

Desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal en ambos miembros de un matrimonio

M. Bustamante, F. Devesa, V. Pareja^a, M.J. Ferrando, J. Ortuño y A. Borghol

Unidad de Medicina Digestiva y ^aServicio de Cirugía. Hospital Francesc de Borja. Gandía. Valencia.

RESUMEN

Actualmente se considera que la enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI) podría estar producida por la acción de un agente externo todavía no identificado sobre un individuo genéticamente predispuesto. Mientras que la influencia genética en el desarrollo de la enfermedad ha sido profusamente estudiada, se conoce muy poco de los posibles agentes ambientales que podrían influir en su aparición. Un ejemplo de la influencia de los agentes ambientales puede ser la aparición de la EICI en ambos miembros de un matrimonio. Describimos el caso de un matrimonio en el que, tras más de 30 años de convivencia, la mujer desarrolló una forma fistulizante de enfermedad de Crohn y el marido, 7 años después, una proctosigmoiditis ulcerosa. Hasta el momento actual hay unos 70 casos descritos en la bibliografía internacional, ninguno de ellos en España. Comentamos las características de nuestros pacientes en comparación con lo publicado hasta el momento e incidimos en la importancia de la descripción de estas situaciones para la futura identificación de un posible agente externo.

DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN A HUSBAND AND WIFE

It is currently thought that chronic inflammatory bowel disease (IBD) may be due to the action of an as-yet unidentified external agent on genetically predisposed individuals. While genetic influence on the development of the disease has been widely studied, very little is known about the possible environmental agents that could influence its development. One example of the influence of environmental agents could be the development of chronic IBD in a husband and wife. We describe the case of a married couple; after more than 30 years of cohabitation, the wife developed fistulizing Crohn's disease and, 7 years later, the husband developed ulcerative proctosigmoiditis. Currently, approximately 70 cases have been described in the international literature but none have been reported in Spain. We discuss the characteristics of our patients compared with those described in published reports and stress the importance of describing these cases for the future identification of a possible external agent.

Correspondencia: Dr. M. Bustamante.
C/Santo Domingo Savio, 1-15. 46019 Valencia.

Recibido el 19-7-2001; aceptado para su publicación el 16-10-2001.

La influencia de factores genéticos en la patogenia de la enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI) ha sido intensamente estudiada. Se ha descrito, por ejemplo, la concordancia entre gemelos homocigotos^{1,2}, la agregación familiar³, el fenómeno de la anticipación genética⁴ y la existencia de cierta asociación con determinados grupos HLA⁵. Incluso recientemente se ha identificado un gen que podría estar relacionado con la enfermedad de Crohn (EC) en algunos pacientes⁶. Sin embargo, todos estos hallazgos no explican por sí solos la aparición y la patogenia de la EICI. El hecho de que la concordancia entre los gemelos homocigotos y la penetrancia de la enfermedad diste mucho de ser del 100% sugiere que factores ambientales todavía desconocidos deben tener un papel importante en la génesis y en la expresión de la EICI. Se ha propuesto como factores ambientales fundamentalmente la dieta y agentes infecciosos⁷, pero las evidencias obtenidas son todavía muy débiles. Uno de los hechos que apoyan la existencia de algún agente ambiental es el hallazgo de parejas donde ambos miembros, sin tener relación de parentesco entre sí, están afectados. Nuestro centro está ubicado en el área sanitaria 10 (La Safor) de la Comunidad Valenciana y atiende a una población de alrededor de 180.000 personas. En consultas externas seguimos de forma habitual a 112 pacientes afectados de EICI (91 con colitis ulcerosa [CU], 18 con enfermedad de Crohn [EC] y tres con colitis indeterminadas) entre los que hay un matrimonio afectado, él de CU y ella de EC. La descripción de este caso nos permite hacer algunos comentarios sobre el ambiente y la EICI.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Caso 1

