Colitis ulcerosa crónica idiopática, la inflamación más allá del intestino: presentación de un caso clínico

Chronic idiopathic ulcerative colitis, the inflammation beyond the gut: a case report

Rosa M. Miranda-Cordero*

Departamento de Gastroenterología, Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Centro Médico, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Metepec, Estado de México, México

Resumen

Las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID, por sus siglas en inglés) son enfermedades crónicas, multifactoriales, que se caracterizan por alteraciones en la homeostasis celular. Cuando se presentan, existe un mayor riesgo de desarrollar una segunda IMID. En la enfermedad inflamatoria intestinal se estima una prevalencia del 26.6% de otras IMID. Aún no están claros los diferentes mecanismos asociados entre las diferentes IMID; sin embargo, el abordaje multidisciplinario permite un mejor control del proceso autoinmune subyacente, particularmente cuando el tratamiento impacta las vías involucradas en la fisiopatología. A continuación, se describe el caso de una mujer que presenta vitiligo, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y hepatitis autoinmune, complicada con colitis ulcerosa, 10 años después del inicio de la artritis reumatoide.

Palabras clave: Enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Colitis ulcerosa. Artritis reumatoide. Enfermedad inflamatoria intestinal.

Abstract

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs), are chronic, multifactorial diseases, characterized by impaired cellular homeostasis. When present, the risk from suffering a second IMID, is higher. In inflammatory bowel disease, a prevalence of 26.6%, of other IMIDs has been reported. The underlying mechanisms of the association between them remain unclear. A multidisciplinary approach is advised to control the underlying autoimmune process, particularly treatment that impact the pathophysiologic pathways. This report describes a case of a woman with vitiligo, Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis, autoimmune hepatitis, complicated by ulcerative colitis ten years after the onset of rheumatoid arthritis.

Key words: Immune-mediated inflammatory diseases. Ulcerative colitis. Rheumatoid arthritis. Inflammatory bowel disease.

Correspondencia:

*Rosa M. Miranda-Cordero
E-mail: moetrmc@gmail.com
2696-6867 / © 2021 Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 16-07-2021

Fecha de aceptación: 04-08-2021

DOI: 10.24875/IMIDS.M21000011

Disponible en internet: 25-10-2021

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2021;95(3):80-84

www.IMIDSMexico.com

Introducción

Las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) afectan al 10% de la población occidental. Se caracterizan por presentar alteraciones en la homeostasis celular. La etiología es multifactorial e involucra factores ambientales y alteraciones en la microbiota en individuos genéticamente susceptibles^{1,2}.

Los individuos que las presentan tienen un mayor riesgo de desarrollar una segunda IMID. En una cohorte de pacientes con diferentes IMID (artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad celiaca, hidradenitis supurativa, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus, psoriasis, artritis reumatoide y uveítis), el riesgo de desarrollar una segunda IMID fue de 3.0 (2.3-3.8), HS 75.2 (69.3-81.7)³.

En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se ha reportado una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes concomitantes (tasa de incidencia de 9.65; intervalo de confianza del 95% IC 95%: 9.09-10.24), comparado con pacientes sin enfermedad inflamatoria intestinal (tasa de 5.22; IC 95%: 4.82-5.66). Alrededor del 15.8% de IMID se presentan antes de la enfermedad inflamatoria intestinal^{2,4}.

Así mismo, algunos estudios han reportado que, comparado con la población general, existe un mayor riesgo de artritis reumatoide en los pacientes con colitis ulcerosa (RR: 2.29; IC 95%: 1.76-2.97)⁵.

Por otro lado, en la hepatitis autoinmune, las enfermedades autoinmunes concomitantes también son frecuentes y se estiman en alrededor del 20%, entre las que se encuentran la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad celiaca, síndrome de Sjögren, hemólisis autoinmune, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, psoriasis, vitíligo y púrpura trombocitopénica idiopática⁶.

La sobreposición de enfermedades inmunomediadas se encuentra relacionada con genes de susceptibilidad. Se han reportado polimorfismos en el locus IRF5, que confiere riesgo a desarrollar enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y artritis reumatoide. Se han descrito también alteraciones en común en las vías de la inflamación que comprenden la interleucina 12/23 (Crohn y psoriasis) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), así como en la interacción entre las células dendríticas y células Th17⁷.

