

la prueba de Coombs directa ha sido positiva a anti-IgG en los controles analíticos.

La AHAI parece ser más frecuente en mujeres adultas, sin relación con la extensión de la enfermedad². La mayoría de los autores describen una relación directa entre el grado de actividad de la enfermedad inflamatoria y el desarrollo de AHAI^{3,4}, y el 80% de los pacientes con CU y test de Coombs directo positivo presentan una intensa actividad de la CU^{5,6}. Sin embargo, otros defienden que no hay relación entre la actividad de la enfermedad de base y la aparición de la anemia⁷. Nuestros pacientes eran 2 mujeres y un varón adultos, 2 de ellos con diagnóstico de pancolitis ulcerosa y el tercero de proctosigmoiditis. En los 3 el diagnóstico de CU precedió al de AHAI. En 2 el proceso hematológico coincidió con un brote de actividad de la CU (en ambos casos de pancolitis), mientras que en el tercero la AHAI se desarrolló en el contexto de una proctosigmoiditis inactiva. Poco se sabe sobre la evolución a largo plazo de esta rara asociación. Se han descrito períodos de hasta 18 meses sin recidivas de ambas enfermedades en pacientes que siguen tratamiento inmunodepresor^{8,9}. En nuestros pacientes, tras un seguimiento entre 43 y 223 meses, hemos comprobado la alta variabilidad de la evolución de ambas entidades. Se ha constatado que, a pesar de la ausencia de hemólisis en la evolución clínica, la prueba de Coombs directa continuaba siendo positiva a anti-IgG.

El tratamiento de la AHAI cuando se asocia a CU debe comenzar con glucocorticoides a dosis altas, con los que se consigue una respuesta parcial o total en el 40% de los pacientes. Los inmunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina o ciclosporina oral) deben añadirse en los casos de resistencia o dependencia a los corticoides. No hay consenso sobre qué actitud debe adoptarse ante el fracaso del tratamiento médico, dado que se trata de una situación muy poco frecuente. Lo más aceptado parece la colectomía en caso de persistencia de actividad de la CU y la esplenectomía en los casos en que la CU permanezca inactiva^{9,10}. En nuestro primer caso, el paciente tuvo una respuesta parcial a los glucocorticoides intravenosos (se corrigió el brote de CU, pero no mejoró la AHAI), pero ante la necesidad de cirugía por otro motivo (colecistectomía) se decidió practicar una esplenectomía para resolver el proceso hemolítico. Tras añadir tratamiento inmunodepresor, el paciente permanece asintomática hasta la actualidad. En el caso 2, el tratamiento con glucocorticoides administrado durante el ingreso hospitalario fue plenamente efectivo, pero en el seguimiento ambulatorio el paciente desarrolló corticoides dependencia, por lo que se inició tratamiento inmunomodulador. En el caso 3 también fue necesario añadir, durante el segundo episodio de AHAI, tratamiento inmunomodulador. En ninguno se precisó colectomía para controlar el brote de actividad de la colitis o de la hemólisis, lo que destaca el papel del tratamiento inmunodepresor.

Lucía Ruiz Sánchez^a,
José María Huguet Malavés^a,
Luis Ferrer Arranz^a y Mariano Linares García^b

^aServicio de Patología Digestiva.
^bServicio de Hematología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

1. Hernández F, Linares M, Ferrer L, Cuquerella J, Sánchez H, Tomé A, et al. Auto-immune haemolytic anaemia in ulcerative colitis: report of three cases. *Acta Haematol.* 1994;91:213-4.

