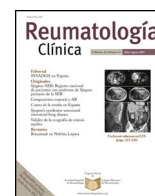




Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



## Caso clínico

### Enfermedad de Crohn en paciente con artritis idiopática juvenil de inicio sistémico: ¿asociación o complicación asociada al tratamiento?

Laura Martín Pedraz<sup>a,\*</sup>, Rocío Galindo Zavala<sup>a</sup>, Javier Blasco Alonso<sup>b</sup>, Víctor Manuel Navas López<sup>b</sup> y Esmeralda Núñez Cuadros<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Sección de Reumatología Pediátrica, UGC Pediatría, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

<sup>b</sup> Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil, UGC Pediatría, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 7 de mayo de 2021

Aceptado el 10 de junio de 2021

On-line el 9 de octubre de 2021

##### Palabras clave:

Enfermedad de Crohn

Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico

Pediatría

#### R E S U M E N

La evolución de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJs) hacia las diferentes formas de presentación de enfermedad inflamatoria intestinal es extremadamente infrecuente. Presentamos la que, hasta ahora, es la primera comunicación de un paciente con AIJs con evolución a enfermedad de Crohn en el que se han detectado mutaciones en genes responsables de la adecuada regulación del sistema inmune innato.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

#### Crohn's Disease in a Patient with Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. Association or Associated Side Effect of Treatment?

#### A B S T R A C T

The progression of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (JIAs) to the different forms of presentation of inflammatory bowel disease is extremely rare. We present the first report of a patient with SJIA that progressed to Crohn's disease in which mutations have been detected in genes responsible for the adequate regulation of the innate immune system.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

##### Keywords:

Crohn's disease

Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis

Paediatrics

## Introducción

Los pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) presentan más riesgo de desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal (EII)<sup>1</sup>, aunque su asociación con AIJ de inicio sistémico (AIJs) es excepcional<sup>2–4</sup>. Mutaciones en genes causantes de inmunodeficiencias por disregulación inmune, común a ambas entidades<sup>5</sup>, o el papel de tratamientos anti-IL1 se plantean como hipótesis<sup>2,3</sup>.

## Caso clínico

Presentamos el caso de una niña de 8 años, con fiebre de un mes de evolución, anorexia, sudoración y pérdida ponderal. La exploración física resultó sin alteraciones.

Analíticamente presentaba leucocitosis (25.000/mm<sup>3</sup>) con desviación izquierda, trombocitosis (528.000/mm<sup>3</sup>), PCR 163 mg/l, VSG 92 mm, ferritina 737 ng/ml e hipergammaglobulinemia (IgG 2.650 mg/dl). El resto del estudio bioquímico no presentaba alteraciones. El despistaje infeccioso, que incluyó tuberculosis, tuvo un resultado negativo. ANA y factor reumatoide también fueron negativos. La calprotectina fecal (CF) fue de 58 ng/g. La radiografía torácica, la ecografía abdominal, la TC toracoabdominal, la ecocardiografía, la resonancia magnética y la gammagrafía ósea no

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedraz88@hotmail.com (L. Martín Pedraz).

**Tabla 1**  
Series pediátricas de AIJs con desarrollo posterior de EII

Tamaño muestral	Maller et al. <sup>3</sup> , 2020 n = 16	Hügler B et al. <sup>2</sup> , 2017 n = 3	Van Dijken et al. <sup>4</sup> , 2011 n = 2
Sexo (varón)	50,0%	66,7%	-
Edad media al diagnóstico de AIJs	9,9 años (rango 1,5-16,1 años)	12,5 años (rango 6,8-15,8 años)	9,5 años (rango 5-14 años)
Manifestaciones clínicas más frecuentes al comienzo de AIJs	Artritis 100% Fiebre 94% Exantema 69%	Artritis 100% Fiebre 100% Exantema 100%	-
Tiempo medio de evolución de la AIJ al diagnóstico de EII	3 años (rango 1,5-9 años)	3,3 años (rango 0,9-4,7 años)	8,7 años (rango 5,2-12,3 años)
Manifestaciones clínicas más frecuentes al comienzo de EII	Diarrea 75% Dolor abdominal 69% Pérdida ponderal 63%	Diarrea 100% Hematoquecia 33,3%	-
Subtipo de EII	EC 81% Colitis indeterminada 19%	EC 66,7% Colitis ulcerosa 33,3%	EC 100%
Tipo de tratamiento biológico previo al comienzo de EII	Anti IL-1 (anakinra o canakinumab) 50% Anti TNF- $\alpha$ (etanercept) 31% Anti IL-6 (tocilizumab) 12,5%	Anti IL-1 100% Anakinra 66,7% Canakinumab 33,3%	Anti TNF- $\alpha$ (etanercept) 100%
Tiempo medio desde inicio del tratamiento biológico al comienzo de EII	-	2,5 años (rango 0,9-4,4 años)	1,6 años (rango 0,3-3,0 años)
Tipo de tratamiento biológico tras el comienzo de EII	Anti TNF- $\alpha$ (adalimumab o infliximab) 75% Anti-IL1 6% Anti IL-6 (tocilizumab) 6%	Anti TNF- $\alpha$ (infliximab) 66,7% Anti IL-1 (anakinra) 33,3%	Anti TNF- $\alpha$ (infliximab) 50%
Evolución tras el comienzo de EII (% enfermedad inactiva)	AIJs: 77% EII: 23%	AIJs: 100% EII: 66,7%	EII: 100%

AIJs: artritis idiopática juvenil de inicio sistémico; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

mostraron hallazgos patológicos. El fondo de ojo fue normal y la biopsia de la médula ósea no presentó alteraciones.

