

REPORTE DE CASOS

Remisión de Crohn colónico refractario a corticoides con Infiximab

Edgar Alva*, Jorge Vásquez*, Oscar Frisancho*, Lidia Mantilla*, Alejandro Yábar** y Domingo Morales**.

RESUMEN

Presentamos la historia clínica de una paciente de 14 años de edad, con 5 meses de diarrea crónica -con moco y sangre- asociada a dolor abdominal; asimismo presentó fiebre y pérdida de peso de 10 Kg. Recibió cotrimoxazol y posteriormente cloranfenicol sin mejoría; luego recibió terapia antituberculosa por un mes sin respuesta. En nuestro Servicio se le realizó una ileocolonoscopía que mostró en el colon varias úlceras con aspecto de “sacabocado”, otras lineales profundas, asimismo áreas con aspecto de “empedrado”; las lesiones se distribuían de manera salteada. La patología mostró la mucosa de colon con severa distorsión de su arquitectura, ulceraciones, tejido de granulación, folículos linfoides y formaciones “granulomatosas” con células epitelioideas y macrófagos. El cuadro clínico, los hallazgos endoscópicos y biopsias fueron compatibles con Enfermedad de Crohn; el índice de actividad de Enfermedad de Crohn fue mayor de 450, por esa razón se inició corticoterapia con hidrocortisona 60 mg cada 12 hs, al décimo día -por falta de respuesta- se cambió a metilprednisolona 20 mg cada 12 hs por 10 días mas, sin mejoría. Se consideró Crohn refractario a corticoides y se decidió usar terapia biológica con Infiximab a dosis de 5 mg/kg, la respuesta fue espectacular, al tercer día los síntomas cedieron considerablemente y a la semana habían desaparecido; se repitió la misma dosis de Infiximab a las 2, 6 y 8 semanas. Actualmente la paciente recibe azatioprina 75 mg/día como mantenimiento. Damos a conocer esta experiencia a nuestros colegas, ante la eventualidad de enfrentarse a una situación similar tengan presente esta alternativa terapéutica.

Palabras clave: Infiximab, Enfermedad de Crohn, Enfermedad inflamatoria intestinal

Rev. Gastroenterol. Perú; 2009; 29-1: 51-54

SUMMARY

We review the case of a 14 year – old patient complaining of 5 months of bloody and mucous diarrhea, abdominal pain, fever and 10 kg weight loss. At the beginning she received cotrimoxazole and then chloramphenicol with no success. With the suspicious of tuberculosis she was treated for a month with the corresponding drugs with no clinical improvement. Colonoscopy revealed the presence of punch - like ulcers, deep linear ones cobblestoning and skip lesions. The histological analysis showed severe distortion the colonic mucosa, ulcers, granulation tissue, lymphoid follicles and a trend towards the formation of granulomatous lesions. The clinical, endoscopic and histological features were consistent with Crohn disease. The activity index for it was greater than 450. The patient received 60 mg bid hydrocortisone but switched to 20 mg bid methylprednisolone at day 10th. After 10 days and because she was doing worst refractoriness to corticoids was considered and 5 mg / kg Infiximab was started. At the third day of treatment symptoms improved dramatically and one week later was almost asymptomatic. Similar dosage of Infiximab was repeated at weeks 2, 6 and 8. Currently the patient is being treated with 75 mg azathioprine as maintenance therapy.

Key words: Infiximab, Crohn disease, inflammatory bowel disease

* Departamento del Aparato Digestivo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (EsSALUD) Lima, Perú.

** Servicio de Anatomía Patológica, HNERM.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 14 años de edad, estudiante, natural y procedente de Lima, sin antecedentes de importancia. Con historia de 5 meses de deposiciones semilíquidas con moco y sangre; en un inicio la frecuencia fue de 4 a 5 veces por día, en escasa cantidad, asociada a dolor abdominal tipo cólico en hipogastrio.

