



CARTA AL DIRECTOR

Linfoma no Hodgkin nodal de zona marginal bajo tratamiento anti-TNF en enfermedad de Crohn



Marginal zone lymphoma under anti-TNF treatment in Crohn disease

Sr. Director:

Los pacientes con enfermedad Crohn (EC) presentan un incremento en el riesgo de desarrollo de linfomas no Hodgkin (LNH) respecto la población general¹. En la literatura la mayoría de los pacientes estaban bajo tratamiento combinado con anti-TNF y tiopurinas no considerándose actualmente a los anti-TNF en monoterapia per se potenciales causantes de LNH.

Presentamos una paciente con EC y espondiloartropatía axial y periférica que bajo tratamiento anti-TNF en monoterapia se diagnosticó de un LNH nodal de zona marginal (LNZM), entidad hematológica infrecuente², planteándose la seguridad de seguir anti-TNF frente a cambiar de grupo farmacológico preservando eficacia.

Caso clínico

Mujer de 55 años, fumadora, con diarrea desde hace 4 años fue diagnosticada de EC ileal con patrón inflamatorio por lo que se pautaron esteroides. Por corticodependencia se inició azatioprina que se suspendió por pancreatitis, sustituyéndose por metotrexato. Ante la persistencia de actividad clínica y biológica se inició tratamiento con adalimumab (ADA) en monoterapia con resolución de los síntomas y normalización de parámetros biológicos de actividad.

Tras 29 meses en monoterapia con ADA la paciente presentó artritis en manos y tarsos, entesitis aquilea y dactilitis. Analíticamente destacaba PCR 20 mg/L. Se reinicia MTX que se suspendió por efectos adversos y 10 mg de prednisona. La ecografía objetivó inflamación radiológica (entesitis y tendinosis aquilea derecha con bursitis asociada y fascitis plantar bilateral) y en la tomografía pélvica sacroileitis bilateral sin clínica asociada. A los 5 años de tratamiento en monoterapia con ADA, una analítica de control mostró un inmunofenotipo compatible con LNZM (CD5-, CD20+, FMC7+) con escasa traducción hemoperiférica y tomografía toracoabdominal sin hallazgos a excepción de íleon distal engrosado

por lo que se decidió seguimiento sin implementar ningún tratamiento por el linfoma. El hallazgo del LNH motivó la retirada consensuada del anti-TNF. Dado el curso tórpido de la espondiloartropatía periférica, buscando mantener la remisión de la EC priorizando la seguridad, se inició ustekinumab (UST) en pauta de inducción endovenosa 6 mg/Kg y mantenimiento subcutáneo 90 mg cada 8 semanas. Actualmente, tras 20 meses desde su inicio, prosigue tratamiento con UST en misma pauta con persistencia de remisión clínica digestiva aunque con clínica articular (entesitis y algias a nivel metatarsofalángicas). A nivel hematológico continúa controles analíticos sin objetivarse progresión de la linfocitosis, no habiéndose descrito hasta la fecha resoluciones espontáneas de LNZM.

Discusión

El riesgo de linfomas en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es mayor respecto la población general en relación a la enfermedad de base y uso de inmunomoduladores tiopurínicos y anti-TNF¹. Por otra parte, se ha comunicado la regresión de algunos casos de linfoma de Hodgkin a los 3 meses tras retirada del anti-TNF³. En pacientes con EII debemos considerar el diagnóstico de linfoma ante la aparición de clínica sugestiva (fiebre nocturna, síndrome tóxico) y discrasias hematológicas analíticas¹. Los factores de riesgo independientes establecidos son el sexo masculino, edad mayor a 65 años y diagnóstico a una edad temprana de EII¹.

Nuestra paciente no presentaba factores de riesgo de linfoma ni tampoco clínica acompañante. Únicamente se constató una alteración inmunofenotípica linfocitaria, compatible en el contexto de la paciente con LNHNZM².

