

Colitis Ulcerosa y Neurofibromatosis tipo 1 concomitantes: ¿posible origen común?

Concomitant Ulcerative Colitis and Neurofibromatosis type 1: possible common origin?

Belén Morales F.^a, Humberto Soriano B.^b

^aEscuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bDepartamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 14 de diciembre de 2021; Aceptado: 3 de mayo de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La Neurofibromatosis Tipo 1 es un síndrome genético caracterizado por el desarrollo de neurofibromas. En la formación de estos participa una desregulación de la degranulación mastocitaria. Se postula que esta alteración podría tener un rol en la patogenia de la Colitis Ulcerosa.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Es el primer reporte de caso de una paciente preescolar con Neurofibromatosis Tipo 1 que debuta con Colitis Ulcerosa. Este caso agrega a la discusión el rol del Citomegalovirus en la presentación de la enfermedad, no estudiado en los casos previos.

Resumen

En los últimos 15 años se han descrito 3 casos de Colitis Ulcerosa concurrente con Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) en adultos y adolescentes, pero no en niños; y aunque puede ser un hallazgo casual, se postula una vía patogénica común entre ambas enfermedades, basada en la desregulación de los mastocitos en el tracto digestivo. **Objetivo:** Reportar el caso clínico de una preescolar que debuta con Colitis Ulcerosa concomitante con infección por CMV, con antecedente de NF1, y discutir el origen común entre ambas enfermedades. **Caso Clínico:** Preescolar de 2 años y medio con historia previa de NF1 que se presenta con diarrea sanguinolenta. Al examen endoscópico la mucosa desde el margen anal hasta el ciego se observó eritematosa, con pérdida de la transparencia vascular. Las biopsias de mucosa colónica mostraron signos de inflamación crónica, concordantes con el diagnóstico de Colitis Ulcerosa, e infección por CMV diagnosticada por PCR. **Conclusión:** En estudios previos se ha sugerido que los mastocitos podrían tener un rol patogénico en el desarrollo de la CU, sin embargo, no se conoce el significado clínico de los hallazgos descritos. Se necesitan futuras investigaciones para profundizar en el rol de los mastocitos en el desarrollo de CU y confirmar una asociación genética entre ambas enfermedades.

Palabras clave:

Enfermedad
Inflamatoria Intestinal;
Colitis Ulcerosa;
Neurofibromatosis 1;
NF1;
Enfermedades
Autoinmunes

Abstract

In the last 15 years, 3 cases of concurrent Ulcerative Colitis with Neurofibromatosis Type 1 have been described in adults and adolescents, but not in children; although it may be a casual finding, a common pathogenic pathway between both diseases is postulated, based on mast cell dysregulation in the gastrointestinal tract. **Objective:** To report the clinical case of a toddler with onset of concomitant Ulcerative Colitis with CMV infection, with history of Neurofibromatosis Type 1, and to discuss the common origin between both diseases. **Clinical Case:** We describe the case of a 2-and-a-half-year-old toddler with history of Neurofibromatosis Type 1 who presented with bloody diarrhea. On endoscopic examination, the mucosa from the anal margin to the cecum was erythematous, with loss of vascular transparency. Biopsies of colonic mucosa showed signs of chronic inflammation, consistent with the diagnosis of Ulcerative Colitis, and CMV infection was diagnosed by PCR. **Conclusion:** Previous studies have suggested that mast cells may have a pathogenic role in the development of UC, however, the clinical significance of these findings is unknown. Future research is needed to further investigate the role of mast cells in the development of UC and to confirm a genetic association between the two diseases.

Keywords:

Inflammatory Bowel Diseases;
Ulcerative Colitis;
Neurofibromatosis 1;
NF1;
Autoimmune Diseases

Introducción

La Colitis Ulcerosa (CU) es una de las presentaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Esta se define como una inflamación crónica del tracto gastrointestinal, asociada a una respuesta inmune desregulada a desencadenantes ambientales^{1,2}. La EII puede presentarse a cualquier edad, siendo la mayor incidencia durante los 15 a 29 años. El 20-25% de los casos se desarrolla en edad pediátrica, y un 6-15% en menores de 6 años^{3,4}.