Inicialmente acudió a médico quien le indicó tratamiento con cotrimoxazol sin mejoría; 2 meses después se agregó fiebre a predominio vespertino que llegó a 38.5°C, nuevamente acudió a médico, quien le diagnosticó "salmonelosis" recibiendo tratamiento con cloranfenicol por 2 semanas sin desaparecer la sintomatología. Hospitalizada a fines de diciembre del 2007 en el HNERM -con el diagnóstico presuntivo de TBC intestinal- recibió terapia antituberculosa por un mes sin mejoría.

La paciente fue transferida a nuestro Servicio el 31 enero del 2008 con 5 meses de diarrea crónica y 10 Kg de baja de peso. En el examen clínico -a su ingreso- observamos a una paciente adolescente en mal estado general, desnutrida, pálida, subfebril, con edemas en pies y tobillos; tórax: murmullo vesicular pasa en ambos campos pulmonares, cardiovascular: ruidos cardiacos rítmicos taquicárdicos, abdomen: simétrico, ruidos hidroaereos presentes, blando, depresible, doloroso a la palpación en fosa iliaca y flanco izquierdo, matidez desplazable, resto del examen no contributorio.

Exámenes Auxiliares.- Leucocitos: 7240, Hb: 7,8g/dL, VCM:77, HCM: 25, Plaquetas:229000, Proteínas totales: 5.78 g/dL, albúmina: 1,64 g/dL, bilirrubina total: 0,15 mg/dL, transaminasas normales. VSG: 54 mm/h, PCR: 21,5 mg/dL, Radiografía de tórax: Normal; Bk directo en esputo, heces y orina: negativos, BK cultivo heces: negativo, PPD: negativo, Reacción inflamatoria en heces: positivo mas de 100 leucocitos por campo / 90% PMN, parasitológico heces: negativo, Amebas heces: negativo, toxina clostridium heces: negativo, coprocultivo:negativo.

Ecografía abdominal.- Muestra las asas intestinales engrosadas a predominio de yeyuno medio y ascitis leve. Rx tránsito intestinal.- Muestra disminución del calibre y bordes irregulares de la primera porción del duodeno; edema de pared y moderada dilatación del segmento proximal de yeyuno; ileon distal y cecoascendente con impregnación de bario.

Colonoscopia (enero 2008).- Se progresó hasta ileon distal, el ileon lucía normal; la válvula ileocecal estaba entreabierta y deformada. Ciego y colon en sus distintos segmentos mostraba intenso eritema, áreas con aspecto de "empedrado", numerosas ulceraciones "geográficas" de distinta disposición y tamaño, algunas muy profundas con aspecto "en sacabocados", otras lineales profundas; estas lesiones alternaban con áreas de mucosa respetada. Conclusión: colitis severa de probable origen infeccioso (tuberculosis) o inflamatorio (Enfermedad de Crohn).

La anatomía patología mostró biopsia de colon con severa distorsión de arquitectura, con ulceraciones, tejido de granulación, folículos linfoides; y células epitelioides y ma-

crófagos con formaciones de aspecto granulomatoso. No se identificó criptitis. BAAR y Hongos: negativos.

Sigmoidoscopia (febrero 2008).- Se avanzó hasta sigmoides observándose la mucosa congestiva, friable y cubierta parcialmente con restos hemáticos. Múltiples úlceras de aspecto geográfico, superficiales, con formaciones polipoideas adyacentes a las mismas; en recto, úlceras superficiales múltiples y otra grande inmediatamente pasando el canal anal. Conclusión: proctocolitis ulcerada infecciosa vs Enfermedad inflamatoria inespecífica.

La patología mostró biopsia de colon con severo infiltrado inflamatorio crónico. En áreas el epitelio es regenerativo y pequeños focos de criptitis. No se observaron granulomas ni estigmas virales. El cuadro histopatológico fue consistente con enfermedad inflamatoria intestinal.

Se decidió iniciar corticoterapia con hidrocortisona 60 mg cada 12 hs. Al décimo día por falta de respuesta clínica se rotó a metilprednisolona 20 mg cada 12 hs, que recibió por 10 días más sin evidenciarse mejoría clínica.