Mujer de 70 años que ingresó en nuestro centro hace 6 años con un cuadro de dolor abdominal de 7 meses de evolución, junto con pérdida de peso de 10 kg. Había sido sometida a una nefrectomía 16 años antes por litiasis y sufría desde hacía 4 meses un cuadro catalogado de depresión. Como antecedente familiar destacado tenía una hermana con EC. A la exploración presentaba aspecto general afectado, dolor a la palpación profunda en la fosa ilíaca derecha y temperatura de 38 °C. En la analítica se obtuvieron los siguientes datos: 13.500 leucocitos/ l (N = 82%); hemoglobina, 10,6 g/dl; hematócrito 33%; VCM 83 fl; plaquetas 493.000/ l; fibrinógeno 795 mg/dl; proteínas totales 5,6 g/dl y VSG 97 mm/primer hora. Se practicaron un enema opaco y una ecografía, que resultaron normales. El cuadro agudo cedió espontáneamente, por lo

que fue dada de alta para su seguimiento en consultas externas. Durante el mes siguiente aparecieron unas lesiones nodulares de color violáceo de unos 4-5 cm de diámetro en el tercio distal de los miembros inferiores cuyo examen histológico permitió catalogarlas como eritema nudoso. Dos meses después sufrió un cambio del ritmo intestinal hacia estreñimiento, junto con el desarrollo de neumaturia franca, motivo por el que fue ingresada de nuevo. Se practicó una tomografía axial computarizada (TAC) del abdomen, que puso de manifiesto una masa hipogástrica que parecía depender de colon y que comunicaba con vejiga. La ecografía confirmó la existencia de la masa de un tamaño aproximado de 6 x 5 cm. Se practicó de nuevo un enema opaco, en el que se apreció una imagen en servilletero en el colon descendente sospechosa de malignidad. Sin embargo, en la colonoscopia practicada unos días después no se apreció lesión mucosa alguna. Una TAC abdominal de control posterior confirmó la desaparición de la masa. Se practicó un tránsito gastrointestinal baritado, que reveló el íleon terminal con la mucosa espiculada sugerente de EC (fig. 1). En ese momento se instauró tratamiento médico con corticoides, 5-ASA y antibioterapia, pero ante la persistencia de la neumaturia se decidió tratamiento quirúrgico electivo unos meses después. En la laparotomía se apreció una tumoración inflamatoria que englobaba el íleon terminal, adherida a sigma y fistulizada a cúpula vesical. Se practicó resección ileocólica con anastomosis término-terminal a colon ascendente. El estudio anatomopatológico de la pieza de resección confirmó el diagnóstico de EC que afectaba al íleon terminal y al polo cecal, deteniéndose en la válvula ileocecal, con formación de una fístula entérica. Desde entonces ha seguido tratamiento de mantenimiento con 5-ASA y corticoides a dosis bajas, ya que presentaba reactivación de la clínica intestinal y del eritema nudoso cuando suspendía los corticoides.

Caso 2

Varón de 76 años que acudió en abril de 1999 con deposiciones sanguinolentas en forma de pujos con urgencia defecatoria. No presentaba fiebre ni alteración significativa del estado general. Como antecedentes había sido apendicectomizado de joven y era fumador de 20 cigarrillos/día. No tenía antecedentes familiares de EICI. En el análisis destacaba: 7.000 leucocitos/l (N = 56%), hemoglobina 16 g/dl, hematocrito 48% y VSG 53 mm/primer hora. Se practicó colonoscopia, en la que se apreció una mucosa granugienta y friable, con pérdida del patrón vascular y presencia de múltiples erosiones menores de 1 mm de diámetro. Esta afectación se extendía de forma continua hasta el ángulo esplénico. El estudio anatomopatológico confirmó el diagnóstico de CU. El índice de Truelove en ese momento era de 14 puntos. Con tratamiento oral con 5-ASA y tópicos con espuma de 5-ASA se consiguió la remisión clínica, pero no endoscópica. A los dos meses, y mientras estaba en tratamiento tópico de mantenimiento, presentó recidiva de la clínica con diarrea de 8-10 deposiciones al día y rectorragia. En esta ocasión se administró tratamiento tópico junto con esteroides orales a dosis de 1 mg/kg/día, con lo que entró en remisión. Tres meses después recidivó la clínica de una forma más florida, alcanzando un Truelove de 18 puntos. De nuevo mejoró con el tratamiento corticoideo, pero recidivó al suspenderlo, por lo que se consideró una corticodependencia. En estos momentos se ha introducido la azatioprina como tratamiento de mantenimiento. Este paciente, marido de la anterior, comenzó con la clínica tras 39 años de matrimonio y 7 años después del diagnóstico de EC en su mujer.