Asimismo, las alteraciones en la microbiota en sujetos genéticamente susceptibles desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal, en particular se ha observado un índice más bajo en la relación Firmicutes/Bacteroidetes; este fenómeno también se ha observado en la artritis reumatoide, causando alteración de las células T

reguladoras y citocinas que protegen contra el desarrollo de colitis.

Por otra parte, algunos factores ambientales como el tabaquismo inciden en el desarrollo de enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y psoriasis^{8,9}.

En relación con el impacto en el tratamiento, la coexistencia de IMID y colitis ulcerativa incrementa el uso de inmunomoduladores (RR: 1.82; IC 95%: 1.25-3.34) y terapia biológica (RR: 2.16; IC 95%: 1.4-3.34)².

Caso clínico

Se trata de una paciente de sexo femenino de la sexta década de la vida. Antecedentes positivos para diabetes *mellitus* tipo 2, toxicomanías y alérgicos negativos. Transfusión de plaquetas en 2008. Diagnóstico de vitíligo segmentario a los 7 años de edad. En 1990, diagnóstico de síndrome de Sjögren, en 1992 hipotiroidismo. En 1993 presenta artralgiás en carpos, articulaciones metacarpofalángicas y tobillos, con rigidez matutina mayor a una hora.

De acuerdo con los criterios EULAR (*European League Against Rheumatism*) y el ACR (*American College of Rheumatology*), se realiza el diagnóstico de artritis reumatoide¹⁰, estableciendo un índice de actividad articular DAS28 (*disease activity score 28*) de 5.4 (severo)¹¹. Se inicia tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Remisión clínica hasta 2008, con recaída de la actividad articular. Asimismo, refiere astenia, adinamia, dolor en hipocondrio derecho, sin irradiaciones ni relación con los alimentos. Se realiza ultrasonido de hígado y vías biliares sin alteraciones y pruebas de funcionamiento hepático, encontrando elevación de las transaminasas: aspartato aminotransferasa (AST) 852 U/l, alanina aminotransferasa (ALT) 1,233 U/l, bilirrubina total (BT) 0.9 mg/dl, bilirrubina directa (BD) 0.4 mg/dl, fosfatasa alcalina (FA) 105 U/l, albúmina 3.8 g/dl. Se realiza abordaje de hepatitis aguda: antígeno de superficie para virus de hepatitis B, inmunoglobulina (Ig) M para virus de hepatitis A y anticuerpos para virus de hepatitis C negativos. Al descartar causas virales, se investiga autoinmunidad, encontrando pico monoclonal de IgG, anticuerpos antinucleares positivos, antimúsculo liso positivos 1:80. Biopsia hepática percutánea con hepatitis de interfase (infiltrado linfoplasmocitario) y formación de rosetas.

De acuerdo con los criterios simplificados para el diagnóstico de la hepatitis autoinmune, presenta una puntuación de 9 (≥ 7 puntos: hepatitis autoinmune definida)¹².

Se inicia tratamiento con prednisona y azatioprina 50 mg vía oral (VO) cada 24 horas, presentando respuesta bioquímica.

En 2012 refiere cambios en el hábito intestinal, caracterizado por cinco evacuaciones en 24 horas, Bristol 6, con sangre y tenesmo (habitualmente presentaba dos evacuaciones, Bristol 4). A la exploración física, con peso de 56 kilogramos, talla 156 centímetros, índice de masa corporal de 20.10 kg/m², tensión arterial 120/70 mmHg, frecuencia cardíaca 70 lpm, temperatura 36 °C, frecuencia respiratoria 17 rpm, palidez de piel y tegumentos, abdomen sin visceromegalias, tumoraciones o datos de irritación peritoneal. Los exámenes muestran anemia microcítica, hipocrómica (hemoglobina 9.9 g/dl, hematocrito 35.4%, volúmen corpuscular medio de 72 fl, concentración media de hemoglobina 27 g/dl), con elevación de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular de 20, proteína C reactiva (PCR) de 47.5 mg/l) y calprotectina > 2,000 mcg/g, coprocultivo y *Clostridium difficile* negativos, AST 32 U/l, ALT 33 U/l.

