



GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO
EN ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA

Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



CASO CLÍNICO

Infliximab como tratamiento de la enfermedad de Crohn en un paciente con inmunodeficiencia común variable



R. Amo Alonso^{a,*}, A. López San Román^b y L. Núñez Gómez^b

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Río Hortega, Valladolid, España

^b Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 20 de mayo de 2016; aceptado el 13 de septiembre de 2016

Disponible en Internet el 2 de noviembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Inmunodeficiencia
común variable;
Enfermedad de
Crohn;
Infliximab

KEYWORDS

Common variable
immunodeficiency;
Crohn's disease;
Infliximab

Resumen La inmunodeficiencia común variable (ICV) y la enfermedad de Crohn (EC) pueden coexistir, y el hecho de padecer una ICV puede dificultar el diagnóstico y el manejo de la EC.

Presentamos el caso de una mujer de 58 años con antecedentes personales de ICV, diagnosticada a los 34 años de EC, tratada con corticoides intravenosos. La paciente desarrolla corticodependencia, iniciando azatioprina. Pese a ello, sufre nuevos brotes y enfermedad perianal, por lo que se decide iniciar tratamiento biológico (infliximab). Actualmente, ha recibido 5 dosis, con buena evolución de su enfermedad inflamatoria intestinal, y sin incidencias respecto a su inmunodeficiencia previa.

Queremos señalar que el tratamiento con infliximab en pacientes con inmunodeficiencia de este tipo es seguro, y en los casos publicados, como en el nuestro, no ha habido incidencias secundarias, aunque se debe mantener un control estrecho, por el aumento del riesgo de sufrir infecciones o desarrollar neoplasias.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Infliximab as Crohn's disease treatment in a patient with a history of common variable immunodeficiency

Abstract Common variable immunodeficiency (CVID) and Crohn's disease (CD) can coexist and this may hinder the diagnosis and management of CD.

We report the case of a 58 year old woman with a history of CVID, who was diagnosed with CD 24 years ago. Initially she received corticosteroids, but developed corticodependence, so azathioprinis initiated. Nevertheless, she suffered new flares and perianal disease, so it was decided to initiate biological treatment (infliximab). Currently, she has received induction and

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rbk.amal@hotmail.com (R. Amo Alonso).

three maintenance doses, with favourable evolution of her CD, and without incidents regarding her previous immunodeficiency.

We wish to emphasize that infliximab is safe in patients with such immunodeficiency; in published cases, as in ours, there have not been adverse events, although a tight control should be kept on such patients, due to the increase in the risk of developing infections or malignancies. © 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La inmunodeficiencia común variable (ICV) es un trastorno caracterizado por una síntesis deficiente de inmunoglobulinas, que resulta en bajos niveles séricos de estas proteínas y provoca una mayor susceptibilidad a infecciones de repetición y un aumento en la incidencia de enfermedades malignas o autoinmunes, como la enfermedad inflamatoria intestinal o la artritis juvenil¹⁻³. La panhipogammaglobulinemia favorece el desarrollo de infecciones respiratorias e intestinales, entre estas últimas, por *Giardia lamblia*, que puede aumentar los síntomas gastrointestinales⁴⁻⁶. La ICV es la segunda inmunodeficiencia primaria que con más frecuencia encontramos en la práctica clínica, por detrás del déficit selectivo de IgA. La causa exacta de los niveles bajos de inmunoglobulinas del suero no es conocida². A pesar del tratamiento sustitutivo, la evolución es muy variable y no existen marcadores pronósticos fiables.

La enfermedad de Crohn (EC) es un tipo de enfermedad inflamatoria crónica intestinal, de etiología desconocida, que provoca una respuesta inmune desmesurada, y da lugar a lesiones inflamatorias con afectación discontinua y transmural a lo largo del tubo digestivo.

Estas 2 entidades pueden coexistir, y el hecho de padecer una ICV puede dificultar el diagnóstico de la EC, puesto que la ICV puede asociar complicaciones como la enfermedad granulomatosa, con lesiones prácticamente indistinguibles de las de la enfermedad inflamatoria intestinal^{7,8}.

En el caso de cambios inflamatorios asociados a esta entidad, se utilizan terapias similares a las que se indican para EC o colitis ulcerosa en pacientes inmunocompetentes, entre ellos, fármacos anti-TNF como infliximab⁹. El tratamiento con infliximab se considera eficaz incluso en aquellos pacientes en los que la enfermedad se presenta con complicaciones agudas importantes^{9,10}.

Presentamos el caso de una mujer de 58 años con antecedentes personales de ICV y diabetes insípida nefrogénica, en tratamiento con Flebogamma y enalapril.

En 1999, a los 34 años, ingresa en el hospital por cuadro de diarrea y artralgias. Se realizan tomografía computarizada abdominal y tránsito intestinal, ambos sin alteraciones. En la colonoscopia se objetiva proctocolitis, con biopsias de colitis granulomatosa compatibles con EC. El estudio de parásitos descubre una sobreinfección por *G. lamblia*. Tras el tratamiento antiparasitario y corticoideo intravenoso, la evolución fue buena inicialmente. Sin embargo, apareció un nuevo brote de la enfermedad en 2002, con criterios de corticodependencia, y en consecuencia se inicia azatioprina.

Pese a ello, sufre nuevos brotes en 2010 y 2014, y en 2015, desarrollando una fístula perianal con extensión a supraelevator y absceso asociado, que precisa drenaje quirúrgico y colocación de un sedal. Es en ese momento cuando se decide iniciar el tratamiento biológico con infliximab a las dosis y pauta habituales.

Tras la administración de la inducción y 2 dosis de mantenimiento (total de 5 dosis), ha habido una buena evolución de su enfermedad inflamatoria intestinal, con inactividad clínica y control de la fístula perianal con retirada del sedal, y sin incidencias con respecto a su inmunodeficiencia previa.