2. Ramakrishna R, Manoharan A. Auto-immune haemolytic anaemia in ulcerative colitis. *Acta Haematol.* 1994;91:99-102.
3. Basista MH, Roe DC. A case presentation of haemolytic anaemia in ulcerative colitis and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 1986;81:990-2.
4. Giannadaki E, Potamianos S, Roussomoustaki M, Kyriakou D, Fragkiadakis N, Manousos ON. Autoimmune haemolytic anaemia and positive Coombs test associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1872-4.
5. Valderrama Roja M, Rodríguez Gorostiza FJ, Álvarez-Sala Walther LA, Torres Segovia FJ, Millán Núñez-Cortés J. Anemia hemolítica autoinmune: una rara complicación de la colitis ulcerosa. *An Med Interna.* 2003;20:78-80.
6. Gumaste V, Greenstein AJ, Meyers R, Sachar DB. Coombs-positive autoimmune haemolytic anaemia in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 1989;34:1457-61.
7. Tavarella F, Fraga J, Carvalho J, Dias LM, Céu M. Autoimmune haemolytic anaemia in ulcerative colitis. A case report with review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 1991;13:445-7.
8. Vilaseca J, Tor J, Puig Costa M, Ribera A, Martín C, Guardia J. Chronic ulcerative colitis and autoimmune haemolytic anaemia. *Med Clin (Barc).* 1980;75:126-8.
9. Mañosa M, Doménech E, Sánchez-Delgado J, Bernal I, García-Planella E, Gassull MA. Anemia hemolítica autoinmune asociada a colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:283-4.
10. Altman AR, Maltz C, Janowitz HD. Autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis: report of three cases, review of the literature, and evaluation of modes of therapy. *Dig Dis Sci.* 1979;24:282-5.



Afectación intestinal por enfermedad de Gaucher tipo 1 a pesar de tratamiento enzimático sustitutivo

Sr. Editor: La enfermedad de Gaucher es una afección genética de herencia autosómica recesiva, producida por el déficit de betagluco-cerebrosidasa ácida, cuyo gen se encuentra en la región q21 del cromosoma 1. En ausencia de esta enzima, se acumulan glucocerebrósidos insolubles (glucosilceramida) en los lisosomas de las células reticuloendoteliales. Clínicamente se conocen 3 tipos. El tipo 1, no neuropático, es el más frecuente y presenta elevada prevalencia en judíos asquenazíes. Habitualmente cursa con hepatoesplenomegalia, anemia, trombopenia y trastornos óseos^{1,2}. El estudio del déficit de actividad glucocerebrosidasa en leucocitos de sangre periférica se considera actualmente el método de elección para el diagnóstico³. El análisis molecular de las mutaciones en algunos casos permite establecer el pronóstico de la gravedad de la enfermedad⁴. El tratamiento depende de los síntomas y la situación de cada paciente. Desde principios de la década de 1990 existe la posibilidad de administrar periódicamente la enzima ausente a estos pacientes, con lo que se consigue reducir la acumulación del material depositado, disminuir los síntomas y evitar algunas de las complicaciones de la enfermedad⁵. El trasplante de médula ósea se ha empleado en algunos pacientes, pero su alta morbilidad ha limitado sus aplicaciones¹. Se presenta un caso de extensa afectación in-

testinal por enfermedad de Gaucher tipo 1 en una paciente en tratamiento enzimático sustitutivo.

