

Enfermedad de Crohn en una niña con asociación VACTERL: ¿puede coexistir disfunción mitocondrial?



Crohn's disease in a girl with VACTERL association: Can mitochondrial dysfunction coexist?

La asociación VACTERL (V: *vertebral anomalies*, A: *anal atresia*, C: *cardiovascular anomalies*, TE: *tracheoesophageal fistula*, R: *renal anomalies*, L: *limb defects*) es definida por la presencia de al menos 3 de las malformaciones previamente mencionadas, tiene baja incidencia en la población general, su etiología es desconocida, pero se atribuye a la interacción entre múltiples factores genéticos y ambientales¹.

La incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en niños es baja, se caracteriza por un patrón de presentación y progresión más agresivo en comparación con los adultos². El objetivo de este reporte, es informar la presentación simultánea de la enfermedad de Crohn (EC) y la asociación VACTERL.

Niña de 6 años de edad, con antecedente de asociación VACTERL, caracterizado por malformaciones vertebrales (fig. 1A), atresia anal y anomalías cardiovasculares y renales. Se presentó al departamento de urgencias con sangrado rectovaginal, dolor y distensión abdominal. Refirió astenia y pérdida de peso de un mes de evolución. Al examen físico se encontró a paciente con desnutrición, presentaba signos de abdomen agudo, por lo que fue sometida a laparotomía exploradora. Durante la cirugía se realizó hemicolectomía derecha debido a múltiples perforaciones intestinales, fistulas y sangrado severo. La histopatología de colon informó de la presencia de ulceración epitelial, inflamación crónica con agregados linfoides e hiperplasia muscular, así como extensas áreas de fibrosis y necrosis (fig. 1B), se diagnosticó EC, clasificación de Paris³: A1a, L3, B3 y G0.

Se inició tratamiento con mesalazina (50 mg/kg/día), prednisona (1 mg/kg/día) e infliximab (5 mg/kg/dosis, inducción en semana 0-2-6 y 2 dosis de intensificación cada 4 semanas), no obstante la paciente persistió con sangrado rectovaginal y por el estoma, por lo que se cambió el tratamiento a azatioprina (2 mg/kg/día) con adalimumab (dosis

de inducción: 80 mg a las 2 semanas: 40 mg y dosis de mantenimiento semanal: 20 mg), con disminución importante del sangrado. Los niveles de calprotectina se reportaron en límites normales (16 $\mu\text{g/g}$ [valor de referencia: < 50 $\mu\text{g/g}$]). Actualmente solo se administra adalimumab cada 10 días. A 2 años de seguimiento, el sangrado ha remitido, recuperó su estado nutricional y no ha presentado eventos adversos por el uso del anticuerpo monoclonal.

Nuestro caso es de interés especial, ya que se trata del primer informe de un paciente con las mencionadas características. La presentación de EC no se ha vinculado con la asociación VACTERL, sin embargo, ambas entidades pueden ser resultado de la exposición a un modificador de la enfermedad en una paciente genéticamente predispuesta.

La etiología de la asociación VACTERL parece ser heterogénea, existen algunas alteraciones genéticas, pero se describen en reducido número de pacientes. Los factores ambientales que se han asociado a malformaciones anorrectales son: diabetes materna, tratamiento de infertilidad, exposición en el útero a estrógenos o compuestos que contienen progesterona, estatinas y plomo¹. Nuestra paciente no presentaba alguno de estos antecedentes asociados.

Algunos aspectos de la asociación VACTERL presentan similitud con manifestaciones causadas por disfunción mitocondrial⁴, existiendo reportes de casos que presentan ambas entidades. La función mitocondrial es crucial para el mantenimiento del epitelio intestinal. Actualmente no hay evidencia de una asociación causal entre la disfunción mitocondrial y la EII, sin embargo, algunos estudios han demostrado alteraciones en la función mitocondrial dentro del epitelio intestinal de pacientes con EII⁵. Lo anterior sugiere que la disfunción mitocondrial en el epitelio intestinal es un componente integral del proceso inflamatorio, a través de efectos sobre la permeabilidad epitelial, interacciones con la microbiota, y efectos en los procesos de señalización⁵. Por lo que hipotéticamente el vínculo entre la asociación VACTERL y la EC puede ser la disfunción mitocondrial.