Se ha descrito un aumento en la incidencia de EII pediátrica, especialmente en el grupo de menores de 6 años, la que se clasifica como “enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano” (VEO-IBD por sus siglas en inglés, very early-onset inflammatory bowel disease)⁵⁻⁷.

En el caso de la EII de inicio muy temprano existiría una mayor cantidad de casos de origen monogénico (EII monogénica), alcanzando en niños menores de 6 años hasta el 15-20% de los casos, y las edades más tempranas de inicio de la enfermedad están más asociadas a defectos genéticos⁷. A la fecha, se han identificado aproximadamente 60 mutaciones monogénicas asociadas con EII^{3,7}.

La presentación conjunta de Colitis Ulcerosa (CU) y Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) se ha reportado en 3 oportunidades, por Tavakkoli et al.⁸, Baratelli et al.⁹ y Adams et al.¹⁰. Aunque puede ser un hallazgo casual, se postula una vía patogénica común que explicaría la relación entre ambas enfermedades. Esta se basa en una alteración de la señalización de los mastocitos, que se observa en el desarrollo de neurofibromas y que estaría implicada en la patogenia de la EII.^{10,11}

La NF1 es un síndrome hereditario causado por

la alteración del gen *NF1*¹². Esta se caracteriza por el desarrollo de tumores en el sistema nervioso central y periférico principalmente, asociado a afectación multisistémica en distinto grado, con alteraciones dermatológicas, óseas, cardiovasculares, ópticas y gastrointestinales reportadas¹³. Un 5-25% de los pacientes presentan manifestaciones gastrointestinales, que incluyen tumores, vasculopatía, pseudoobstrucción y enteropatía perdedora de proteínas; los síntomas son inespecíficos en general, incluyen sangrado, dolor abdominal y síntomas secundarios a obstrucción intestinal, como náuseas, vómitos y distensión^{8,13,14}. Las lesiones más frecuentes son los tumores gastrointestinales estromales (GIST), ubicados mayormente en intestino delgado y estómago¹⁴. La presentación de este caso fue aprobada por el Comité Ético Científico Ciencias de la Salud UC.

El objetivo es comunicar el caso de una paciente de 2 años 6 meses con antecedente de NF1, que se presenta con diarrea sanguinolenta, en la cual el estudio endoscópico y biopsia son compatibles con CU e infección por CMV asociada.

Caso Clínico

Preescolar femenina de 2 años 6 meses, con diagnóstico previo de NF1. Consultó por cuadro de 4 semanas de diarrea con estrías de sangre (5 a 10 episodios al día). A la semana de iniciado el cuadro consultó en el servicio de urgencia, donde se pesquisó Rotavirus (+), con parámetros inflamatorios bajos, coprocultivo negativo y ecografía abdominal normal. Se hospitalizó durante 3 días para manejo de la deshidratación y fue dada de alta sin sangrado, con persistencia de deposi-

ciones semilíquidas. A los 10 días posterior al alta volvió a presentar diarrea con estrías de sangre, asociado a baja ingesta y baja de peso de 1 kg referido por padres. Consultaron a gastroenterólogo pediátrico quien solicitó panel reacción en cadena de polimerasa (PCR) de patógenos gastrointestinales y PCR de *Clostridium difficile* (que resultaron negativos) e indicó hospitalización para estudio.

Al interrogatorio dirigido, los padres no refieren fiebre, dolor abdominal, vómitos, síntomas respiratorios ni urinarios, artralgias ni lesiones nuevas en la piel. No poseen mascotas, y no había historia de viajes ni cambios recientes en la dieta.

La paciente tenía diagnóstico confirmado de NF1 a los 8 meses de vida mediante estudio genético, con la variante patogénica heterocigota c.5606_5627del (p.Gly1869Valfs*28). Presenta compromiso cutáneo (manchas “café con leche”) y compromiso óseo. A los 18 meses requirió artrodesis de tobillo por curvatura tibial. No tiene antecedentes familiares de NF1 ni de enfermedad inflamatoria intestinal.

Al examen físico destaca abdomen blando e indoloro, con ruidos hidroaéreos aumentados, sin masas ni visceromegalias. El examen perianal resultó normal. Tenía múltiples manchas café con leche en extremidades inferiores y en dorso. Se realizaron exámenes generales incluyendo hemograma con anemia moderada microcítica-hipocrómica (Hb 9,6 g/dL), leucocitosis con desviación izquierda (leucocitos 13.900), y parámetros inflamatorios discretamente elevados (PCR 1,37 mg/dL, valor normal hasta 0,5 mg/dL).