Mujer de 50 años diagnosticada de enfermedad de Gaucher tipo 1 con afectación ósea, cardíaca (doble lesión aórtica), cutánea y hepatoesplénica, que precisó esplenectomía por hiperesplenismo. Recibía tratamiento enzimático sustitutivo con imiglucerasa desde hacía 7 años, con descenso progresivo de los valores de la actividad de la quitotriosidasa. Entre sus antecedentes familiares destacaba el fallecimiento de 2 hermanos, a los 22 y 43 años de edad, por complicaciones secundarias a enfermedad de Gaucher. Ingresó en nuestro servicio por un síndrome febril de 15 días de evolución, de predominio vespertino, acompañado de escalofríos, malestar general, astenia y anorexia. Refería además un cuadro de larga evolución (> 30 años) de aumento del número de deposiciones (5-8 al día) de heces amarillentas, pastosas, adherentes, tanto diurnas como nocturnas, y acompañadas de urgencia defecatoria. En la exploración física destacaban alopecia, hiperpigmentación cutánea y soplo sistólico III-IV/VI en foco aórtico y III/VI en foco mitral. El hemograma mostraba leucocitosis (25.390 leucocitos/ μ l) con linfocitosis absoluta. La citometría de flujo de sangre periférica indicaba linfocitosis reactiva. En las determinaciones bioquímicas destacaban: urea de 66 mg/dl, creatinina de 1,43 mg/dl, aspartato-transaminasa de 180 U/l, alanina-aminotransferasa de 143 U/l, gammaglutamil transpeptidasa de 357 U/l, fosfatasa alcalina de 712 U/l, albúmina de 3,1 g/dl, colesterol de 159 mg/dl, triglicéridos de 405 mg/dl, proteína C reactiva de 18,7 mg/l, lactatodeshidrogenasa de 466 U/l y betamicroglobulina de 14,46 mg/l. La detección de grasas en heces de 24 h, la xilosemia y los marcadores tumorales se encontraban dentro de los límites de la normalidad. Las serologías para los virus de la hepatitis B, C y de la inmunodeficiencia humana fueron negativas, al igual que las determinaciones de toxina de *Clostridium difficile* y parásitos en heces, los hemocultivos y coprocultivos. Se practicó una tomografía computarizada toracoabdominal con contraste oral e intravenoso, que descubrió afectación continua de un largo segmento del íleon con engrosamiento nodular de sus pliegues y disminución de su luz. En el tránsito intestinal apareció un engrosamiento de los pliegues mucosos de las primeras asas de yeyuno. En las porciones media y distal del yeyuno, así como en íleon terminal, se observaron múltiples defectos de repleción submucosos indicativos de engrosamiento y desestructuración de los pliegues de la mucosa. Posteriormente se realizó una enteroscopia oral, donde se apreció una alteración difusa de la mucosa del intestino delgado con vellosidades aparentemente gruesas y un punteado blanco que podía corresponder a linfangiectasias. Se evidenciaron múltiples nódulos submucosos en el yeyuno cuya naturaleza no era determinable por las características endoscópicas, pero sin aparentes signos de malignidad. Se enviaron al Servicio de Anatomía Patológica múltiples biopsias de la zona. El informe anatomopatológico describía un infiltrado submucoso de células xánticas con mínima positividad para la reacción del ácido peryódico de Schiff (PAS) y negativas para Luxol y negro Sudán. El estudio ultraestructural mostraba un material granular de naturaleza no filada. Además se descubrió duodenitis por citomegalovirus con inmunotión positiva en las glándulas de Brunner. Se remitieron algunas muestras histológicas a la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG), donde se demostró infiltración intestinal por células de Gaucher. La evolución clínica y analítica fue satisfactoria, con remisión del cuadro febril y normalización de los parámetros analíticos.

Además de las manifestaciones clínicas clásicas de la enfermedad de Gaucher tipo 1, en nuestra paciente se daba la particularidad de infiltración del intestino delgado, escasamente descrita en la literatura médica⁶. Ante los hallazgos radiológicos, la presencia de linfocitosis y la probable asociación entre enfermedad de Gaucher tipo 1 y una mayor incidencia de neoplasias hematológicas, se pensó como po-

sibilidad diagnóstica en el linfoma intestinal⁷. Sin embargo, la citometría de flujo de sangre periférica, las determinaciones séricas de lactatodeshidrogenasa y betamicroglobulina, y finalmente el estudio histológico, descartaron esta posibilidad. Estos pacientes muestran una mayor susceptibilidad frente a las infecciones víricas, particularmente por el virus de Epstein-Barr². El cuadro que motivó el ingreso, consistente en fiebre alta y elevación tanto de transaminasas como de linfocitosis, era indicativo de una infección aguda por citomegalovirus, demostrada histológica e inmunohistoquímicamente en el duodeno. Las muestras histológicas obtenidas mediante enteroscopia permitieron demostrar la presencia de células de Gaucher en la región intestinal, característicamente positivas para Perls y PAS, y negativas para fosfatasa ácida tartrato-resistente, pero con ciertas peculiaridades en nuestra paciente que dificultaron su diagnóstico⁸. El tratamiento enzimático sustitutivo es capaz de revertir el sustrato acumulado durante años. Previene o mejora las manifestaciones progresivas que se asocian a la enfermedad⁵. La respuesta al tratamiento se evalúa mediante determinaciones de la actividad de la quitotriosidasa⁹. Resultó muy llamativo descubrir una extensa afectación intestinal por la enfermedad después de tantos años de aparente buena respuesta al tratamiento con imiglucerasa.

