



# 6° CONGRESO ARGENTINO de Gastroenterología Pediátrica



## Enfermedad Inflamatoria Intestinal Temprana

*¿Qué hacemos los pediatras?*

*Dra. Ana Rocca*

*Hospital de Pediatría J. P. Garrahan*

## *Cambiaron las definiciones: A quien estamos tratando?*

GRUPO	CLASIFICACION	EDAD
EII PEDIATRICA	MONTREAL A1	< 17 años
EII TEMPRANA	PARIS A 1a	< 10 años
MUY TEMPRANA		< 6 años
Infantil		< 2 años
Neonatal		< 28 días

EII convencional, habitualmente poligénica

Fenotipo ≠

- Compromiso colónico, ileon involucrado
- EC: ASCA negativo
- CU: riesgo de biológicos y colectomía

1/5 en < 6 años y 1/3 en < 3 años  
Colitis indeterminada o no clasificada

ENFERMEDADES MONOGENÉTICAS

# El temprana: *es una población uniforme?, es siempre tan agresiva?*



1928 niños con EI entre 2002/2012 → **112 p, 1 a 5 años (vs > 5 a)**

9% EC  
4% CU  
7% EI no  
clasificada  
( $p < .01$ )

Fenotipo  
colónico  
aislado  
( $p < .01$ )



## Incidence, Outcomes, and Health Services Burden of Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease

Eric I. Benchimol,<sup>1,2,3,4</sup> David R. Mack,<sup>1,2</sup> Geoffrey C. Nguyen,<sup>4,5,7</sup> Scott B. Snapper,<sup>8,9</sup> Wenbin Li,<sup>4</sup> Nassim Mojaverian,<sup>4</sup> Pauline Quach,<sup>1,4</sup> and Aleixo M. Muise<sup>6,10</sup>