Se realizó colonoscopia, se exploró el recto, sigmoides y los distintos segmentos del colon hasta alcanzar el ciego, visualizando la válvula ileocecal y el orificio apendicular. Se inspeccionaron además los últimos centímetros del íleon distal. La mucosa desde el margen anal hasta el ciego se observó eritematosa, con pérdida de la transparencia vascular, a diferencia de la mucosa del ciego, cuya inspección impresionó normal. No se identificaron lesiones en canal anal ni en ciego.

Se tomaron biopsias de intestino delgado (íleon) y grueso. Al examen microscópico se observó mucosa de tipo ileal de arquitectura vellositaria conservada y adecuada diferenciación epitelial, con lámina propia sin inflamación. La mucosa de intestino grueso tenía leve distorsión de arquitectura y adecuada diferenciación epitelial, lámina propia edematosa con leve infiltrado inflamatorio mixto e hiperplasia de folículos linfoides. Se reconocieron focos aislados de microabscesos. La biopsia fue concordante con colitis leve, con signos sugerentes de cronicidad.

Además, se solicitó estudio de PCR para Citomegalovirus (CMV) en biopsia colónica, que resultó positivo.

Dado PCR positiva para CMV, se solicitó IgG e IgM de CMV y carga viral de CMV en sangre, resul-

tando IgG positiva, IgM negativa, y carga viral de CMV en 79,7 UI/ml. Los estudios de laboratorio adicionales incluyeron PCR de patógenos gastrointestinales y PCR de *Clostridium difficile* en deposiciones, que resultaron ambos negativos. En biopsia colónica se solicitaron estudios microbiológicos de tinción de Gram, que mostró leucocitos +++ sin bacterias; cultivo de biopsia que mostró *S. gallolyticus/equinus complex* en muy escasa cantidad (interpretado como flora bacteriana); naranja de acridina, Ziehl-Neelsen, cultivo de Koch, y PCR de ADV que resultaron negativos.

Por endoscopia e histología sugerente de CU, en el contexto de una paciente con síntomas moderados (PUCAI 50), se inició tratamiento con Mesalazina (70 mg/kg/día tres veces al día), y se solicitó calprotectina fecal que resultó mayor a 600 ug/g.

El equipo de Inmunología evaluó a la paciente por sospecha de inmunodeficiencia. Al interrogatorio dirigido los padres no refieren historia infecciosa previa, refieren vacunas al día, buen incremento ponderal, sin antecedentes familiares de inmunodeficiencias, autoinmunidad ni muertes tempranas. Se solicitó estudio con Subpoblaciones Linfocitarias (normal), Inmunoglobulinas (normal), VIH (negativo), linfocitos T de memoria (con alteraciones esperables en contexto de viremia por CMV) y test de linfoproliferación (normal). Además, se realizó un panel genético de Inmunodeficiencias Primarias (Invitae), que contiene 429 genes, de los cuales 68 conforman el Panel de Enfermedad Inflamatoria Intestinal Monogénica. Se obtuvieron 7 variantes de significado incierto, ninguna incluida en el Panel de EII Monogénica.

Se inició tratamiento con Ganciclovir endovenoso dado infección por CMV, que se mantuvo por 15 días. El último control de PCR CMV previo al alta informó carga indetectable.

La paciente evolucionó de forma favorable durante la hospitalización, con disminución de frecuencia de deposiciones y aumento de consistencia, sin rectorragia, sin deposiciones nocturnas y sin dolor abdominal, con PUCAI 0 al alta.

Posteriormente, a los 2 meses de evolución presentó reactivación de EII con diarrea sanguinolenta (PUCAI 35). Se realizó hemograma (normal), panel de patógenos gastrointestinales (-), PCR *Clostridium difficile* (+) y carga CMV indetectable. Se manejó con Metronidazol oral. Sin embargo, persistió con diarrea con estrías de sangre, por lo que se hospitalizó nuevamente.