DISCUSIÓN

La afección por EICI de ambos miembros de una pareja no es un hecho frecuente. En el mundo se han descrito unos 70 casos⁸⁻¹⁸, mientras que en España no hemos encontrado ninguna publicación al respecto (MEDLINE 1968-2001; palabras clave: enfermedad inflamatoria crónica intestinal, EC, CU, marido, esposa, familia).

Hay que tener en cuenta que si la prevalencia de EICI en nuestra área fuera lo suficientemente importante podríamos encontrar una pareja afectada simplemente por azar. No disponemos de estudios de prevalencia en el área de La Safor, pero podemos establecer analogías con diversos estudios publicados en el área mediterránea. La tasa de CU y EC por 100.000 habitantes entre los 15 y los 64 años en Mallorca es de 7,8 y 5,8, respectivamente¹⁹. En Barce-

Fig. 1. Tránsito baritado correspondiente a la paciente con enfermedad de Crohn donde se observa un estrechamiento del íleon terminal con espiculación de la mucosa.

lona, la prevalencia global es de 19 casos de EICI por 100.000 habitantes²¹. En Sagunto (Valencia), la prevalencia de CU asciende a 28,87/100.000 habitantes y la de EC a 21,4/100.000 habitantes²¹. Asumiendo una prevalencia de 20/100.000 habitantes para cada una de estas enfermedades, la probabilidad de que ambos cónyuges presenten la enfermedad si consideramos los dos acontecimientos como independientes es de 4×10^{-8} . En nuestra zona había en 1991 un total de 1.870.778 parejas casadas²², por lo que la probabilidad de encontrar por azar una pareja afectada sería mínima. Aunque desde luego esto no excluye el posible papel del azar, sí permite especular sobre una posible relación epidemiológica entre ambos casos.

La ausencia de concordancia en el tipo de EICI entre los dos cónyuges es una situación habitual en los casos descritos en la bibliografía. Cuatro de las 6 parejas de la serie de Comes et al¹⁶ y 11 de las 19 de la serie de Bennet et al¹⁷ presentaban esta discordancia.

El inicio de la enfermedad en los dos cónyuges después del matrimonio es uno de los patrones más frecuentes descritos, con un intervalo variable pero siempre prolongado desde el mismo. También suele existir un período de tiempo dilatado hasta que el cónyuge de un individuo afectado desarrolla la enfermedad¹⁶⁻¹⁸, como si el posible

agente responsable precisara un tiempo de acción largo para causar su efecto nocivo. En nuestro caso, la esposa desarrolló la EC tras 36 años de matrimonio y el marido comenzó con clínica de CU 7 años después.

Algunos autores han hecho responsable a algún factor ambiental apoyándose en la edad del segundo cónyuge afectado, superior a la media para esa enfermedad¹⁷. Sin embargo, en el caso del marido con CU, la edad de presentación coincide con el segundo pico de incidencia por edades descrito en esta enfermedad.

De existir en este caso un factor ambiental no tenemos argumentos para conocer su naturaleza. Si fuera un agente infeccioso debería ser uno con un período de latencia muy largo, pero también podría tratarse de algún factor dietético desconocido.