Estudio poblacional en Ontario, pacientes con EII pediátrica, 1994 / 200

**5 años**

Menor número de consultas médicas

Menor tasa de hospitalización

EC: < riesgo de cirugías /recirugías /cirugía por patología perianal

CU: < riesgo de colectomía

# EII temprana más agresiva / con menor actividad: *Cómo explicamos la variabilidad?*

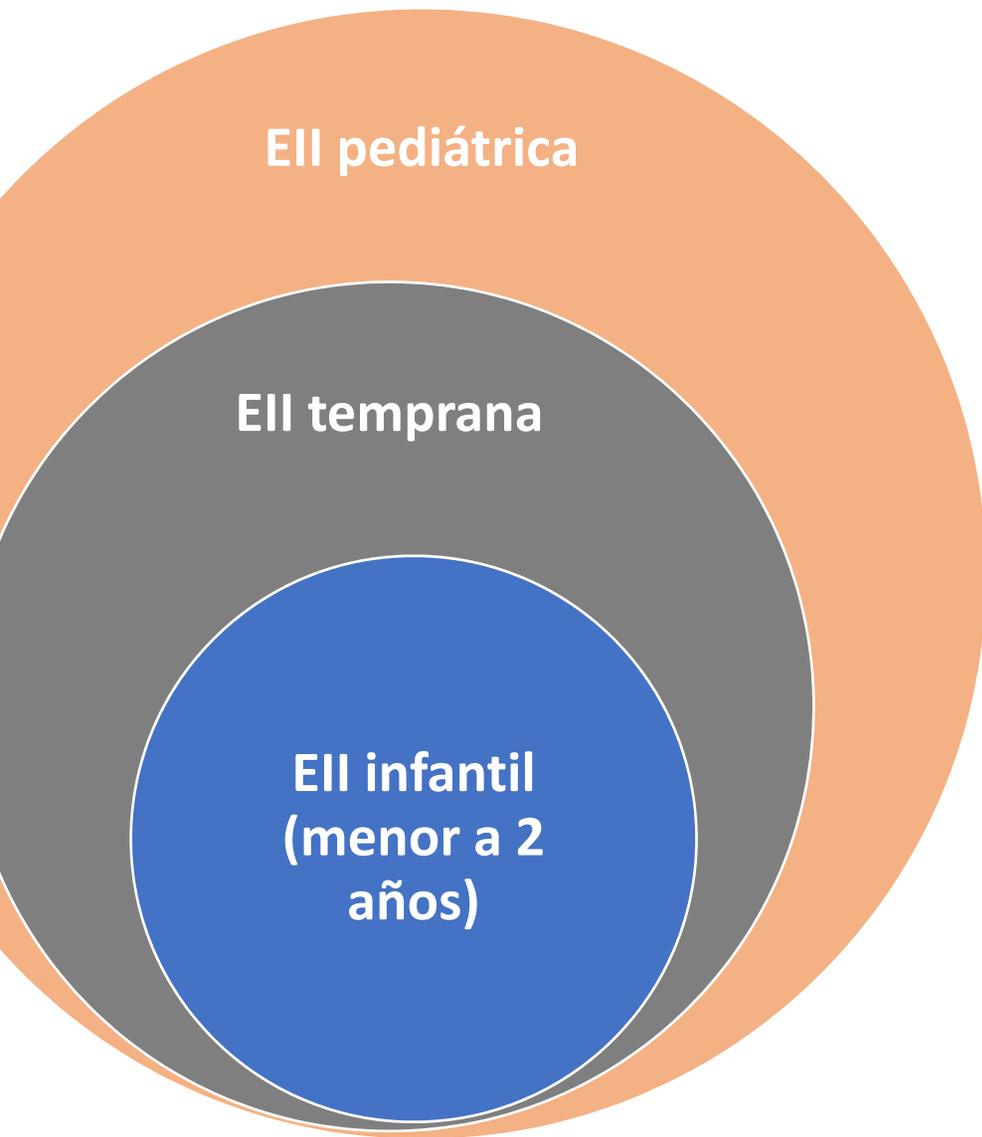


Curso mas agresivo  
Menores de 2 años  
Enfermedad perianal severa  
Enfermedades monogénicas (31%)

Dos grupos de EII  
temprana

Curso mas benigno  
Mínimo tratamiento (mesalazina)  
Símil enfermedad poligénica

Bequet y col (*J. Crohn Colitis* 2016): EPIMAD registro poblacional francés EII pediátrica 1988-2011: **en “promedio” frecuencia de complicaciones en EII temprana similar a la de niños mayores.**



- 20% de EII
- CU más extensa
- EC con compromiso de TDS
- Niños pequeños: patología perianal frec

- Compromiso colónico 80% (vs 20%)
- Ileal < 10% (vs hasta 80%)
- Historia familiar EII 40-50% (vs 14-20%)
- Extensión de la enf hasta 40% (vs 16%)

- Colon exclusivo
- Curso refractario a tto inmunosupresor
- Historia familiar > al 40%
- **En 25% es la 1era manifestación de ID**

*Adaptado de Scott Snapper. VERY EARLY ONSET IBD IN CHILDREN: CAUSES, CURES, & CONUNDRUMS - STATE OF THE ART RESEARCH LECTURE  
October 9th, 2015. NASPGHAN Post-Graduate Course*

# *EII muy temprana: **Cómo tratarla?***

## **Generalmente aceptado**

- Baja tasa de respuesta a tratamiento antiinflamatorio e inmunomodulador (POCOS ESTUDIOS BIEN DISEÑADOS)
- Enfermedades monogénicas
  - tratamientos específicos  $\neq$  a tto de EII
  - riesgos frente a tratamientos convencionales.



**Desafío: reconocer las formas monogénicas para adecuar tratamiento**

## EII temprana: *Iguals drogas, igual efectividad?*

*J Clin Gastroenterol 2017;51:100–110*

### Biological Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease *A Systematic Review*

*Domenico Corica, MD and Claudio Romano, MD*

- Revisa lo publicado después de las últimas guías ECCO /ESPGHAN
- Muy pocos datos respecto a la eficacia de biológicos en EII temprana o muy temprana.