Se catalogó el cuadro clínico como colitis por enfermedad de Crohn brote severo (índice de actividad de Enfermedad de Crohn mayor de 450) resistente a corticoides y se decidió iniciar terapia biológica con Infiximab a dosis de 5 mg/kg. Al tercer día la evolución fue favorable: disminución de frecuencia diarreica, menor cantidad de sangre en las deposiciones, desaparición de la fiebre y del dolor abdominal; los síntomas cedieron totalmente a los siete días.

La paciente recibió la misma dosis de Infiximab a la semana 2 y 6, luego cada 8 semanas. Actualmente paciente tolera vía oral y solamente tiene 1 o 2 deposiciones diarias -marrones y formadas- sin sangre (actualmente con índice de actividad de enfermedad de Crohn menor de 150: leve).

DISCUSIÓN.- La enfermedad inflamatoria intestinal engloba dos entidades, la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn. Ambas se caracterizan por inflamación del intestino delgado y/o grueso, mediada por autoanticuerpos. La etiología de ambas entidades aun es desconocida, aunque se sabe que están involucrados factores genéticos, ambientales e inmunológicos^(1,2,3).

En el tratamiento de estas entidades hace décadas se han usado drogas que incluyen a los aminosalicilatos, antibióticos y corticoides. Posteriormente, se han incorporado inmunosupresores como la azatioprina o mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina y tacrolimus. Desde hace pocos años, las terapias biológicas especialmente infliximab y ahora natalizumab y adalimumab están abriendo nuevas e interesantes perspectivas^(4,5,6,7).

La enfermedad inflamatoria intestinal en la edad pediátrica puede condicionar un alto grado de complicaciones, en algunos casos más graves que cuando incide en adultos; el mantenimiento de la inflamación crónica de la mucosa tiene efectos deletéreos sobre un organismo en crecimiento, además aumenta el riesgo de una evolución tórpida de la enfermedad.⁽⁸⁾

En la actualidad existe una clara tendencia a utilizar terapias con un efecto reparador a nivel de la mucosa (nu-

trición enteral, azatioprina, infliximab), frente a otros tratamientos cuyo efecto beneficioso sobre la clínica del paciente podría no corresponderse con un efecto curativo mucoso (esteroides, mesalazina).^(9,10)

La evolución prolongada condiciona una mayor probabilidad de daños irreversibles, por lo que puede ser de gran importancia el momento en que se inicia un tratamiento que consiga la curación de la mucosa.

En niños se ha podido comprobar que se obtiene una respuesta mejor y más prolongada al Infliximab en la Enfermedad de Crohn cuando se administra de forma precoz en el curso de la misma, mientras que en adultos se ha constatado que a largo plazo (2 años), la curación completa de la mucosa se observa en el 75% de pacientes que inician el tratamiento de su enfermedad con Infliximab y Azatioprina frente al 25% de aquellos que siguen una pauta clínica (corticoides, AZA) considerándose estos resultados como una evidencia indirecta de que el tratamiento agresivo precoz puede conseguir una remisión más completa y disminuir la necesidad de otros tratamientos.^(11,12,13)

En la Enfermedad de Crohn se ha demostrado que cuando se mantiene la remisión con el uso de Infliximab se consiguen un menor número de complicaciones y de hospitalizaciones, sugiriendo la posibilidad de poder alterar la progresión de la enfermedad.⁽⁹⁾

El papel del Infliximab en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal pediátrica no está totalmente definido⁽¹¹⁾ y aún se está discutiendo bajo las siguientes premisas: uso solo cuando falla el tratamiento “convencional”; como tratamiento “puente” esperando la respuesta a los inmunomoduladores en pacientes críticos corticodependientes resistentes; y como tratamiento inicial para evitar el uso de los corticoides.

Nuestra paciente –prácticamente una niña- tenía una Enfermedad Inflamatoria Intestinal severa que evolucionó mal hasta llevarla a una etapa crítica; el diagnóstico de Enfermedad de Crohn estuvo respaldado por el aspecto de las lesiones endoscópicas y los hallazgos histopatológicos. La decisión de usar Infliximab como una medida terapéutica “salvadora” fue afortunada, porque la respuesta clínica fue rápida y excelente.