Elena Gómez Delgado^a,
Francisco Reina Campos^a,
Francisco Gavilán Carrasco^b
y Eduardo Leo Carnerero^a

^aServicio de Aparato Digestivo.
^bServicio de Anatomía Patológica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. España.

1. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher's disease. *Lancet*. 2001;358:324-7.
2. Mankin HJ, Rosenthal DI, Xavier R. Gaucher disease. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83:748-63.
3. Niederau C, Haussinger D. Gaucher's disease: a review for the internist and hepatologist. *Hepato-gastroenterology*. 2000;47:984-97.
4. Zimran A, Sorge J, Gross E, Kubitz M, West C, Beutler E. Prediction of severity of Gaucher disease by identification of mutations at the DNA level. *Lancet*. 1989;2:349-52.
5. Connock M, Burls AF, Fry-Smith A, Juárez-García A, McCabe C, Wailoo A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2006;10:iii-iv, ix-136.
6. Henderson JM, Gilinsky NH, Lee EY, Greenwood N. Gaucher's disease complicated by bleeding oesophageal varices and colonic infiltration by Gaucher cells. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:346-8.
7. De Fost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, Brill N, Brett S, Haussinger D, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;36:53-8.
8. Bogoeva B, Petrusevska G. Immunohistochemical and ultrastructural features of Gaucher's cells-five case reports. *Acta Medica Croatica*. 2001;55:131-4.
9. Young E, Chatterton C, Vellodi A, Winchester B. Plasma chitotriosidase activity in Gaucher disease patients who have been treated either by bone marrow transplantation or by enzyme replacement therapy with alglucerase. *J Inher Metab Dis*. 1997;20:595-602.



Anticuerpos antifosfolipídicos, síndrome antifosfolipídico y hematomas suprarrenales

Sr. Editor: He leído con interés el planteamiento y la posterior discusión clínica que, tanto los profesionales del Hospital Clínic de Barcelona, como la Dra. Rodríguez Carballeira hacen, respectivamente, del caso presentado en la conferencia clinicopatológica 161-2007¹. Al ser el tema de especial interés para mí, me he permitido la libertad de escribir esta carta para hacer unas consideraciones, alguna de orden práctico, otras de índole meramente académica.

Durante la discusión, se habla de los distintos patrones anatómicos y anatomopatológicos que se pueden hallar en la afectación suprarrenal asociada a anticuerpos antifosfolipídicos (aFL), entre ellas la hemorragia o hematoma, probablemente secundaria a un infarto, situación que podría parecer paradójica. Estoy totalmente de acuerdo con esta interpretación, ya que también lo hemos visto en casos de complicaciones obstétricas relacionadas con los aFL, entre ellas los hematomas retroplacentarios, con estabilización y/o resolución tras tratamiento con heparina². En cuanto a las pruebas de detección de los aFL, tal como se comenta durante la discusión del caso, sigue habiendo dificultades en su estandarización y en su reproducibilidad, todavía con demasiadas diferencias interlaboratorio, tanto en los aFL tipo anticoagulante lúpico (AL), como en los anticuerpos anticardiolipina (ACA) o los anticuerpos anti- β_2 -glucoproteína-I^{3,4}. Quizás, en un futuro, el advenimiento de nuevos sistemas de detección de aFL, como los basados en técnicas de citometría de flujo, puedan ser más exactos y reproducibles⁵.