Tras una semana desarrolló adenopatía axilar derecha, ecográficamente hipoeoica y con captación patológica en la PET-TC. Tras extirpación quirúrgica el estudio anatomopatológico y microbiológico no mostraron alteraciones. Posteriormente, desarrolló tumefacción y limitación de la rodilla izquierda, con derrame articular sin hipertrofia sinovial.

Con diagnóstico de AIJs (criterios ILAR 2001) se inició prednisona oral (1,5 mg/kg/día), precisando, tras 3 semanas, asociar anakinra subcutáneo (2 mg/kg/día) por recaída tras el descenso de los corticoides. Un mes después se sustituyó por canakinumab subcutáneo (4 mg/kg/4semanas), permitiendo espaciar las dosis hasta cada 6 semanas, sin presentar incidencias, permaneciendo asintomática 3 años.

Tras ello reinició febrícula, artralgias y ascenso de la PCR. Por respuesta clínico-analítica incompleta con prednisona oral (1 mg/kg/día) se inicia tocilizumab intravenoso (8 mg/kg/2 semanas), con mejoría parcial.

Un mes después reingresó por dolor abdominal y hematoquecia. Analíticamente presentaba unos valores de hemoglobina 7,6 g/dl y CF 3132 ug/g. Tras evidenciar ileocolitis ecográfica se realizó endoscopia digestiva alta y baja, diagnosticándose, según criterios de Oporto<sup>6</sup> y clasificación de París<sup>7</sup>, de enfermedad de Crohn (EC). Panel genético de enfermedades autoinflamatorias con una mutación probablemente benigna (pR702W) y una mutación de significado incierto (p1007finsC), ambas en heterocigosis, en el gen NOD2.

Se suspendió tocilizumab, iniciándose adalimumab subcutáneo (160-80-40 mg/2 semanas) y prednisona oral (1,5 mg/kg/día) y precisando comboterapia con azatioprina. Actualmente se encuentra asintomática en monoterapia con adalimumab, con CF < 15,6 ug/g.

## Discusión

El desarrollo de EII como manifestación extraarticular de AIJs es excepcional<sup>2-4</sup>. Aunque algunos autores plantean que bloquear

farmacológicamente la IL-1 $\beta$  favorecería el cambio fenotípico de AIJs hacia EII<sup>2,3</sup>; esta evolución también se ha encontrado en pacientes con otros tratamientos (tabla 1)<sup>3,4</sup>, en los que esta hipótesis no tendría sustento.

El solapamiento AIJs-EC es una alternativa a considerar, habiéndose evidenciado buena respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  e, incluso, desaparición de sintomatología sistémica, en pacientes con AIJs que evolucionan posteriormente hacia EC<sup>3</sup>. La descripción de mutaciones en el gen LACC1, asociadas a ambas entidades, apoyaría esta posibilidad<sup>5</sup>.

La detección en nuestra paciente de mutaciones en el gen NOD2 asociadas a EC plantea la alternativa de que el cuadro inicial, compatible con AIJs, fuera el conjunto de manifestaciones extraintestinales de inicio de una EC subyacente, aunque la normalidad de la CF y las pruebas de imagen permitieron descartar este diagnóstico. Desconocemos el papel que el tratamiento anti-IL1 ejerció alargando el periodo de latencia hasta desarrollar los síntomas clásicos de EC<sup>8</sup>.

## Conclusiones

Al tratarse de un caso único, y dada ausencia de estudio genético en las series publicadas<sup>2-4</sup>, no es posible extrapolar conclusiones, precisándose más estudios que permitan comprobar o desechar estas hipótesis. Sin embargo, en enfermedades con diagnóstico de exclusión, como la AIJs, deben valorarse evolutivamente otras alternativas diagnósticas o la asociación con otras enfermedades por disregulación inmune ante la aparición de manifestaciones atípicas o pérdida de efectividad del tratamiento habitual.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Virta LJ, Kolho K-L. The risk of contracting pediatric inflammatory bowel disease in children with celiac disease, epilepsy, juvenile arthritis and type 1 diabetes—a nationwide study. *J Crohns Colitis*. 2013;7:53–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.02.021>.
2. Hügler B, Speth F, Hass JP. Inflammatory bowel disease following anti-interleukin-1-treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15:16, <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-017-0147-3>.
3. Maller J, Fox E, Park KT, Paul SS, Baszis K, Borocco C, et al. CARRA Legacy Registry Investigators. Inflammatory Bowel Disease in Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2021;48:5671–4.
4. Van Dijken TD, Vastert SJ, Gerloni VM, Pontikaki I, Linnemann K, Girschick H, et al. Development of inflammatory bowel disease in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol*. 2011;38:1441–6.
5. Assadi G, Saleh R, Hadizadeh F, Vesterlund L, Bonfiglio F, Halfvarson J, et al. LACC1 polymorphisms in inflammatory bowel disease and juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun*. 2016;17:261–4.
6. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:795–806, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.000000000000239>.
7. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1314–21, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21493>.
8. Gündüz Z, Düşünsel R, Aslan D, Sözeri B, Kisaarslan AP. Clinical response to the canakinumab in Crohn's disease related arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12 (Suppl 1):P346.