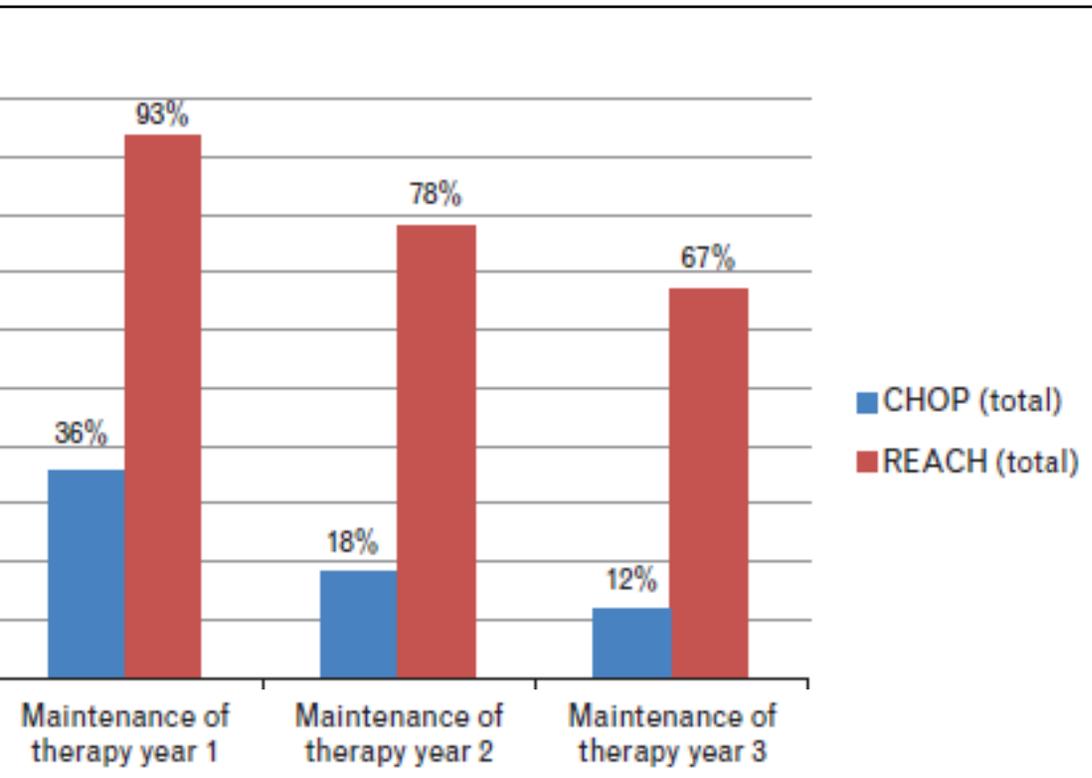
*JPGN 2014;59: 758–762*

## Infliximab Therapy in Pediatric Patients 7 Years of Age and Younger

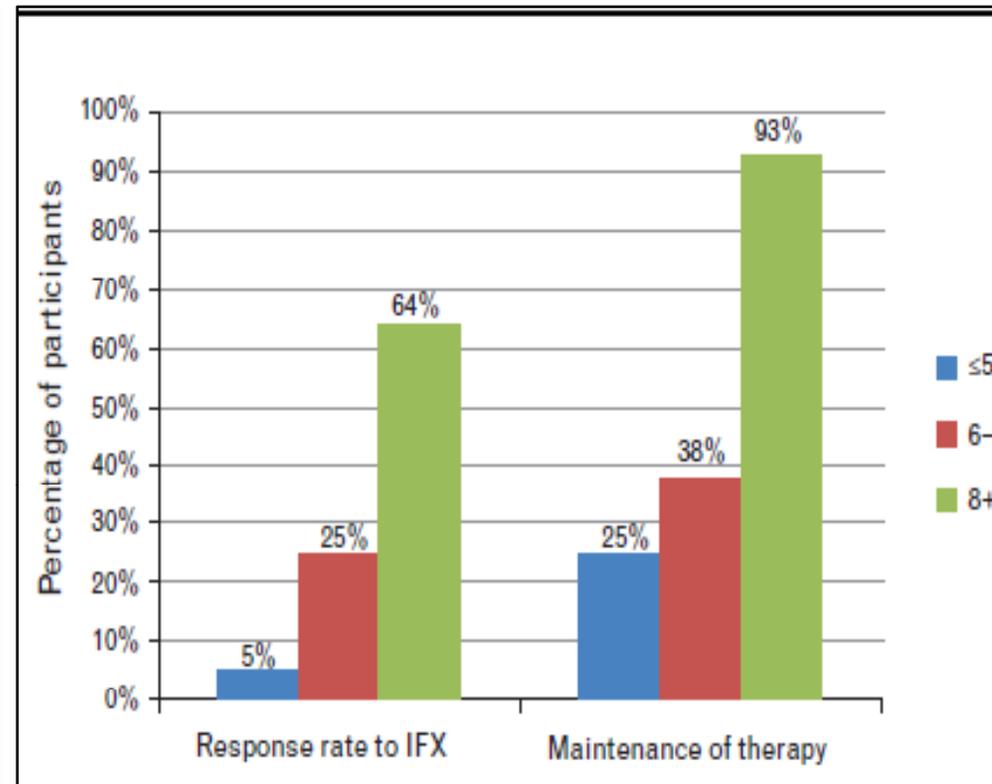
*Judith R. Kelsen, Andrew B. Grossman, Helen Pauly-Hubbard, Kernika Gupta, Robert N. Baldassano, and Petar Mamula*

- Evaluar eficacia y seguridad de IFX en < 7 años. Children's Hospital of Philadelphia.(CHOP)  
Compara con estudio REACH (en > 8 años)

	CHOP (< 7)	REACH (> 8)
<b>N° pacientes</b>	<b>33</b>	<b>112</b>
<b>Respuesta a la inducción</b>	<b>66%</b>	<b>88%</b>



Comparison of maintenance of therapy between CHOP and REACH



Response rate and maintenance of therapy on age at 1 year.

CHOP: The Children's Hospital of Philadelphia;  
 REACH: Randomized, multicenter, open-label study to Evaluate the safety and efficacy of Anti-TNF Chimeric monoclonal antibody in pediatric subjects with moderate to severe Crohn's disease

## *IFX en EI muy temprana*

- Menos posibilidades de mantener tratamiento al año
- Menor eficacia
- Menor efecto ahorrador de corticoides (25% vs 64%)
- Mayor % de efectos adversos
- 75% de reacciones asociadas a la infusión ocurrieron en los más pequeños
- 71% requirió intensificar dosis

*Por qué?*

*Diferencias en farmacocinética?*

*Fenotipo colónico?*

*Estos pacientes requieren*

*mayor dosis de carga, e*

*mg/kg?*

## Qué ocurre con tiopurinas?

*Inflamm Bowel Dis 2017;23:628–634*

### Multicentric Case–Control Study on Azathioprine Dose and Pharmacokinetics in Early-onset Pediatric Inflammatory Bowel Disease