Ante los cambios en el hábito intestinal y la anemia microcítica-hipocrómica, así como la elevación de calprotectina, se realiza ileocolonoscopia con los siguientes hallazgos: recto sigmoides y colon descendente con pérdida del patrón vascular, erosiones continuas, edema, eritema y ulceraciones. Colon transverso, colon ascendente, ciego e íleon terminal respetados (Fig. 1).

Las biopsias de colon muestran pérdida de la mucina, plasmocitosis basal, distorsión de las criptas y abscesos crípticos (Fig. 2).

De acuerdo con las características clínicas, bioquímicas, endoscópicas e histopatológicas se diagnostica como colitis ulcerosa crónica idiopática. Montreal E2, Mayo 2.

Considerando que se trata de una colitis ulcerosa con actividad de moderada a severa, se inicia la inducción a la remisión con mesalazina 4.5 g VO cada 24 horas, supositorios 1 g vía rectal y prednisona 50 mg VO cada 24 horas, con destete semanal.

Un año después, en 2013, presenta recaída de la colitis ulcerosa (pancolitis Mayo 2), recibe un nuevo ciclo de prednisona.

Debido a la hepatitis autoinmune, la paciente se encontraba con azatioprina 50 mg/día VO, se ajusta a 2.5 mg/kg, sin embargo, presenta leucopenia (leucocitos $2.4 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrófilos 60.7%, $1.46 \times 10^3/\mu\text{l}$).

– 2014-2015. Presenta recaída articular con DAS28 de 5.4 (actividad severa). En ese momento se encuentra con *pull* lagrimal y salival disminuido, dolor en articulación temporomandibular bilateral, seis articulaciones

Figura 1. Ileocolonoscopia.

Figura 2. Biopsia de colon.

inflamadas: carpos, 2,3 metacarpofalángicas izquierda, rodilla izquierda y tobillo derecho. Cuatro articulaciones sensibles: carpos, rodillas con contractura en flexión de codo derecho con secuelas, hipotrofia interóseos con anquilosis bilateral de carpos. Se inicia hidroxicloroquina 200 mg VO/día, sin respuesta (DAS28 4.12).

Figura 3. Radiografía de manos.

Figura 5. Fotografía de mano izquierda.

Figura 4. Radiografía de pies.

Radiografías de manos con anquilosis de carpos y erosión en carpos y metacarpofalángicas (Fig. 3), pies con osteopenia yuxtaarticular, pies con erosión en 5 metatarsofalángica bilateral con *halux valgus* bilateral (Fig. 4). Progresión clínica y radiológica (Fig. 5).

- 2015. Persiste actividad intestinal, comportamiento dependiente de esteroides, intolerante a tiopurinas (leucopenia). 3-4 evacuaciones Bristol 6 al día, rectorragia, hemoglobina 11.9 g/dl, hematocrito 35.7%, albúmina 3.4 g/dl, PCR 23 mg/l, pancolitis Mayo 3.
- 2016. Se plantea terapia biológica, no tiene remisión con terapia convencional ni FARME. Se plantea el

uso de anti-TNF considerando IMID (Fig. 6). Se inicia adalimumab, inducción de acuerdo con indicación para colitis ulcerosa (160/80 mg SC) y mantenimiento 40 mg SC cada 14 días.