Los linfomas zona marginal representan aproximadamente del 5 al 15% de todos los LNH del mundo occidental, siendo los nodales el subtipo menos frecuente (10% del total de casos) con una incidencia reportada ajustada por edad de 0,57/100.00 personas-año. Los pacientes presentan enfermedad localizada en ganglios periféricos (cervicales e inguinales) con anemia y trombocitopenia en un 25 y 10% de los casos, respectivamente. Las últimas guías publicadas sugieren la posibilidad de que pacientes con baja carga tumoral y ausencia de síntomas B se mantenga una actitud conservadora². A diferencia de otros subtipos de LNH, como los MALT², en los LNZM no se ha reportado un incremento de su incidencia en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Respecto al uso de inmunomoduladores concomitantes a anti-TNF, la paciente solo recibió un breve período de MTX pero con un uso total de ADA hasta su retirada de 60 meses, fármaco que no ha demostrado aumentar el riesgo de neoplasias en monoterapia⁴. Así, si bien el registro Pyramid no identificó un incremento en el riesgo de linfoma, cabe destacar que el tiempo de seguimiento, y por tanto de exposición a ADA, fue de hasta 6 años pero con una media aproximada de 3 años/paciente que para valorar el desarrollo de infecciones puede ser suficiente pero quizás no para las neoplasias⁴. En cuanto a la retirada del anti-TNF, se tomó en base al riesgo de empeoramiento de su linfoma. En aquel momento solo requería manejo conservador, persistiendo sin desarrollar síntomas B ni empeoramiento analítico del recuento periférico e incluso contemplando la posibilidad de su regresión como ha sido reportado en otros tipos de linfoma³. En la actualidad no existe literatura sobre el uso de iniciar otro biológico en pacientes con linfoma activo, recomendando las guías ECCO la individualización de cada caso así como ponderar el riesgo-beneficio¹.

Dado que hasta un 25-40% de pacientes con EI presentan manifestaciones extraintestinales asociadas, siendo las articulares las más frecuentes, el objetivo del tratamiento debe ser el control tanto de la inflamación intestinal como la articular siendo para ello fundamental el manejo multidisciplinar. En el caso descrito se optó por UST (anti-interleukina IL12/23) por su eficacia tanto en EC intestinal como a nivel articular, como por su perfil de seguridad respecto a aparición de neoplasias. De hecho en los diferentes ensayos clínicos realizados con UST en enfermedad psoriásica a largo plazo, las tasas de neoplasia de nuevo diagnóstico son comparables con las de los grupos placebo (0,3% y 0,4%, respectivamente), no observándose tampoco diferencias respecto a tasas esperables en población general. Esta tendencia parece ser asimilable en la EC según los estudios controlados recientemente publicados como en los datos preliminares presentados recientemente (estudio SUSTAIN) en la práctica clínica habitual⁵.

Consideramos este caso un ejemplo de comorbilidad eventual que puede surgir en práctica clínica habitual con pacientes con EI que obliga a un manejo multidisciplinar en la toma de decisiones así como a una individualización del tratamiento para priorizar, en este caso, la seguridad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran los siguientes conflictos de intereses:

Carlos González-Muñoz: Norgine, Ferring, Janssen, Takeda.

Javier Briones y Hye Sang Park declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Esther García-Planella: Abbvie, MSD, Janssen, Pfizer, Takeda, Faes, Ferring, Falk, Kern.

Bibliografía

1. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, et al. European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis*. 2015;9:945–65.
2. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzone M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31:17–29.
3. Cassaday R, Malik J, Chang J. Regression of Hodgkin lymphoma after discontinuation of a tumor necrosis factor inhibitor for Crohn's disease: a case report and review of literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11:289–92.
4. D'Haens G, Reinisch W, Panaccione R, Satsangi J, Petersson J, Bereswill M, et al. Lymphoma Risk and Overall Safety Profile of Adalimumab in Patients With Crohn's Disease With up to 6 years of Follow-UP in the PYRAMID Registry. *Am J Gastroenterol*. 2019;113:872–82.
5. Chaparro M, Sulleiro S, Bastón-Rey I, Rodríguez C, García-Tercero I, Ramírez P, et al. Long-term effectiveness and safety of ustekinumab (UST) in patients with active Crohn's disease (CD) in real life: Interim analysis of the SUSTAIN study. Póster presentado en: ECCO 2020. 15th European Crohn's and Colitis Organization; 2020:12–5. Vienna, Austria.

Carlos González-Muñoz^{a,*}, Javier Briones^b,
Hye Sang Park^c y Esther García-Planella^a

^a Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cgonzalezm@santpau.cat
(C. González-Muñoz).