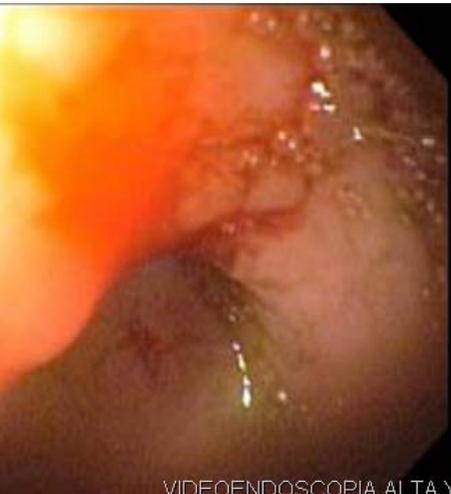
*Gabriele Stocco, PhD,\* Stefano Martelossi, MD,<sup>†</sup> Serena Arrigo, MD,<sup>‡</sup> Arrigo Barabino, MD,<sup>‡</sup> Marina Aloj, MD,<sup>§</sup> Massimo Martinelli, MD,<sup>||</sup> Erasmo Miele, MD,<sup>||</sup> Daniela Knafelz, MD,<sup>¶</sup> Claudio Romano, MD,<sup>\*\*</sup> Samuele Naviglio, MD,<sup>††</sup> Diego Favretto, BSc,<sup>†</sup> Eva Cuzzoni, PhD,<sup>##</sup> Raffaella Franca, PhD,<sup>†</sup> Giuliana Decorti, MD,<sup>†,##</sup> and Alessandro Ventura, MD<sup>†,##</sup>*

- Pacientes con EII temprana requerirían más dosis para obtener igual eficacia
- Tendrían un metabolismo inactivador aumentado por mayor actividad de TPMT.

♂, 2 a 7 m

- Diarrea con sangre desde 18 meses. Fórmula parcialmente hidrolizada sin cambios. Buen crecimiento.
- Anemia leve, alb 4, hiperplaquetosis, ERS 75, PCR neg. Infectológico en MF negativo. ANCA neg. ASCA Ig G+

Julio 2016



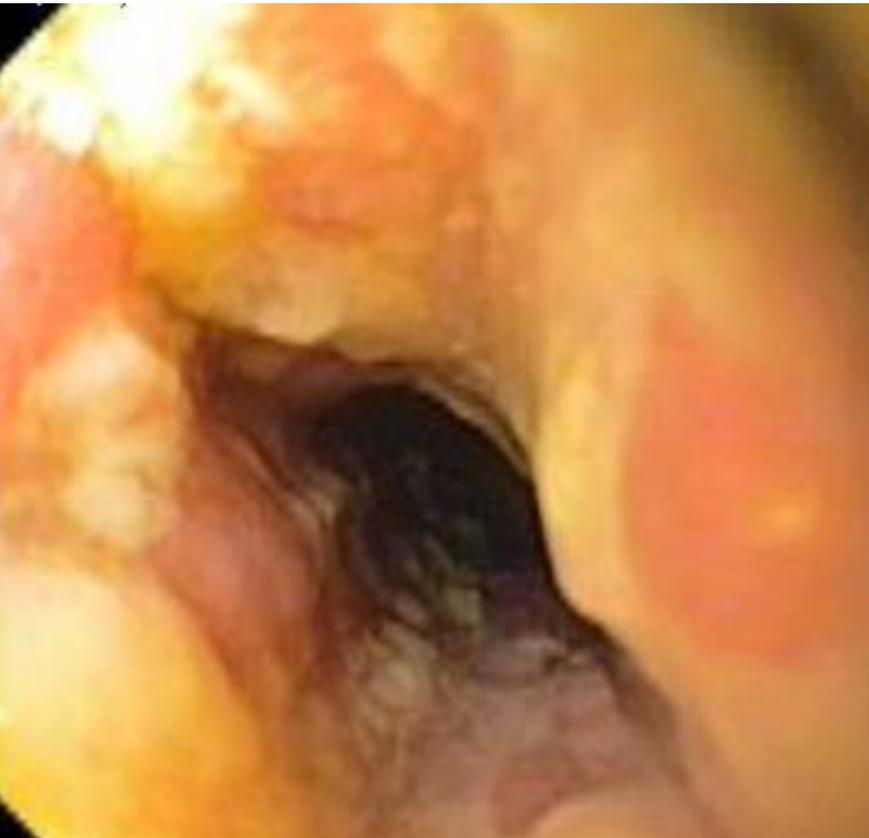
- **ANATOMIA PATOLOGICA:** Duodenitis leve focal. Ileon normal. Colitis crónica con moderada actividad sugestiva de EC.
- **Inmunología:** DHR y NKT normales. En estudio vía de IL10