Cuando usemos infliximab hay que tener presente a las reacciones infusionales agudas, en ese sentido, nuestra paciente siempre recibe el producto bajo los cuidados de una enfermera especializada en los ambientes de nuestro Servicio. En su seguimiento debemos tener cuidado con la toxicidad neurológica, las infecciones sobreagregadas y los problemas de autoinmunidad; el riesgo de aparición de neoplasias como el linfoma hepatoesplénico de Células T es muy bajo.

Hemos querido dar a conocer esta experiencia a nuestros colegas, para que, ante la eventualidad de enfrentarse a una situación como la que hemos comentado, tengan presente esta alternativa terapéutica.

Edgar Alva
Psje Paul Dubois N° 111 Dpto 503 Corpac San Borja.
alva.edgar@gmail.com

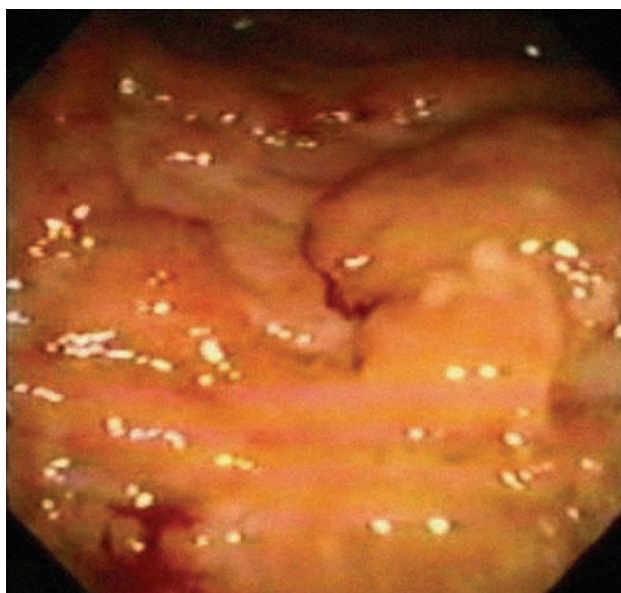


Figura 1a.- Se observa una úlcera profunda que se bifurca distalmente sobre un fondo de mucosa colónica irregular.

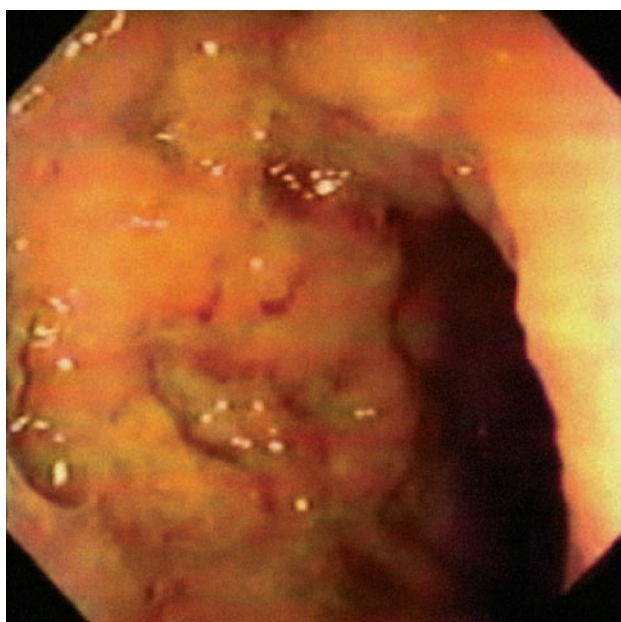


Figura 1b.- Úlceras profundas con aspecto de “sacabocado” rodeados de epitelio irregular con aspecto de fino “empedrado”.