Este caso revela además, la necesidad de la aplicación de la tecnología molecular actual y futura en el estudio de pacientes con enfermedades complejas, para determinar el rol de las alteraciones genéticas que estas enfermedades puedan presentar.

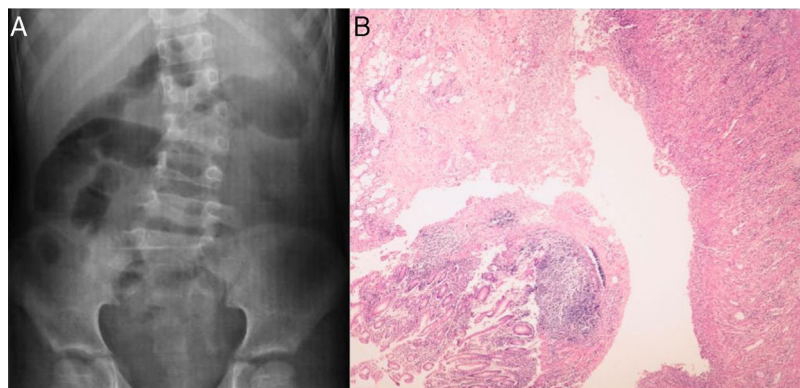


Figura 1 A) Anormalidades vertebrales: escoliosis causada por hemivértebra y anquilosis de L4-L5. B) Histopatología de colon: epitelio ulcerado, inflamación crónica con agregados linfoides e hiperplasia muscular con áreas de fibrosis y necrosis.

Bibliografía

1. Solomon BD. VACTERL/VATER Association. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:56.
2. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8:1179-207.
3. 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.
4. Siebel S, Solomon BD. Mitochondrial Factors and VACTERL Association-Related Congenital Malformations. *Mol Syndromol.* 2013;4:63-73.
5. Novak EA, Mollen KP. Mitochondrial dysfunction in inflammatory bowel disease. *Front Cell Dev Biol.* 2015;3:62.

Rubén Peña-Vélez^{a,b,*}, Enory Almanza-Miranda^a y Gerardo R. Zaragoza-Arévalo^a

^a Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

^b Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, México

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rubenpevelez@hotmail.com (R. Peña-Vélez).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.10.004>
0210-5705/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Carcinoma primario de células escamosas del conducto hepático común: a propósito de un caso



Primary squamous cell carcinoma of the extrahepatic bile duct: A case report

Mujer de 67 años con hipotiroidismo y dislipemia que ingresa por cuadro de ictericia sintomática de 2 días de evolución. Refiere clínica de cólicos biliares de repetición en los últimos 4 meses, así como anorexia y pérdida de peso. No presenta fiebre ni otros datos de interés. Se realiza ecografía abdominal en la que destaca dilatación de vía biliar intrahepática, vesícula con colelitiasis y masa hepática adyacente pseudonodular predominantemente ecogénica mal definida sugestiva de flemón hepático. Se completa estudio con TC abdominal (fig. 1), donde se objetiva masa sólida hepática en los segmentos IV y V de 6 × 8 × 6,2 cm que no muestra

plano de separación con la parte superior de la vesícula y produce una amputación de la vía biliar a nivel del conducto hepático común sugestiva de colangiocarcinoma con invasión hepática y vesicular que infiltra el origen de la arteria hepática y de la vena porta derechas. No objetivan datos radiológicos de hepatopatía. Se realiza RMN hepática y colangio-RMN, apreciándose una masa sólida que envuelve los dos tercios superiores de la vesícula, los segmentos IV y V hepáticos, el colédoco proximal, el conducto hepático común y la bifurcación, con señal heterogénea moderadamente alta en T2 y baja en T1, restricción en secuencias de difusión y captación heterogénea, periférica y tardía en el estudio dinámico, compatible con probable carcinoma biliar. En la analítica destaca elevación de los parámetros de colestasis y marcador Ca 19.9 de 193,5 U/ml, con marcadores CA 125, CEA y alfa-fetoproteína normales. Realizamos biopsia guiada por ecografía que informa de neoplasia epitelial pobremente diferenciada con hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos concordantes con carcinoma puro de



Figura 1 TC abdominal: masa hepática en segmentos IV y V.