- **Inicia mesalazina /6 MP (TPMT Wild type) con mejoría inicial**

Febrero  
2017

- Aumento del número de deposiciones, con sangre, descenso de peso.
- Hb 11,2, Alb 3,2, plaquetas 792000, PCR 10.



- **VEDA normal, VCC úlceras profundas cubiertas de fibrina, colon rígido y de menor calibre (hasta sigma). IHQ CMV neg.**
- **Alimentación enteral exclusiva. Infliximab 1era dosis.**
- **Aumento de las pérdidas, descenso de peso**



- **Internación. Metilprednisolona EV 10 días pasa luego a VO. Completa inducción con con buena rta clínica , PCR neg, aumento alb (3,6)**

## ***Enfermedades monogénicas***

### **Tratamientos específicos**

- Biológicos no convencionales:
  - abatacept en déficit de LRBA y CTLA4
  - tocilizumab en mutaciones de STAT3 GOF
  - inhibidores de IL 1 (anakinra) en EGC
  - sirolimus en IPEX e IPEX-like (aumenta número y función de Treg)

### **Tratamientos convencionales:**

mayores riesgos de infección (anti TNF en EGC)

### **Transplante de células madre**

en WAS, XIAP, IL 10, IPEX

de O. M, ♂, 4 años

Diarrea con sangre desde los **45 d.d.v.**: APLV?

Evolución

**6 meses**: Diarrea con sangre/desnutrición

- hb 5,8 g/dl, alb 2 g/l, ERS 45, PCR 237

- HIV (-), cultivos en MF (-)

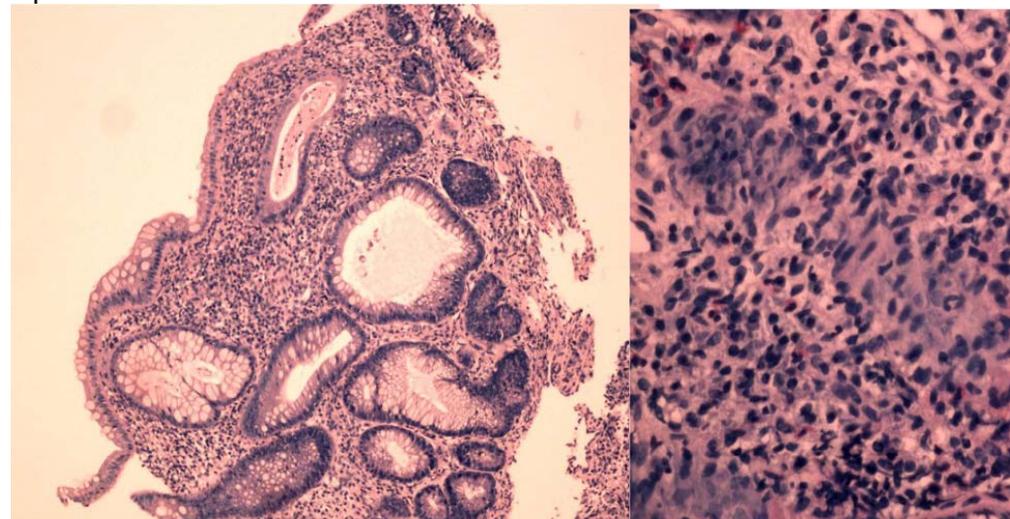
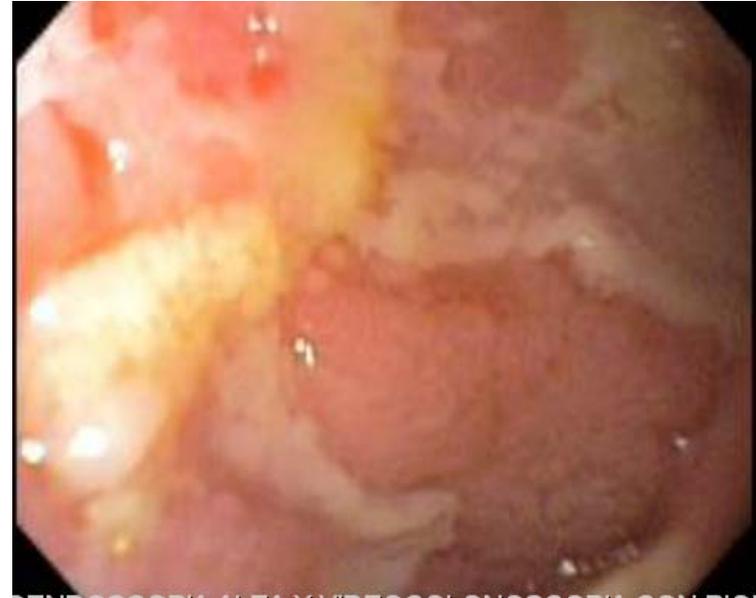
DA normal