Se realizó colonoscopia, donde se observó mucosa eritematosa en forma difusa desde el recto hasta el ciego, con nodularidad y pérdida de transparencia vascular en la submucosa, mayor en los segmentos de colon izquierdo y transversal. No se observaron lesiones focales. La mucosa del íleon y canal anal se observaron sin lesiones.

Se realizó biopsia de ileon terminal, colon derecho y colon izquierdo. Al examen microscópico la mucosa de tipo ileal mantenía arquitectura vellositaria conservada y adecuada diferenciación epitelial. Lámina propia no tenía signos de inflamación. No se observaron erosiones aftoides ni granulomas. La mucosa de intestino grueso mostró una leve distorsión de la arquitectura y desdiferenciación epitelial. La lámina propia estaba expandida por infiltrado inflamatorio mixto, de distribución transmucoso. Se reconocieron focos de criptitis y microabscesos crípticos, e hiperplasia de folículos linfoides de tipo reactivo. No se observaron granulomas ni alteraciones citopáticas de tipo viral ni parásitos. Todos los fragmentos de la muestra de colon izquierdo presentaron un cuadro histopatológico similar.

Se indicó tratamiento con Vancomicina oral y Prednisona (1 mg/kg/día) con buena respuesta, presentando una evolución favorable. Fue dada de alta con disminución de frecuencia de deposiciones. En el control ambulatorio persiste con sintomatología leve (PUCAI 5), por lo que se disminuye progresivamente dosis de corticoides y se mantiene en tratamiento con Mesalazina.

Discusión

La NF1 es una enfermedad genética caracterizada por el desarrollo de neurofibromas, compuestos de células de Schwann, productos de degranulación de mastocitos, fibroblastos y matriz extracelular. En la formación de estos, las células de Schwann regulan la degranulación de los mastocitos a través de un receptor de citoquinas en la superficie celular, conocido como c-kit^{10,11}. Las células de Schwann de pacientes con NF1 expresan niveles mayores de c-kit comparado a células de Schwann normales¹¹, generando la desregulación en la degranulación mastocitaria en estos pacientes. Los mastocitos participan en la formación de neurofibromas a través de la liberación de sus productos de degranulación y la secreción de citoquinas como TGF- β , histamina y heparina y metaloproteinasas⁹.

El mayor reclutamiento y actividad de los mastocitos no sería exclusivo del microambiente de los neurofibromas. Baratelli et al.⁹ y Adams et al.¹⁰, demostraron una expresión aumentada de CD117/c-kit en muestras de mucosa colónica en sus pacientes con CU y NF1, indicando un aumento local de la presencia de mastocitos. Esta alteración podría tener un rol en la patogenia de CU, mediante la liberación de mediadores inflamatorios en la barrera epitelial de la mucosa colónica que podría significar un mayor riesgo de desarrollar CU.

Una de las teorías más aceptadas para el desarrollo de EII se basa en que existe una desregulación inmune que alteraría la barrera epitelial, y ante desencadenantes ambientales se gatillaría una reacción inflamatoria sintomática¹. El compromiso del sistema inmune puede llevar a la reactivación de virus que se encontraban latentes, como el CMV. Existe debate respecto a si la infección por CMV es responsable de la severidad de la inflamación en la CU, es un marcador de severidad de la enfermedad, o una consecuencia¹⁵. Es un desafío en la práctica clínica distinguir si existe replicación viral sin mediar enfermedad, es decir, existe reactivación del CMV, o se está en presencia de una colitis-mediada por CMV¹⁶. Sin embargo, se sabe que los pacientes adultos y pediátricos con CU e infección por CMV tienden a tener cuadros más severos, resistencia a corticoides, y mayor riesgo de colectomía en el corto y largo plazo^{15,17}. Siegmund propuso un interesante algoritmo diagnóstico y terapéutico para guiar las decisiones en este escenario¹⁶.

Al comparar este caso con los casos reportados previamente, destaca que es el único descrito en el grupo de menores de 6 años. Esto es relevante ya que en este grupo etario se ha observado el mayor aumento en incidencia de EII pediátrica en los últimos 10 años⁷. Todos los casos reportados inician con diarrea sanguinolenta, sin embargo, la paciente de 39 años presentada por Tavakkoli et al. presentó diarrea con sangre de forma intermitente por 8 años previo a llegar al diagnóstico⁸. Los pacientes reportados por Adams et al.¹⁰ y Baratelli et al.⁹ presentaron mayor extensión y severidad del compromiso de intestino grueso, y en ninguno de los casos se detalla estudio de CMV. En todos los casos se usó ácido 5-aminosalicílico como parte del tratamiento, asociado o no al uso de corticoides.