En conclusión, presentamos el caso de una pareja en la que uno de los cónyuges presentaba una CU y el otro una EC. Aunque este hallazgo podría ser fruto del azar, su existencia permite especular sobre la acción de un agente ambiental en la génesis de la EICI y debe inducir a la comunicación de otros casos de parejas afectadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tysk C, Lindberg E, Járnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: a study of herability and the influence of smoking. *Gut* 1988;28:990-6.
2. Orholm M, Binder V, Sorensen TIA, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a Nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1075-81.
3. Nos P, Argüello L, Hoyos M, Ramírez JJ, Hinojosa J, Molés JR, et al. Afectación familiar en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Diferencias entre grupos de pacientes con y sin historia familiar. *Rev Esp Enferm Digest* 1996;88:470-4.
4. Lee JCW, Lennar-Jones JE. Inflammatory bowel disease in 67 families each with three or more affected first-degree relatives. *Gastroenterology* 1996;111:587-96.
5. Stokkers PCF, Reitsma PH, Tytgat GNJ, Van Deventer SJH. HLA-DR and-DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut* 1999;45:395-401.
6. Hampe J, Cuthbert A, Croucher P, Mirza M, Mascheretti S, Fisher S, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001;357:1925-8.
7. Liu Y, van Kruiningen HJ, West AB, Cartun RW, Cortot A, Colombel JF. Immunocytochemical evidence of *Listeria*, *Escherichia coli*, and *Streptococcus* antigens in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;108:1396-404.
8. Whorwell PJ, Hossenbocus A, Eade OE, Bamforth J. Crohn's disease in a husband and wife. *Lancet* 1978;2:186-7.
9. Whorwell PJ, Hodges JR, Bamforth J, Wright R. Crohn's disease in husband and wife. *Lancet* 1981;1:344.
10. Kirsner JB. Later development of inflammatory bowel disease in the healthy spouse of a patient. *N Engl J Med* 1982;307: 1148.
11. Kelleher D, Noonan N, Weir DG. Ulcerative colitis and abnormal helper: suppressor cell ratios in a husband and wife. *Ann Intern Med* 1985;103:635-6.
12. Rhodes JM, Marshall T, Hamer JD, Allan RN. Crohn's disease in two married couples. *Gut* 1985;26:1086-7.
13. Holmes GKT, Painter NS. Crohn's disease in married couples. *Gut* 1986;27:350.
14. Lobo AJ, Foster PN, Sobala GM, Axon ATR. Crohn's disease in married couples. *Lancet* 1988;1:704-5.
15. Batty GM, Wilkins WE, Morris JS. Ulcerative colitis in a husband and wife. *Gut* 1994;35:562-3.
16. Comes MC, Gower-Rousseau C, Colombel JF, Belalche J, Van Kruiningen HJ, Nuttens MC, et al. Inflammatory bowel disease in married couples: 10 cases in Nord Pas de Calais region of France and Liège county of Belgium. *Gut* 1994;35:1316-8.
17. Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991;100:1638-46.
18. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Van Gossum A, Gower C, Bélaïche J, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterol* 2001;120:816-9.
19. Brullet E, Bonfill X, Urrutia G, Ruiz V, Cueto M, Clofent J, et al. Estudio epidemiológico de la incidencia de enfermedad inflamatoria crónica intestinal en 4 áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1998;110:651-6.
20. Sola R, García Puges AM, Mones J, Badosa C, Badosa J, Casellas F, et al. Enfermedad crónica intestinal en Cataluña (Barcelona y Gerona). *Rev Esp Enferm Digest* 1992;81:7-14.
21. Hinojosa J, Primo J, Lledo S, López A, Roig JV, Fernández J. Incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en Sagunto. *Rev Esp Enferm Digest* 1990;78:283-7.
22. Encuesta Sociodemográfica 1991. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: <http://www.uv.es/econweb/ine/ine.html>.