CC (hasta colon descendente) colitis severa

: colitis crónica con severa actividad, presencia de granulomas. IHQ para CMV (-)

DA (ERS) normales

**EC A1a- L2-B1**



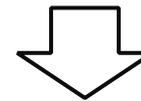
*Dra. M.T. G. de Dávila*

## TRATAMIENTO

- Metilprednisolona EV /Meprednisona VO
- Corticodependiente.
- Inicia 6 mercaptopurina sin cambios clínicos.

## EVALUACION INMUNOLOGICA

- DHR normal (descarta EGC)
- Inversión CD4/CD8, linfocitos T activados, linfopenia NKT, expresión disminuida de proteína XIAP en linfocitos (por citometría de flujo)



Mutación en gen BIRC4 (XIAP)  
**Síndrome linfoproliferativo ligado  
al sexo (XLP) tipo 2**

*Persistencia de actividad severa  
(clínica/laboratorio/endoscopía)*



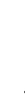
***Biológicos???***



*Infliximab: 0, 15... rash generalizado, dificultad respiratoria!!*



***Adalimumab???*** ***dosis??*** ***(peso 10 kg)***



*Adalimumab: 20 mg /10 mg/6 mg (0,6 mg/kg)*

**Inicia evaluación para TMO**

Marzo de  
2015

**Sepsis por Klebsiella**  
Insuficiencia respiratoria  
progresiva  
ARM prolongada  
(pronado)  
UCI 45 días  
Inicia NPT  
Suspende ADA /6 MP

Junio de  
2015

**Recaída severa/abceso  
perianal/ fístula**

- ATB, corticoides EV
- Reintroducir 6 MP??
- VEDA normal
- VCC recto ulceras profundas, sigma estenosis

**EC A1a- L2-B2 p**

Diciembre  
2015

**6 meses de internación**

- Sin cambios
- Anemia, hipoalbuminemia, trastornos hidroelectrolíticos
- Múltiples infecciones asociadas a cateter

**TMO: sin donante  
Se propone conducta  
quirúrgica**

2016

***Ileostomía terminal***  
***Inicia seguimiento***  
***Equipo de***  
***Rehabilitación***  
***Intestinal Hospital***  
***Italiano***

2017

- ***Logra suspender NP***
- ***Recibe dosis bajas de corticoides***
- ***Buen progreso de P y T***
- ***Alimentación enteral + VO***
- ***Hb 10,7, alb 3,51***

***Aparece donante (cordón)***  
***A LA ESPERA DE TM***

## EII temprana: *Cual es la situación actual?*

- La EII pediátrica tiene una prevalencia creciente
- La EII muy temprana sigue siendo relativamente poco frecuente, 6 a 15% de la EII pediátrica (y en menores de 1 año, muy rara)
- Pero...su prevalencia aumentó un 50% en los últimos 10 años.

