

<https://doi.org/10.18233/apm.v46i3.2834>

Hiperplasia nodular regenerativa (HNR) secundaria a tratamiento tiopurínico en paciente con Enfermedad de Crohn (EC)

Nodular regenerative hyperplasia (NRH) secondary to thiopurine treatment in a patient with Crohn's Disease (CD).

Gloria de la Torre Monfort ¹, Laura Murcia Clemente ², María Pilar Valverde Viu², María Ángeles Calzado Agrasot³, Juan Carlos Penalva Polo⁴

Resumen

INTRODUCCIÓN: Entre los efectos adversos hepáticos secundarios al tratamiento tiopurínico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, se ha descrito la posibilidad de desarrollar hipertensión portal. Se trata de un trastorno vascular poco frecuente, pero que puede comprometer el pronóstico de estos pacientes, por lo que el objetivo con la descripción del caso es dar a conocer la patología e incluirla en el diagnóstico diferencial de hipertensión portal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que reciban este tratamiento.

CASO CLÍNICO: Se describe el caso de un paciente de 14 años con enfermedad de Crohn en tratamiento con azatioprina al que, tras detectar alteraciones analíticas en el perfil hepático y signos ecográficos de hipertensión portal, se le diagnosticó de hiperplasia nodular regenerativa secundaria a dicho fármaco. El diagnóstico se estableció mediante biopsia hepática, que mostró las alteraciones de la arquitectura hepática características de esta entidad. La evolución al suspender el tratamiento está siendo favorable, con mejoría de los parámetros analíticos alterados previamente, con el objetivo de evidenciar la desaparición o estabilidad de los signos de hipertensión portal.

CONCLUSIONES: Se trata de una entidad poco conocida encontrando publicados hasta la fecha tan sólo casos aislados en población adulta, por lo que es importante tenerla en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes pediátricos que se encuentren en tratamiento tiopurínico y presenten signos de hipertensión portal, sin otra causa de enfermedad hepática.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Crohn, Azatioprina, Hepatotoxicidad, Hiperplasia nodular regenerativa, Hipertensión portal.

Abstract

INTRODUCTION: Among the hepatic adverse effects secondary to thiopurine treatment in patients with inflammatory bowel disease, the possibility of developing portal hypertension has been described. It is a rare vascular disorder but it can compromise the prognosis of these patients, so the objective of the case description is to make the pathology known and include it in the differential diagnosis of portal hypertension in patients with inflammatory bowel disease that receive this treatment.

CLINICAL CASE: We describe the case of a 14-year-old patient with Crohn's disease being treated with azathioprine who, after detecting analytical alterations in the liver profile and ultrasound signs of portal hypertension, was diagnosed with nodular regenerative hyperplasia secondary to said drug. The diagnosis was established by liver biopsy, which showed the alterations in liver architecture characteristic of this entity. The evolution after stopping treatment is being favorable, with improvement in previously altered analytical parameters, with the aim of demonstrating the disappearance or stability of the signs of portal hypertension.

¹ Residente de tercer año del servicio de Pediatría, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, España.

² Servicio de Pediatría, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, España.

³ Servicio de Pediatría, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

⁴ Servicio de aparato digestivo, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, España.

ORCID

<https://orcid.org/0009-0002-9409-4476>

Recibido: 6 de noviembre 2023

Aceptado: 27 de junio de 2024

Correspondencia

Gloria de la Torre Monfort
gdelatorre@vinaloposalud.com

Este artículo debe citarse como: de la Torre Monfort G, Murcia Clemente L, Valverde Viu MP, Calzado Agrasot MA, Penalva Polo JC. Hiperplasia nodular regenerativa (HNR) secundaria a tratamiento tiopurínico en paciente con Enfermedad de Crohn (EC). Acta Pediatr Méx 2025; 46 (3): 316-320.

CONCLUSION: It is a little-known entity, with only isolated cases published to date in the adult population, so it is important to take it into account in the differential diagnosis in pediatric patients who are receiving thiopurine treatment and present signs of portal hypertension, without other cause of liver disease.

KEYWORDS: Crohn's disease, Azathioprine, Hepatotoxicity, Nodular regenerative hyperplasia, Portal hypertension.

INTRODUCCIÓN

La azatioprina, fármaco inmunosupresor de la familia de las tiopurinas, está indicado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal para el mantenimiento de la remisión. Los efectos secundarios son frecuentes y pueden ser causa de suspensión del tratamiento en un 15% de pacientes;¹ entre ellos, se ha descrito la hipertensión portal idiopática,² una entidad infrecuente, con una prevalencia estimada dentro del grupo de hepatotoxicidad de causa colestásica, del 3,3% e incidencia anual del 1,4% en población adulta, que puede comprometer el pronóstico de estos pacientes, por lo que se debe tener un alto grado de sospecha para su diagnóstico precoz.³

CASO CLÍNICO

Paciente de 14 años diagnosticado de enfermedad de Crohn mediante panendoscopia en la que se observó ileitis granulomatosa, con actividad leve, y enterorresonancia, con confirmación anatomopatológica de fragmentos de mucosa ileal de arquitectura conservada revestida por un epitelio cilíndrico mucosecretor con focales cambios regenerativos, que muestra un incremento de la celularidad inflamatoria en lámina propia, observándose abundantes células plasmáticas e inflamación que incluye eosinófilos.