Por último, 2 comentarios meramente académicos. Aunque todos entendemos y utilizamos coloquialmente el término síndrome antifosfolipídico (SAF) primario cuando éste no está asociado a otra enfermedad autoinmunitaria, *sensu estricto*, y, de acuerdo a las recomendaciones de Sydney de 2005, publicadas en enero de 2006³, deberíamos abandonar el concepto de «primario», dado que la manifestaciones clínicas asociadas a los aFL no difieren cuando acompañan a otra enfermedad autoinmunitaria, que si se presentan de forma aislada^{3,6}. En este caso concreto¹, además, la existencia de trombocitopenia, anticuerpos antinucleares positivos (con doble patrón de inmunofluorescencia) y positividad para los anticuerpos anti-ADNn (ELISA convencional y *Crithidia lucillae*), hace que podamos, teóricamente, considerar que el paciente tiene 3 criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico (LES) y, por tanto, estar ante un paciente portador de un síndrome lúpico incompleto o síndrome similar a LES. De hecho, la tasa de evolución de SAF a LES o síndrome similar a LES es, según las series, de alrededor del 8-15%⁷. Por tanto, y en espera de la evolución del caso, el diagnóstico académico probablemente debería ser: «síndrome antifosfolipídico» o de «hematoma suprarrenal bilateral asociado a anticuerpos antifosfolipídicos/SAF» o incluso, «insuficiencia suprarrenal aguda aso-

ciada a anticuerpos antifosfolipídicos/SAF». En la discusión final, también se comenta el valor de la determinación de los anticuerpos anti- β_2 -glucoproteína-I como nuevo criterio diagnóstico del SAF, aceptado desde la reunión de Sydney³, de gran utilidad para poder clasificar a pacientes como portadores de SAF, en los casos con anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina repetidamente negativos^{3,8,9}. Pero, en la discusión, se comenta que estos anticuerpos anti- β_2 -glucoproteína-I deben ser positivos «a títulos altos»¹. Dadas las dificultades de estandarización, y hasta que no se alcance un consenso generalizado, las recomendaciones de Sydney no contemplan la estratificación de los valores de los anticuerpos anti- β_2 -glucoproteína-I. Son positivos o negativos, ya sean de isotipo IgG y/o IgM, en plasma o suero, siempre que estén por encima del percentil 99 en relación con los valores de la población control³.

En cualquier caso, estas puntualizaciones no desmerecen, en absoluto, ni la resolución del caso, brillante por cierto, por parte de los facultativos especialistas del Hospital Clínic de Barcelona, ni la excelente discusión teórica hecha por la Dra. Rodríguez Carballeira y por el Dr. Reverter.

Jaume Alijotas-Reig

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. Departamento de Medicina.
Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.
Barcelona. España.

1. Rodríguez Carballeira M, De Juan C, Reverter JC. Varón de 46 años con hematoma suprarrenal bilateral. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:71-7.
2. Alijotas J, Izquierdo M, Cusido MT, Carrera JM, Ribera M. Antiphospholipid antibodies, antinuclear antibodies, complement levels, hypergammaglobulinemia and spontaneous intrauterine hematomas in pregnant women. *Am J Reprod Immunol*. 2003;49:1-6.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306.
4. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis SA. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2007;109:422-30.
5. Tomer A, Bar-Lev S, Fleisher S, Shelman B, Friguer M, Abu-Shakra M. Antiphospholipid antibody syndrome: the flow cytometric annexin A5 competition assay as a diagnostic tool. *Br J Haematol*. 2007;139:113-20.
6. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1019-27.
7. Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:225-30.
8. Alijotas-Reig J, Casellas-Caro M, Ferrer-Oliveras R, Llurba-Olive E, Hermosilla E, Vilardell-Tarres M, et al. Are Beta2-Glycoprotein-I antibodies markers for recurrent pregnancy loss in lupus anticoagulant/anticardiolipin seronegative women? *Am J Reprod Immunol (En prensa)*.
9. Zammiti W, Mtraoui N, Kallel C, Mercier E, Almani WY, Mahjoub T. A case-control study on the association of idiopathic recurrent pregnancy loss with autoantibodies against B2-glycoprotein I and annexin V. *Reproduction*. 2006;131:817-22.