*Qué ocurre en nuestro medio?*

Ventana



Planilla Diaria de Atención

Fecha: 23/03/2017  
 Servicio: 4933 COLITIS  
 Profesional:   
 Especialidad: 3101 GASTROENTEROLOGIA  
 \* Recuerde ingresar la especialidad. Se utilizará para mejorar estadísticas.

Opciones visuales

- Todos
- En espera
- Atendidos
- No recepcionados
- Nombre
- Hora Turno
- Hora Llegada
- H.C.

Actualizar pacientes    Crear Bono

Hora Turno	Consulta	H.C. H.C. Electrónica	Paciente	Profesional	Hra. Lleg.	Hra. Ate.	OS	Problema actual
08:00	CITACION MEDICO HOSPITAL	A299962	M.A., 7a	MEDICO DE SALA	10:23	10:59	R ⚠	EIIC
08:20	CITACION MEDICO HOSPITAL	A646242	Z.C.T., 18 meses	MEDICO DE SALA	07:52	09:52	R ⚠	CONTROL
10:20	CITACION MEDICO HOSPITAL	A629116	M.S., 12 a	MEDICO DE SALA	09:53	10:47	R ⚠ X	.
07:32	CONSULTA ESPONTANEA CLINIC	A29267	A. A., 3 a	MEDICO DE SALA	07:32	08:28	R ⚠ X	QUISTE DE OVARIO
07:35	CONSULTA ESPONTANEA CLINIC	A605865	P.S.J.D., 11 a	MEDICO DE SALA	07:35	09:18	R ⚠ X	SOSPECHA DE EII
07:36	CONSULTA ESPONTANEA CLINIC	A626581	M.R. I., 3 a.	MEDICO DE SALA	07:36	08:55	R ⚠ X	.
07:39	CONSULTA ESPONTANEA CLINIC	A558963	R.J.N., 3 a	MEDICO DE SALA	07:40	08:49	R ⚠	ENF. CROHN COLONICA
09:11	CONSULTA ESPONTANEA CLINIC	A669407	SI P. J.E., 9 a	MEDICO DE SALA	09:12	10:15	R ⚠ X	.
09:28	CONSULTA ESPONTANEA CLINIC	A478563	C. S. 12 a	MEDICO DE SALA	09:29	11:45	R ⚠ X	.
11:54	CONSULTA ESPONTANEA CLINIC	A628110	C.M., 2a	MEDICO DE SALA	11:55	12:17	R ⚠ X	ENF DE CROHN

Datos y Legajos del Paciente    Movimientos HC del Paciente    Prequirúrgico ■    Total consultas: 10    Cumpleaños

Actos del Paciente    Turnos Reservados    Escaneo ■    Imágenes ■    Instructivo

Listado de evoluciones    Result. Lab.    Med Transfusional    PreAdmisión Quir.    Reumatología

Seg. H. O.    Evoluciones ■    Indicaciones Médicas    Carga ■    Listado    Carga ■    G.M.R.

**Hospital Garrahan**  
**10 pacientes con EII**  
**7/10 EII temprana**  
**5/10 EII muy temprana**

# Conclusiones I

ElI temprana (muy temprana) poligénica

- Parece tener respuesta  $\neq$  al tratamiento habitual
- Necesidad de estudios controlados / monitoreo de drogas /terapéutica personalizada

## Conclusiones II

Las guías actuales aconsejan reconocer enfermedades monogénicas e inmunodeficiencias porque pueden tener un manejo diferente.



Pero: cual es??



Necesidad de nuevas guías que cubran el espectro de los distintos subgrupos.