No se observaron criptitis, trombos, fisuras y/o granulomas. No se observaron signos histológicos ni inmunohistoquímicos de CMV). Índice de actividad endoscópico: SES-CD: 3 puntos (medio). PCDAI al diagnóstico: 40 puntos (leve)

Presentó, en la clasificación de Paris, una afectación ileocolónica⁴, con patrón inflamatorio⁴, sin afectación perianal⁴ ni evidencia de retraso en el crecimiento⁴ (A1b L3 B1 G0)⁴. Tras el diagnóstico, ante la presencia de brote leve, se inició tratamiento con nutrición enteral exclusiva durante dos semanas, pero dado el rechazo del paciente y que cumplía criterios, se decidió pasar a nutrición enteral parcial ModuLife completando las fases 1 y 2, comiendo los alimentos obligatorios y evitando los prohibidos, hasta fase de mantenimiento a partir de la semana 13. No hubo necesidad de tratamiento con esteroides, pero sí se inició azatioprina como mantenimiento a la remisión con buen control clínico y analítico, con actividad de tiopurina metiltransferasa de 14,5 U/ml (13,8-18,0), rango para 1,5 mg/kg/día.

Tras dos años del diagnóstico, estando en tratamiento de mantenimiento con azatioprina, ajustada a 1,8 mg/kg/día, se evidenció una alteración del perfil hepático, con patrón de colestasis, que se confirmó en las siguientes revisiones. Presentaba al diagnóstico trombopenia

y leucopenia leve con 83,000/mm³ plaquetas y 4,500/mm³ leucocitos con cifra mínima de los mismos de 3,910/mm³. Coagulación con índice de Quick del 86% (cifra mínima 63%), bilirrubina total 1,83 mg/dl y directa 0,49 mg/dl (con cifra máxima de 2,5-0,6mg/dl), GOT:87U/l al diagnóstico, GPT: 74U/l, GGT: 113U/l (con cifras más altas de 115U/l, 99U/l, 117U/l respectivamente). Con respecto a la evolución en cifra de plaquetas: al diagnóstico de la enfermedad de Crohn presentaba 228,000/mm³, al año de diagnóstico 146,000/mm³, a los dos años de diagnóstico y coincidiendo con la sospecha de hipertensión portal 83,000/mm³, con cifra mínima de 56,000/mm³.

Ante patrón de inflamación hepatítico/colestásico (mixto), se realizó diagnóstico diferencial con otras causas de hepatitis como la hepatitis autoinmune con: anticuerpos antinucleares, anrimitocondriales, antiM2, anti músculo liso, antiLKM y antitransglutaminasa negativos, IgG: 1447 mg/dl, IGA: 270 mg/dl. Alfa 1 antitripsina: anti 132 mg/dl. El metabolismo de hierro y cobre fueron normales. La serología resultó positiva para citomegalovirus IgM 1,62 (+), IgG 21,4 (+) por lo que se analizó PCR en sangre y orina, resultando negativo. Se solicitó estudio genético de Síndrome de Gilbert detectando variante A (TA)/7TAA en heterocigocidad en región promotora del gen UGT1A1.

Se realizó ecografía abdominal, en la que únicamente destacaba bazo en límite alto de la normalidad. Se planteó la posibilidad de complicación de su enfermedad inflamatoria con sospecha de colangitis esclerosante primaria y se solicitó una colangiografía, sin evidencia de alteraciones en vía biliar u otras alteraciones del parénquima hepático, describiendo esplenomegalia de 15cm (>13cm)^{5,6}.

Se repitió ecografía abdominal guiada por especialista en Aparato Digestivo objetivando datos de hipertensión portal no cirrótica: hígado de

tamaño normal, con leve aumento de ecogenicidad del parénquima hepático, con ecoestructura regular, sin signos de ascitis, esplenomegalia de 15,5cm (>13cm)⁶ y aumento del calibre de la vena porta (14mm) (>12mm)⁶, conservando flujo monofásico, con discreta elevación del índice de resistencia de la arteria hepática 0.8 (0,5-0,7)⁶. No se evidenciaron colaterales portosistémicas ni alteraciones en la dirección de los flujos venosos-arteriales. No se realizó nueva endoscopia digestiva alta en busca de varices esofágicas por ausencia de clínica compatible.

Tras realizar búsqueda bibliográfica con varios casos descritos en población adulta se sospechó que las alteraciones analíticas pudiesen deberse a efecto secundario de la azatioprina², por lo que se suspendió el tratamiento e inició tratamiento de mantenimiento con adalimumab.

Se realizó biopsia hepática guiada por ecografía. El estudio anatomopatológico.