- 2018. Presenta nuevamente leucopenia: leucocitos $1.86 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrófilos 60.7% ($1.46 \times 10^3/\mu\text{l}$), linfocitos 12.9% ($0.31 \times 10^3/\mu\text{l}$). Se suspende la azatioprina.
- 2019. Un año después presenta alteración en las pruebas de funcionamiento hepático: AST 793 U/l, ALT 706.8 U/l, FA 159.6 U/l, albúmina 4.07 g/dl, BT 1.8 mg/dl, BD 1.4 mg/dl. Se calcula el factor R: 15.4, compatible con patrón hepatocelular. Se descartan virus hepatotropos (herpes, citomegalovirus, Epstein Barr), no presenta eosinofilia, sin patrón claro para hepatotoxicidad inducida por medicamentos (lesión hepática inducida por fármacos, CIOMS Council for International Organizations of Medical Sciences/RUMCAM Roussel Uclaf Causality Assessment Method)¹³. Presenta IgG de 21.27 g/l (7.00-16.00). Se contempla recaída de la hepatitis autoinmune. Se inicia prednisona, control con AST 61 U/l, ALT 36.7 U/l, BT 0.48 mg/dl, FA 113 U/l.
- 2019. Remisión clínica, pancolitis Mayo 1, actividad articular estable (DAS: 2.05). Continúa con adalimumab 40 mg SC cada dos semanas.

Discusión

En los pacientes con IMID es importante tomar en cuenta el riesgo de desarrollar otras IMID que compliquen su curso y tratamiento. El retraso en el diagnóstico causa daño estructural irreversible como en el caso de colitis ulcerosa y la artritis reumatoide.

Figura 6. Enfermedades inflamatorias inmunomediadas asociadas.

Diferentes colitis pueden complicar el curso de la artritis reumatoide; cuando se presentan deben investigarse causas autoinmunes, isquémicas y fármacos¹⁴.

Por otro lado, en el contexto de la enfermedad inflamatoria intestinal, las manifestaciones iniciales de la artritis reumatoide pueden ser similares a la artritis relacionada a la enfermedad inflamatoria intestinal que se presentan hasta en el 40% de los pacientes¹⁵, y retrasar el diagnóstico.

En las alteraciones de la bioquímica hepática, además de considerar enfermedades autoinmunes concomitantes, se debe descartar hepatotoxicidad relacionada al tratamiento, cuando reciben azatioprina o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa¹⁶. En relación con la hepatitis autoinmune, es importante tomar en cuenta que las recaídas después de suspender las tiopurinas son del 25-100%, con mayor riesgo en pacientes con otras IMID.

El abordaje multidisciplinario permite un mejor control del proceso autoinmune subyacente, particularmente cuando el tratamiento impacta las vías involucradas en la fisiopatología. Así mismo, se ha descrito que los pacientes que presentan diferentes IMID requieren mayor uso de inmunomoduladores (RR: 1.61; IC 95%: 1.27-2.43) y terapia biológica (RR: 1.81; IC 95%: 1.47-2.43)².

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

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 han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Referencias

- De Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13-27.
- García MJ, Pascual M, Del Pozo C, DíazGonzález A, Castro B, Rasines L. Impact of immunemediated diseases in inflammatory bowel disease and implications in therapeutic approach. *Sci Rep*. 2020;10:10731.
- Aletaha D, Epstein A, Skup M, Zueger P, Garg V, Panaccione R. Risk of developing additional immune-mediated manifestations: A retrospective matched cohort study. *Adv Ther*. 2019;36(7):1672-83.
- Wilson JC, Furlano RI, Jick SS, Meier CR. Inflammatory bowel disease and the risk of autoimmune diseases. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):186-93.
- Chen Y, Chen L, Xing C, Deng G, Zeng F, Xie T, et al. The risk of rheumatoid arthritis among patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020;20:192.
- Janmohamed A, Hirschfield GM. Autoimmune hepatitis and complexities in management. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10:77-87.
- Ueno A, Jeffery L, Kobayashi T, Hibi T, Ghosh S, Jijon H. Th17 plasticity and its relevance to inflammatory bowel disease. *J Autoimmun*. 2018;87:38-49.
- Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(10):573-84.
- Yeoh N, Burton JP, Suppiah P, Reid G, Stebbings S. The role of the microbiome in rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(3):314.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.
- Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44-8.
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169-76.
- Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of International Consensus Meeting: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1323-30.
- Aydin Y, Ozçakar L, Yildiz M, Akinci A. Liaison between rheumatoid arthritis and ulcerative colitis. *Rheumatol Int*. 2003;23:47-8.
- Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54.
- Barnhill MS, Steinberg JM, Jennings JJ, Lewis JH. Hepatotoxicity of agents used in the management of inflammatory bowel disease: a 2020 Update. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(9):47.