Discusión

La ICV es la segunda deficiencia primaria de anticuerpos más frecuente, caracterizada por una síntesis deficiente de inmunoglobulinas, que resulta en bajos niveles séricos de estas proteínas y provoca una mayor susceptibilidad a infecciones de repetición y un aumento en la incidencia de enfermedades malignas o autoinmunes¹. Aunque es una entidad poco frecuente, su prevalencia es de 1/50.000 habitantes, y debemos sospecharla específicamente en gastroenterología cuando objetivamos giardiasis de repetición. Dada la posible coexistencia con la enfermedad inflamatoria intestinal, es buena práctica solicitar una determinación de inmunoglobulinas como parte del estudio de todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente en la EC con afectación predominante del colon, o si se asocian infecciones de repetición o enfermedades autoinmunes^{4,9}.

Ha habido controversia en cuanto al tipo de enfermedad inflamatoria intestinal que acompaña a estos casos: algunos autores lo consideran una verdadera enfermedad inflamatoria intestinal y otros una entidad diferente con características similares^{11,12}, dado que incluso en casos asintomáticos, aparecen alteraciones histológicas en el intestino.

En cuanto al manejo, resulta aún controvertido. En el caso de infección por *Giardia*, está indicado su tratamiento y erradicación¹³. En caso de enfermedad inflamatoria intestinal, cuando su sintomatología es leve, puede responder al tratamiento con inmunoglobulinas de forma intravenosa utilizado para la ICV. Cuando los síntomas son más intensos se debe manejar como una auténtica enfermedad inflamatoria intestinal¹². Para ello, la utilización de infliximab está establecida, y existen numerosos casos publicados^{1,10,13}.

La eficacia de infliximab se ha probado en estudios como son ACCENT I y II. Las tasas de remisión clínica y de respuesta clínica muestran una clara diferencia entre el grupo placebo y los grupos de 5 mg/kg y de 10 mg/kg, así como en el caso de EC fistulizante. Se observaron mejoras en las medidas de la calidad de vida, una reducción en las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad y en el uso de corticosteroides en los grupos de mantenimiento con infliximab¹⁴.

Sus efectos adversos observados son infecciones, urticaria, cefalea, síndrome lupoide, reacciones infusionales agudas y de hipersensibilidad retardada, procesos desmielinizantes, insuficiencia cardiaca y riesgo aumentado de linfomas. Entre los procesos infecciosos, merece destacar en nuestro medio la reactivación de una tuberculosis latente¹⁵.

Cabe la posibilidad de que la tasa de pérdida de respuesta a infliximab sea menor en este grupo de pacientes, debido precisamente a que uno de los mecanismos que lo producen estaría interrumpido, como lo es la síntesis de anticuerpos anti-infliximab que sean capaces de neutralizar las moléculas del fármaco^{16,17}.

Con todo ello queremos señalar que el tratamiento con infliximab en pacientes con inmunodeficiencia de este tipo está clínicamente aceptado, y en los casos publicados, como en el nuestro, no ha habido incidencias secundarias, aunque no cabe duda de que se debe mantener un control estrecho en dichos pacientes, por el aumento del riesgo de sufrir infecciones o desarrollar neoplasias.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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.
- Hatab AZ, Ballas ZK. Caseating granulomatous disease in common variable immunodeficiency treated with infliximab. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1161-2.
- Kilic SS. Anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of juvenile idiopathic arthritis in a patient with common variable immunodeficiency. *J Trop Pediatr.* 2005;51:194-5.
- Arranz García G, López Orozco A, Marchena Iglesias PJ, Saiz García F, Dimas Núñez JF. Inmunodeficiencia común variable: descripción de un caso asociado a síndrome antifosfolípido. *Rev Clin Esp.* 2003;203:453-4.
- Borba de Arruda SM, do Rego Silva AM, Cezário de Barros KS, Cunha AM. Ulcerative colitis and common variable immunodeficiency. Case report. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:478-81.
- Diez R, García MJ, 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.
- Castro Ríos M. Inmunodeficiencia común variable (IDCV) y sus diferentes máscaras de presentación. *Hematología.* 2014;18(Extr.):19-24.
- Thatayatikom A, Thatayatikom S, White AJ. Infliximab treatment for severe granulomatous disease in common variable immunodeficiency: A case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:293-300.
- Akazawa Y, Takeshima F, Yajima H, Imanishi D, Kanda T, Matsushima K, et al. Infliximab therapy in Crohn's-like disease in common variable immunodeficiency complicated by massive intestinal hemorrhage: A case report. *BMC Res Notes.* 2014;7:382.
- Malbrán A, Juri MC, Fernández Romero DS. Common variable immunodeficiency and granulomatosis treated with infliximab. *Clin Immunol.* 2010;134:359-60.
- Lougaris V, Ravelli A, Villanacci V, Salemm M, Soresina A, Fuoti M, et al. Gastrointestinal pathologic abnormalities in pediatric and adult-onset common variable immunodeficiency. *Dig Dis Sci.* 2015;60:2384-9.
- Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: A disease of complex phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:545-56.
- 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. *Clin Exp Immunol.* 2007;150:306-11.
- Lubascher Correa J. Infliximab and Crohn's disease. *Medwave.* 2007;7:e3305.
- Khanna R, Feagan BG. Safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: Current understanding of the potential for serious adverse events. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14:987-97.
- Sono K, Yamada A, Yoshimatsu Y, Takada N, Suzuki Y. Factors associated with the loss of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Cytokine.* 2012;59:410-6.
- Danese S, Fiorino G, Reinisch W. Causative factors and the clinical management of patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF-alpha. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1-10.