Por último, todos los pacientes, incluida la paciente de este caso, presentan compromiso cutáneo asociado a la NF1, y al igual que en este caso, el paciente reportado por Adams et al.¹⁰, presenta compromiso óseo. La paciente presentada por Tavakkoli et al.⁸, presenta mayor compromiso tumoral asociado a la NF1, lo que puede estar asociado a su mayor edad y curso de la enfermedad.

En conclusión, aún no se han descrito genes asociados entre EII y NF1. Sin embargo, a medida que aumentan los reportes de casos de CU y NF1, y gracias a los avances que caracterizan el microambiente de los neurofibromas en pacientes con NF1 y la patogenia de la EII pediátrica, aumenta la posibilidad de que la vía patológica común propuesta sea acertada. Se necesitan futuras investigaciones en el área para profundizar en el rol de los mastocitos en el desarrollo de CU y confirmar una asociación genética entre ambas enfermedades.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado:

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Kelsen JR, Russo P, Sullivan KE. Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(1):63-79. doi:10.1016/j.iac.2018.08.008
2. Sullivan KE, Conrad M, Kelsen JR. Very early-onset inflammatory bowel disease: an integrated approach. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(6). doi:10.1097/aci.0000000000000484
3. Shim JO. Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019;22(1):41-49. doi:10.5223/pghn.2019.22.1.41
4. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):423-39. doi:10.1002/ibd.21349.
5. Arai K. Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Challenging Field for Pediatric Gastroenterologists. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23(5):411-22. doi:10.5223/pghn.2020.23.5.411.
6. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014;147(5):990-1007.e3. doi:10.1053/j.gastro.2014.07.023.
7. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(3). doi: 10.1097/mpg.0000000000002567.
8. Tavakkoli H, Asadi M, Mahzouni P, et al. Ulcerative colitis and neurofibromatosis type 1 with bilateral psoas muscle neurofibromas: a case report. *J Res Med Sci.* 2009;14(4):261-5. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21772893.
9. Baratelli F, Le M, Gershman GB, et al. Do mast cells play a pathogenetic role in neurofibromatosis type 1 and ulcerative colitis? *Exp Mol Pathol.* 2014;96(2):230-4. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.02.006.
10. Adams W, Mitchell L, Candelaria-Santiago R, Hefner J, Gramling J. Concurrent Ulcerative Colitis and Neurofibromatosis Type 1: The Question of a Common Pathway. *Pediatrics.* 2016;137(2):e20150973. doi: 10.1542/peds.2015-0973.
11. Chen S, Burgin S, McDaniel A, et al. Nf1-/- Schwann cell-conditioned medium modulates mast cell degranulation by c-Kit-mediated hyperactivation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Am J Pathol.* 2010;177(6):3125-32. doi: 10.2353/ajpath.2010.100369.
12. Garrouche N, Ben Abdallah A, Arifa N, et al. Spectrum of gastrointestinal lesions of neurofibromatosis type 1: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2018;9(5):661-71. doi: 10.1007/s13244-018-0648-8.
13. Cimino PJ, Gutmann DH. Capítulo 51 - Neurofibromatosis type 1. En: Geschwind DH, Paulson HL, Klein CBT-H of CN, eds. *Neurogenetics, Part II.* Vol 148. Elsevier; 2018:799-811. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00051-X.
14. Agaimy A, Vassos N, Croner RS. Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): clinicopathological spectrum with pathogenetic considerations. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(9):852-62. PMID: 23119102; PMCID: PMC3484498.
15. Mourad FH, Hashash JG, Kariyawasam VC, Leong RW. Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z. *J Crohns Colitis.* 2020;14(8):1162-1171. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa036. PMID: 32103246.
16. Siegmund B. Cytomegalovirus infection associated with inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 May;2(5):369-376. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30159-5. PMID: 28397701.
17. Yerushalmy-Feler A, Kern-Isaacs S, Cohen S. CMV Infection in Pediatric IBD. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(4), 13. https://doi.org/10.1007/s11894-018-0617-x.