Identificó cilindros de parénquima hepático conservado que incluían 12 espacios porta entre los dos, con leve infiltrado inflamatorio linfocitario, con leve actividad, sin fibrosis. En lobulillos, aumento de los espacios sinusoides y signos de colestasis, sin observar depósito de hierro hepatocitario. El infiltrado inflamatorio no rebasaba la placa limitante, no se objetivaban pseudorosetas y los signos de colestasis eran focales. Estos hallazgos, junto con la clínica de hiperesplenismo y trombocitopenia, eran compatibles con el diagnóstico de hiperplasia nodular regenerativa en estadio incipiente³.

En controles analíticos posteriores a la suspensión del tratamiento se ha observado mejoría progresiva de transaminasas y enzimas de colestasis, así como aumento de plaquetas, de forma lenta y progresiva. Se seguirán realizando controles analíticos y ecográficos con el objetivo de evidenciar la desaparición o estabilidad de los signos de hipertensión portal. El paciente

y su familia han dado el consentimiento para reportar el caso.

DISCUSIÓN

La hiperplasia nodular regenerativa es un tipo de lesión dosis dependiente caracterizada por el daño de las células endoteliales de los sinusoides y las vénulas hepáticas, que deriva en la oclusión no trombótica de los vasos y la posterior aparición de fibrosis e hipertensión portal. Ésta puede producir hipertensión portal no cirrótica con aparición de varices esofágicas, esplenomegalia y ascitis, y esto puede ocurrir incluso sin observarse alteraciones analíticas en el perfil hepáticos, por lo tanto se debe considerar la realización de biopsia hepática en todos los pacientes con signos de hipertensión portal de origen incierto que estén tomando tiopurinas, aunque no presenten alteraciones analíticas^{1,2}. La presencia de trombopenia es a menudo el único factor predictor de su desarrollo en fases preclínicas. Suele aparecer entre los 3 meses y los 3 años del inicio del tratamiento tiopurínico y aunque su mecanismo patogénico es desconocido, parece deberse a la depleción de glutatión por el uso de azatioprina y mercaptopurina³.

Cabe destacar que la hipertensión portal no cirrótica asociada hiperplasia nodular regenerativa secundaria a tratamiento tiopurínico se ha asociado más en la población adulta con patrón de Enfermedad de Crohn estenosante. De hecho, no se han encontrado hasta el momento casos publicados en población pediátrica.

Es fundamental realizar el diagnóstico diferencial con otras afectaciones en la enfermedad inflamatoria intestinal como hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria y otras causas de trombocitopenia, incluso descartar trombocitopenia autoinmune, donde el tratamiento también con anti-TNF puede dar una buena evolución.

Se trata, por tanto, de un diagnóstico de exclusión, en pacientes con datos clínicos-radiológicos de hipertensión portal, sin cirrosis y sin alteraciones vasculares, estableciendo el diagnóstico de certeza mediante anatomía patológica^{1,2}.

En el caso descrito, el paciente no presentó nuevos brotes y dada la contraindicación de usar tiopurínicos, se decidió escalar a terapia biológica con Adalimumab como tratamiento de mantenimiento para su enfermedad de Crohn. Desde entonces ha evolucionado favorablemente con mejoría en los controles analíticos y ausencia de brotes de su enfermedad inflamatoria intestinal. No ha presentado manifestaciones extraintestinales.

CONCLUSIÓN

La hiperplasia nodular regenerativa secundaria a tratamiento tiopurínico en pacientes con Enfermedad de Crohn es un fenómeno muy poco frecuente y hasta la fecha tan sólo se han encontrado publicados casos aislados en población adulta, por lo que es fundamental tener en cuenta dicha entidad a la hora de realizar el diagnóstico de exclusión con otras patologías asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes pediátricos que se encuentren en tratamiento tiopurínico y presenten signos de hipertensión portal, sin otra causa de enfermedad hepática.

REFERENCIAS

1. López-Martín C, de la Fuente-Fernández E, Corbatón P, Sánchez MC, Gisbert JP. Hiperplasia nodular regenerativa: hepatotoxicidad por azatioprina en un paciente con enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(1):16-9.
2. Turon F, Silva-Junior G, Hernandez-Gea V, Garcia-Pagan JC. Hipertensión portal idiopática no cirrótica. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(9):556-62.
3. Suárez-Ferrer C, Llop-Herrera E, Calvo-Moya M, Vera-Mendoza MI, González-Partida I, González-Lama Y, et al. Hipertensión portal idiopática secundaria a tratamiento tiopurínico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(2):79-83.

4. López-Martín C, de la Fuente-Fernández E, Corbatón P, Sánchez MC, Gisbert JP. Hiperplasia nodular regenerativa: hepatotoxicidad por azatioprina en un paciente con enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(1):16-9.
5. Martín de Carpi J, Viada Bris J, Jiménez Treviño S. Enfermedad de Crohn. *Protoc diagn ter pediatr*. 2023; 1:191-205.
6. Alías Carrascosa, E., Del Carmen Gutiérrez Sánchez, M., Abenza Oliva, L., Del Carmen Ojados Hernández, M., Carrillo García, M. Ecografía en modo B y Doppler en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con hipertensión portal. *Seram*. 2018; 2(1).