultos. Se combinaron los términos MeSH: («Crohn disease» OR «ulcerative colitis» OR «inflammatory bowel disease») AND («thrombocytopenic purpura» OR «thrombocytopenia») AND (infliximab OR adalimumab OR anti-TNF). Se obtuvieron 63 resultados tras excluir los duplicados. Se seleccionaron 7 artículos; en solo 2 se utilizó anti-TNF (infliximab) como tratamiento para EC y PTI (tabla 1)^{2,8}. Los 2 casos presentaron buenos resultados.

En conclusión, la PTI es una manifestación extraintestinal de la EII poco frecuente, que suele responder al tratamiento convencional. Los agentes biológicos anti-TNF —infliximab— pueden ser eficaces para el tratamiento de los casos refractarios.

Bibliografía

1. Uzzan M, Galicier L, Gornet J-M, Oksenhendler E, Fieschi C, Allez M, et al. Autoimmune cytopenias associated with inflammatory bowel diseases: Insights from a multicenter retrospective cohort. *Dig Liver Dis.* 2017;49:397–404.
2. Germanidis G, Lazaraki G, Gintikas S, Karayannis D, Mikoudi K, Sion M. Refractory Crohn-associated acute immune thrombocytopenic purpura treated with infliximab. *Eur J Intern Med.* 2007;18:344–6.
3. Mares WGN, Gerver J, Masclee AAM, Pierik M. Anti-TNF treatment of ulcerative colitis associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:864–5.
4. Lazaraki G, Metallidis S, Giannoulis K, Tarpagos A, Germanidis G. Infliximab: An alternative treatment for refractory immune thrombocytopenic purpura related to Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1452–3.
5. Chandra S, Finn S, Obah E. Immune thrombocytopenic purpura in ulcerative colitis: A case report and systematic review. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2014;4:23386.
6. Zhong H, Bussel J, Yazdanbakhsh K. *In vitro* TNF blockade enhances *ex vivo* expansion of regulatory T cells in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2015;168:274–83.
7. McMinn JR, Cohen S, Moore J, Lilly S, Parkhurst J, Tarantino MD, et al. Complete recovery from refractory immune thrombocytopenic purpura in three patients treated with etanercept. *Am J Hematol.* 2003;73:135–40.
8. De Rossi TM, Krauss N, Voll RE, Nägel A, Weidenhiller M, Konturek PC, et al. Long-term partial remission of autoimmune thrombocytopenia in a patient treated with the anti-tumor necrosis factor-alpha antibody infliximab for refractory fistulizing Crohn's disease. *Digestion.* 2008;78:195–200.

Eduard Brunet^a, Montserrat Martínez de Sola^b,
Pilar Garcia-Iglesias^{a,*} y Xavier Calvet^a

^a Unidad de Gastroenterología, Servicio de Aparato Digestivo, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d' Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España

^b Servicio de Hematología, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d' Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pgarciai71@gmail.com
(P. Garcia-Iglesias).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.01.011>
0210-5705/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.