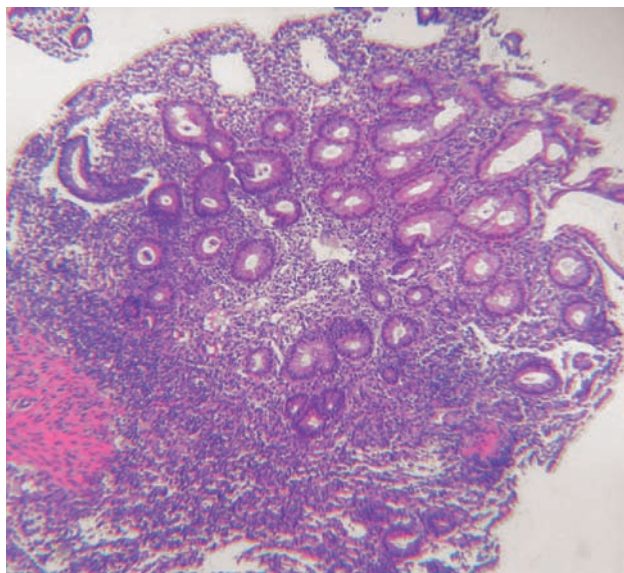


Figura 2a. Biopsia con alteración de la estructura por formación pseudopolipoide, epitelio regenerativo, con un infiltrado mixto linfoplasmocitario en el estroma. Coloración H-E, 10x.

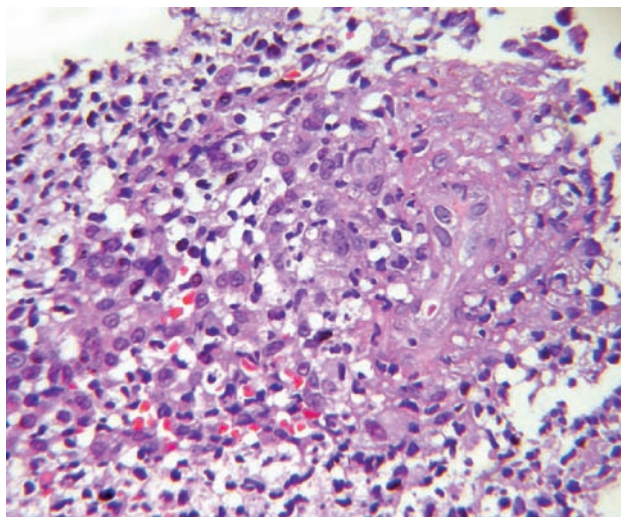


Figura 2B.- Se identifica un área de erosión con lesión de aspecto granulomatoso y adyacente necrosis fibrinoide. Coloración H-E, 20X.

BIBLIOGRAFÍA

- JORQUERA A. Definiciones y clasificación de las enfermedades intestinales. *Gastr Latinoam* 2007; 18(2): 208-213.
- STANGE E F, TRAVIS S P L. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55 (1): 1s-15s.
- SUSANNA N, STEFAN S. diagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133:1670-1689.
- SAN MARTIN J. Avances en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, crohn y colitis ulcerativa. *Rev Gastroenterol Peru* 2005; 25 (suplemento):135 - 147.
- STEPHEN B. HANAUER, M.D., WILLIAM SANDBORN, M.D., and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am Journal Gastroenterology* 2001; 96(3):635 - 643.
- M J CARTER, A J LOBO, S P L TRAVIS, on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53(V):s1-s16.
- DANIEL K. M.D. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347(6):417 - 429.
- SUÁREZ L, AGRIMBAU J. Aspectos peculiares de la enfermedad inflamatoria crónica intestinal pediátrica. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día* 2007; 6 (3):101-104.
- National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of Infliximab for Crohn's disease. Disponible en www.nice.org.uk.
- GEERT D'HAENS, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *The Lancet* 2008; 371:660-667.
- VILAR P, MARTÍN DE CARPI J, ACUÑA C, MASQUES M. Infliximab en la enfermedad inflamatoria crónica pediátrica. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día* 2007; 6 (3): 121-129.
- RICART E, PANACCIONE R, LOFTUS E, TREMAINE W, SANDBORN W. Infliximab for Crohn's Disease in Clinical Practice at the Mayo Clinic: The First 100 Patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (3): 722-729.
- DOMENECH E, ESTEVE-CORNAS M, GORNOLLOB F. Recomendaciones para el uso de Infliximab en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 162-169.